

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ АЛКАЛОИДА РЕЗЕРПИНА

С. Г. Азбалян

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1175
II. Влияние структурных изменений в молекуле резерпина на его биологическую активность	1176
III. Производные йохимбина	1178
IV. Производные β -карболина	1181
V. Производные триптамина	1185
VI. Производные изохинолина	1186
VII. Производные циклогексанола	1187
VIII. Производные триметоксибензойной кислоты	1189

I. ВВЕДЕНИЕ

Для большинства терапевтически ценных алкалоидов найдены синтетические заменители, содержащие структурные элементы исходных веществ. Эти соединения по своему строению более просты и синтез их осуществляется в широких масштабах. Достаточно напомнить, что в настоящее время синтетические противомаларийные (акрихин, бигумаль), обезболивающие (промедол), местноанестезирующие (новокаин) и многие другие синтетические лекарственные препараты часто превосходят по своим качествам природные и охотнее применяются в медицинской практике.

В 1952 г. Мюллер, Шлиттлер и Байн¹ выделили из растения *Rauwolfia Serpentina* резерпин (I), седативно и гипотензивно действующий индольный алкалоид.

Необычайная активность резерпина и возможность широкого его применения в медицине^{2,3} для лечения гипертонии и психических заболеваний вызвали к нему большой интерес. В 1954 г. было установлено его строение⁴, а в 1956 г. Вудворд с сотрудниками⁵ осуществили полный синтез резерпина.

Начиная с 1954 г. были предприняты исследования по изучению связи между строением резерпина и его фармакологическим действием. Частично этот вопрос затронут, в объеме имеющихся к тому времени данных, в обзорной статье Яхонтова⁶, посвященной алкалоидам раувольфии.

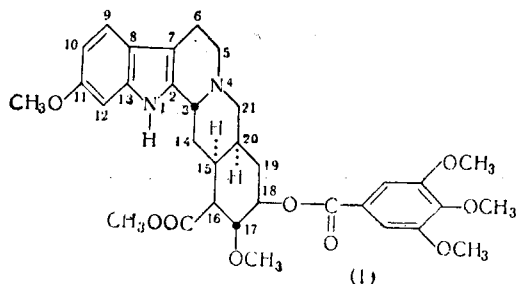
Сейчас проделана значительная работа по изысканию простых аналогов резерпина. Исследования в области синтеза заменителей резерпина в основном направлены на получение производных йохимбина, β -карболина, индола, изохинолина, циклогексанола и триметоксибензойной кислоты, которые представляют собою как бы «обломки» молекулы резерпина.

В этой статье сделана попытка обобщения имеющихся в литературе данных по синтезу простых аналогов резерпина.

II. ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЛЕКУЛЕ РЕЗЕРПИНА НА ЕГО БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Фармакологическое изучение алкалоидов раувольфии привело к открытию интересного типа действия на центральную нервную систему, которое сейчас обычно называют «резерпиноподобным». Оно складывается из сочетания седативного (успокаивающего) и гипотензивного эффектов.

Резерпин — очень сложно построенный алкалоид, имеющий в своей молекуле 6 асимметрических атомов углерода. На основе данных конформационного анализа установлена его сложная стереохимическая формула (1).

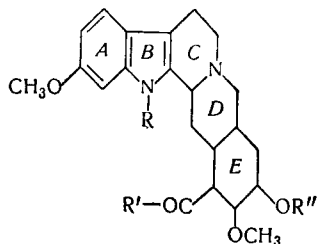


Биологические свойства резерпина зависят от стерических факторов, доказательством чего является неактивность его стереоизомера, 3-изо-резерпина⁷. Характерное для резерпина действие может изменяться также в зависимости от незначительных структурных изменений в его молекуле. Так, гипотензивные свойства резерпина теряются, когда его гидролизуют до метилрезерпата (II) и триметоксibenзойной кислоты⁸.

Чаттерджи и Талапатра^{9, 10} полагали, что причиной биологического действия резерпина является аддитивный эффект всех заместителей в кольцо. Это же наблюдение сделали Губнер, Лукеш, Мак-Филлами и Трокселл¹¹. Для установления влияния различных изменений в структуре резерпина на его свойства Губнер¹² алкилировал индольный азот резерпина, а также получил соответствующий резерпину амид (V).

Метилрезерпат (II) в форме N-К-производного подвергался алкилированию йодистым метилом и бромистым аллилом в жидком аммиаке. Полученные N-алкилрезерпаты были затем этерифицированы хлорангидридом 3,4,5-триметоксibenзойной кислоты (III) — (IV).

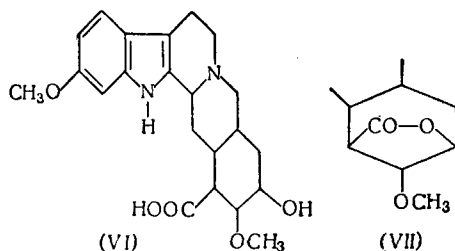
При действии избытка амида натрия на резерпин в жидком аммиаке происходит аммонолиз обеих эфирных связей. Реэтерификация резерп-амида хлорангидридом 3,4,5-триметоксibenзойной кислоты дает амид, соответствующий резерпину (V):



где для (II) $R=H$, $R'=OCH_3$, $R''=H$; (III) $R=CH_3$, $R'=OCH_3$, $R''=OCC_6H_2(OCH_3)_3-3,4,5$; (IV) $R=CH_2-CH=CH_2$, $R'=OCH_3$, $R''=OCC_6H_2(OCH_3)_3-3,4,5$; (V) $R=H$, $R'=NH_2$, $R''=OCC_6H_2(OCH_3)_3-3,4,5$.

Фармакологические исследования этих производных резерпина показали, что они лишены седативных и гипотензивных свойств. Фактически, II действует как антагонист резерпина.

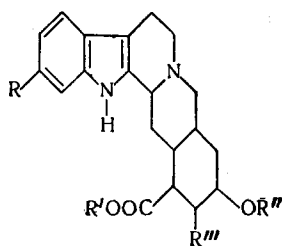
Совершенно лишены резерпиноподобной активности его четвертичная соль¹³ и продукты деградации резерпина: резерпиновая кислота (VI) и ее лактон (VII):



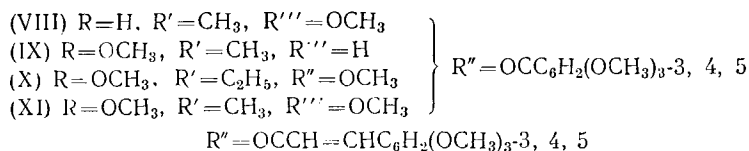
Между тем некоторые функциональные группы резерпина не имеют существенного значения для обеспечения биологической активности, присущей этому алкалоиду.

Встречающиеся в природе 11-деметоксильный аналог резерпина алкалоид десерпидин^{14, 15} (VIII) и *dl*-17-деметоксирезерпидин¹⁶ (IX) обладают характерной резерпиноподобной активностью. Примечательно, что между десерпидином и резерпином в биологическом отношении нет качественных, а есть только количественные различия¹⁷. Резерпиноподобной активностью обладает также N-окись резерпина¹⁸.

Гомолог резерпина, содержащий вместо метильного радикала этильный (X), по своей активности сравним с резерпином¹⁹. К сожалению, развитие синтезов в этом направлении ограничивает относительная трудность получения соответствующих эфиров резерпиновой кислоты. Этерификация в кислых условиях усложняется легкой эимеризацией, хорошо известной для производных резерпина, у C₃ в соответствующие неактивные изосоединения²⁰, получение эфиров через лактоны идет с неудовлетворительными выходами. Единственно надежный метод — получение эфиров через диазоалканы



где для



При замене триметоксибензоильного остатка на остаток триметоксикоричной кислоты в алкалоиде резцинамине^{21, 22} (XI) не происходит изменения фармакологического действия. Поэтому, вероятно, и другие кислоты могут быть применены для ацилирования метилрезерпата с целью получения препаратов резерпиноподобного действия.

Ряд фармакологически активных производных подобного типа был получен и запатентован в США²³⁻²⁵. Синтезированные О-метилрезерпат-О-(β -циклопентилпропионат)²³, метилрезерпат-О-ацетоацетат²⁴ и метилрезерпат-О-катилят²⁵ являются высокоэффективными гипотензивными и седативными веществами.

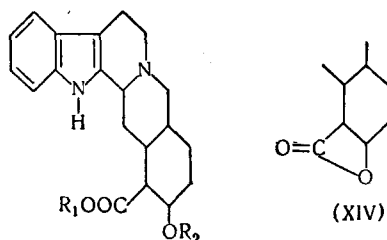
Лукеш с сотрудниками¹⁹ синтезировали более 100 эфиров метилрезерпата. У этих соединений было найдено три вида активности: резерпиноподобная, гипотензивная с незначительным седативным эффектом и преобладающая седативная активность. В то время, как эфир 3,5-диметокси-4-карбэтоксibenзойной кислоты почти эквивалентен по гипотензивной активности резерпину, он имеет всего $\frac{1}{4}$ его седативной активности. 3-Диметиламинобензойный эфир имеет приблизительно $\frac{1}{4}$ седативной активности резерпина с более быстрым наступлением действия и только $\frac{1}{40}$ гипотензивной активности резерпина.

Получение этих двух соединений показывает, что характерное действие резерпина, проявляющееся в сочетании гипотензивной и седативной активности, в значительной степени может быть разделено на два наиболее важных его компонента. Этот факт интересен тем, что доказывает возможность синтеза избирательно действующих веществ при внесении определенных изменений в химическую структуру резерпина. Это тем более важно потому, что гипотензивные препараты, лишенные седативных свойств, весьма необходимы для клинического применения.

Изучение строения резерпина привело исследователей к выводу, что при синтезе резерпиноподобных препаратов можно опускать некоторые функциональные группы, которые не оказывают большого влияния на характерную активность исходного алкалоида, например, метоксильные группы у C_{11} и C_{17} , и изменять остаток триметоксibenзойной кислоты, ацилирующей гидроксил в положении C_{18} .

III. ПРОИЗВОДНЫЕ ЙОХИМБИНА

Резерпин — сложный эфир метилрезерпата (II) с 3,4,5-триметоксibenзойной кислотой. Метилрезерпат — спиртовая часть этого эфира, — содержит пентациклическую кольцевую систему йохимбана, имеющуюся в алкалоидах йохимбе. Необходимо отметить, что при переходе от резерпина к йохимбину (XII) характер фармакологического действия резко меняется. Разнообразные стереохимические изменения в молекуле йохимбина оказывают заметное влияние на биологическую активность этих веществ²⁶⁻³¹. Лишены резерпиноподобной активности йохимбиновая кислота (XIII), ее амид, гидразид и лактон³² (XIV). Последний обладает сочетанием адренолитической и гипотензивной активности, типичной для йохимбина.



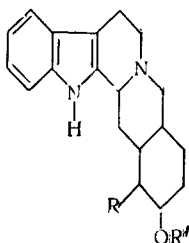
где для (XII) $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$; (XIII) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$.

Тем не менее, йохимбин был использован в качестве исходного материала для получения синтетических заменителей резерпина, поскольку его молекула составляет наибольшую часть молекулы резерпина.

Губнер и другие¹¹ сообщили о синтезе ряда сложных эфиров йохимбина и двух его стереоизомеров (XII) кориантина и α -йохимбина, полученных в качестве заменителей резерпина. Этерификация этих гидроксилсодержащих алкалоидов проведена в пиридине при комнатной температуре хлорангидридами соответствующих кислот. Авторы получили О-бензоил, анизоил, вератроил, 3,4,5-триметоксибензоилйохимибины, а также О-(3,4,5-триметоксибензоил)- α -йохимбин, О-(3,4,5-триметоксибензоил)-кориантин и О-ацетилйохимбин. Оказалось, что эти эфиры не обладают характерными для резерпина свойствами; они как и другие производные йохимбина, имеют адренолитические и гипотензивные свойства. Некоторые из них менее токсичны, сравнительно с резерпином.

Чаттерджи и Талапатра получили триметоксибензойный и триметоксикоричный эфиры α -йохимбина³³. Оба эфира, являющиеся аналогами резерпина и резцинамина, снижают кровяное давление, но не обладают седативным действием.

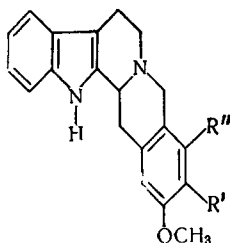
Взаимодействием хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты с йохимболом (XV) и 16-метилйохимболом (XVI) были получены сложные эфиры (XVII и XVIII)³⁴.



где для (XV) $R=H$, $R'=H$; (XVI) $R=CH_3$, $R'=H$; (XVII) $R=H$, $R'=OCC_6H_2(OCH_3)_3-3,4,5$; (XVIII) $R=CH_3$, $R'=OCC_6H_2(OCH_3)_3-3,4,5$.

Однако данных о фармакологической активности этих соединений, к сожалению, пока не имеется.

Логеманн и сотрудники²⁵ синтезировали производные йохимбина следующей общей формулы:



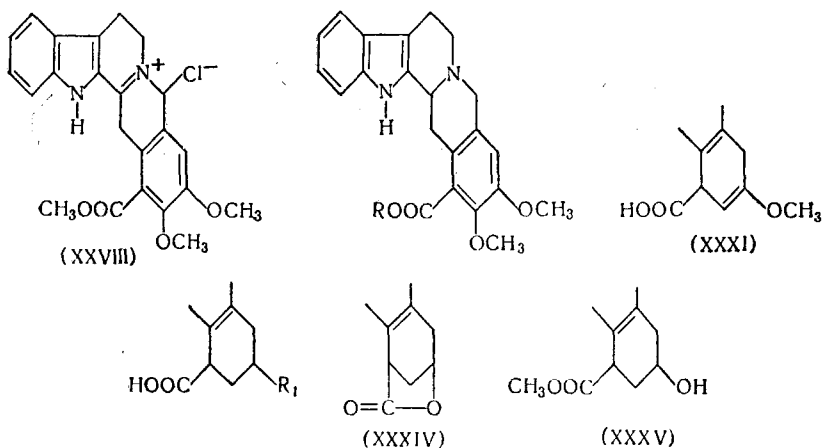
где для

(XIX)	$R' = OH$	} $R'' = H$
(XX)	$R' = OOCCH_3$	
(XXI)	$R' = OOCCH_2CH_3$	
(XXII)	$R' = OOCCH_2CH_2CH_3$	
(XXIII)	$R' = OOCCH_2C_6H_5$	
(XXIV)	$R' = OOCCH_2C_3H_5$	$R'' = OCH_3$

Эти соединения были синтезированы по Хану³⁶⁻³⁷, который разработал метод получения производных 15,16, 17, 18, 19, 20-гексадегидройохимбана:

натрия образует оксикислоту (XXXIII). Из нее получен лактон (XXXIV), а при обработке его метилатом натрия в метаноле образуется 18-окси-16-карбометокси- $\Delta^{15(20)}$ -йохимбен (XXXV).

Данные о биологических свойствах этих соединений отсутствуют.

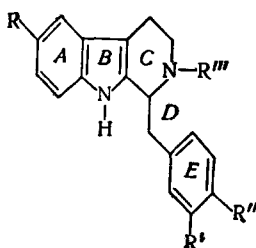


для (XXIX) $R = CH_3$; (XXX) $R = H$; (XXXII) $R_1 = O$; (XXXIII) $R_1 = \begin{matrix} H \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$

IV. ПРОИЗВОДНЫЕ β -КАРБОЛИНА

Синтез производных йохимбина достаточно многостадийен и труден. Немного проще получение производных йохимбина с раскрытым кольцом *D* и ароматическим или циклогексановым, как в резерпине, кольцом *E*. Эти соединения являются замещенными в первом положении 1, 2, 3, 4-тетрагидро- β -карболинами, для получения которых применяются реакции Бишлера — Напиральского и Пикте—Шенглера.

Логеманн и другие³⁵ синтезировали производные β -карболинов (XXXVI—XLII) по общему способу, разработанному Ханом с сотрудниками:

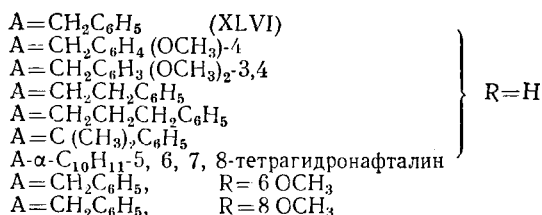
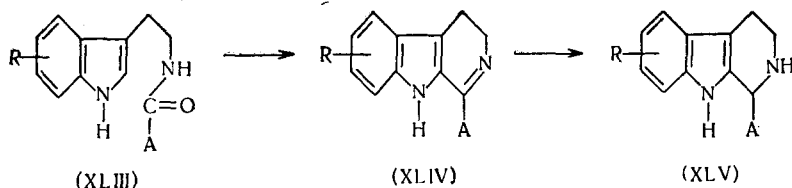


для (XXXVI) $R = R'' = R''' = H$; $R' = OH$; (XXXVII) $R = R'' = H$, $R' = OOCCH_2(OCH_3)_3$ -3, 4, 5, $R''' = OCC_6H_2(OCH_3)_3$ -3, 4, 5; (XXXVIII) $R = R''' = H$, $R' = OCH_3$, $R'' = OH$; (XXXIX) $R = H$, $R' = OCH_3$, $R'' = OOCCH_3$; $R''' = OOCCH_3$ (XL) $R = H$, $R' = OCH_3$, $R'' = OOCCH_2(OCH_3)_3$ -3, 4, 5; $R''' = OCC_6H_2(OCH_3)_3$ -3, 4, 5; (XLI) $R = R' = OCH_3$, $R'' = OH$, (XLII) $R = R'' = OCH_3$, $R''' = OOCCH_2(OCH_3)_3$ -3, 4, 5; $R'' = OCC_6H_2(OCH_3)_3$ -3, 4, 5.

Среди этих соединений (XXXVI), (XXXVII), (XL) и (XLII) наиболее интересны в фармакологическом отношении, но и они на анестезированных кроликах вызывают только лишь быстро проходящее снижение кровяного давления в дозе 10—20 мг/кг.

Группа чешских химиков под руководством Протива⁴⁰ ведет систематическую работу в области изыскания простых аналогов резерпина.

Ацилированием триптамина, 4-метокситриптамина и 7-метокситриптамина были синтезированы триптамиды (XLIII), циклизированные действием хлорокиси фосфора 1-аралкил-3,4-дигидроноргарманы (XLIV), которые восстанавливались натрием в этиловом спирте до 1-аралкил-1, 2, 3, 4-тетрагидроноргарманов (XLV).



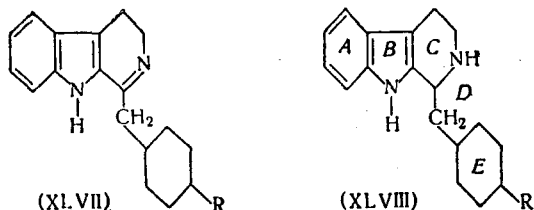
Для фармакологических испытаний были получены метансульфонаты этих соединений, растворимые лучше хлоргидратов. В результате фармакологического изучения было установлено, что при внутривенном введении в дозах 1—5 мг/кг метансульфонаты заметно или значительно понижают кровяное давление (10—70%). Сравнительно с резерпином это понижение наступает быстро и длится краткое время. Сходно с резерпином то, что падение кровяного давления происходит не на почве адренолитического действия.

Благодаря благоприятной гипотензивной активности и малой токсичности препарат (XLVI), названный «Феногарманом», был отобран для клинического испытания⁴¹.

Протива с сотрудниками⁴² синтезировали также простые аналоги резерпина, содержащие циклогексановое кольцо E. Эти соединения по структуре ближе к резерпину, чем синтезированные ими ранее аналоги резерпина с кольцами A, B, C, открытым кольцом D и ароматическим кольцом E.

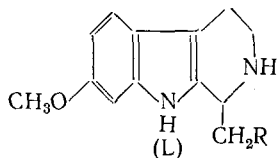
Для получения этих веществ были синтезированы триптамиды циклогексилуксусной и 4-метоксциклогексилуксусной кислот и циклизированы при помощи хлорокиси фосфора с последующим восстановлением обрзавшихся дигидрооснований (XLVII) натрием в этаноле до 1-циклогексиметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроноргармана (XLVIII) и 1-(4-метоксциклогексиметил-1, 2, 3, 4-тетрагидроноргармана (XLIX).

Для фармакологических испытаний получены их хлоргидраты и метансульфонаты, сказавшиеся гипотензивными веществами; для (XLVIII) R = H;



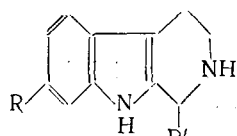
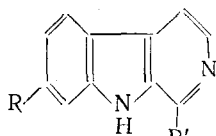
(XLIX) R = OCH₃

В американском патенте⁴³ описан синтез соединений с общей формулой (L), которые обладают успокаивающими свойствами:



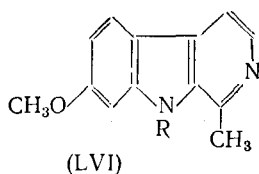
R-1-оксициклогексил; 1-окси-2-метилциклогексил; 1-окси-2,6-диметилциклогексил, 1-оксициклопентил. Эти соединения получены конденсацией литиевого производного гармина с циклогексаном, 2-метилциклогексаном, 2,6-диметилциклогексаном и цикlopentanом. Обработкой Li-производного 9-бензилгармина 2-метилциклогексаном получен 9-бензил-1-(1'-окси-2'-метилциклогексилметил)-гармин. В данном случае для получения аналога резерпина был использован другой более доступный алкалоид — гармин (LI), почти полностью «вписывающийся» в структуру резерпина.

В качестве исходного материала для синтеза производных β-карболина рядом авторов⁴⁴⁻⁵¹ были использованы, наряду с гармином (LI) и тетрагидрогармином (LII), полученные синтетически: гарман (LIII), тетрагидрогарман (LIV) и норгарман (LV). Все эти соединения содержат кольца A, B и C резерпина, причем в гармине и тетрагидрогармине содержится метоксильная группа, соответствующая метоксильной группе резерпина в положении 11.



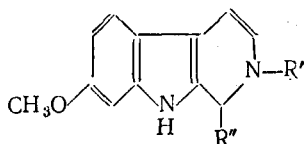
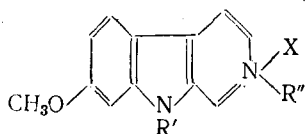
для (LI) R = OCH₃, R' = CH₃; (LII) R = CCH₃, R' = CH₃;
(LIII) R = H, R' = CH₃; (LIV) R = H, R' = CH₃;
(LV) R = H, R' = H

Железняков с сотрудниками^{44,45} получили Ind-N-алкилпроизводные (LVI) гармина реакцией гарминнатрия с соответствующими хлорпроизводными:



для R = CH₂C₆H₅; CH₂CH₂N(CH₃)₂; CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; CH₃; n-C₄H₉; CH₂C₆H₄(OCH₃)₄.

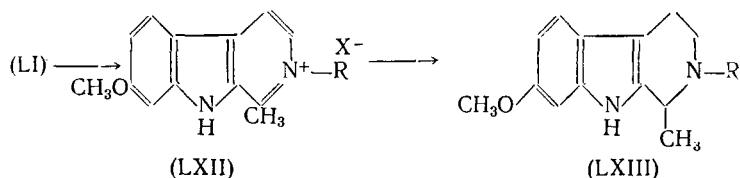
Корецкая, Данилова и Уткин⁴⁶ получили несколько Ind-N-алкилпроизводных, а также и Ру-N-замещенных гармина (LVII—LIX) тетрагидрогармина (LX—LXI).



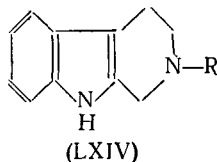
для (LX) R' = CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; R'' = H; (LXI) R' = H, R'' = COOH;
(LVII) R' = H; R'' = CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; X = Cl;
(LVIII) R' = CH₂C₆H₅; R'' = CH₃; X = J
(LIX) R' = CH₂C₆H₅; R'' = CH₃.

Ру-N-замещенные тетрагидрогармина по строению ближе к резерпину сравнительно с Ind-N-производными гармина.

Рубцов и Яхонтов⁴⁷ разработали способ восстановления пиридинового ядра четвертичных солей гармина (LXII) борогидридом натрия и применили его для синтеза Ру-N-производных тетрагидрогармина. Ими с Краснокутской⁴⁸ был осуществлен синтез Ру-N-алкилтетрагидрогарминов (LXIII) по следующей схеме:

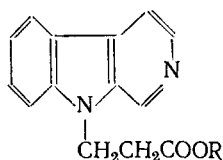


Имеется возможность получения тетрагидро-Ру-N-алкилпроизводных β-карболина из тетрагидро-β-карболинов путем их взаимодействия с соответствующими хлорсоединениями. Так, реакцией тетрагидрогармина с хлористым 2-диметиламиноэтилом, хлористым бензилом и хлористым 3-метоксибензилом были синтезированы Ру-N-замещенные 1, 2, 3, 4-тетрагидроноргармина⁴⁹ (XIV). Полученные соединения обладали гипотензивными свойствами.



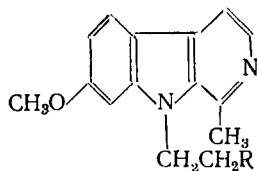
где $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)-3$.

В американском патенте⁵⁰ описано получение хлоргидрата Ind-N-норгарманпропионовой кислоты (LXV) и ее этилового эфира (LXVI), указано, что эти соединения применимы как гипотензивные.



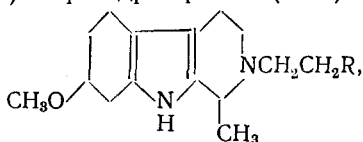
где для (LXV) $R = \text{H}$; (LXVI) $R = \text{C}_2\text{H}_5$.

В качестве простых аналогов резерпина Мнджоян и Агбалян⁵¹ реакцией гармина с акрилонитрилом в присутствии гидроксида триметилбензиламмония получили Ind-N-β-цианэтил (-гармин) (LXVII), гидролизванный до соответствующей кислоты (LXVIII)



где для (LXVII) $R = \text{CN}$; (LXVIII) $R = \text{COOH}$.

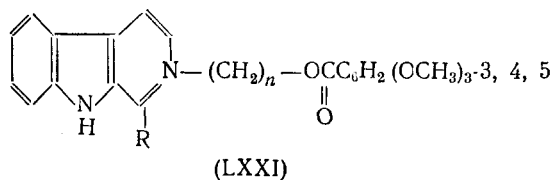
Ру-N-(β-цианэтил)-тетрагидрогармин (LXIX) синтезирован конденсацией тетрагидрогармина с акрилонитрилом без применения катализатора и омылен до Ру-N-(β-карбоксиэтил)-тетрагидрогармина (LXX).



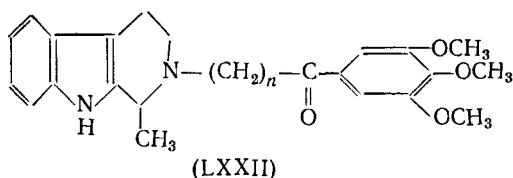
где для (LXIX) $R = \text{CN}$; (LXX) $R = \text{COOH}$

В последних соединениях наряду с ядрами *A*, *B*, *C* резерпина содержатся нитрильная и карбоксильная группы на определенном расстоянии от солеобразующего азота, подобно остатку триметоксибензойной кислоты в резерпине.

В американском патенте ⁵² описаны соединения, обладающие фармакологической активностью и являющиеся по строению веществами, содержащими в своей молекуле кольца *A*, *B*, *C* резерпина и остаток триметоксибензойной кислоты. Они были получены взаимодействием гармана и норгармана с бромэтиловым и бромпропиловым эфирами триметоксибензойной кислоты с образованием четвертичных солей (LXXI):



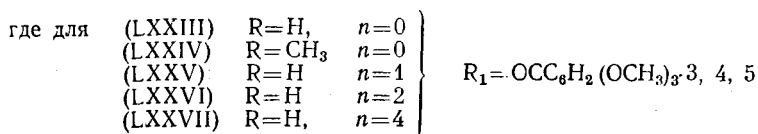
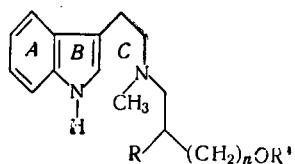
Реакцией 1, 2, 3, 4-тетрагидрогармана с бромэтиловым и бромпропиловым эфирами той же кислоты получены эфиры тетрагидрогармилэтанола и тетрагидрогармилпропанола (LXXII):



V. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИПТАМИНА

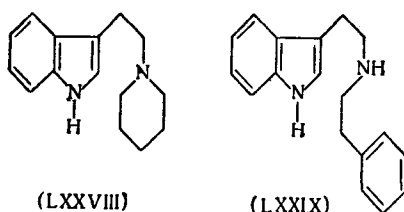
Производные триптамина, синтезированные в качестве заменителей резерпина, содержат в себе индольный фрагмент структуры резерпина, т. е. кольца *A*, *B* и раскрытое кольцо *C*.

Протива и другие ⁴⁹ синтезировали несколько производных триптамина, содержащих остаток 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты (LXXIII—LXXVII):



Присоединением окиси этилена и пропилена к N-метилтриптамину и последующим восстановлением алюмогидридом лития N-метилтриптаминоэфиров малоновой, янтарной и адипиновой кислот были синтезированы N-метилтриптаминоспирты (R' = H), которые были превращены в соответствующие сложные эфиры взаимодействием с хлорангидридом 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты.

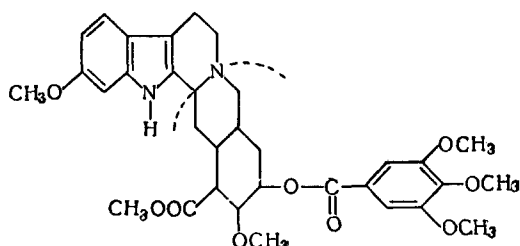
Взаимодействием 3-индолилуксусной кислоты или ее хлорангирида с пиперидином и далее восстановлением алюмогидридом лития пиперида 3-индолилуксусной кислоты был получен 3-(2-пиперидиноэтил)-индол (LXXVIII). Аналогично, из триптамина фенилуксусной кислоты был получен N-(2-фенилэтил)-триптами (LXXIX)⁴⁹.



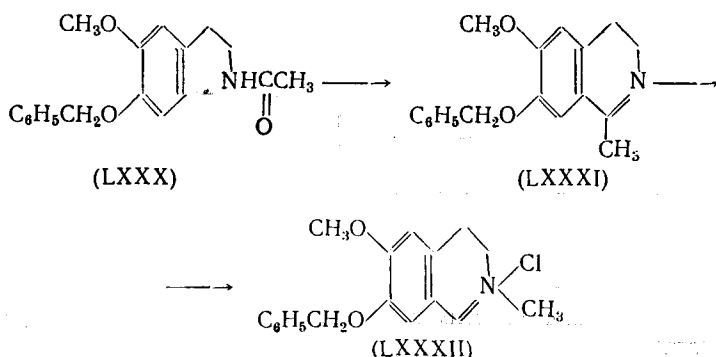
Соединение (LXXVIII) было синтезировано наряду с другими аминопроизводными индольного ряда Ногради⁵³. Согласно его данным (LXXVIII), а также 3-(β-диэтиламиноэтил)-индол обладает всего $1/30-1/40$ активности резерпина.

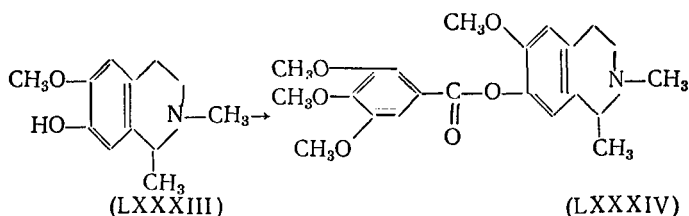
VI. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

Рассматривая молекулу резерпина как конденсированную систему, построенную из β-карболина и декагидроизохинолина с соответствующим образом расположенными функциональными группами, некоторые авторы синтезировали простые аналоги резерпина, представляющие собою производные изохинолина.

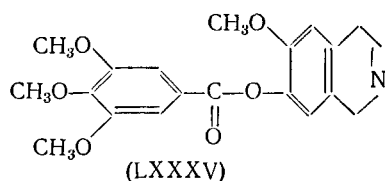


Струков и Колганова⁵⁴ синтезировали для фармакологического испытания производные изомерного сальсолина. Ацетилированием 3-метокси-4-бензилоксифенилэтиламина получено ацетильное производное (LXXX), превращенное в 1-метил-6-метокси-7-бензилокси-3,4-дигидроизохинолин (LXXXI); полученные его йодметилат и хлорметилат (LXXII), из которого синтезированы 1,2-диметил-6-метокси-7-окси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (LXXXIII) и его 3, 4, 5-триметоксибензойный эфир (LXXXIV).



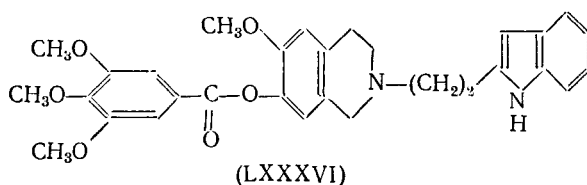


Ранее японские химики Онда, Каваниши и Сасамото⁵⁵ синтезировали несколько производных изохинолина с целью получения синтетических аналогов резерпина. Конденсацией 6-метокси-7-окси 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолина с триметоксибензойной кислотой в присутствии пятиокси фосфора и 88% фосфорной кислоты был синтезирован 6-метокси-7-(3, 4, 5-триметоксибензоилокси)-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (LXXXV):



Взаимодействием того же исходного продукта с хлорангидридом триметоксибензойной кислоты получен 2-(3, 4, 5-триметоксибензил)-6-метокси-7-окси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин.

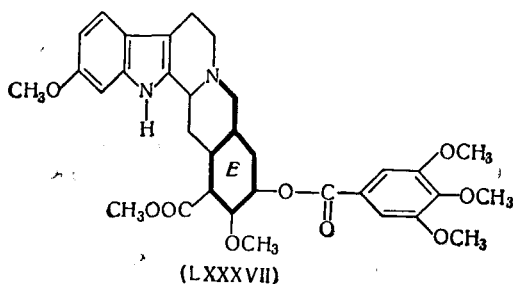
Получены также 2-[3-(3-индоллил)-этил]-6-метокси-7-(3, 4, 5-триметоксибензоилокси)-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин (LXXXVI)



В этом соединении имеются три фрагмента структуры резерпина: индольное ядро, кольца D, E и остаток триметоксибензойной кислоты.

ВИ. ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНОЛА

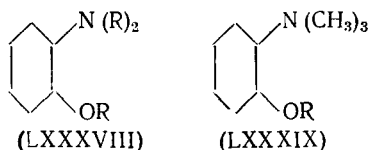
Резерпин содержит в своей молекуле циклогексановое кольцо E, ацилированное триметоксибензойной кислотой и связанное углеродной цепочкой с основным азотом (LXXXVII):



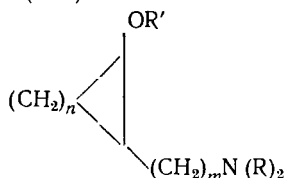
Многие авторы синтезировали сложные эфиры диалкиламиноциклогексанолов (LXXXVIII)⁵⁶⁻⁶⁰.

В поисках заменителей резерпина Дубравкова и другие⁶¹ получили и подвергли фармакологическому испытанию эфиры диметиламиноцикло-

гексанола (XXXIX) с алифатическими и ароматическими кислотами (уксусной; пропионовой, изомасляной, анисовой, вератровой и триметоксibenзойной).



Описан синтез сложных эфиров триметоксibenзойной кислоты с 2-аминоциклоалканами⁶² (XC):

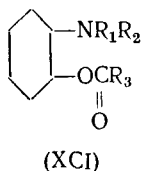


где $R' = \text{OCC}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ -3,4,5.

R	n	m	R	n	m
CH ₃	3	1	Пиперидил	4	1
C ₂ H ₅	3	1	Морфолил	4	1
Пиперидил	3	1	C ₂ H ₅	4	2
CH ₃	3	1	CH ₃	4	1
			C ₂ H ₅	4	1

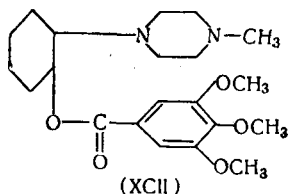
2-Аминоциклоалканола получены конденсацией циклических кетонов с формальдегидом и вторичными аминами в 2-аминометил-циклоалканоны с последующим восстановлением их при помощи алюмогидрида лития в соответствующие аминоспирты, этерифицированные далее хлорангидридом триметоксibenзойной кислоты.

Шапиро и сотрудники⁶³ синтезировали ряд *транс*-2-аминозамещенных циклогексильных эфиров (XCI).



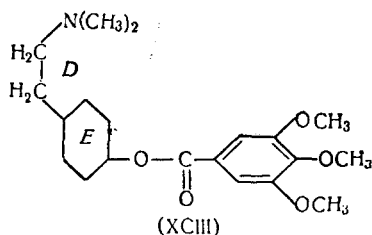
Всего ими было получено 46 соединений с разнообразными заместителями у азота и ацилированных различными кислотами. Конечные продукты были получены реакцией вторичных аминов с окисью циклогексена с образованием замещенных аминоциклогексанолов, этерифицированных затем хлорангидридами различных кислот.

Гипотензивный эффект проявили главным образом производные метилпиперазина. Значительная депрессия деятельности центральной нервной системы вызывалась относительно немногими соединениями и интересно, что единственное соединение, дающее этот и гипотензивный эффекты — эфир 3,4,5-триметоксibenзойной кислоты (XCII):



Однако, тот факт, что эти соединения не продлевают сна, вызванного эвипалом (гексеналом) показывает, что они не полностью обладают резерпиноподобным действием.

Гидрированием горденина получен гексагидрогорденин, превращенный затем в эфир триметоксибензойной кислоты (XCIII):

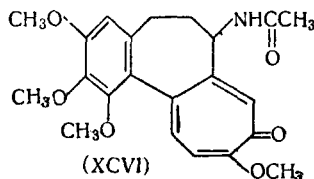
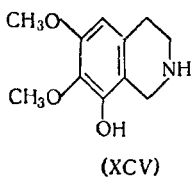
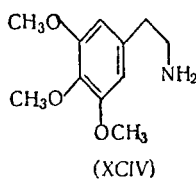


Полученное соединение является как бы кольцом *E* резерпиновой молекулы, этерифицированным триметоксибензойной кислотой в том же положении, что и в резерпине. Этиламинная цепочка напоминает кольцо *D*. Хлоргидрат этого соединения оказался лишенным гипотензивного действия.

VIII. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИМЕТОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Значительное место в поисках веществ резерпиноподобного действия занимают исследования производных триметоксибензойной кислоты. Многочисленность работ в этой области, по-видимому, объясняется тем, что производные триметоксибензойной кислоты значительно доступнее, чем все описанные до сих пор классы соединений.

Среди алкалоидов раувольфии только в резерпине найден остаток триметоксибензойной кислоты, но хорошо известны случаи скопления метоксильных групп в природных физиологически активных веществах, например ангалониевых алкалоидах, мескалине (XCIV) и ангаламине (XCV), а также в колхицине (XCVI) и других алкалоидах.



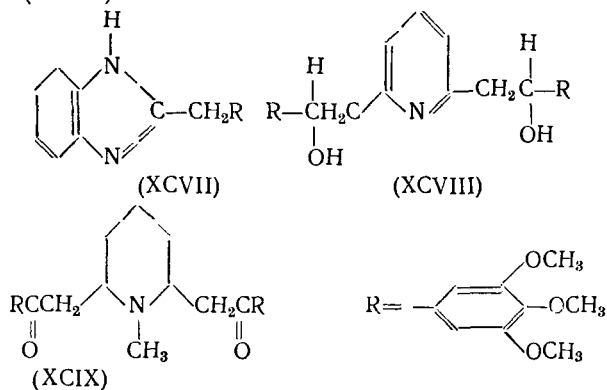
Про мескалин, алкалоид *Kaktee Anhalonium L.* известно, что он действует на центральную нервную систему и вызывает галлюцинации, но в дозах 0,006—0,008 мг/кг оказывает гипотензивное действие⁶⁴.

По-видимому, метоксильные группы имеют определенное значение при действии на центральную нервную систему; поэтому остаток триметоксибензойной кислоты рассматривается рядом авторов, как один из существенных компонентов для проявления действия резерпина.

Среди производных имидазолина, которые повышают кровяное давление, 3,4,5-триметоксибензилимидазолин (Phedrasin) оказывает наиболее сильное действие, объясняемое скоплением метоксильных групп⁶⁵.

С целью сравнительного изучения влияния триметоксифенильного остатка на фармакологическое действие хорошо известных лекарственных веществ, в состав которых входит фенильный радикал, синтезированы подобным же образом построенные соединения, содержащие 3,4,5-триметоксифенильный остаток, например, триметоксильные аналоги ди-

базола (2-бензилбензимидазола) ⁶⁶ (XCVII), лобелина ⁶⁷ (XCVIII) и лобеланидина ⁶⁷ (XCIX)

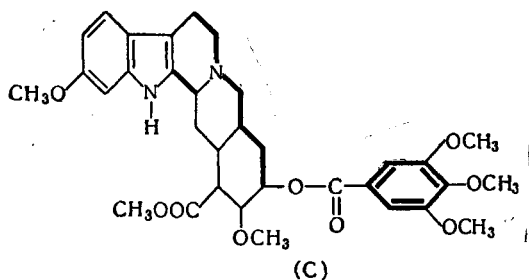


Миллер и Вайнберг ⁶⁸ пришли к выводу, что остаток триметоксибензойной кислоты важен для обеспечения фармакологического эффекта резерпина, но, по-видимому, недостаточен. Исходя из имеющихся сведений о фармакологической активности азотосодержащих соединений, авторы синтезировали эфиры триметоксибензойной кислоты, в которых содержался атом азота, удаленный от кислородного атома карбоксильной группы на 2 или 3 углеродных атома. Только третичный диэтиламинопропиловый эфир, синтезированный ими, обладал значительной активностью ($1/3$ активности резерпина). Соответствующий первичный аминопропиловый эфир был неактивен так же, как и третичный аминоэтиловый эфир. Авторы, исходя из полученных результатов, сделали заключение, что кислород и азот должны быть разделены тремя углеродными атомами, причем атом азота должен быть третичным.

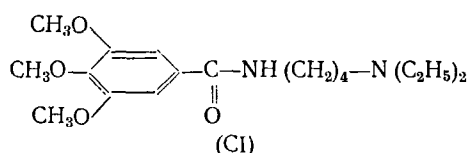
Это сообщение послужило причиной синтеза разнообразных аминоэфиров, а также и аминок амидов триметоксибензойной кислоты, поскольку известно, что иногда длительность фармакологического эффекта может быть увеличена при замене эфирной связи на соответствующую амидную.

Диалкиламиноэтиловые эфиры 3,4,5-триметоксибензойной кислоты, синтезированные Робдзоном и Менделем ⁶⁹, обладали лишь местноанестезирующими свойствами и были лишены резерпиноподобной активности.

Састри и Лассло ⁷⁰, исходя из тех соображений, что соответствующий диэтиламинобутиловый эфир триметоксибензойной кислоты более близок по строению к резерпину (как бы «вписывается» в резерпин), чем диэтиламинопропиловый, синтезировали этот эфир, надеясь получить соединение, сходное с резерпином по биологическим свойствам.



При замене эфирной связи амидной они получили также N-[4-(N,N'-диэтиламинобутил)]-3,4,5-триметоксибензамид (CI):

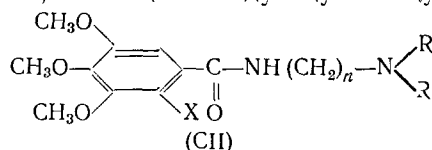


Эфир и аминоксид были получены взаимодействием хлорангидрида триметоксибензойной кислоты с 4-N, N-диэтиламинобутанолом и соответственно с N-(4-N', N'-диэтиламино)-бутиламином.

Лансфорд, Морфей и Розе⁷¹ также синтезировали 4-диалкиламинобутиловые эфиры 3,4,5-триметоксибензойной кислоты и сообщили, что эти эфиры лишены какой бы то ни было резерпиноподобной активности.

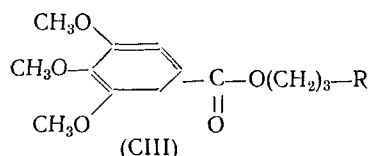
Шименц и Энгельгард⁷² синтезировали аминоксиды 3,4,5-триметоксибензойной и 2-бром-3,4,5-триметоксибензойной кислот, исходя из того, что они структурно близки к диалкиламиноалкиловым эфирам, ранее синтезированным другими авторами. Аминоксиды были получены реакцией между соответствующими первично-третичными диаминами смешанным ангидридом триметоксибензойной кислоты с моноэтилкарбонатом.

Этот ангидрид легко реагирует с диалкиламиноалкиламинами с образованием соединений, имеющих следующую общую формулу (CII):



где X=H, Br, n=2,3; R=CH₃; C₂H₅.

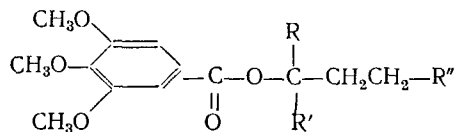
Кроме эфиров с алифатическими аминспиртами, были также синтезированы эфиры триметоксибензойной кислоты, содержащие циклический азот (CIII):



где R-N-пирролидил, N-морфолинил и N-пиперидил^{73,74}.

Конденсацией хлорангидридов с соответствующими диаминами были получены аминоксиды⁷³ с теми же гетероциклическими радикалами.

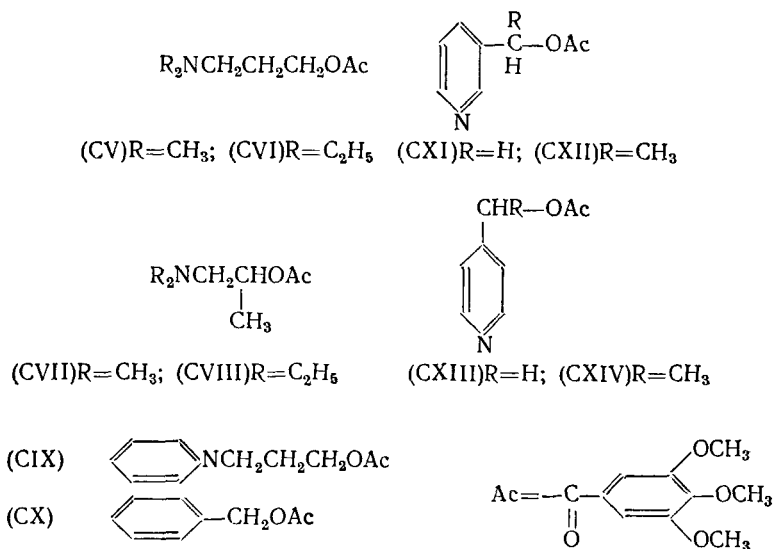
Описан также синтез сложных эфиров следующей общей формулы (CIV):



где	R	R'	R''
H	H		1-метилпиперазил
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		пирролидил
C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁		пирролидил
C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁		пирролидил

Более полно обсуждаются данные о резерпиноподобной активности эфиров 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты в статье Вейделка и Трчка⁷⁵. Авторы находят интересным факт активности 3-диэтиламинопропилового эфира 3, 4, 5-триметоксибензойной кислоты, который весьма отдаленно похож на алкалоид резерпин. Поэтому они синтезировали эфиры этой кислоты с аминспиртами, в которых третичный атом разделен 2, 3 и 4 атомами угле-

рода от атома кислорода. Применяв обычную реакцию получения аминоэфиров — взаимодействие хлорангидрида триметоксibenзойной кислоты с различными аминоспиртами, они получили 11 эфиров, являющихся простейшими аналогами резерпина. Эти вещества испытаны в качестве гипотензивных препаратов



Пиперидиновое ядро может рассматриваться в этих соединениях, как кольцо С молекулы резерпина.

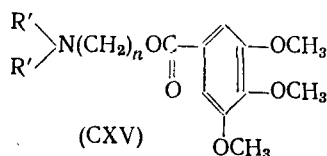
Во многих случаях расстояние между азотом и кислородом в них короче, чем в резерпине — только два атома вместо трех. Однако авторы напоминают, что гораздо важнее, чем линейное расстояние между атомами третичного азота и кислорода *цис*-сочленение *D/E* колец в резерпине, уменьшающее это расстояние.

В результате фармакологических испытаний выявлена активная группа: диалкиламинопропиловые и диалкиламиноизопропиловые эфиры 3, 4, 5-триметоксibenзойной кислоты (CV—CVIII).

Наиболее активные препараты содержат нормальную пропиловую цепочку. Диэтиламинные производные действуют глубже и дольше, чем диметильные аналоги; наиболее активный препарат — диэтиламинопропиловый эфир (CVI). Дальнейшее удлинение и разветвление цепи между N и O, а также увеличение заместителей у третичного азота приводят к уменьшению времени действия и повышению токсичности. Все соединения обладают седативным действием.

На основании этих данных авторы пришли к выводу, что ни один из полученных эфиров по своему гипотензивному действию, а особенно по длительности, не приближается к резерпину. Поэтому утверждение, что диэтиламинопропиловый эфир обладает $\frac{1}{3}$ активности резерпина, авторы принимают с некоторым сомнением.

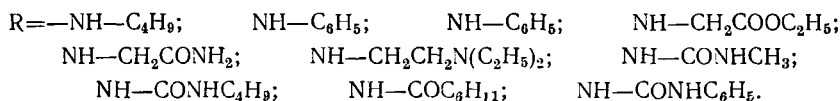
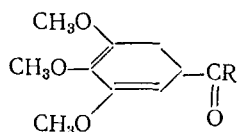
Соловьев, Арендарук и Склодинов⁷⁶ наряду с другими эфирами триметоксibenзойной кислоты (CXV):



R'R''N	n	R'R''N	n
(CH ₃) ₂ N	2	(C ₂ H ₅) ₂ N	3
(C ₂ H ₅) ₂ N	2	(C ₂ H ₅) ₂ N	4
C ₅ H ₁₀ N	2	C ₅ H ₁₀ N	4
(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ N	2	(CH ₂) ₆ N	4
(CH ₂) ₆ N	2	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ N	4

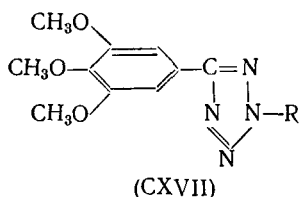
получили и диэтиламинопропиловый эфир. Фармакологические испытания показали, что он имеет всего $\frac{1}{4}$ седативной активности резерпина (по данным Миллера и Вайнберга — $\frac{1}{3}$). Ни один аминоэфир не проявил в эксперименте гипотензивного действия и только часть их обладала успокаивающим действием.

С целью получения веществ резерпиноподобного действия были синтезированы амиды, аминокамиды и уреиды триметоксибензойной кислоты (CXVI) взаимодействием хлорангидрида кислоты с различными аминами и замещенными мочевины. Авторы исходили из данных о седативном, гипотензивном и наркотическом действии многочисленных ациламидов и уреидов:



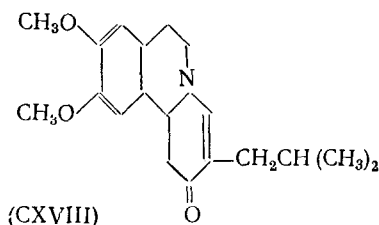
В качестве аналогов резерпина синтезированы также 2-замещенные 5-(3,4,5-триметоксифенил)-тетразолы (CXVII) ⁷⁷, в которых ядро алкилировано диалкиламиноалкильными группами. Авторы привлекло то обстоятельство, что двузамещенные тетразолы могут иметь некоторое сходство с соответствующими аминоэфирами в фармакологическом отношении.

Для получения тетразолов нитрил триметоксибензойной кислоты был введен в реакцию с азидом натрия и уксусной кислотой в кипящем бутановом спирте. Алкилирование было проведено хлоридами аминоспиртов в водном ацетоне в присутствии едкой щелочи:



где R = H; —CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; (CH₂)₃N(CH₃)₂; (CH₂)₃N(C₂H₅)₂.

Имеющиеся в настоящее время очень неполные данные о фармакологической активности простых аналогов резерпина не дают возможности сделать заключение какой из рассмотренных классов соединений окажется наиболее перспективным в аспекте резерпиноподобной активности. Не исключена возможность, что подобная активность будет характерной для веществ, не имеющих структурного сходства с резерпином. Интересно с этой точки зрения соединение (CXVIII) ⁷⁸.



Фармакологические исследования показали, что различные синтетические производные 1,2,3,4,6,7-гексагидробенз-(а)-хинолизина вызывают высвобождение серотонина в организме, подобно резерпину, и обладают седативным действием, свободным от гипнотического, что напоминает действие алкалоидов раувольфии⁷⁹.

Несомненно одно, что развитие производящихся в настоящее время исследований в области синтетических заменителей резерпина⁸⁰⁻⁹⁰ может и должно привести к созданию высокоэффективных веществ резерпиноподобного, а также седативного и гипотензивного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. M. Müller, E. Schlittler, H. J. Bein, *Experientia*, **8**, 338 (1952).
2. J. Hiobund, H. Hippus, *Deut. Med. Wochschr.*, **41**, 1497 (1955).
3. S. Lockett, *Brit. Med. J.*, **1955**, 809.
4. H. B. MacPhillamy, *Ann. N. Y., Acad. Sci.*, **59**, 1 (1954).
5. R. B. Woodward и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2033 (1956).
6. Л. Н. Яхонтов, *Усп. химии*, **26**, 239 (1957).
7. H. B. MacPhillamy и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4335 (1955).
8. A. Chatterjee, S. C. Pakrashi, G. Werner, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, XIII, Wien, Springer-Verlag, 1956, стр. 387.
9. A. Chatterjee, S. K. Talapatra, *Science a. Culture (India)*, **20**, 568 (1955).
10. A. Chatterjee, S. K. Talapatra, *Proc. Ind. Sci. Congress (43rd)*, часть III, 1956, стр. 101.
11. C. F. Huebner, R. A. Lucas и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 469 (1955).
12. C. F. Huebner, Там же, **76**, 5792 (1954).
13. L. Dorfman и сотрудники, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 59 (1954).
14. A. Stoll, A. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 820 (1955).
15. I. H. Slater, R. C. Rathbun и сотрудники, *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, **88**, 293 (1955).
16. F. H. Weisenborn, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4818 (1957).
17. A. Cerletti, H. Konzett, M. Taeschler, *Experientia*, **11**, 98 (1955).
18. P. R. Ulschaefer, W. J. Taylor, R. H. Nugent, *C. r.*, **244**, 2988 (1957).
19. R. A. Lucas и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1928 (1959).
20. H. B. MacPhillamy, там же, **77**, 1071 (1955).
21. M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller, там же, **76**, 2843 (1954); **77**, 2241 (1955).
22. E. Haack, A. Popelak, *Naturwiss.*, **41**, 214 (1954).
23. Ам. пат. 2763653; *C. A.*, **51**, 4677i (1957).
24. Ам. пат. 2763654; *C. A.*, **51**, 3678b (1957).
25. Ам. пат. 2763655; *C. A.*, **51**, 3678c (1957).
26. Ch. F. Huebner и сотрудники, *Experientia*, **11**, 303 (1955).
27. P. A. Diassi, E. L. Weisenborn и сотрудники, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2028 (1955).
28. E. E. Van Tamelen, P. D. Хансе и сотрудники, там же, **77**, 3930 (1955).
29. Ch. F. Huebner, E. Wenkert, Там же, **77**, 4180 (1955).
30. O. P. Diassi, F. L. Weisenborn и сотрудники, Там же, **77**, 4687 (1955).
31. E. E. Van Tamelen, P. D. Хансе и сотрудники, Там же, **77**, 4692 (1955).
32. P. A. Diassi, C. M. Dyllion, Там же, **80**, 3746 (1958).
33. Z. J. Vejdělek, K. Масек, *Collection Czechoslov. Chem. Comm.*, **24**, 2493 (1959).
34. A. Chatterjee, S. K. Talapatra, *J. Sci. a. Ind. Res.*, **14** (B—C) C 237 (1955).
35. W. Logemann и сотрудники, *Ber.*, **88**, 1952 (1955).
36. I. Hahn, A. Hansel, *Ber.*, **71**, 2192 (1938).
37. I. Hahn и сотрудники, *Ann.*, **520**, 107, 123 (1935).
38. W. Logemann и сотрудники, *Ber.*, **89**, 1043 (1956).
39. E. L. Weisenborn, H. E. Applegate, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2021 (1956).
40. M. Protiva, J. O. Jilek и сотрудники, *Collection Czechoslov. Chem. Comm.*, **24**, 74 (1959).
41. V. Nach, M. Borovicka, E. Nachova, *Pharmazi*, **14**, 663 (1959).

42. M. Protiva, J. O. Jilek и сотрудники, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **24**, 83 (1959).
43. Ам. пат. 2759000; С. А., **51**, 3669 (1957).
44. Л. Желязков, Н. Биткова, Е. Петкова, Фармация, **7**, 29 (1957).
45. Л. Желязков, Н. Биткова, Е. Петкова, Там же, **8**, 13 (1958).
46. Н. И. Корецкая, А. В. Данилова, Л. М. Уткин, ЖОХ, **27**, 542 (1957).
47. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **28**, 3108 (1958).
48. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, ЖОХ, **29**, 3269 (1959).
49. M. Protiva, Z. J. Vejdecký и сотрудники, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **24**, 3978 (1959).
50. Ам. пат. 2850501; С. А., **53**, 12309g (1959).
51. А. Л. Мнджоян, С. Г. Агбальян, Изв. АН АрмССР, ХН, **13**, 297 (1960).
52. Ам. пат. 2852520; С. А., **53**, 4316i (1959).
53. T. Nogradi, Monatsh., **88**, 768 (1957).
54. И. Т. Струков, О. А. Колганова, ЖОХ, **29**, 3831 (1959).
55. M. Onda, M. Kawamishi, M. Sasamoto, J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 409 (1956); С. А., **50**, 13930b (1956).
56. H. D. Baldridge, W. F. McCarville, S. L. Friess, J. Am. Chem. Soc., **77**, 739 (1955).
57. S. L. Friess, H. D. Baldridge, Там же, **78**, 2482 (1956).
58. S. L. Friess, Там же, **79**, 3269 (1957).
59. S. L. Friess, F. G. Standaert, L. J. Reber, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **99**, 277 (1958).
60. K. Adank, W. G. Stoll, Helv. Chim. Acta, **42**, 887 (1959).
61. L. Dubravkova, J. Jeso и сотрудники, Chem. Zvesti, **11**, 150 (1957); С. А., **51**, 15455 (1957).
62. R. Ratouis, G. Combes, Buil. Soc. Chim. France, **1959**, 576.
63. S. L. Shapiro, H. Soloway, и сотрудники, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3993 (1959).
64. F. Hanschild, Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Thieme Verlag, Leipzig, 1956, стр. 576.
65. H. Rohnert, Arch. Pharm., **292/64**, 671 (1959).
66. Н. И. Кудряшова, Р. А. Давиденков, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **29**, 1885 (1959).
67. J. Hebký, J. Kejhà, B. Kakàc, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **24**, 1291 (1959).
68. F. M. Miller, M. S. Weinberg, Chem. Eng. News, **34**, 4760 (1956).
69. N. Rabjohn, A. Mendel, J. Org. Chem., **22**, 986 (1957).
70. B. V. R. Sastry, A. Lasso, Там же, **23**, 1577 (1958).
71. C. D. Lunsford, R. S. Murphey, E. K. Rose, Там же, **22**, 1225 (1957).
72. G. Shiemenz, H. Engelhard, Ber., **92**, 857 (1959).
73. G. Dipace, C. S. Tauro, Farmaco Ed. Scient., **13**, 64 (1958).
74. G. Palazzo, R. Bizzì, C. Pozzatti, Ann. Chimica, **49**, 853 (1959).
75. Z. J. Vejdecký, V. Tréka, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **24**, 1860 (1959).
76. В. М. Соловьев, А. П. Арендарук, А. П. Склодинов, ЖОХ, **29**, 631 (1959).
77. J. M. McManus, R. Herbst, J. Org. Chem., **24**, 1387 (1959).
78. A. Brossi и сотрудники, Helv. Chim. Acta, **41**, 119, 1793 (1958).
79. A. Pletscher, Science, **126**, 507 (1957).
80. S. K. Talapatra, A. Chatterjee, Sci. and Culture, **24**, 245 (1958).
81. Ам. пат. 2870156; С. А., **53**, 10264i (1959).
82. Ам. пат. 2870146; С. А., **53**, 10264e (1959).
83. Ам. пат. 2870145; С. А., **53**, 10264b (1959).
84. P. E. Aldrich, P. A. Diassi и другие, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2481 (1959).
85. S. Garattini, A. Mortary и другие, Nature, **183**, 1273 (1959).
86. M. Karim, W. H. Linnell, L. K. Sharp, J. Pharm. Pharmacol., **12**, 74 (1960).
87. M. A. Karim, W. H. Linnell, L. K. Sharp, Там же, **12**, 82 (1960).
88. R. A. Lucas, R. J. Kisel, M. J. Ceglowski, J. Am. Chem. Soc., **82**, 493 (1960).
89. E. Adlerová, L. Blaha и другие, Collection Czechoslov. Chem. Comm., **25**, 227 (1960).
90. L. Blaha, J. Weichet и другие, Там же, **25**, 237 (1960).

Ин-т тонкой органической химии
АН АрмССР