

УДК 541.69+547.754

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
 1-ДИФЕНИЛАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-β-
 -КАРБОЛИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Э. А. МАРКАРЯН, Л. П. СОЛОМИНА и Э. С. МАРАШЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мвджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

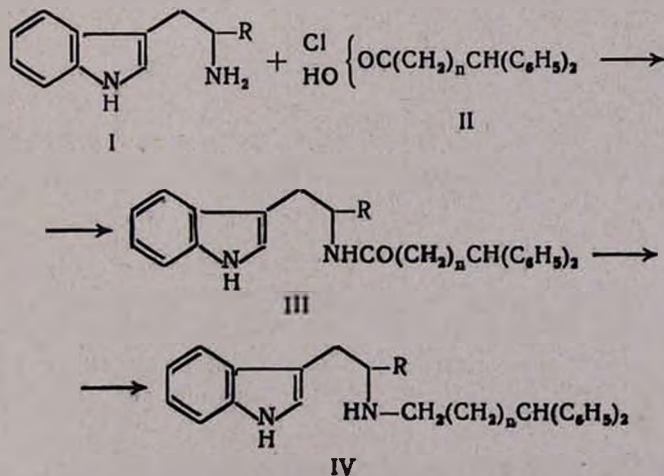
Поступило 30 VI 1971 г.

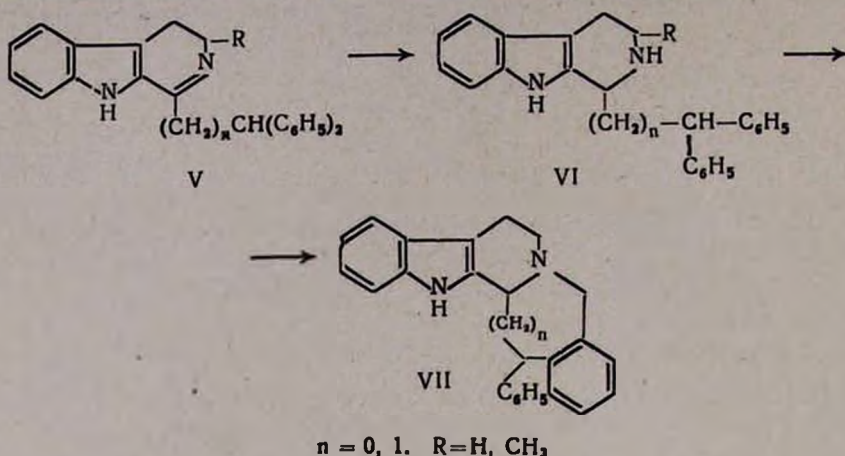
Конденсацией триптаминов (I) с хлорангидами дефинилуксусной и дифенилпропионовой кислот (II) получены соответствующие амиды (III). Восстановлением алюмогидридом лития (АГЛ) амиды III переведены во вторичные амины (IV). Циклизацией амидов III хлорокисью фосфора и последующим восстановлением АГЛ получены 1-арилалкилзамещенные тетрагидро-β-карболины (VI). Конденсацией последних с формалином получены (VII).

Изучено влияние синтезированных соединений на кровяное давление и коронарное кровообращение.

Табл. 4, библи. ссылок 4.

Производные 1-арилалкилзамещенных β-карболинов и бензиндолохинолизинов природного [1] и синтетического [2] происхождения представляют значительный интерес с точки зрения их фармакологических свойств. С целью изучения влияния структурных изменений на фармакологическое действие нами предпринят синтез некоторых производных VI и VII и их структурных аналогов IV. Синтез осуществлен по схеме:

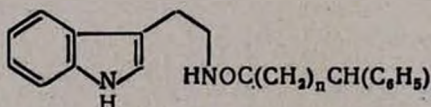




Взаимодействием эквимольных количеств I с хлорангидридами дифенилуксусной и дифенилпропионовой кислот в присутствии пиридина получены амиды III (табл. 1). Достаточно чистый продукт с хорошим выходом получается также при нагревании эквимольных количеств триптамина и кислоты при 190—200°. Проведение же реакции в кипящем толуоле приводит к образованию соли амина с соответствующей кислотой.

Восстановлением АГЛ III превращены в соответствующие вторичные амины IV (табл. 2), циклизацией же по Бишлеру-Напиральскому они превращены в дигидропроизводные V, которые после отделения от непрореагировавшего амида восстановлены АГЛ в соответствующие тетрагидро- β -карболины (VI) (табл. 3). Конденсацией VI с 36%-ным раствором формалина получены вещества с предполагаемой структурой VII (табл. 4).

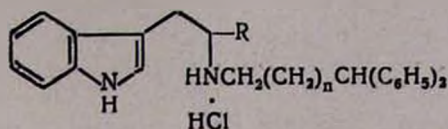
Таблица 1



| n | R | Выход, % | Т. пл., °С | Молекулярная формула | Анализ, % | | | | | |
|---|-----------------|----------|------------|--|-----------|------|------|-----------|------|------|
| | | | | | найдено | | | вычислено | | |
| | | | | | С | Н | N | С | Н | N |
| 0 | H | 98 | 146—147 | C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O | 81,50 | 6,38 | 7,76 | 81,37 | 6,26 | 7,90 |
| 1 | H | 95 | 135—136 | C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O | 81,47 | 6,80 | 7,70 | 81,49 | 6,56 | 7,60 |
| 0 | CH ₃ | 94 | 158—159 | C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O | 81,80 | 6,37 | 7,37 | 81,49 | 6,56 | 7,60 |
| 1 | CH ₃ | 65 | 119—121 | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O | 81,70 | 6,80 | 7,51 | 81,64 | 6,85 | 7,32 |

Исследовано действие гидрохлоридов на гипотензивное и коронаро-расширяющее действие.

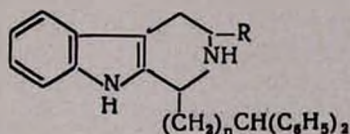
Таблица 2



| n | R | Выход, % | Т. пл., °C | Молекулярная формула | А н а л и з, % | | | |
|---|---------------|----------|------------|---|----------------|------|-----------|------|
| | | | | | найдено | | вычислено | |
| | | | | | N | Cl | N | Cl |
| 0 | H | 60 | 110—112 | $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$ | 7,02* | 9,03 | 7,43 | 9,40 |
| 1 | H | 40 | 170—172 | $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Cl}$ | 7,52 | 8,66 | 7,16 | 9,06 |
| 0 | CH_3 | 26 | 166—167 | $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Cl}$ | 7,31 | 8,95 | 7,16 | 9,06 |
| 1 | CH_3 | 64 | 151—153 | $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{Cl}$ | 6,82 | 8,43 | 6,91 | 8,75 |

* Сделан также анализ на углерод и водород: найдено %: C 76,51; H 7,00; вычислено %: C 76,47; H 6,68.

Таблица 3



| n | R | Выход, % | Т. пл., °C | Молекулярная формула | А н а л и з, % | | | |
|---|-------------------|----------|------------|---|----------------|------|-----------|------|
| | | | | | найдено | | вычислено | |
| | | | | | N | Cl | N | Cl |
| 0 | H | 70 | 231—233 | $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2$ | 8,39* | | 8,27 | |
| | То же гидрохлорид | | 243—245 | $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$ | 7,17 | 9,0 | 7,48 | 9,45 |
| 1 | H | 88 | 209—210 | $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2$ | 8,21 | | 7,94 | |
| | То же гидрохлорид | | 218—219 | $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$ | 7,01 | 8,76 | 7,20 | 9,11 |
| 0 | CH_3 | 80 | 233—235 | $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2$ | 7,52 | | 7,94 | |
| | То же гидрохлорид | | 204—205 | $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$ | 6,95 | 9,32 | 7,20 | 9,11 |
| 1 | CH_3 | 77 | 203—204 | $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2$ | 7,38 | | 7,64 | |
| | То же гидрохлорид | | 209—210 | $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Cl}$ | 6,7 | 8,6 | 6,95 | 8,9 |

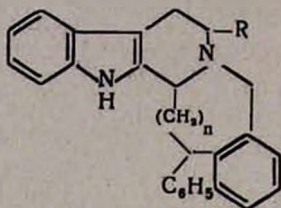
* Сделан также анализ на углерод и водород: найдено %: C 84,87; H 6,01; вычислено %: C 85,17; H 6,15.

Некоторые из них при внутривенном введении в дозах 1—3 мг на кг животного приводят к увеличению коронарного кровотока на 30—60% в течение двух и более часов.

При исследовании на системное артериальное давление было обнаружено, что большинство испытанных препаратов обладает кратковременным гипотензивным действием. Наиболее активными являются IV (n=1,

R=H,CH₃), которые при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг вызывают падение артериального давления на 25—30 мм. рт. ст. в течение 25 минут и в дозе 2 мг/кг—на 30—40 мм рт. ст. на 45 и более минут.

Таблица 4



| n | R | Выход, % | Т. пл., °С | Молекулярная формула | Анализ, % | | | |
|---|-------------------|----------|------------|---|-----------|------|-----------|------|
| | | | | | найдено | | вычислено | |
| | | | | | H | Cl | N | Cl |
| 0 | H | 68 | 234—235 | C ₂₅ H ₂₃ N ₂ | 8,15* | | 7,99 | |
| | То же гидрохлорид | | 201—202 | C ₂₅ H ₂₃ N ₂ Cl | 7,04 | 8,91 | 7,24 | 9,16 |
| 1 | H | 90 | 235—237 | C ₂₆ H ₂₄ N ₂ | 7,38 | | 7,69 | |
| | То же гидрохлорид | | 195—196 | C ₂₆ H ₂₃ N ₂ Cl | 7,21 | 8,90 | 6,99 | 8,80 |
| 0 | CH ₃ | 93,5 | 244—245 | C ₂₆ H ₂₄ N ₂ | 7,53 | | 7,69 | |
| | То же гидрохлорид | | 237—239 | C ₂₆ H ₂₃ N ₂ Cl | 6,67 | 8,57 | 6,99 | 8,84 |
| 1 | CH ₃ | 75 | 230—231 | C ₂₇ H ₂₅ N ₂ | 7,16 | | 7,40 | |
| | То же гидрохлорид | | 199—200 | C ₂₇ H ₂₄ N ₂ Cl | 7,02 | 8,32 | 6,75 | 8,54 |

* Сделан также анализ на углерод и водород: найдено %: С 85,78; Н 6,61; вычислено %: С 85,72; Н 6,33.

Экспериментальная часть

Получение триптаминов (III). А. К смеси 0,1 моля I (R=H,CH₃) и 0,12 моля пиридина в 100 мл абсолютного бензола прибавляют 0,1 моля хлорангирида II. Кипятят при перемешивании в течение 2,5—3 часов, 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 приводят на окиси алюминия II степени активности. Система: бензол—ацетон (2:1). Проявление парами йода R_f 0,53—0,56. ИК спектры: 1630 ± 5 см⁻¹ (=CO амида), 3250 ± 5 см⁻¹ (NH амида), 3390 ± 5 см⁻¹ (NH индола).

Эквимольную смесь триптамина и соответствующей кислоты нагревают при перемешивании при 190—200° в течение 15—20 минут. По охлаждении промывают 5%-ным раствором соды, водой, затем разбав-

ленной соляной кислотой. В дальнейшем поступают как в предыдущем эксперименте. Результаты аналогичны.

N-[2-(3-Индолил)-1-*R*-этил]-*N*-(дифенилалкил)амины (IV). Получают восстановлением амидов АГЛ в эфирном растворе [3]. Выделяют в виде гидрохлоридов добавлением к эфирным растворам аминов эфирного раствора хлористого водорода. Перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (1:1) (табл. 2).

ИК спектр: 3420 см^{-1} (NH-индола), 3260 см^{-1} (NH-); отсутствует карбонильная полоса в области $1600\text{--}1700 \text{ см}^{-1}$.

1-Дифенилалкил-3-*R*-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины (VI). Получают по [4]. Кипятят 0,15 моля амида III в 100 мл абсолютного толуола в присутствии 40 г хлорокиси фосфора в течение двух часов. Выделенное дигидропроизводное V, растворенное в тетрагидрофуране, восстановлением эфирным раствором АГЛ переводят в соответствующие тетрагидро- β -карболины (VI), перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (1:1). Гидрохлориды получают добавлением эфирного раствора хлористого водорода к эфирным растворам оснований, затем перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (1:1) (табл. 3). ИК спектр: 3415 см^{-1} , 3200 см^{-1} .

Бенз(*g*)индоло(2,3-*a*)-7-*R*-14-фенил-5,7,8,13,13*b*,14-гексагидрохинолизины и 5*H*-бенз(5,6)азепино(1,2-*a*)-7-*R*-15-фенил-7,8,13,13*b*,14,15-гексагидро- β -карболины. К раствору 0,004 моля VI в 6 мл метилового спирта добавляют 1 мл 36%-ного раствора формалина, оставляют на 3 дня при комнатной температуре. Смесь кипятят в течение 30 минут с 8 мл разбавленной соляной кислоты (1:1). Метанол удаляют, остаток нейтрализуют 40%-ным раствором щелочи. Выделенные основания VII ($R = \text{H, CH}_3$) перекристаллизовывают из смеси бензол-петролейный эфир (1:1). Добавлением эфирного раствора хлористого водорода к эфирным растворам оснований получают гидрохлориды, перекристаллизованные из смеси спирт-эфир (1:1) (табл. 4). ИК спектр см^{-1} 3340 NH-индола, 1590 (ароматическое кольцо); отсутствует NH при 3200.

ИК спектры сняты в вазелиновом масле и хлороформе на спектрофотометре NR-10 под руководством Л. В. Хажакяна.

1-ԴԻՖԵՆԻԼԱԼԿԻԼՏԵՏՐԱԿՏՐՈՆ 1,2,3,4-
-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՆ- β -ԿԱՐՔՈՒԼԵՆԵՐԻ Ե ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՑԱԼԵՆԻՐԻ ՍԻՆԹԵԶ
ՈՒ ՋԱՐՄԱԿՈՂՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ, Լ. Պ. ՍՈՂՍԵՆԱ Ե Է. Ս. ՄԱՐԱՇՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Տրիպտամինի և դիֆենիլքացախաթթվի բորանհիդրիդների կոնդենսումով ստացվել են համապատասխան ամիդներ, որոնք լիթիումի ալյումահիդ-

րիդով վերականգնվել են երկրորդային ամինների: Ֆոսֆորի քլորոօքսիդի օգնությամբ ամինների ցիկլացումով և լիթիումի ալյումահիդրիդով նրանց հետագա վերականգնումով ստացվել են 1-արիլ-ալիլ տեղակալված տետրահիդրո- β -կարբոլիններ: Վերջիններս ֆորմալինի հետ կոնդենսելով ստացվել են VII: Նկարահանված են իկ սպեկտրները: Ուսումնասիրված է սինթեզված միացությունների ազդեցությունը արյան ճնշման և պսակաձև անոթների վրա:

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 1-DIPHENYLALKYL SUBSTITUTES OF 1,2,3,4-TETRAHYDRO- β - -CARBOLINES AND THEIR ANALOGUES

E. A. MARKARIAN, L. P. SOLOMINA, E. S. MARASHIAN

By condensing tryptamines with diphenyl acetic and diphenyl propionic acid chlorides, amides were obtained which have been reduced to secondary amines by lithium aluminium hydride. It has been shown that Bischler-Napiralsky cyclization produces dihydro- β -carbolines, which have been transformed to 1-arylalkyl substutes of tetrahydro- β -carbolines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. L. Merlino, R. Mondello, G. Nasini, M. Hesse, *Tetrah.*, 23, 3129 (1967).
2. M. Protiva, Z. S. Vejdeck, M. Rajsner, *Coll.*, 28, 629 (1963).
3. Ա. Լ. Մնձոյան, Յ. Ա. Մարկարյան, Լ. Ս. Սոլոմինա, Կ. Մ. Մարտիրոսյան, *ՀԳՏ*, 1970, 1670.
4. Ա. Լ. Մնձոյան, Յ. Ա. Մարկարյան, Զ. Ս. Արստամյան, Յ. Ս. Մարաշյան, *ՀԳՏ*, 1971, 637.