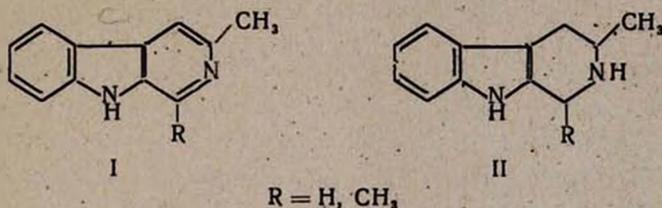


А. Г. Терзян, Ж. Г. Акопян и Г. Т. Татевосян

Производные индола

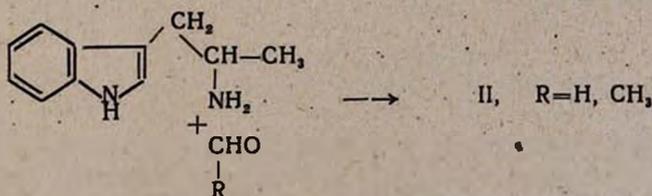
Сообщение XI. Метилированные в пиридиновом кольце β -карболины и их тетрагидропроизводные

Исследования Противы и сотрудников [1], а также и других авторов [2, 3] показали, что ганглиоблокирующая и гипотензивная активность хлоргидратов аминов жирного, циклогексанового и пиперидинового рядов возрастает с увеличением степени метилирования атома азота и смежных с ним углеродных атомов. С целью выяснения зависимости между аналогичными структурными изменениями и ганглиоблокирующими свойствами в ряду гетероциклических оснований карболинового ряда проведен синтез β -карболинов (I) и 3,4,5,6-тетрагидро- β -карболинов (II):

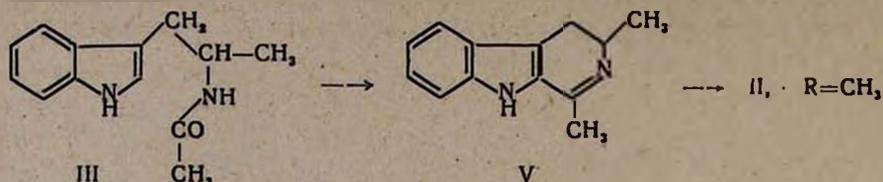


метилированных в положениях 5 и 3,5, для последующего изучения биологических свойств йодметилатов и хлоргидратов этих оснований.

Исходным веществом в синтезе соединений (I) и (II) служил α -метилтриптамин, приготовленный по способу, описанному в предыдущих сообщениях [4]. Основания (II) были получены конденсацией α -метилтриптамина с формальдегидом и, соответственно, ацетальдегидом в кислой среде по общему способу Пикте—Шпенглера:



Основание (II, R=CH₃) было получено и другим путем: N-ацетил- α -метилтриптамин (III) по реакции Бишлера—Напиральского был циклизован с помощью фосфорного ангидрида в 5-метилгармалан (IV), который затем был восстановлен натрием и спиртом:



5-Метилтетрагидрогармин (II, R=CH₃) содержит два асимметрических атома углерода (C₍₃₎ и C₍₅₎) и, следовательно, может существовать в виде двух диастереоизомерных рацематов. Однако оба способа получения этого основания дали один и тот же продукт.

Основания (I) получены дегидрированием с палладиевым катализатором соответствующих тетрагидропроизводных (II). Соединение (I, R=CH₃) получено также дегидрированием 5-метилгармалана (IV) с тем же катализатором.

Элементарные анализы синтезированных соединений выполнены в аналитической лаборатории нашего института С. Н. Тонакян и сотрудниками.

Результаты биологического изучения описанных оснований будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

5-Метил-3,4,5,6-тетрагидроноргарман (II, R=H). Смесь 3,48 г (0,02 моля) α-метилтриптамина, 3,5 мл 36%-ного формалина и 2,6 г 85%-ной муравьиной кислоты умеренно кипятилась с обратным холодильником в течение 4 часов. Охлажденный раствор нейтрализован едким натром и продукт реакции экстрагирован эфиром. Эфирный раствор высушен едким кали. После удаления большей части эфира выделилось 3 г (80,6%) метилтетрагидроноргармана в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 201—203°.

Найдено %: С 77,55; Н 7,61; N 14,71

C₁₂H₁₄N₂. Вычислено %: С 77,42; Н 7,52; N 15,05.

Хлоргидрат гигроскопичен.

Йодметилат (из эфира), т. пл. 235° (с разложением).

Найдено %: J 38,93

C₁₂H₁₄N₂·CH₃J. Вычислено %: J 38,71.

Пикрат (из спирта), т. пл. 170°.

Найдено %: N 17,22

C₁₂H₁₄N₂·C₆H₂O₇N₃. Вычислено %: N 16,87.

5-Метил-3,4,5,6-тетрагидрогарман (II, R=CH₃). Смесь 8,7 г (0,05 моля) α-метилтриптамина, 375 мл 5%-ного раствора ацетальдегида и 32 мл 2 н. серной кислоты кипятилась с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения смесь подщелочена

10%-ным раствором соды, выделившиеся кристаллы отсосаны, растворены в 50 мл 10%-ной соляной кислоты, прибавлен 1 г животного угля и раствор отфильтрован. Светло-желтый фильтрат вновь подщелочен содой, выделившееся вещество растворено в эфире, эфирный раствор высушен едким кали и после удаления большей части эфира (до 20 мл остаточного объема) получено 8,2 г (82,5%) бесцветного кристаллического вещества с т. пл. 180—182°.

Найдено %: С 78,34; Н 7,90; N 14,01

$C_{13}H_{16}N_2$. Вычислено %: С 78,00; Н 8,00; N 14,00.

Хлоргидрат (из эфира), т. пл. 251—253° (с разложением).

Найдено %: Cl 14,01

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$. Вычислено %: Cl 14,51.

Йодметилат (из эфира), т. пл. 178°.

Найдено %: J 35,38

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot CH_3J \cdot H_2O$. Вычислено %: J 35,28.

Пикрат (из спирта) оранжевого цвета, т. пл. 205—206° (с разложением).

Найдено %: N 16,52

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Вычислено %: N 16,32.

N-Ацетил-α-метилтриптамин (III). К 45 мл уксусного ангидрида при комнатной температуре прибавлено 8,7 г (0,05 моля) α-метилтриптамина (саморазогревание смеси). Коричневого цвета раствор оставлен на 24 часа в атмосфере азота, после чего добавлено 250 мл воды и смесь перемешивалась в течение получаса. После охлаждения льдом смесь нейтрализована постепенным прибавлением порошкообразной соды. Продукт экстрагирован эфиром, эфирный раствор промыт водой и высушен. После удаления эфира остаток при стоянии закристаллизовался. Получено 7,5 г (69,4%) перекристаллизованного из бензола почти бесцветного вещества с т. пл. 78°.

Найдено %: С 72,18; Н 7,23; N 12,93

$C_{13}H_{16}ON_2$. Вычислено %: С 71,94; Н 7,41; N 12,96.

5-Метилгармалан (IV). К 3,24 г (0,015 моля) N-ацетил-α-метилтриптамина в 300 мл горячего ксилола при непрерывном перемешивании небольшими порциями добавлено 36 г фосфорного ангидрида, после чего смесь кипятилась с обратным холодильником в течение 2 часов. Густой, почти затвердевший продукт отфильтрован, промыт эфиром и небольшими порциями добавлен к 750 мл 5%-ной соляной кислоты. Полученный раствор нагрет до 80° и отфильтрован. Охлажденный фильтрат сильно подщелочен и трижды экстрагирован эфиром. Эфирный экстракт высушен едким кали и большая часть эфира удалена. Из остатка выделилось 2,3 г (77,4%) кристаллического веще-

ства. После перекристаллизации из водного спирта или бензола вещество получается в виде светло-кремовых кристаллов с т. пл. 92°.

Найдено %: С 78,42; Н 6,97; N 14,49
 $C_{13}H_{14}N_2$. Вычислено %: С 78,78; Н 7,07; N 14,14.

Хлоргидрат и *йодметилат* гигроскопичны.

Пикрат (из спирта), т. пл. 218° (с разложением).

Найдено %: N 16,19
 $C_{13}H_{14}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Вычислено %: N 16,39.

5-Метил-3,4,5,6-тетрагидрогарман (II, R=CH₃). 1 г (~0,005 моля) 5-метилгармалана растворен в 150 мл безводного этилового спирта и восстановлен при кипячении 10 г натрия. Затем добавлено 100 мл воды и спирт отогнан. Продукт, выделившийся из охлажденной смеси, экстрагирован эфиром и эфирный раствор высушен едким кали. После удаления большей части эфира выделилось 0,71 г (70,2%) метилтетрагидрогармана, идентичного тому же основанию, полученному конденсацией α-метилтриптамина с ацетальдегидом. Смешанная проба пикратов обоих образцов плавилась без депрессии.

5-Метилноргарман (I, R=H). Смесь 1,86 г (0,01 моля) 5-метилтетрагидроноргармана (II, R=H), 1 г 15%-ного палладия на угле, 15 г дифенилового эфира и 5 г дифенила кипятилась в течение 1—1,5 часов. К отфильтрованному раствору прибавлено 100 мл сухого бензола и смесь обработана эфирным раствором хлористого водорода. Образовавшийся хлоргидрат отфильтрован, растворен в воде, раствор с сине-фиолетовой флуоресценцией подщелочен едким кали и экстрагирован эфиром. Эфирный раствор высушен едким кали и большая часть растворителя удалена. Из остатка выделилось 0,9 г (49,4%) вещества, которое после второй перекристаллизации из спирта (кипячение с углем) имело т. пл. 230—232°.

Найдено %: С 79,45; Н 5,74; N 15,37
 $C_{12}H_{10}N_2$. Вычислено %: С 79,12; Н 5,49; N 15,38.

Хлоргидрат (из эфира), т. пл. 305° (с разложением).

Найдено %: Cl 15,58
 $C_{12}H_{10}N_2 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 16,24.

Йодметилат (из спирта), т. пл. 262°.

Найдено %: J 39,43
 $C_{12}H_{10}N_2 \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 39,13.

Пикрат (из спирта), т. пл. 264—265°.

Найдено %: N 17,53
 $C_{12}H_{10}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Вычислено %: N 17,03.

5-Метилгарман (I, R=CH₃). а) Кипячением смеси 1,6 г (0,008 моля) 5-метилтетрагидрогармана (II, R=CH₃), 1,2 г 10%-ного палладия на угле, 15 г дифенилового эфира и 5 г дифенила описанным выше путем получен 1 г (69,7%) дважды перекристаллизованного из спирта бесцветного основания с т. пл. 174°.

Найдено %: С 80,05; Н 5,95; N 14,59
C₁₃H₁₂N₂. Вычислено %: С 79,59; Н 6,12; N 14,28.

Пикрат (из спирта), т. пл. 264° (с разложением).

Найдено %: N 16,46
C₁₃H₁₂N₂·C₆H₃O₇N₃. Вычислено %: N 16,47.

б) Дегидрирование 5-метилгармалана (IV) производилось кипячением смеси 1,98 г (0,01 моля) этого основания, 2 г 10%-ного палладия на угле, 15 г дифенилового эфира и 5 г дифенила. После обработки, описанной выше, получено 1,3 г (67,1%) бесцветного вещества с т. пл. 174—175°. Смешанная проба с основанием, полученным дегидрированием 5-метилтетрагидрогармана, плавилась при той же температуре.

В ы в о д

Описан синтез метилированных в пиридиновом кольце β-карболинов и их тетрагидропроизводных.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 20 XII 1962

Ս. Գ. Թեղլյան, Ժ. Գ. Հակոբյան և Գ. Ց. Թադևոսյան

ԻՆՊՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

Հաղորդում XI: Պիրիդինի օդակում մեթիլացված β-կարբոլինները և նրանց տեորանիդրոածանցյալները

Ա մ փ ո փ ու մ

Գրական տվյալները ցույց են տալիս, որ ամինների քլորհիդրատների հիպոթենզիկ հատկությունները ուժեղանում են ազոտի և նրա հարևան ատ-խածնային ատոմների մեթիլացմանը զուգընթաց: Կարբոլինային շարքի հետևողցիկի հիմքերի կառուցվածքի նման փոփոխության և նրանց հիպոթենզիկ ակտիվության միջև եղած կապի հալոնաբերման նպատակով սինթեզվել են պիրիդինի օդակում մեթիլացված կարբոլիններ ու նրանց տետրանիդրոածանցյալներ:

Այս սինթեզներում ելանյութ է հանդիսանում α-մեթիլուրիպտամինը, որի ստացման նոր եղանակը նկարագրվել է նախորդ հաղորդումներում:

α-Մեթիլուրիպտամինի կոնդենսումով ֆորմալդեհիդի և ացետալդեհիդի հետ ստացվել են մեթիլացված տետրանիդրո-β-կարբոլիններ: Վերջիններիս կատալիտիկ դեհիդրումով պատրաստվել են համապատասխան կարբոլիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Z. J. Vejdělek, M. Protiva, Chem. Listy 52, 2370 (1958); M. Protiva, M. Rajšner, V. Trcka, M. Vanacek, Z. J. Vejdělek, Experientia 15, 54 (1959); Z. J. Vejdělek, M. Rajšner, M. Protiva, Collection 25, 245 (1960); Z. J. Vejdělek, V. Grčka, Experientia 15, 215 (1959).
2. G. A. Stein, M. Sletzinger, H. Arnold, D. Reinhold, W. Gelnes, K. Pflister, J. Am. Chem. Soc. 78, 1514 (1958); J. H. Moyer, R. Ford, E. Dennis, C. A. Handley, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 402 (1955).
3. A. Splinks, E. H. P. Young, Nature 181, 1397 (1958); G. E. Lee, W. R. Wragg, S. J. Corne, N. D. Edge, H. W. Reading, Nature 181, 1717 (1958).
4. А. Г. Терзян, Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, Г. Т. Татевосян, Experientia 17, 493 (1961); Изв. АН АрмССР, ХН 14, 261 (1961).