ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Քիմիական գիտություններ XVII, № 2, 1964 Химические науки

А. Г. Терзян, А. А. Когодовская и Г. Т. Татевосян

Производные индола

XIII. 10-Карбметоксирутэкарпин

Алкалоиды индоло-пиридо-хиназолинового ряда—рутэкарпин и эводиамин—до сих пор не нашли фармакологического применения. Более того, до последнего времени в литературе имелись лишь единичные и неполные данные о фармакологических свойствах этих оснований.

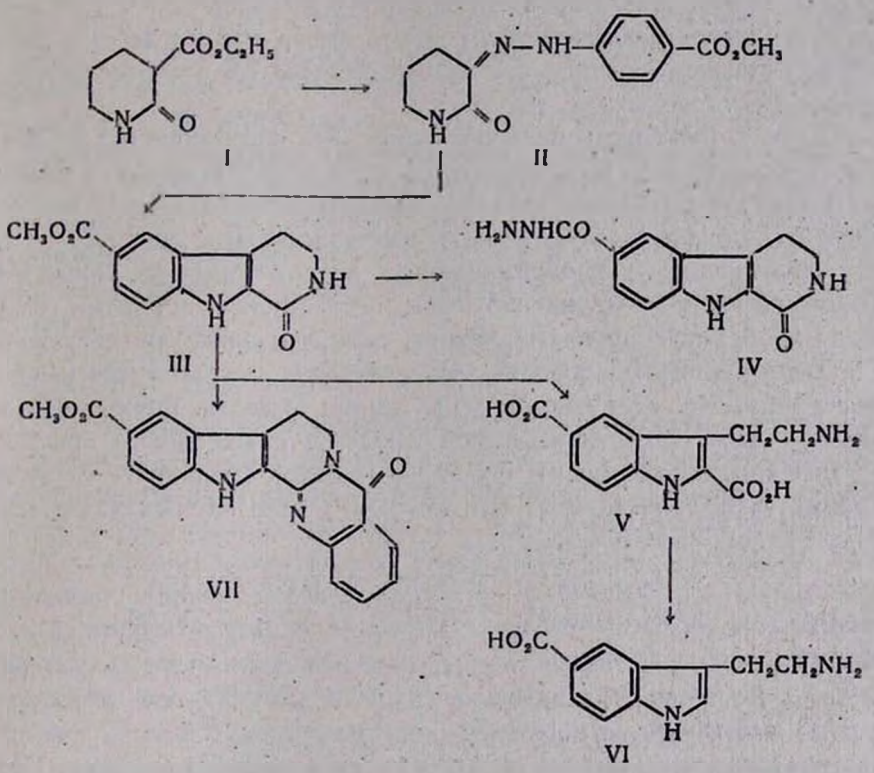
В 1960 году Пахтер и сотрудники [1] выделили из коры бразильского растения Hortia arborea Engl. (Rutaceae) несколько новых алкалоидов этого ряда, один из которых—гортиамин, являющийся солью ангидрониевого основания,—оказался носителем гипотензивной активности, проявляемой суммой алкалоидов указанного растения. В патентной литературе [2] описан большой ряд структурных аналогов гортиамина, рекомендуемых в качестве гипотензивно активных веществ. Эти новые данные привлекли внимание к алкалоидам Evodia rutaecarpa как к веществам, могущим служить основой для получения фармакологически активных, в частности гипотензивно действующих, соединений.

В одном из сообщений [3] были описаны продукты восстановления рутэкарпина и 10-метоксирутэкарпина (гортиацина) алюмогидридом лития; предварительное фармакологическое изучение показало, что соли этих оснований оказывают слабое гипотензивное действие. В настоящем сообщении описывается синтез нового аналога рутэкарпина—его 10-карбметоксипроизводного (VII).

Ключевым промежуточным веществом в синтезе основания (VII) служил 3-оксо-10-карбметокси-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболин (III), полученный по общему способу Абрамовича и Шапиро [4] конденсацией карбэтоксипиперидона (I) с хлористым *п*-карбметоксифенилдиазонием и последующей циклизацией *п*-карбметоксифенилгидразона 2,3-диоксопиперидина (II), осуществленной кипячением смеси последнего с 85%-ной муравьиной кислотой. Действием гидрата гидразина на соединение (III) получен гидразид 3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболин-10-карбоновой кислоты (IV).

Представлялось интересным использовать 3-оксо-10 карбметокси-3,4,5,6-тетрагилро-β-карболин для получения аминокислоты (VI), являющейся структурным аналогом серотонина и других замещенных в положении 5 биологически активных производных триптамина. 2,5-Дикарбокситриптамин (V) получен щелочным гидролизом соединения (III). Абрамович показал [5], что электроноакцепторные заместители (атом

хлора, нитро-группа), находящиеся в положении 5 индольного ядра, затрудняют декарбоксилирование триптамин-2-карбоновых кислот; поэтому следовало ожидать затруднений и при декарбоксилировании двухосновной аминокислоты (V). Действительно, в обычно применяемых для декарбоксилирования триптамин-2-карбоновых кислот условиях соединение (V) не подверглось изменению. Декарбоксилирование удалось осуществить продолжительным (35 часов) кипячением соединения (V) с концентрированной соляной кислотой; 5-карбокситриптамин (VI) получен с выходом в 83,3%:



Ота [6] синтезировал рутэкарпин сплавлением 3-оксотетрагидро-β-карболина с изатовым ангидридом; этот способ, использованный ранее в синтезе 10-метоксирутэкарпина [3], применен и для получения 10-карбметоксирутэкарпина; основание (VII) получено с выходом в 33% сплавлением 3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболина с избытком изатового ангидрида.

10-Карбметоксирутэкарпин, подобно рутэкарпину, является очень слабым основанием; хлоргидрат, получаемый действием хлористого водорода в безводном бензоле, при обработке водой полностью гидролизуется с образованием исходного основания.

Элементарные анализы описанных соединений выполнены Тонаканян и Мегроян.

Экспериментальная часть

п-Карбметоксифенилгидразон 2,3-диоксопиперидина (II). К раствору 6 *г* едкого кали в 200 *мл* воды прибавлено 17,1 *г* (0,1 моля) 3-карбэтоксипиперидона-2 (I) [7], и смесь оставлена на 20 часов при 25—30°. На следующий день прозрачный раствор калиевой соли 3-карбоксипиперидона-2 отфильтрован от мути в литровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и термометром.

В отдельной колбе приготовлен раствор хлористого *п*-карбметоксифенилдиазония диазотированием при 0° раствора 15,6 *г* (0,1 моля) метилового эфира *п*-аминобензойной кислоты в 100 *мл* воды и 24 *мл* концентрированной соляной кислоты раствором 7,8 *г* азотистокислого натрия в 25 *мл* воды.

Колба с раствором калиевой соли 3-карбоксипиперидона-2 охлаждена смесью льда и соли до —3°, и при перемешивании в течение 25—30 минут небольшими порциями прибавлен холодный раствор диазониевой соли; температура смеси поддерживалась при —2, —1°. К концу прибавления стал образовываться осадок гидразона. После прибавления раствора диазониевой соли несколькими порциями прилит раствор 25 *г* уксуснокислого натрия в 40 *мл* воды до достижения pH 5, перемешивание продолжалось еще 3 часа, а затем смесь оставлена на ночь. На следующий день осадок отсосан, промыт водой и спиртом. Темно-оранжевый сырой продукт, плавившийся при 207—209°, перекристаллизован из 50%-ного спирта (кипячение с углем). *п*-Карбметоксифенилгидразон (II) получен в виде желтых игл с т. пл. 217—219°. Выход 19,6 *г* (75%).

	Найдено %:	C 59,85;	H 6,08;	N 15,89
$C_{13}H_{15}O_3N_3$.	Вычислено %:	C 59,75;	H 5,78;	N 16,08.

3-Оксо-10-карбметокси-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболин (III). Смесь 9 *г* (0,034 моля) гидразона (II) и 35 *мл* 85%-ной муравьиной кислоты кипятилась с обратным холодильником 2,5 часа; примерно через полчаса после начала кипячения стал выпадать осадок. После охлаждения смеси осадок отсосан, промыт спиртом и высушен. Кремового цвета сырой продукт перекристаллизован из ледяной уксусной кислоты (200 *мл*). Получено 5,2 *г* бесцветных кристаллов, плавящихся с разложением при 316—319°. Из маточника, сконцентрированного до половинного объема, получено еще 0,6 *г* вещества, имеющего светло-розовую окраску, но с той же температурой разложения. Общий выход 5,8 *г* (68,9%).

	Найдено %:	C 63,69;	H 5,07;	N 11,55
$C_{13}H_{12}O_3N_2$.	Вычислено %:	C 63,93;	H 4,95;	N 11,46.

Гидразид 3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболин-10-карбоновой кислоты (IV). Смесь 3,66 *г* (0,015 моля) 3-оксо-10-карбметокси-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболина, 200 *мл* пиридина и 30 *г* 85%-ного гидрата гидразина кипятилась с обратным холодильником в течение

25 часов. После охлаждения осадок гидразида отфильтрован и промыт спиртом. Получено 2,3 *г* гидразида. Из фильтрата после разбавления водой выделено еще 0,6 *г* промытого спиртом гидразида. Всего получено 2,9 *г* (79,2%) бесцветных листочков с т. пл. 319—320° (из пиридина). Вещество мало растворимо в обычных органических растворителях.

Найдено %: C 59,19; H 5,08; N 23,03
$C_{12}H_{12}O_2N_4$. Вычислено %: C 59,00; H 4,95; N 22,94.

Триптамин-2,5-дикарбоновая кислота (V). Смесь 2,5 *г* (0,01 моля) 3-оксо-10-карбметокси-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболина, 60 *мл* 60%-ного спирта и 10 *г* едкого кали кипятилась с обратным холодильником в течение 12 часов. К смеси прибавлено 60 *мл* воды, спирт отогнан, щелочной раствор отфильтрован, и вещество осаждено постепенным прибавлением уксусной кислоты. Осадок отфильтрован, промыт водой и высушен в эксикаторе при комнатной температуре. По данным анализа, вещество содержало молекулу воды. Для удаления последней смесь вещества с толуолом кипятилась с водоотделителем до видимого прекращения выделения влаги. Получено 2 *г* (79%) почти бесцветных кристаллов, которые чернеют в интервале 296—310°, но не плавятся до 340°.

Найдено %: C 58,05; H 4,88; N 11,28
$C_{12}H_{12}O_4N_2$. Вычислено %: C 58,23; H 4,89; N 11,32.

Триптамин-5-карбоновая кислота (VI). Раствор 2,48 *г* (0,01 моля) двухосновной аминокислоты (V) в 75 *мл* концентрированной соляной кислоты кипятился в течение 35 часов. Охлажденный раствор отфильтрован, подщелочен прибавлением едкого натра до pH 6 и выпарен на водяной бане досуха. Продукт реакции извлечен из остатка безводным спиртом, и спирт удален на водяной бане. После повторного растворения вещества в сухом спирте и осаждения эфиром из отфильтрованного раствора получено 1,7 *г* (83,3%) светло-кремовых кристаллов с т. пл. 223—225°.

Найдено %: C 64,61; H 6,04; N 13,91
$C_{11}H_{12}O_2N_2$. Вычислено %: C 64,70; H 5,88; N 13,72.

10-Карбметоксирутэкарпин (VII). Хорошо растертая смесь 2,5 *г* (0,01 моля) 3-оксо-10-карбметокси-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболина и 2,4 *г* (0,015 моля) изатового ангидрида нагревалась на металлической бане при 285° в течение 30 минут. Горячий сплав слит в ступку и после охлаждения растерт в порошок желтого цвета. Для удаления избытка изатового ангидрида вещество растерто с 5%-ным раствором соды. Нерастворившееся вещество отфильтровано, промыто водой, затем спиртом и высушено на воздухе. Получено 2,1 *г* сырого продукта, который растворен в 40 *мл* кипящего пиридина, раствор отфильтрован, и вещество осаждено из фильтрата прибавлением 150 *мл* спирта. После повторной перекристаллизации из диоксана получено 1,1 *г* (33%) светло-желтых игл с т. пл. 273—274°.

Найдено %: C 69,54; H 4,39; N 12,16
$C_{20}H_{15}O_3N_3$. Вычислено %: C 69,60; H 4,18; N 12,29.

Хлоргидрат светло-желтого цвета плавится с разложением при 247—249°.

Найдено %: Cl 9,12
$C_{20}H_{15}O_3N_3 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 9,24.

При смешении хлоргидрата с водой вещество не растворилось. После стояния в течение 2—3 часов вещество было отфильтровано и перекристаллизовано из метилового спирта; оно не содержало хлора и плавилось при 269—270°.

Вывод

Описан синтез 10-карбметоксирутэкарпина. Ключевым промежуточным веществом в этом синтезе был 3-оксо-10-карбметокси-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболин, щелочным гидролизом которого и последующим декарбоксилированием синтезирован 5-карбокситриптамин.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 10 VII 1963

Ա. Գ. Թերզյան, Ա. Ա. Կոգոդովսկայա և Գ. Տ. Թադևոսյան

ԻՆԴՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

XIII: 10-Կարբմեթօքսիռուտեկարպին

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ինդոլա-պիրիդա-խինազոլինային շարքի ալկալոիդների բիոլոգիապես ակտիվ ածանցյալներ ստանալու նպատակով նախորդ հաղորդումներից մեկում նկարագրվել էին ռուտեկարպինը և նրա 10-մեթօքսի ածանցյալի վերականգնման պրոդուկտները, որոնց աղերը օժտված են թուլլ հիպոթենզիվ հատկություններով։

Ներկա հաղորդման մեջ նկարագրվում է 10-կարբմեթօքսիռուտեկարպինի սինթեզը։ Այս սինթեզում հիմնական միջանկյալ նյութը 3-օքսո-10-կարբմեթօքսի-3,4,5,6-տետրահիդրո-β-կարբոլինն էր, որի հիմնային հիդրոլիզով և հետագա դեկարբօքսիլացումով ստացված է նաև 5-կարբօքսիտրիպտամինը։

ЛИТЕРАТУРА

1. *J. Y. Pachter, R. F. Raffauf, G. E. Ullyot, O. Ribeiro*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 5187 (1960).
2. Патент США 2,858,251 (1958) [C. A. **53**, 6271 (1959)]; 2,866,788 (1958) [C. A. **55**, 4548 (1961)].
3. *А. Г. Терзян, Р. Р. Сафразбекян, Л. В. Хажакян, Г. Т. Татевосян*, Изв. АН АрмССР, ХН **14**, 393 (1961).
4. *R. A. Abramovitch, D. Shapiro*, J. Chem. Soc. **1956**, 4589.
5. *R. A. Abramovitch*, J. Chem. Soc. **1956**, 4593.
6. *T. Otha*, J. Pharm. Soc. Formosa **51** [C. A. **34**, 5846 (1940)].
7. *C. F. Koelsch*, J. Am. Chem. Soc. **65**, 2459 (1943); *N. F. Albertson, J. L. Fillman*, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2818 (1949).