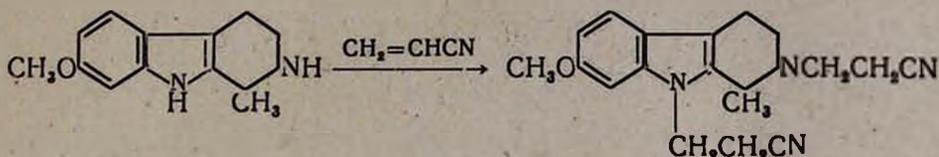


С. Г. Агбалян

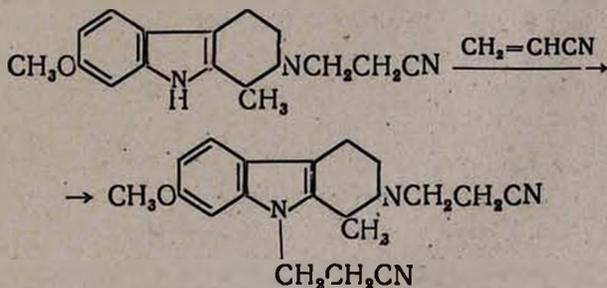
### О цианэтировании гармина и тетрагидрогармина

Ранее было проведено цианэтирование тетрагидрогармина по азоту пиперидинового ядра, а также гармина по индольному азоту (в присутствии катализатора — „тритона В“) [1].

В настоящей работе сообщается о дидианэтировании тетрагидрогармина при взаимодействии его с избытком акрилонитрила в присутствии „тритона В“, необходимого для цианэтирования по индольному азоту:

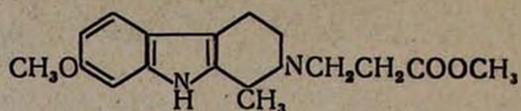
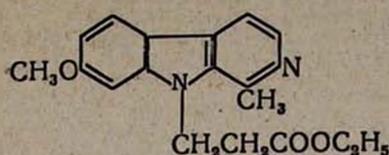


Для подтверждения того, что в данных условиях действительно имеет место дидианэтирование, было предпринято получение того же продукта из Ру-N-(β-цианэтил)-тетрагидрогармина в условиях первого опыта:

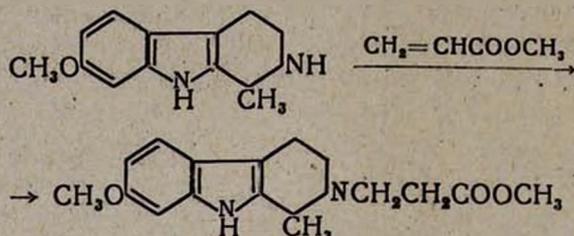


Вначале продукт дидианэтирования не удалось выделить в кристаллическом состоянии вследствие его большой гигроскопичности. Однако при длительном стоянии в вакуум-эксикаторе образовались хрупкие светло-коричневые кристаллы, анализ которых соответствовал желаемому Ру-N, Ind-N-ди-(β-цианэтил)-тетрагидрогармину. Сравнение точек плавления оснований, хлоргидратов и пикратов продуктов, полученных дидианэтированием тетрагидрогармина и цианэтированием Ру-N-(β-цианэтил)-тетрагидрогармина, показало, что эти вещества идентичны.

Из синтезированного ранее Ind-N-(β-цианэтил)-гармина был получен этиловый эфир при нагревании в спиртовом растворе серной кислоты:



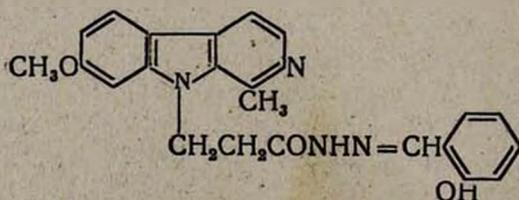
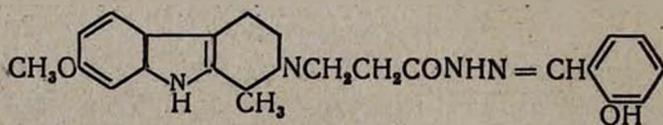
Метилловый эфир той же кислоты, а также Ру-N-(β-карбокситил)-тетрагидрогармина мы пытались получить взаимодействием тетрагидрогармина и гармина с метиловым эфиром акриловой кислоты. Наши опыты показали, что присоединение метилакрилата к тетрагидрогармину идет легко, без катализаторов, аналогично реакции с акрилонитрилом:



Напротив, гармин не входит в реакцию с метилакрилатом даже при длительном кипячении в присутствии „тритона В“. Не присоединяется метилакрилат и по индольному азоту тетрагидрогармина. В присутствии „тритона В“ из тетрагидрогармина вместо ожидаемого Ру-N, Ind-N-ди-(β-карбметоксиэтил)-тетрагидрогармина был получен Ру-N-(β-карбметоксиэтил)-тетрагидрогармин.

Полученные эфиры входят в реакции с аммиаком и гидразингидратом, что дало нам возможность получить амиды и гидразиды Ру-N-(β-карбокситил)-тетрагидрогармина и Ind-N-(β-карбокситил)-гармина.

Поскольку известно, что алкалоид гармин обладает противотуберкулезной активностью [2—3], было интересно синтезировать гидразиды и салицилиденгидразиды полученных нами аминокислот:



## Экспериментальная часть

Ind-N, Ру-N-*би*-(β-цианэтил)-тетрагидрогармин. А. В круглодонной колбе нагревали на водяной бане 2,16 г тетрагидрогармина, 4 мл акрилонитрила и 1 мл 7%-ной гидроокиси триметиленбензиламмония в течение 30 минут. Реакционную массу сливали на колотый лед. Все попытки закристаллизовать образовавшуюся тягучую блестящую массу не увенчались успехом. После высушивания на воздухе полученное вещество было перенесено в вакуум-эксикатор, где через несколько дней превратилось в хрупкие стекловидные кристаллы светло-коричневого цвета с т. пл. 55—60°. Выход 2,56 г.

Б. В круглодонной колбе нагревали 2,89 г (0,01 моля) Ру-N-(β-цианэтил)-тетрагидрогармина с 4 мл акрилонитрила и 1 мл 7%-ной гидроокиси триметиленбензиламмония. Смесь нагревали 30 минут и обрабагивали, как в первом опыте. После высушивания в эксикаторе получили 2,15 г продукта с т. пл. около 55—60°.

Найдено %: С 70,64; Н 6,87; N 17,23

$C_{19}H_{23}ON_4$ . Вычислено %: С 70,86; Н 6,88; N 17,40.

*Хлоргидрат* получили в диоксане и осадили сухим эфиром—белый порошок, темнеющий при стоянии и гигроскопичный, т. пл. 165° (с разлож.).

Найдено %: С 63,56; Н 6,45; N 15,83; Cl 10,11

$C_{19}H_{23}ON_4Cl$ . Вычислено %: С 63,80; Н 6,49; N 15,67; Cl 9,91.

*Пикрат*—порошок желтого цвета с т. пл. 200—201° (из спирта с разлож.).

Найдено %: С 52,99; Н 4,85; N 17,33

$C_{23}H_{25}O_6N_7 \cdot H_2O$ . Вычислено %: С 52,77; Н 4,79; N 17,23.

Ру-N-(β-карбметоксиэтил)-тетрагидрогармин. В круглодонной колбе нагревали на водяной бане 2,16 г тетрагидрогармина и 10 мл метилакрилата в течение 6 часов. От образовавшейся прозрачной массы в вакууме водоструйного насоса удалили избыток метилакрилата, остаток растворили в эфире и отфильтровали от осадка. Фильтрат испарили. Образовавшееся густое масло при длительном стоянии в эксикаторе закристаллизовалось; т. пл. 69—72°.

При растирании масла с водой также образуются кристаллы с т. пл. 72°. Кристаллизацию можно вызвать также осаждением метанольного раствора Ру-N-(β-карбметоксиэтил)-тетрагидрогармина сухим эфиром. Выход 2,05 г.

Найдено %: С 67,28; Н 7,52; N 8,75

$C_{17}H_{23}N_2O_3$ . Вычислено %: С 67,60; Н 7,34; N 9,27.

*Хлоргидрат*—желтые кристаллы с т. пл. 186°.

Найдено %: Cl 10,81

$C_{17}H_{23}N_2O_3Cl$ . Вычислено %: Cl 10,47.

*Пикрат*—красные кристаллы с т. пл. 151° (из спирта).

Найдено %: С 52,53; Н 4,58; N 13,59  
 $C_{22}H_{25}O_7N_2$ . Вычислено %: С 52,02; Н 4,75; N 13,19.

*Амид* кипятили три дня, постепенно добавляя свежие порции гидроксида аммония, Ру-N-(β-карбметоксиэтил)-тетрагидрогармин, полученный в виде масла из 2,16 г тетрагидрогармина, и 100 мл аммиака; образовались светло-коричневые кристаллы, которые после сушки были промыты спиртом. Т. пл. 178° (с разлож.). Выход 1,1 г.

Найдено %: С 67,28; Н 7,52; N 14,17  
 $C_{16}H_{21}O_3N_3$ . Вычислено %: С 66,95; Н 7,39; N 14,63.

*Гидразид*. Ру-N-(β-карбметоксиэтил)-тетрагидрогармин в виде масла, полученного из 2,16 г тетрагидрогармина и метилакрилата, нагревали с 2 мл гидразингидрата и 10 мл абсолютного этилового спирта. После 10-часового нагревания и отгонки спирта в вакууме водоструйного насоса в колбе осталось масло, растворяющееся в горячей воде, а при охлаждении кристаллизующееся в белые кристаллы с т. пл. 125°. После перекристаллизации из смеси спирт—вода (1:2) получили 1,55 г вещества с т. пл. 126°.

Найдено %: С 60,24; Н 7,53; N 17,02  
 $C_{16}H_{22}N_4O_2$ . Вычислено %: С 60,05; Н 7,57; N 17,50.

*Хлоргидрат*—белые кристаллы с т. пл. 103—104°.

Найдено %: N 15,33; Cl 18,84  
 $C_{16}H_{24}N_4O_2Cl_2$ . Вычислено %: N 15,00; Cl 18,94.

*Салицилиденгидразид*. Кипятили 1,5 г гидразида Ру-N-(β-карбоксиэтил)-тетрагидрогармина в 10 мл абсолютного метанола с избытком салицилового альдегида. При охлаждении из красной реакционной смеси осели светло-желтые чешуйчатые кристаллы с т. пл. 210°. Выход 0,9 г.

Найдено %: N 13,98  
 $C_{22}H_{26}O_3N_4$ . Вычислено %: N 13,77.

*Хлоргидрат*—кремовые кристаллы с т. пл. 199°.

Найдено %: Cl 7,67  
 $C_{22}H_{27}O_3N_4Cl$ . Вычислено %: Cl 8,09.

*Ind-N-(β-карбэтоксиэтил)-гармин*. Кипятили 2,65 г (0,01 моля) Ind-N-(β-цианэтил)-гармина, 4 мл концентрированной серной кислоты и 10 мл абсолютного этилового спирта 18 часов до полного растворения кристаллов и образования однородной массы. Холодную реакционную смесь разбавили 50 мл воды и нейтрализовали 28%-ным аммиаком. Образовавшееся светло-желтое масло при стоянии закристаллизовалось в белые кристаллы. После перекристаллизации из водного спирта получено 1,9 г вещества с т. пл. 100°.

Найдено %: С 69,00; Н 6,55; N 8,94  
 $C_{18}H_{20}O_3N_2$ . Вычислено %: С 69,29; Н 6,46; N 8,98.

*Хлоргидрат*—белые легкие кристаллы с т. пл. 149°.

Найдено %: N 8,03; Cl 10,20  
 $C_{18}H_{21}O_3N_2Cl$ . Вычислено %: N 8,05; Cl 10,08.

*Амид*. Кипятили 2 г Ind-N-(β-карбэтоксиэтил)-гармина с 25 мл 28%-ного аммиака. В последующие 2 дня прибавляли еще по 30 мл гидроокиси аммония и нагревали до полного исчезновения маслообразного (при температуре кипения) Ind-N-(β-цианэтил)-гармина. При охлаждении осели белые кристаллы; их отфильтровали, промыли водой, высушили, а затем перекристаллизовали из спирта. Выход 1,35 г, т. пл. 252°.

Найдено %: С 67,90; Н 6,05; N 11,77  
 $C_{18}H_{17}O_3N_3$ . Вычислено %: С 67,30; Н 6,23; N 11,91.

*Гидразид*. Смесь 1,49 г (0,05 моля) Ind-N-(β-карбэтоксиэтил)-гармина и 2 мл гидразингидрата в 20 мл абсолютного этилового спирта кипятили 6 часов. Образовались белые легкие кристаллы. После перекристаллизации из смеси спирта с бензолом т. пл. 195°. Выход 1,34 г.

Найдено %: С 64,06; Н 5,93; N 18,45  
 $C_{18}H_{18}O_2N_4$ . Вычислено %: С 64,48; Н 6,10; N 18,80.

*Хлоргидрат* получен из спиртового раствора гидразида и спиртового раствора хлористого водорода. При стоянии осел хлоргидрат белого цвета, прекрасно растворимый в воде, т. пл. 256°.

Найдено %: N 15,18; Cl 19,02  
 $C_{18}H_{16}O_2N_4 \cdot 2HCl$ . Вычислено %: N 15,10; Cl 19,14.

*Салицилиденгидразид*. Кипятили 1,4 г гидразида с 2 мл салицилового альдегида в 50 мл абсолютного этанола 10 часов. Образовался желтый осадок, не растворимый в спирте. Т. пл. 242°, выход 1,3 г.

Найдено %: С 64,00; Н 5,53; N 13,58  
 $C_{22}H_{22}O_3N_4$ . Вычислено %: С 63,64; Н 5,74; N 13,88.

*Хлоргидрат*—белые кристаллы с т. пл. 220°.

Найдено %: Cl 8,55  
 $C_{22}H_{23}O_3N_4Cl$ . Вычислено %: Cl 8,01.

## В ы в о д ы

1. Осуществлено дицианэтирование тетрагидрогармина взаимодействием последнего с акрилонитрилом в присутствии „тритона В“.

2. Изучена реакция взаимодействия гармина и тетрагидрогармина с метиловым эфиром акриловой кислоты.

3. С целью фармакологического изучения получены эфиры, амиды, гидразиды и салицилиденгидразиды Ind-N-( $\beta$ -карбоксиэтил)-гармина и Py-N-( $\beta$ -карбоксиэтил)-тетрагидрогармина.

Институт органической химии  
АН АрмССР

Поступило 29 IX 1961

#### Ս. Գ. Աղբալյան

### ՀԱՐՄԻՆԻ ԵՎ ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՀԱՐՄԻՆԻ ՑԻԱՆԷԹԻԼՍԱՆ ՄԱՍԻՆ

#### Ա մ փ ո փ ո լ մ

Նախկինում կատարված է հարմինի և տետրահիդրոհարմինի մոնոցիան-էթիլում: Ներկա աշխատանքում նկարագրվում է տետրահիդրոհարմինի և ակրիլանիտրիլի ավելցուկի փոխազդեցությամբ «տրիտոն B»-ի ներկայությամբ, ինչպես նաև Py-N-( $\beta$ -ցիանէթիլ)-տետրահիդրոհարմինի ցիանէթիլմամբ տետրահիդրոհարմինի դիցիանէթիլման պրոդուկտը:

Նախկինում սինթեզված Ind-N-( $\beta$ -ցիանէթիլ)-հարմինից ստացված է նրա էթիլէթերը:

Նույն թիվի և Py-N-( $\beta$ -կարբոքսիէթիլ)-տետրահիդրոհարմինի մեթիլալին էսթերները մենք փորձեցինք ստանալ մեթիլակրիլատի հետ հարմինի և տետրահիդրոհարմինի փոխազդեցությամբ: Մեր փորձերը ցույց տվեցին, որ մեթիլակրիլատը առանց կատալիզատորի շատ հեշտ միանում է տետրահիդրոհարմինին:

Հարմինը, անգամ երկար տաքացնելիս և «տրիտոն B»-ի ներկայությամբ, մեթիլակրիլատի հետ ռեակցիայի մեջ չի մտնում: Մեթիլակրիլատը չի միանում նաև տետրահիդրոհարմինի ինդոլալին ազոտին:

Ցարմակոլոգիական ուսումնասիրության նպատակով ստացված էսթերներից սինթեզված են ամիդներ, հիդրազիդներ և սալիցիլիդենհիդրոսզիդներ:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, С. Г. Агбальян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 297 (1960).
2. P. Duguenois, Actualites. pharm., 57 (1955) [С. А. 50, 12312 (1956)]; S. Lambin, J. Bernard, Compt. rend. Soc. biol. 147, 638 (1953).