

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-(2'-R'-ЭТЕНИЛ)-3R-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО- -β-КАРБОЛИНОВ

Л. П. СОЛОМИНА, А. Б. САРКИСЯН, Э. М. АРЗАНУНЦ,
 И. С. САРКИСЯН, С. А. АРИСТАКЕСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 18 I 1979

Конденсацией хлорангидридов акриловой, кротоновой, коричной и 3,4-диметоксикоричной кислот с триптамином и α-метилтриптамином синтезированы N-[1'-R-2'-(3"-индолил)этил]амиды 3-R'-пропенилкарбоновых кислот III. Циклизацией амидов III по Бишлеру-Напиральскому и дальнейшим восстановлением получены 1-(2'-R'-этенил)-3-R-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболины. Исследованы их симпатолитические и гипогликемические свойства, а также их действие на ЦНС.

Табл. 2, библ. ссылок 11.

Производные β-карболина широко изучены и представляют значительный интерес с точки зрения разнообразия их фармакологических свойств [1—3]. Нами были синтезированы 1,2,3,4-тетрагидро-β-карболины, имеющие в первом положении ненасыщенный заместитель. Исходными продуктами являлись амиды III (табл. 1), полученные конденсацией триптамина или α-метилтриптамина I с хлорангидридами акриловой, кротоновой, коричной и 3,4-диметоксикоричной кислот II [4, 5]. Реакцию проводили при 0—1° в присутствии триэтиламина [6], замена которого на пиридин приводила к снижению выхода амида (частичное осмоление). При промывании маслообразного амида эфиром из эфирного раствора было выделено незначительное количество гидрохлорида, который, видимо, не полностью отмывается при обработке реакционной смеси. Гидрохлорид по структуре соответствует амидоамину IV, получающемуся в результате присоединения амина I одновременно и по двойной связи аналогично [7].

Чистота полученных амидов III проверена ТСХ. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600—1560 (C=C аромат. связь), 1640—1620 (C=C), 1675—1660 (C=O амида), 3300—3250 (NH амида), 3420—3400 (NH индола). Наличие этих групп подтверждается также химическими сдвигами в спектрах ПМР III [R=H, R'=Rh(OCH₃)₂], для протона при двойной связи рядом с карбонилем $\delta=6,2$ м. д. с константой спин-спинового взаимодействия J=

16 Гц, что соответствует *транс*-расположению протонов при C=C. ИК спектр гидрохлоридов амидоаминов IV, ν , см^{-1} : 1640—1630 (C=O амида), 2745 (NH_2 амина), 3300—3250 (NH амида), 3410—3400 (NH индола). Амиды III были подвергнуты циклизации по Бишлеру-Напиральскому в присутствии хлорокиси фосфора в токе азота и получены 3,4-дигидропроизводные β -карболина V, гидрохлориды которых восстановлением АГЛ по [8] переведены в тетрагидропроизводные VI (табл. 2) с сохранением двойной связи у заместителя в I положении карболинового кольца.

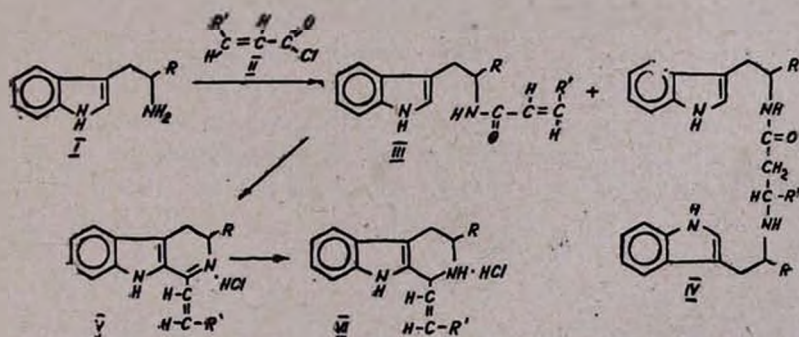
Таблица 1

Т р и п т а м и д ы III

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R _f
				C	H	N	C	H	N	
H*	H	67	76—77	72,6	6,50	13,0	72,9	6,59	13,1	0,32
H*	CH ₃	83	110—111	73,29	7,67	11,78	73,67	7,06	12,3	0,35
H	Ph	71	130	78,22	6,05	10,04	78,6	6,21	9,65	0,46
H	Ph(OCH ₃) ₂	64	146—147	72,09	6,29	7,35	71,97	6,33	7,93	0,26
CH ₃	H	60	77—78	74,07	7,16	11,82	73,67	7,06	12,3	0,34
CH ₃	CH ₃	51	112—113	75,03	7,37	11,96	74,4	7,40	11,6	0,33
CH ₃	Ph	50	146—147	79,31	7,13	8,94	78,91	6,61	9,2	0,43
CH ₃	Ph(OCH ₃) ₂	86	106—110	73,00	6,65	8,12	72,50	6,64	7,68	0,31

* см. [2]. R=H, R'=H, т. пл. 77—79°; R=H, R'=CH₃, т. пл. 116—120°.

Чистота VI проверена ТСХ. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600—1560 (ароматич. кольцо), 1660—1640 (C=C), 3400 (NH группа, широкая полоса поглощения).



R=H, CH₃; R'=H, CH₃, Ph, (CH₃O)₂Ph

Конечные продукты были подвергнуты фармакологическим испытаниям.

Соединения V, VI обладают слабым симпатолитическим и симпатомиметическим действием. Гипогликемическое действие этих препаратов

определялось посредством *о*-толуидинового реактива «Глюкоза» [9]. Препараты вводили крысам внутривбрюшинно в дозах 250 мг/кг. Они не вызывают понижения сахара в крови, а соединение VI ($R=CH_3$, $R'=CH_3$) обладает выраженной гипергликемической активностью.

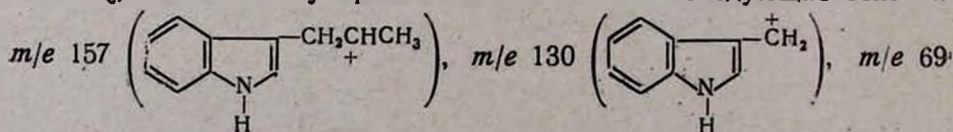
В опытах на мышах и крысах изучено действие соединений V, VI на поведение, температуру животных и их влияние на эффекты резерпина. Препараты исследованы согласно методам, принятым для оценки психофармакологических средств в эксперименте [10]. Соединения вводили подкожно по 10 и 50 мг/кг. Исследованные соединения вызывают некоторое повышение тактильной чувствительности, экзофтальм и существенно не влияют на температуру животных. Введенные мышам в дозе 10 мг/кг и крысам 20 мг/кг через 18 час. после внутривбрюшной инъекции резерпина препараты не изменяли эффектов нейролептика.

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на пластинках «Silufol» в системах бензол—ацетон (3:1) для соединений III, бутанол—уксусная кислота—вода (4:1:5) для соединений V, VI. Проявление—парами иода. ИК спектры снимали в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, ПМР спектры—в дейтерированном хлороформе на спектрометре T-60 фирмы «Varian» (в качестве стандарта использовался ТМС), масс-спектры—на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца при температурах плавления соединений и энергиях ионизирующих электронов 45 эВ. Температуры плавления определены на микросталике марки «Бюэциус».

Триптамыды III. К смеси 0,1 моля амина I и 0,11 моля триэтиламина в 100 мл хлороформа при 0° медленно прикапывали 0,1 моля хлорангидрида II в 50 мл хлороформа. Поддерживали эту температуру в течение 2 час., а затем 4—6 час. при комнатной температуре, после чего отфильтровывали от частично образовавшегося гидрохлорида исходного амина I (в среднем 20%). Фильтрат промывали последовательно 2 н раствором карбоната натрия, водой, 2 н раствором соляной кислоты, водой, высушивали над хлористым кальцием. Растворитель отгоняли, остаток—густое масло, промывали эфиром. а) Из эфирного раствора выделяли гидрохлорид аминокотида IV ($R=H$, $R'=Ph$). Выход 2%, т. пл. 138—140°. Найдено %: N 11,45; Cl 6,96. $C_{29}H_{31}N_4OCl$. Вычислено %: N 11,53; Cl 7,29. IV ($R=CH_3$, $R'=CH_3$). Выход 2,5%, т. пл. 103—105°. Найдено %: N 13,01; Cl 8,98. $C_{26}H_{32}N_4OCl$. Вычислено %: N 12,73; Cl 8,58.

б) Остаток кристаллизовали в гексане и перекристаллизовывали из смеси бензол-ацетон-гексан (2:1:1). Масс-спектр III ($R=CH_3$, $R'=CH_3$) дает молекулярный ион $M^+ = 242$ и следующие осколки



CH_3

($\text{O}=\text{CCH}=\text{CH}$), III ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{Ph}$) дает молекулярный ион $\text{M}^+=290$ и осколки $m/e=143$, $m/e=130$ подобно распаду триптамина [11]. Спектр ПМР III ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}=\text{CH}_3$), δ , м. д.: 1,7 (CH_3), 3,0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3,65 (CH_2N), 5,5 ($\text{C}=\text{CHCO}$), 5,6 ($\text{NC}=\text{O}$), 6,5—7,0 ($\text{C}=\text{CHCH}_3$), 7,1—7,6 (H аром.), 8,5 (NH индола).

Гидрохлорид 1-стирил-3,4-дигидро- β -карболина (V). К 0,1 моля амида III ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{Ph}$) в абс. бензоле прибавляли 0,24 моля хлорокиси фосфора и кипятили 2 часа в токе азота. Растворитель отгоняли, остаток разлагали водой и нейтрализовали бикарбонатом натрия, экстрагировали хлороформом, экстракт промывали водой и высушивали над хлористым кальцием. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в ТГФ и выделяли гидрохлорид, перекристаллизовывали из смеси спирт-эфир. Выход 30% (выход снижается ввиду значительного осмоления), т. пл. 190—191°, R_f 0,50. Найдено %: C 73,67; H 5,83; N 9,49; Cl 11,95. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Cl}$. Вычислено %: C 73,89; H 4,54; N 9,07; Cl 11,48. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (аром.), 1640—1620 ($\text{C}=\text{C}/\text{C}=\text{N}$), 2740—2680 (NH), 3400 (NH индола).

Остальные соединения V в виде растворов гидрохлоридов в ТГФ были восстановлены до VI.

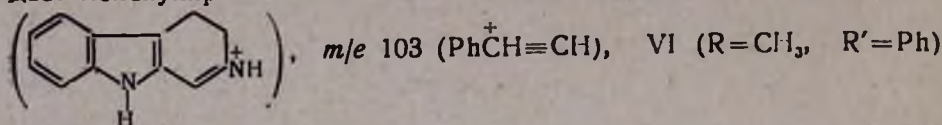
Таблица 2

1-Алкенил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины (VI)

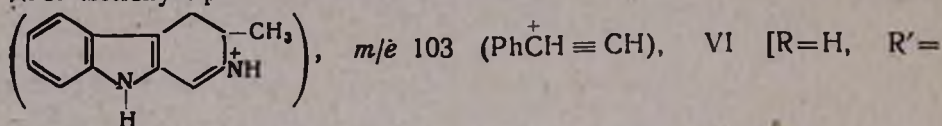
R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %		R_f
				N	Cl	N	Cl	
H	H	19	207—208	11,59	15,38	11,93	15,01	0,43
H	CH_3	20	229—230	10,72	14,16	11,22	14,25	0,37
H	Ph	21	208—210	9,33	10,89	9,01	11,40	0,45
H	$\text{Ph}(\text{OCH}_3)_2$	19	213—215	7,09	10,02	7,55	9,56	0,37
CH_3	H	21	217—218	10,64	14,18	11,22	14,25	0,40
CH_3	CH_3	23	172—173	10,98	13,65	10,66	13,4	0,39
CH_3	Ph	22	203—205	8,73	10,60	8,65	10,85	0,42
CH_3	$\text{Ph}(\text{OCH}_3)_2$	21	165—166	6,88	9,62	7,27	9,21	0,41

1-(2'-R'-Этенил)-3-R-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины VI. К 0,1 моля гидрохлорида V в ТГФ при 0° прикапывали 0,15 моля АГЛ в абс. эфире. Перемешивали при охлаждении 4—5 час., затем 6 час. при комнатной температуре. Смесь разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат высушивали над сульфатом магния, растворитель отгоняли, остаток растворяли в ТГФ, выделяя гидрохлорид. Очищали перекристаллизацией из смеси спирт-эфир (2:1) (табл. 2). Масс-спектр VI ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{Ph}$)

дает молекулярный ион $M^+ = 274$ и осколки m/e 130, m/e 143, m/e 171



дает молекулярный ион $M^+ = 288$ и осколки m/e 130, m/e 157, m/e 185



$=\text{Ph}(\text{OCH}_3)_3$] дает молекулярный ион $M^+ = 334$.

1-(2'-R'-էթենիլ)-3-R-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈ-Բ-ԿԱՐԲՈԼԻՆՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՖԱՐՄԱԿԱԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Լ. Պ. ՍՈԼՈՄԻՆԱ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Է. Մ. ԱՐԶԱՆՈՒՆՏ, Ի. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ
Ի. Ա. ԱՐԻՍՏԱԿԵՍՅԱՆ ԵՎ Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

Տրիպտամինի և α -մեթիլտրիպտամինի կոնդենսացիայով ալրիլա-, կրո-տոնա-, դարչնա- և 3,4-դիմեթօքսիդարչնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ սինթեզված են N-[1'-R-2'-(3''-ինդոլիլ)էթիլ]-3-R'-2-պրոպենիլամիդներ: Ա-միդների ցիկլիզացիայից Բիշլեր-Նապիերալսկու մեթոդով և հետագա վերա-կանգնումից ստացված են 1-(2'-R-էթենիլ)-3-R-1,2,3,4-տետրահիդրո-Բ-կար-բոլիններ:

Հետազոտված է վերջինների ազդեցությունը կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա, ինչպես նաև սիմպատոլիտիկ և հիպոգլիկեմիկ հատկու-թյունները:

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 1-(2'-R'-ETHENYL)-3-R-1,2,3,4-TETRAHYDRO- β -CARBOLINES

L. P. SOLOMINA, A. B. SARKSIAN, E. M. ARZANUNTS,
I. S. SARKSIAN, S. A. ARISTAKESSIAN and E. A. MARKARIAN

N-(1'-R- β -Indolyethyl)-3-R'-2-propenylamides have been synthesised by the condensation of tryptamine and α -methyltryptamine with acrylic, crotonic, cinnamic, and 3,4-dimethoxycinnamic acid chlorides. Cyclization of these amides by the Bischler-Napieralski method and subsequent reduction gave the title compounds. The action of the latter upon the central nervous system, as well as their sympatholytic and hypoglycemic properties have been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Фр. пат. 2. 092.124 (1972).
2. Англ. пат. 1069. 717 (1968).
3. Яп. пат. 47—30 719 (1973).
4. *G. Stempel, R. Gross, R. Mariella*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2299 (1950).
5. *K. V. Auwers, E. Risse*, Ber., **64**, 2220 (1931).
6. *B. T. Ho, M. B. Noel, W. M. MelSaac*, J. Pharm. Sci., **59**, 573 (1970).
7. *Э. А. Маркарян, Г. К. Айрапетян*, Арм. хим. ж., **30**, 739 (1977).
8. *T. Knabe, H. Hölftje*, Arch. Pharm., **303**, 404 (1970).
9. *D. Watson, M. E. K. Stevenson*, Austral. J. Exp. Biol., **41**, 211 (1963).
10. *Н. К. Барков, В. В. Закусов*, Фармакол. и токсикол., **36**, 730 (1973).
11. *Л. П. Соломина, Р. Г. Григорян, Э. А. Маркарян*, Арм. хим. ж., **31**, 345 (1978).