

УДК 547.836.3

ХИМИЯ

Л. Н. ЯХОНТОВ, Р. Г. ГЛУШКОВ, Е. В. ПРОНИНА, В. Г. СМЕРНОВА

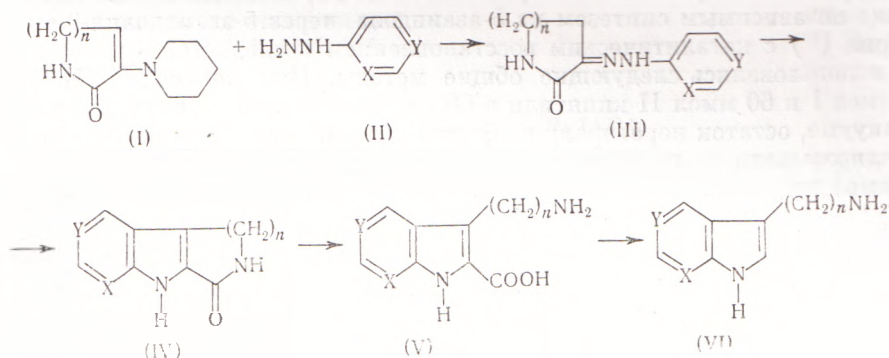
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА АЗАТРИПТАМИНОВ И АЗАГОМОТРИПТАМИНОВ

(Представлено академиком М. И. Кабачником 6 IV 1973)

Принцип создания азааналогов природных и биологически активных соединений является одним из рациональных путей поиска новых лекарственных препаратов. Успехи в области азапуриновых и азапиримидиновых оснований, азааналогов стероидов, алкалоидов, флаваноидов и других свидетельствуют о перспективности такого направления.

Несмотря на большое число работ, посвященных азатриптами, этот класс соединений остается малодоступным, так как описанные методы синтеза либо приводят к веществам, содержащим дополнительные заместители (¹, ²), либо исходят из трудно получаемых незамещенных азаиндолов (³).

Настоящее сообщение посвящено разработке нового общего метода синтеза азатриптаминов и азагомотриптаминов на основе доступных пиридилгидразинов (³, ⁴) и α -енаминов лактамов (⁵).



- а) $n = 2$; $X = N$; $Y = CH$; б) $n = 2$; $X = CH$; $Y = N$;
в) $n = 3$; $X = N$; $Y = CH$; г) $n = 3$; $X = CH$; $Y = N$.

Ранее было показано, что α -енамины лактамов взаимодействуют с арилгидразинами в условиях реакции Фишера с образованием β -карболинов и азеино-(3,4-в)-индолов (⁵). При взаимодействии енаминов I (а, в) с α - или γ -пиридилгидразинами (IIа, б) в спирте в отсутствие кислых катализаторов оказалось возможным выделить соответствующие пиридилгидразоны α -оксолактамов (IIIа-г). В случае гидразона IIIв син- и антиизомеры были разделены на основе их различной растворимости в воде и диоксане. В у.ф. спектре трудно растворимого в воде низкоплавкого син-изомера наблюдается характерный (⁶⁻⁸) батохромный сдвиг максимума поглощения на 12 м μ по сравнению с более высокоплавкой кристаллизующейся из диоксана антиформой. Отсутствие существенных различий в дальнейшей циклизации син- и антигидразонов IIIв позволили для остальных соединений избежать получения индивидуальных изомерных форм.

Циклизация пиридилгидразонов α -оксолактамов III (а-г) осуществлялась кратковременным нагреванием с избытком хлористого цинка и после-

дующей экстракцией IV (а-г) горячим хлороформом. Следует отметить, что IVв был получен нами ранее ⁽⁹⁾, но с более низким выходом, также путем сплавления с хлористым цинком 3-метокси-2-оксо-2Н, 1,5,6,7-тетра-гидроазепина и α-пиридилгидразина.

Размыкание лактамных колец в производных аза-β-карболинонов IV (а, б) и азагомо-β-карболинонов IV (в, г) достаточно полно протекало при кипячении в соляной кислоте с образованием соответствующих дигидрохлоридов 3-аминоалкилазаиндол-2-карбоновых кислот, из которых при подщелачивании водных растворов до рН 8 были выделены свободные аминокислоты V (а-г).

Как и следовало ожидать на основании ранее высказанных общих соображений о делокализации π-электронного облака в системе пирролопиридинов ⁽¹⁰⁾, декарбоксилирование азаиндол-2-карбоновых кислот потребовало более жестких условий по сравнению с аналогичными процессами для соответствующих индол-2-карбоновых кислот. Вместе с тем аминокислоты V (а-г) легко отщепляли воду, превращаясь в трициклические лактамы IV (а-г). О значении кристаллизационной воды при циклизации такого типа соединений имеются указания в литературе ⁽¹¹⁾. Нами было установлено, что даже хорошо обезвоженные аминокислоты V (имеющие в и.к. спектре четкую полосу NH₂-группы 3322 см⁻¹ при отсутствии характерной для гидратов аминокислот полосы 1672 см⁻¹ ⁽¹¹⁾) при кипячении в хиолине с осажденной медью на 87% превращаются в лактамы IV, а при более низких температурах возвращаются неизмененными.

Использование мелкодисперсной электролитически восстановленной меди позволило сдвинуть процесс в сторону декарбоксилированных соединений — азатриптаминов (VIа, б) и азагомотриптаминов (VIв, г). Для подтверждения строения 5-азатриптамина (VIб) последний был получен также независимым синтезом из 5-азаиндола через 5-азаиндолил-3-ацетонитрил ⁽¹²⁾ с каталитическим восстановлением последнего. В ходе синтезов использовались следующие общие методы. При получении III (а-г) 50 ммол I и 60 ммол II кипятили в 50 мл абсолютного этанола, упаривали в вакууме, остаток перетирали с эфиром и нерастворившийся III перекристаллизовывали из подходящего растворителя. При циклизации III (а-г) 11 ммол гидразона III и 45 ммол плавящего хлористого цинка помещали

Таблица 1

Соединение	Формула	Выход, %	Т. пл., °С*	Найдено, %			Вычислено, %		
				С	Н	N	С	Н	N
IIIа	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O	42	186—188	58,81	5,96	27,81	58,82	5,88	27,46
IIIб		64	199—200,5	59,16	6,05	27,80			
IIIв (анти)			181—182	60,73	6,35	25,35	60,56	6,42	25,69
IIIв(син)	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	85	129—131	60,80	6,31	25,40			
IIIг		84	190—190,5	60,17	6,80	26,13			
IVа		82	268—269 разл.	64,24	4,91	22,03	64,16	4,84	22,45
IVб	C ₁₀ H ₈ N ₄ O	74	300 разл.	63,89	4,91	22,50			
IVв		100	300 разл.	65,65	5,51	20,89	65,67	5,47	20,90
IVг	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O	80	300 разл.	65,49	5,35	20,95			
Vа	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ · 1/2 H ₂ O	84	267 разл.	55,70	5,87	19,98	56,06	5,64	19,61
Vб · 2HCl	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ · 2HCl	94	300 разл.	**					
Vв	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ · H ₂ O	87	259 разл.	**					
Vг · 2HCl	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ · 2HCl	100	300 разл.	45,17	5,15	14,68***	45,20	5,14	14,38
VIб фосфат	C ₉ H ₁₁ N ₃ · 2H ₃ PO ₄	79	180 разл.	30,10	4,70	11,82***	30,95	4,76	11,76
VIб пикрат	C ₉ H ₁₁ N ₃ · 2C ₈ H ₅ N ₃ O ₇		240—241 разл.	40,84	2,78	20,48	40,71	2,75	20,36
VIв · 2HCl	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ · 2HCl	51	223—224	48,32	6,24	16,14***	48,38	6,09	16,93
VIв пикрат	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ · 2C ₈ H ₅ N ₃ O ₇		227—228 разл.	41,39	2,92	19,37	41,71	3,02	19,90

* Вещества III б, г и пикраты VI б, в перекристаллизованы из воды; IIIв (син- и анти) — из этилацетата; IIIа — из диоксана; IVа, в и VIв · HCl — из спирта; IV б, г — из метанола.

** Вещества без анализа использовались на следующей стадии.

*** Для Vг · 2HCl найдено %: С 24,37; вычислено %: С 24,32; для VIб найдено %: Р 17,00; вычислено %: Р 17,37; для VI · 2HCl найдено %: С 27,74; вычислено %: С 28,60.

в баню со сплавом Вуда при 180° и нагревали с периодическим перемешиванием до 200—210°. Реакция протекала со значительным выделением тепла (баню опускали) и заканчивалась в течение нескольких минут. Реакционную массу выдерживали еще 5—10 мин. при 230—240°, охлаждали до 40° и растворяли в 200 мл нагретой 18% соляной кислоты. Солянокислый раствор подщелачивали аммиаком до pH 9 и IV экстрагировали горячим хлороформом. Для раскрытия лактамного кольца 3 ммол IV кипятили 5 час. с 10 мл 24% соляной кислоты и реакцию оставляли на ночь в холодильнике. Осадок гидрохлорида V отфильтровывали, растворяли в четырехкратном количестве воды и подщелачивали насыщенным раствором едкого натра до pH 8, выделившиеся кристаллы V отфильтровывали. При декарбоксилировании 6 ммол V тщательно высушивали в вакууме до исчезновения в и.-к. спектре полосы 1672 см⁻¹ и перемешивали с 1 г электролитической меди, двумя порциями прибавляли 20 мл кипящего хинолина и нагревали при 195—205° до прекращения выделения CO₂, после чего кипятили еще 5 час., фильтровали, упаривали в вакууме, остатки хинолина отгоняли с паром, продукты декарбоксилирования (VI) извлекали спиртом и переводили в хорошо поддающиеся очистке соли.

Встречный синтез 5-азатриптамина (VIb): 12 ммол 5-азаиндолил-3-ацетонитрила гидрировали 4 часа с 0,5 г скелетного никелевого катализатора в 100 мл 20% метанольного аммиака при 80° и начальном давлении водорода в автоклаве 25 атм. После отделения катализатора и отгонки метанола остаток растирали с ацетоном, отделяли никельсодержащий комплекс и из ацетонового раствора выделяли с выходом 67% дифосфат VIb. Константы, выходы и данные анализа синтезированных соединений приведены в табл. 1.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе
Москва

Поступило
24 III 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Л. Н. Яхонтов, Усп. хим., 37, 1258 (1968). ² И. И. Гранберг, Н. Г. Ярышев, Хим. гетероцикл. соед., № 8, 1070 (1972). ³ H. Gregory, L. F. Wiggins, J. Chem. Soc., 1949, 2546. ⁴ Л. Н. Яхонтов, М. Ф. Маршалкин, О. С. Анисимова, Хим. гетероцикл. соед., № 4, 508 (1972). ⁵ Р. Г. Глушков, В. А. Волскова и др., ДАН, 187, 327 (1969). ⁶ R. Abramovitch, J. Spenser, J. Chem. Soc., 1957, 3767. ⁷ М. Н. Преображенская, Н. В. Уварова и др., ДАН, 148, 1088 (1963). ⁸ Л. Б. Шагалов, В. Н. Ераксина и др., Журн. орг. хим., 8, 2310 (1972). ⁹ Р. Г. Глушков, Л. Н. Яхонтов и др., Хим. гетероцикл. соед., № 3, 564 (1969). ¹⁰ Л. Н. Яхонтов, В. А. Азимов, ДАН, 192, 583 (1970). ¹¹ S. Piretta, G. Tassoni, Farmaco, Pavia, 19, 741 (1964). ¹² Л. Н. Яхонтов, Е. И. Лапан, Хим. гетероцикл. соед., 1528 (1972).