

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИГИДРОГАМБИРТАНИНА И РОДСТВЕННЫХ ЕМУ СОЕДИНЕНИЙ

Э. А. МАРКАРЯН, Л. П. СОЛОМИНА, Т. О. АСАТРЯН и А. С. ЦАТИЦЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 12 III 1975

Синтезированы дигидрогамбиртанин V, метильное производное Vб и бензиндолонидолизин V1.

Исследованы симпато- и адренолитические свойства и влияние на коронарный кровоток.

Табл. 5, библиографических ссылок 11.

Пентациклические индольные алкалоиды типа резерпина и его многочисленные производные и аналоги хорошо изучены как химически, так и с точки зрения биологической активности. К алкалоидам этого ряда за последние годы прибавились гамбиртанин и дигидрогамбиртанин—пентациклические индольные алкалоиды с ароматическим кольцом E.

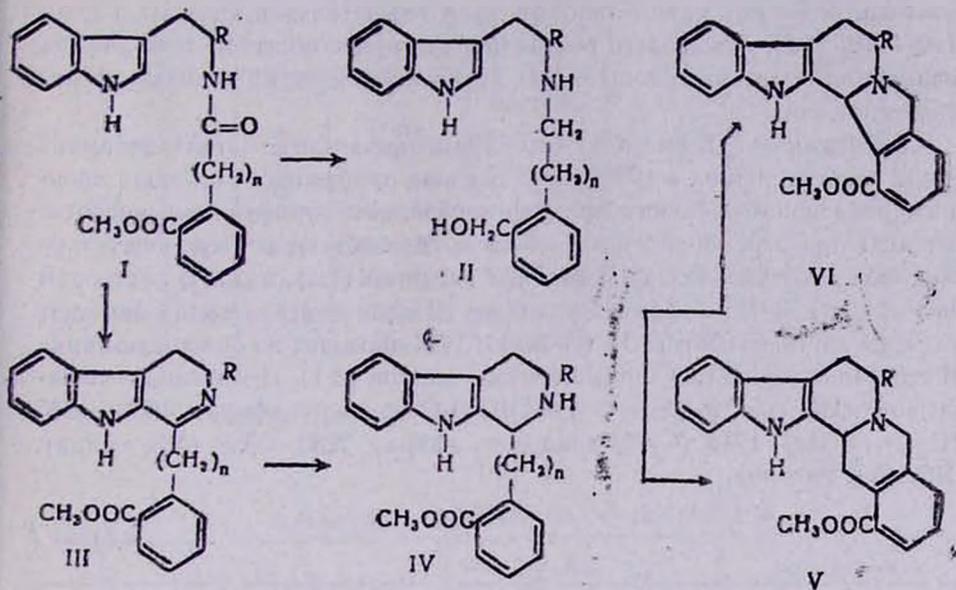
Помимо работы по установлению строения этих веществ имеются сообщения о синтезе дигидрогамбиртанина на основе соответствующих индолилэтилэпихинолинов [1,2]. Относительно биологических свойств упоминается симпатолитическая активность [3].

Нами разработан новый путь синтеза дигидрогамбиртанина и родственных ему соединений, позволяющий изучить биологические свойства V а, б, VI и их более простых структурных аналогов.

Конденсацией триптамина и α -метилтриптамина с хлорангидами монометиловых эфиров фталевой и гомоталевой кислот получены соответствующие амиды I (а-г) (табл. 1). Попытка синтеза I (а,б) через соответствующий диазокетон приводила к трудноочищаемым смесям.

Восстановлением АГЛ обеих функциональных групп—амидной и сложноэфирной I переведены в соответствующие аминспирты II, охарактеризованные в виде гидрохлоридов (табл. 2). Циклизацией тех же амидов I получены дигидрокарболины III (табл. 3), которые восстановлением боргидридом натрия [4] или каталитически в автоклаве [5] переведены в тетрагидропроизводные IV (табл. 4). При первом методе восстановления в реакцию брались непосредственно фосфорнокислые соли, что позволяет при необходимости без выделения оснований III перейти к IV. Конденсацией формалина с 1-(о-карбметоксибензил)-1,2,3,4-тетрагидрокарболином синтезирован рацемический дигидрогамбиртанин (Va), т. пл.

174—175°, ИК и ЯМР спектры которого находятся в полном соответствии с [1—3]. Аналогично получены остальные Vб и VI.



а) $n=1$, $R=H$; б) $n=1$, $R=CH_3$; в) $n=0$, $R=H$; г) $n=0$, $R=CH_3$.

Изучено симпато- и адренолитическое действие и влияние на венечные сосуды сердца гидрохлоридов II—VI.

Установлено, что лишь два препарата IIв и IIг обладают кратковременным симпато- и адренолитическим действием [5—7].

Дигидрогамбиртин и его аналоги (Vб, VIг) не обладают коронарорасширяющим действием. Два производных тетрагидрокарболина IVв и IVг в дозах 1—3 мг/кг приводят к небольшому увеличению объемной скорости коронарного кровотока. Вещества IIа-г в дозе 0,1-1 мг/кг веса животного увеличивают объемную скорость коронарного кровотока в среднем на 80—85% в течение двух и более часов. Однако их действие двухфазное: в первые 20—30 мин. с момента введения наблюдается выраженное уменьшение оттока от коронарного синуса и лишь потом длительное его увеличение.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле и хлороформе на спектрофотометре UR—20.

Хлорангидрид монометилового эфира фталевой кислоты получают по [8]. Реакцией последнего с диазометаном получают diaзокетон [9].

Хлорангидрид монометилового эфира гомофталевой кислоты. 0,1 моля diaзокетона в 40 мл теплого дioxсана прибавляют при 75° к суспензии 3,5 г окиси серебра в 100 мл воды, 2 г карбоната натрия и 1,1 г тиосульфата натрия. Смесь нагревают 2 часа при 75°, охлаждают, осадок

отфильтровывают, фильтрат подкисляют азотной кислотой и экстрагируют эфиром, сушат, эфир отгоняют, остаток перекристаллизовывают из бензола, получают монометилловый эфир гомофталевой кислоты с т. пл. 146—148° [10]. Добавляют тионилхлорид при комнатной температуре, избыток его отгоняют, остаток без дальнейшей очистки используют для получения амидов.

Триптамы I. К смеси 0,1 моля триптамина или α -метилтриптамина и 0,12 моля пиридина в 100 мл абс. бензола прибавляют 0,1 моля хлорангидрида монометилового эфира фталевого или гомофталевого кислоты. Кипятят при перемешивании 3—4 часа, охлаждают и последовательно обрабатывают разбавленной соляной кислотой (1:1), водой и раствором бикарбоната натрия. Бензол удаляют, остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон—эфир (1:1) (табл. 1). ТСХ проводят на окиси алюминия II степени активности. Система бензол—ацетон (3:1). Проявление—парами йода, ИК спектры, см^{-1} : 1143 (C-O-C-сложного эфира), 1630—1635 (C=O амида), 1715 (C=O арилового эфира), 3280—3320 (NH амида), 3400 (NH пидола).

Таблица 1

n	R	Выход, %	Т. пл., °C	А м и д ы I						P ₂
				Найдено, %			Вычислено, %			
				C	H	N	C	H	N	
1	H	57,3	масло	71,20	5,70	8,00	71,40	5,90	8,20	0,69
1	CH ₃	60,1	масло	71,83	6,36	7,50	71,98	6,32	7,90	0,77
0	H	52,2	157—158	71,07	5,30	8,47	70,70	5,60	8,65	0,75
0	CH ₃	70,1	масло	70,97	6,29	8,71	71,40	5,92	8,32	0,74

N-[2-(3-Индолил)-1-R-этил]-N-(o-гидроксиметилфенилалкил)амины II получают по [11]. Выделяют в виде гидрохлоридов. Перекристаллизовывают из смеси спирт—эфир (1:3) (табл. 2). ИК спектры, см^{-1} : 3200—3400 (широкая полоса поглощения NH индола, NH амина, OH спирта). Отсутствуют карбонильные полосы, ТСХ проводят на пластинке «Silufol» в системе бутанол—уксусная кислота—вода (4:5:1). Проявление—УФ лучамн.

1-[2-Карбметоксифенил(или бензил)]-3-R-3,4-дигидро- β -карболины III. Кипятят 2 часа 0,15 моля амида I в 100 мл абс. толуола в присутствии 40 г хлороксида фосфора. Растворитель отгоняют, остаток разлагают водой и раствором бикарбоната натрия. Экстрагируют бензолом, бензолные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, основание кристаллизуют из эфира. Перекристаллизовывают из смеси спирт—эфир (2:1). ИК спектры, см^{-1} : 1130 (C-O-C-сложного эфира), 1640 (C=N), 1715 (C=O арилового эфира),

3400 (NH индола). Из эфирного раствора получают гидрохлорид, перекристаллизовывают из смеси спирт—эфир (1:1) (табл. 3).

Таблица 2

Аминоспирты II

n	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		R _f
				N	Cl	N	Cl	
0	H	35,7	191—192	9,21*	10,98	8,84	11,19	0,64
1	H	45,3	168—169	8,25	10,52	8,46	10,71	0,45
0	CH ₃	54,2	144—145	8,28	10,55	8,46	10,71	0,40
1	CH ₃	37,3	158—159	8,20	10,08	8,12	10,28	0,42

* Найдено %: C 68,59; H 6,44. Вычислено %: C 68,23; H 6,68.

Таблица 3

1-Замещенные 3-R-3,4-дигидро-β-карболины III

n	R	Выход, %	Т. пл., °C (т. пл. гидрохлорида)	Найдено, %			Вычислено, %		
				C	H	N	C	H	N
0	H	67,2	153—154 (169—170)	74,52	5,08	8,90	74,58	5,29	9,20
1	H	54,3	195—196 (203—204)	75,26	5,63	8,44	75,43	5,68	8,79
0	CH ₃	59,1	209—210 (217—218)	76,00	6,22	9,15	75,43	5,68	8,79
1	CH ₃	55,5	219—220 (196—197)	75,93	6,00	8,35	75,87	6,06	8,42

1-[Карбметоксифенил(или бензил)]-3-R-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболины IV получают по [4]. IV перекристаллизовывают из смеси спирт—эфир (2:1). ИК спектры, см⁻¹: 1143 (C-O-C-сложного эфира), 1715 (C=O арилового эфира), 3200 (NH амина), 3400 (NH индола). ТСХ проводят на пластинке «Siluful» в системе бутанол—уксусная кислота—вода (4:5:1). Проявление—УФ лучами.

Из эфирного раствора получают гидрохлориды, перекристаллизовывают из смеси спирт—эфир (1:1) (табл. 4).

Дигидрогамбиртин Va. К раствору 0,003 моля IV в 5 мл метанола добавляют 1 мл 36% раствора формалина и оставляют на 15 дней при комнатной температуре, добавляют 6 мл разбавленной соляной кислоты (1:1), смесь кипятят в течение 30 мин., растворитель удаляют, остаток—гидрохлорид dl-дигидрогамбиртина перекристаллизовывают из метилового спирта, т. пл. 239—242°. Основание Va получают нейтрализацией метанольного раствора гидрохлорида 10% раствором поташа. Спирт уда-

Таблица 4

1-Замещенные 1,2,3,4-тетрагидро-3R- β -карболины IV

n	R	Выход, %	Т. пл., °С (т. пл. гид- рохлорида)	Найдено, %			Вычислено, %			R _f
				C	H	N	C	H	N	
0	H	67,6	176—177 (192—193)	75,00	5,92	9,01	74,48	5,92	9,14	0,82
1	H	40,0	178—180 (177—179)	75,44	6,33	9,25	74,97	6,29	8,74	0,80
0	CH ₃	78,9	151—152 (128—129)	75,43	6,69	9,06	74,97	6,29	8,74	0,73
1	CH ₃	34,8	152—153 (169—170)	75,09	6,70	8,80	75,42	6,63	8,37	0,75

ляют в вакууме, остаток экстрагируют хлористым метиленом, сушат, отгоняют растворитель, основание Va перекристаллизовывают из смеси хлористый метилен-циклогексан; полученные кристаллы начинают плавиться при 146—147° и окончательно расплавляются при 178—179°. Вещество растворяют в этилацетате и хроматографируют на колонке с окисью алюминия II степени активности, получают кристаллы с т. пл. 174—175°. ИК спектры, cm^{-1} : 1143 (C-O-C сложного эфира), 1710 (C=O арилового эфира), 2690, 2735, 2860 (Больмановские полосы), 3440 (NH индола). ТСХ проводят на пластинке «Silufol» в системе бутанол—уксусная кислота—вода (4:5:1). Проявление—УФ лучами.

Аналоги дигидрогамбиртанина (V6, VI) получают аналогично (табл. V).

Таблица 5

Дигидрогамбиртанин и его аналоги

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %			R _f	Т. пл. гидро- хлорида, °С
				C	H	N	C	H	N		
Va	H	65,6	174—175	76,20	5,67	8,24	75,88	6,07	8,43	0,83	239—242
V6	CH ₃	97,1	177—178	75,82	5,95	8,15	76,27	6,40	8,08	0,82	215—216
VIa	H	71,5	178—179	75,40	6,15	8,00	75,45	5,70	8,10	0,70	172—173
VIr	CH ₃	72,3	186—187	76,11	6,49	8,50	75,88	6,07	8,43	0,81	162—163

ԴԻԶԻԴՐՈԳԱՄԲԻՐՏԱՆԻՆԻ ԵՎ ՆՐԱ ՈՐՈՇ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶԸ ՈՒ ԿՆՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Լ. Պ. ՍՈԼՈՄՊԱ, Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ Լ Ա. Ս. ՇԱՏԻՆՅԱՆ

Տրիպտամինների, ֆտալա- և հոմոֆտալաթթուների մոնոմեթիլէսթերների ըլորանհիդրոլիզների փոխազդեցությունից ստացված են ամիդներ, որոնք

վերականգնված են համապատասխան ամինոսպիրտների: Ֆոսֆորի օքսիբլորիդի ներկայությամբ ամիդների ցիկլիզացիայից ստացված են β -կարբոլինի դիհիդրոածանցյալներ, որոնք նատրիումի բորհիդրիդով վերականգնված են մինչև 1[2-կարբոմետօքսիֆենիլ(բենզիլ)տետրահիդրո- β -կարբոլիններ]: Վերջիններից ֆորմալինի ազդեցությամբ ստացված են դիհիդրոգամբիրտանին և նրա որոշ ածանցյալները:

Հետազոտված են սինթեզված միացությունների սիմպատո- և ադրենոլիտիկ հատկություններն ու նրանց ազդեցությունը կորոնար արյան հոսքի վրա:

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF DIHYDROGAMBIRTANIN AND ITS ANALOGUES

E. A. MARKARIAN, L. P. SOLOMINA, T. O. ASSATRIAN and A. S. TSATINIAN

By the condensation of triptamines with the monomethyl esters of phthalic and homophthalic acid chlorides, the corresponding amides have been obtained which have been subsequently reduced with lithium aluminium hydride to aminoalcohols. Cyclization of the amides with phosphorus oxychloride produced dihydro-derivatives of β -carboline which were then reduced with sodium borohydride into[2-carbomethoxyphenyl (or benzyl)-tetrahydro- β -carbolines]. Condensation of the latter with formalin gave dihydrogambirtanin and its derivatives.

The sympatolytic and the adrenolytic properties of the synthesized compounds as well as their influence on the coronary blood flow have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. E. Wenkert, K. Dave, C. T. Gnewuch, P. W. Sprague, J. Am. Chem. Soc., **90**, 5251 (1968).
2. J. A. Beisler, Tetrah., **26** (8), 1961 (1970).
3. Merlino, R. Mondelli, G. Nasini, M. Hesse, Tetrah., **23**, 3129 (1967).
4. M. Shamlo, M. J. Hillman, Tetrah., **27**, 1363 (1971).
5. Э. А. Маркарян, Р. П. Евстигнеева, Н. А., Преображенский, ЖОХ, **31**, 2187 (1961).
6. С. М. Авакян, Биол. ж. Армении, **21**, (6), 8 (1958).
7. Н. В. Каверина, Фармакол. и токсикол., **21**, 39 (1958).
8. М. В. Березовская, Т. Д. Мельник, Ю. С. Цизин, Хим-фарм. ж., **3**, (9), 13 (1969).
9. L. Reichel, W. Hampel, Z. Chem., **3** (1), 29 (1963); [C. A., **59**, 7470d (1963)].
10. Wegschelder, Ber., **35**, 4330 (1895); [Bellst., **9**, 858].
11. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Л. П. Соломина, Т. М. Мартиросян, ХГС, **1970**, 1670.