

А. Г. Терзян, Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, Ж. Г. Акопян и Г. Т. Татевосян

Производные индола

XIV. Аналоги гортиамина

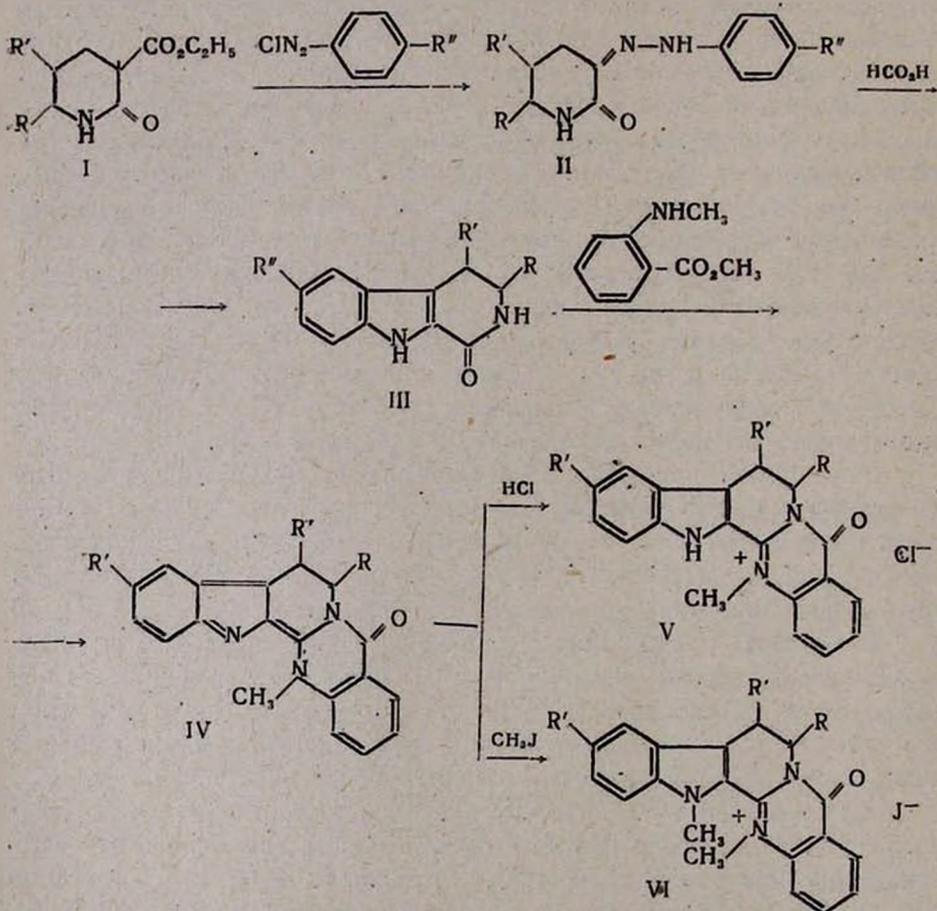
Пахтер и сотрудники [1] выделили из коры бразильского растения *Hortia arborea* Engl. (семейство рутовых) ряд новых алкалоидов фуру-хинолиновой и индоло-пиридо-хиназолиновой групп. Главный алкалоид этого растения—гортиамин оказался солью пентадигидроиндол-пиридо-хиназолинового основания строения (IV, $R=R'=H$, $R''=CH_2O$). Именно этот алкалоид, по данным Пахтера и сотрудников, является носителем гипотензивных свойств суммы алкалоидов, выделенных из коры *Hortia arborea*. Пахтер и сотрудники получили гортиамин и синтетическим путем, а несколько позже синтезировали довольно большой ряд аналогов общей формулы (IV), имеющих различные заместители в кольцах А и Е, а также при атоме азота $N_{(14)}$ [2]. Одно из синтезированных ими оснований—десметоксигортиамин (IV, $R=R'=R''=H$) годом позже было выделено Накасаго и сотрудниками [3] из листьев *Evodia gutaesagra* Hook. и названо дегидроэводиамином. Синтезированные Пахтером и сотрудниками основания, описанные в двух патентах [2], рекомендуются в качестве ангигипертензивных агентов.

Способность понижать кровяное давление обнаружена у многих ангидрониевых оснований карболинового ряда; гипотензивную активность проявляют, в частности, алкалоиды—ангидрониевые основания семпервирина [4] и серпентина [5]. Однако ни один из алкалоидов этой группы пока не нашел применения в медицине.

В одном из предыдущих сообщений [6] было показано, что продукты восстановления алкалоидов рутэкарпина и гортиамина алюмогидридом лития, являющиеся подобно гортиамину и его синтетическим аналогам основаниями индоло-пиридо-хиназолинового ряда, проявляют лишь слабое и кратковременное гипотензивное действие.

Для выяснения практической пригодности гортиамина и его аналогов в качестве ангигипертензивных веществ синтезировано восемь оснований общей формулы (IV), из которых два—сам гортиамин (IV, $R=R'=H$, $R''=CH_2O$) и дегидроэводиамин (IV, $R=R'=R''=H$), как уже отмечалось выше, были описаны Пахтером и сотрудниками. Остальные шесть оснований, в литературе не описанные, имели заместители в одном, двух или трех положениях, указанных в формуле (IV). В кольце А ($C_{(10)}$) заместителями были метоксильная, карбметоксильная и, в одном случае, ацетильная группа, а в кольце С ($C_{(5)}$ и $C_{(6)}$)—метильная группа. Аналоги гортиамина (IV) синтезировались по

общему способу получения оснований индоло-пиридо-хиназолинового ряда: конденсацией замещенных 3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро- β -карболинов (I) с метиловым эфиром *N*-метилантралиновой кислоты в присутствии хлорокиси фосфора, Соединения (III), в большинстве своем описанные ранее, получались конденсацией 3-карбэтоксипиперидона-2, а также его 5-метил- и 5,6-диметиланалогов (I) с замещенными в *p*-положении производными хлористого фенилдиазония с последующей циклизацией фенилгидразониев (II), осуществлявшейся кипячением с 85%-ной муравьиной кислотой. Заключительная стадия синтеза—конденсация соединений (III) с эфиром *N*-метилантралиновой кислоты, проводившаяся Пахтером и сотрудниками в треххлористом фосфоре,—нами проводилась в среде толуола:



Основания (IV) получались с довольно низкими выходами (в пределах 14—45%). Все они—кристаллические вещества желто-оранжевого или красного цвета, умеренно растворимые в спирте и хлороформе и плохо—в бензоле и эфире. В снятых Л. В. Хажакяном ИК-спектрах этих соединений, высушенных в вакууме при 100° над фосфорным ангидридом, отсутствует полоса поглощения индольной

иминогруппы, что подтверждает их изокарболиновое строение. Основания (IV) дают устойчивые соли—хлоргидраты (V) и йодметилаты (VI), образующиеся присоединением протона и метильного катиона к индольному атому азота [1].

Предварительное фармакологическое исследование хлоргидратов (V) было проведено на кровяном давлении наркотизированных кошек. Почти все соли (V) оказывают слабое кратковременное гипотензивное действие. Исключение составляет хлоргидрат дегидроэводиамин (V, $R=R'=R''=H$), который в дозе 5 мг/кг понижает кровяное давление на 20% в течение 50—60 минут. Взятый для сравнения хлоргидрат гортнамина (V, $R=R'=H$, $R''=CH_3O$) в этой же дозе понижает кровяное давление на 20% в течение трех часов.

Экспериментальная часть

Незамещенный 3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро- β -карболин (III, $R=R'==R''=H$) [7] и его 10-метокси-(III, $R=R'=H$, $R''=CH_3O$) [7], 10-карбметокси- (III, $R=R'=H$, $R''=CO_2CH_3$) [8], 5-метил- (III, $R=CH_3$, $R'==R''=H$) [9], 5-метил-10-метокс- (III, $R=CH_3$, $R'=H$, $R''=CH_3O$) [9] и 5-метил-10-ацетил- (III, $R=CH_3$, $R'=H$, $R''=CH_3CO$) [10] производные были синтезированы по имеющимся в литературе прописям.

3-п-Карбметоксифенилгидразон 2,3-диоксо-6-метилпиперидина (II, $R=CH_3$, $R'=H$, $R''=CO_2CH_3$). Смесь 18,5 г (0,1 моля) 3-карбэтокси-6-метилпиперидона-2 (I, $R=CH_3$, $R'=H$) и раствора 6 г едкого кали в 200 мл воды оставлена при комнатной температуре на сутки. На следующий день раствор калиевой соли 2-оксо-6-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты отфильтрован от мути в полулитровую трехгорлую колбу и охлажден смесью льда и соли до -2° . К этому раствору при постоянном перемешивании небольшими порциями прибавлен охлажденный раствор хлористого *п*-карбметоксифенилдиазония, приготовленный следующим образом. Раствор 15,6 г (0,1 моля) метилового эфира *п*-аминобензойной кислоты в 300 мл воды и 25 мл концентрированной соляной кислоты диазотировался при 0° раствором 7,8 г азотистокислого натрия в 25 мл воды; при прибавлении раствора диазониевой соли температура реакционной смеси поддерживалась при -2° , -0° . После прибавления всего раствора кислотность реакционной смеси была доведена до pH 5 постепенным прибавлением 45%-ного раствора уксуснокислого натрия. Перемешивание смеси продолжалось еще 4 часа, после чего она была оставлена на ночь при комнатной температуре. Осадок оранжевого цвета отфильтрован, промыт водой и высушен на воздухе. После перекристаллизации из спирта (кипячение с углем) *п*-карбметоксифенилгидразон (II, $R=CH_3$, $R'=H$, $R''=CO_2CH_3$) получен в виде светло-желтых игл с т. пл. $245-246^\circ$. Выход 39,3 г (76,5% теорети).

Найдено %: С 61,29; Н 5,58; N 14,89

$C_{14}H_{17}O_3N_3$. Вычислено %: С 61,09; Н 6,18; N 15,27.

3-п-Карбметоксифенилгидразон 2,3-диоксо-5,6-диметилпиперидина (II, $R=R'=CH_3$, $R''=CO_2CH_3$). Описанным выше путем—взаимодействием раствора калиевой соли 2-оксо-5,6-диметилпиперидин-3-карбонной кислоты, полученного омылением 20 г (0,1 моля) 3-карбэтоксифенилгидразона-2 (I, $R=R'=CH_3$) [11] раствором 6 г едкого кали и 200 мл воды, с раствором хлористого *п*-карбметоксифенилдиазония, приготовление которого описано в предыдущем опыте, получено 20,8 г (72,3%) перекристаллизованного из спирта (кипячение с углем) *п*-карбметоксифенилгидразона (II, $R=R'=CH_3$, $R''=CO_2CH_3$) в виде светло-желтых игл с т. пл. 215—216°.

Найдено %: С 62,05; Н 6,52; N 14,70

$C_{15}H_{19}O_3N_2$. Вычислено %: С 62,28; Н 6,57; N 14,53.

3-Оксо-5-метил-10-карбметокси-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболин (III, $R=CH_3$, $R'=H$, $R''=CO_2CH_3$). Смесь 13,75 г (0,05 моля) 3-*п*-карбметоксифенилгидразона (II, $R=CH_3$, $R'=H$, $R''=CO_2CH_3$) и 60 мл 85%-ной муравьиной кислоты кипятилась с обратным холодильником 3 часа, после чего раствор был слит на 250 мл воды. Выпавший осадок отфильтрован, промыт водой и высушен на воздухе. Получено 10,9 г (85,2%) кристаллов кремового цвета, которые после перекристаллизации из спирта плавилась при 259—260°.

Найдено %: С 64,82; Н 5,17; N 11,07

$C_{14}H_{14}O_3N_2$. Вычислено %: С 65,11; Н 5,42; N 10,85.

3-Оксо-5,6-диметил-10-карбметокси-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболин (III, $R=R'=CH_3$, $R''=CO_2CH_3$). Описанным выше способом—кипячением 14,5 г (0,05 моля) 3-*п*-карбметоксифенилгидразона (II, $R=R'=CH_3$, $R''=CO_2CH_3$) с 60 мл муравьиной кислоты получено 11,8 г (82,3%) соединения (III, $R=R'=CH_3$, $R''=CO_2CH_3$), плавящегося после перекристаллизации из спирта при 231—232°.

Найдено %: С 61,50; Н 6,10; N 10,57

$C_{15}H_{16}O_3N_2$. Вычислено %: С 61,75; Н 5,88; N 10,29.

Основания (IV). К 350 мл толуола прибавлялось 0,0175 моля замещенного 3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-β-карболина (III), смесь при перемешивании кипятилась для полной отгонки следов влаги. После прояснения капелек отгоняющегося толуола нисходящий холодильник заменялся обратным и кипячение перемешиваемой смеси продолжалось еще некоторое время для растворения возможно большей части исходного соединения (III) в толуоле. Затем нагревание прекращалось и к смеси прибавлялось 3 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора. После перемешивания в течение 25—30 минут в одну порцию прибавлялось 4,8 мл метилового эфира *N*-метилантралиновой кислоты и возобновлялось кипячение перемешиваемой смеси, продолжавшееся 4 часа. Реакционная смесь оставлялась на ночь при комнатной температуре. Желтый осадок образовавшейся соли отфильтровывался от толуола,

промывался эфиром, перекристаллизовывался из воды и затем обрабатывался концентрированным аммиаком и хлороформом. Сильно окрашенный хлороформный раствор выпаривался при атмосферном давлении, к концентрату прибавлялся сухой бензол и выпаривание продолжалось до удаления большей части хлороформа. При охлаждении бензольного раствора выделялось кристаллическое основание (IV), которое отфильтровывалось, промывалось бензолом и сушилось в вакууме при 100° над фосфорным ангидридом.

Выходы и свойства оснований (IV) и их солей приведены в таблице.

Таблица

R	R'	R''	Выход в %	Т. пл. в °С	Найдено в %			Вычислено в %			Т. пл. в °С	
					С	Н	N	С	Н	N	хлор- гидрата	йодме- тилата:
H	H	H*	—									
H	H	CH ₃ O*	—									
H	H	CO ₂ CH ₃	27,8	299—300	69,91	4,51	11,41	70,19	4,73	11,69	247—9	240**
CH ₃	H	H	45	150—2	75,76	5,10	13,38	76,19	5,39	13,33	170—3**	164—7**
CH ₃	H	CH ₃ O	27	164—5	72,65	6,00	12,21	72,72	5,50	12,17	165—6**	167—8
CH ₃	H	CH ₃ CO	14	186—7	74,25	5,54	11,58	73,95	5,33	11,76	163—6	
CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	31,8	178—80	70,63	5,13	11,41	70,77	5,09	11,26	187	183
CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	31	171	71,01	5,61	10,84	71,31	5,45	10,85	306**	171**

* Эти основания описаны в литературе.

** Вещество плавится с разложением.

В ы в о д ы

1. Описан синтез восьми пентациклических ангидрониевых оснований индоло-пиридо-хиназолинового ряда общей формулы (IV), из которых два представляют собой описанные и синтезированные ранее алкалоиды гортиамин и дегидроэводиамин, а остальные шесть—их структурные аналоги.

2. Предварительное фармакологическое исследование показало, что хлоргидраты оснований (IV) в опытах на наркотизированных кошках проявляют слабую гипотензивную активность кратковременного действия. Наиболее активными оказались хлоргидраты оснований природного происхождения—гортиамина и дегидроэводиамина.

Ս. Գ. Թերչյան, Ռ. Ռ. Սափրազբեկյան, Ռ. Ս. Սուկասյան,
Ժ. Գ. Հակոբյան և Գ. Ց. Թազևոսյան

ԻՆԴՈՒԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

XIV. Հորտիամիցի սնալոզները

Ա մ փ ո փ ու մ

Բրազիլյան *Hortia arborea* բույսից Գաիտերը և աշխատակիցները անջատել են հորտիամիցի արկալոիդը, որը այդ հեղինակների տվյալներով, օժտված է հիպոթենզիվ հատկություններով: Ալնուհետև նույն հեղինակները նկարագրել են հորտիամիցի մի շարք կառուցային անալոզներ, որոնք նույնպես բնութագրվել են որպես հակահիպերտենզիվ ազնետներ:

Ներկա հոդվածում նկարագրվում է ինդոլ-պիրիդոխինազոլինային կառույց ունեցող ութը պենտացիկլիկ անհիդրոնիում հիմքերի սինթեզը. արդ հիմքերից հրկուսը հորտիամիցի և դեհիդրոէվոդիամիցի արկալոիդներն են, իսկ մնացած վեցը՝ նրանց նոր անալոզները:

Նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ սինթեզված հիմքերի քլորհիդրատները ցուցաբերում են թույլ և կարճատև հիպոտենզիվ ազդեցություն: Հետաքրքիր է նշել, որ համեմատաբար ուժեղ է բնական հիմքերի՝ հորտիամիցի և դեհիդրոէվոդիամիցի քլորհիդրատների ազդեցությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. I. J. Pachter, R. F. Raffauf, G. E. Ulliyot, O. Ribeiro, J. Am. Chem. Soc. **82**, 5187 (1960).
2. Патенты США 2.858.251 (1958) [С. А. **53**, 6271 (1959)]; 2.866.788 (1958) [С. А. **55**, 4584 (1961)].
3. T. Nakasato, S. Asada (Nomura), K. Marui, J. Pharm. Soc. Japan **82**, 619 (1962).
4. B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. **75**, 3361 (1953).
5. Raymond-Hamet, C. r. soc. biol. **134**, 94 (1940) [С. А. **38**, 564 (1942)]; N. N. Chopra, B. C. Bose, J. C. Gupta, I. C. Chopra, Indian. J. Med. Research **30**, 319 (1942) [С. А. **37**, 2819 (1943)]; R. V. Ford, R. E. Borreson, G. R. Lindley, J. H. Meyer, J. Pharmacol. Exptl. Therap. **120**, 247 (1957) [С. А. **51**, 18295 (1957)].
6. Ա. Գ. Թերչյան, Ք. Ք. Տափրազբեկյան, Լ. Վ. Հաջակյան, Գ. Թ. Թաթևոսյան, Изв. АН АрмССР, ХН **14**, 393 (1961).
7. R. A. Abramovitch, D. Shapiro, J. Chem. Soc. **1958**, 4589.
8. Ա. Գ. Թերչյան, Ա. Ա. Когодовская, Գ. Թ. Թաթևոսյան, Изв. АН АрмССР, ХН **17**, 230 (1964).
9. Ա. Գ. Թերչյան, Ք. Ք. Տափրազբեկյան, Ք. Ց. Сукасян, Գ. Թ. Թաթևոսյան, Expertentia **17**, 493 (1961).
10. Ա. Գ. Թերչյան, Գ. Թ. Թաթևոսյան, Изв. АН АрмССР, ХН **15**, 563 (1962).
11. А. В. Мхитарян, А. А. Когодовская, А. Г. Терчян, Г. Т. Татевосян, Изв. АН АрмССР, ХН **15**, 379 (1962).