

АКАДЕМИЯ НАУК МОЛДАВСКОЙ ССР

Тезисы докладов  
II Всесоюзного коллоквиума  
по химии  
индольных соединений



кишинев - 1967

Академия наук Молдавской ССР

Институт химии

Посвящается 50-летию  
Советского государства

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ  
II ВСЕСОЮЗНОГО КОЛЛОКВИУМА  
ПО ХИМИИ ИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ответственный редактор  
действительный член АН МССР Г.В.Лазурьевский

Редакционно-издательский отдел  
Академии наук Молдавской ССР

Кишинев • 1967

Сборник представляет собрание тезисов докладов на Втором Всесоюзном коллоквиуме по химии индольных соединений. Первый коллоквиум по этой проблеме проходил в 1963 году. Такие совещания специалистов по сравнительно узкому разделу органической химии создаются в связи с возрастающим интересом к индольным соединениям как к частице из структур, химических и фармакологических свойств, так и из-за важной роли этих веществ в жизнедеятельности организмов.

В Институте химии Академии наук Молдавской ССР ведутся систематические исследования, преродимые в светотиофических индольных ( $\beta$ -карболовых) соединений, в это входит благородной частью для органических специалистов индольных коллоквиумов в Канкуне.

## О НАПРАВЛЕНИИ РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ АРИЛГИДРАЗОНОВ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ГЕТЕРОЦИЛИЧЕСКИХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ КЕТОНОВ

Л.А.Аксанова, Н.Ф.Кучерова, Л.Д.Шаркова, В.А.Загоревский  
(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

Циклизация по Фишеру арилгидразонов несимметрических гетероцилических кетонов теоретически может идти в двух направлениях с образованием изомеров, отличающихся местом расположения гетероатома. Циклизация первичных и вторичных арилгидразонов пятивалентного серусодержащего кетона — тиофанона-3 идет с образованием 4Н-2,3-дигидротиено[3,2-*a*]индолей, т.е. соединений, в которых атом серы связан непосредственно с  $\beta$ -атомом индольного цикла.

Строение полученных веществ доказано данными ЯР-спектров и встречным синтезом продуктов восстановительного обессервания.

В результате индолизации арилгидразонов тиопанона-4 также был получен только один ряд изомеров строения 1,3,6Н-4,5-дигидротиено[4,3-*a*]индола, в которых атом серы расположен несимметрично относительно индольного цикла.

Арилгидразоны 5,5-дихетиопанона-4 циклизуются с образованием другого ряда изомеров, а именно 6Н-1,2,4,5-тетрагидротиено[5,4-*a*]индолей, в которых  $SO_2$ -группа занимает симметричное положение по отношению к индольному циклу. Строение продуктов циклизации доказано спектрами ПМР. Таким образом, характер гетероатома в циклических кетонах оказывает существенное влияние на направление циклизации их арилгидразонов по реакции Фишера.

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА СОДЕРЖАНИЕ АТФ, АДФ,  
ОКИСЛЕННОЙ И ВОССТАНОВЛЕННОЙ ФОРМ НАД  
В МЫШЦЕ СЕРДЦА

А.И.Басаева, И.Н.Пидевич, Н.Ф.Вялых

(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

Известно, что серотонин вызывает рефлекторную брадикардию и гипотензию через 3,5-4 секунды после введения в полость левого желудочка сердца. Целью данной работы являлось изучение влияния серотонина в дозах, вызывающих выраженное изменение деятельности сердца, на содержание в миокарде адениловых и пуриновых нуклеотидов.

Опыты ставили на наркотизированных кошках со вскрытой грудной клеткой. Серотонин в дозах 20-100 мкг вводили в полость левого желудочка сердца с помощью полиэтиленового катетера, проведенного через левую подключичную артерию и восходящую аорту. Сердце брали на 3-й секунде и на 10-й секунде (максимум рефлекса) после введения серотонина щипцами Волленбергера, охлажденными в жидким азоте. Для определения АТФ, АДФ, НАД<sup>+</sup>, НАДН<sub>2</sub> использовали левый желудочек сердца. Проведенные опыты показали, что серотонин уже в дозе 20 мкг через 3 секунды после введения вызывает увеличение содержания НАД<sup>+</sup> (с 395,8±20,06 в норме до 451,8±21,8 мкг/г влажного веса ткани). Увеличение дозы до 100 мкг не приводит к дальнейшему возрастанию НАД<sup>+</sup>. Содержание НАД<sup>+</sup> на 10-й секунде (максимум рефлекса) остается таким же, как на 3-й секунде. Содержание НАДН<sub>2</sub> под влиянием серотонина существенно не изменяется (норма 168,1±26,6 мкг/г влажного веса ткани). Следовательно, рост НАД<sup>+</sup> не связан с окислением восстановленной его формы и может быть обусловлен либо увеличением синтеза НАД<sup>+</sup>, либо уменьшением его распада.

Серотонин в дозе 20 и 100 мкг через 3 секунды не изменяет содержания АТФ (норма 3,35±0,84 мкМ/г влажного веса ткани). На 10-й секунде серотонин увеличивает содержание АТФ (4,24±0,33). Содержание АДФ под влиянием серотонина незначительно уменьшается (0,85±0,18 мкМ в норме и на 10-й секунде от 100 мкг 0,67±0,12 мкМ - различие статистически недостоверно).

Полученное увеличение содержания АТФ на максимуме брадикардии могло явиться результатом вызываемого серотонином

рефлекторного выделения ацетилхолина. Известно, что введение ацетилхолина, а также раздражение блуждающего нерва (по работам Л.М.Макаревич-Гальпериной (1946); И.Е.Райскиной (1951)) приводят к увеличению содержания АТФ в сердце. Для проверки этого предположения нами была проведена серия опытов с атропином. Атропин (1,5 мкг/г в/в) не вызывает изменений в содержании АТФ и АДФ в сердце. На фоне атропина серотонин в дозе 100 мкг не изменяет на 10-й секунде содержания АТФ (3,38±0,55) и АДФ (0,76±0,12).

Полученные данные свидетельствуют о том, что серотонин увеличивает содержание АТФ не в результате прямого влияния на миокард, а опосредованно через выделение ацетилхолина.

ОБ ИЗБИРАТЕЛЬНОМ ТОРМОЖЕНИИ  $\alpha$ -ЗАМЕЩЕННЫМИ  
ПРОИЗВОДНЫМИ ТРИПТАМИНА ФЕРМЕНТАТИВНОГО  
ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ СЕРОТОНИНА

В.З.Горкин, Л.В.Татьяненко, Н.Н.Суворов, А.Д.Неклюдов  
(Институт биологической и медицинской химии АМН СССР;  
Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С.Орджоникидзе; Институт химии природных соединений АН СССР, Москва)

Настоящая работа была предпринята с целью изыскания ингибиторов митохондриальнойmonoаминоксидазы, избирательно тормозящих ферментативное дезаминирование серотонина в условиях опытов *in vitro* и *in vivo*.

Было исследовано 18 производных  $\alpha$ -метилтриптомина *in vitro*. Обнаружено, что индолан (хлоргидрат- $\alpha$ -метилтриптомина) наиболее избирательно и эффективно тормозит окислительное дезаминирование серотонина митохондриальной monoаминоксидазой печени крысы (по сравнению с тирамином и триптомином).

В условиях опытов *in vivo* индолан сохраняет способность избирательно тормозить дезаминирование серотонина в тканях печени и мозга.

При исследовании действия индолана, 1,  $\alpha$ -диметилтриптомина и L- $\alpha$ -глутамил- $\alpha$ -метилтриптомина в условиях опытов *in vivo* обнаружено соответствие полученных результатов с данными исследований, проведенных *in vitro*.

Обнаружены видовые различия в чувствительности к торможению индоланом реакции дезаминирования серотонина или тирамина митохондриальными МАО печени крыс, быка в условиях опытов *in vitro*.

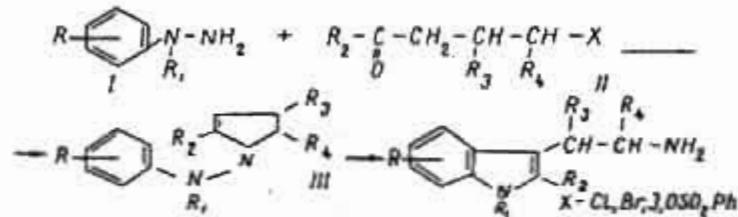
Митохондриальная МАО почек человека по чувствительности к тормозящему действию *L*- $\alpha$ -гутапрол- $\alpha$ -метилтриптамина очень близка к МАО митохондрий печени крыс *in vitro*.

**НОВЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА САСТИМ, СОДЕРЖАЩИЙ СИГНАЛ ТРИПТАМИНА, ГОМОТРИПТАМИНА И ЗЭЗЕРИНА**

И.И.Грандберг, Г.А.Ивахова, Н.Д.Афонина, Т.И.Зуянова,  
А.Г.Брызев, В.Ч.Примадельский

(Санкт-Петербургский институт им.Х.А.Тимирязева, Москва)

Исследовалась реакция между ароматическими гидразинами и карбонильными соединениями, содержащими в  $\beta$ - и  $\delta$ -положении функции, обладающими алкилирующими свойствами. В результате одностадийного процесса образуются соединения со скелетом триптамина



Реакция протекает при кипячении компонент в водно-спиртовой среде, выхода достигает 35%.

Существо реакции, по нашему мнению, заключается в том, что ароматический гидразин реагирует с карбонильным соединением с образованием гидразона, далее циклизующегося в II и затем претерпевающего перегруппировку типа распада Физера с образованием триптамина.

В случае  $\beta$ -галоидкарбонильного соединения, имеющего в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе какой-либо заместитель, замыкания индолевого кольца произойти не может, и образуется диморазеродиновая система.

2-и 4-пиридингидразины дают соответствующие взаимодействия с высокими выходами.

**ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ОКСИИНДОЛА**

А.Н.Гринев, В.И.Шведов, Е.А.Панинцева  
(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический  
институт им.С.Орджоникидзе, Москва)

Производные 2-метил-3-карбокси-5-оксииндолов предстаивают определенный интерес как в плане химических, так и особенно биологических исследований. Достаточно отметить, что среди этих соединений обнаружены вещества, обладающие гипотензивным эффектом. Одно из них (димекарбон) утверждено Фармакологическим комитетом в качестве средства для лечения гипертонической болезни.

В последнее время нами продолжено изучение химических свойств 2-метил-3-карбокси-5-оксииндолов. При действии на натриевые производные 5-оксииндолов соответствующих галоидпроизводных получены 6-алкильные 3-диалкиламиноалкильные производные, а также индолил-5-оксикарбусульфурные кислоты. Сплавлением производных 3-карбокси-5-оксииндола с щелочами с высоким выходом получены недоступные ранее замещенные индолил-3-карбоновые кислоты. Последние при нагревании до температуры плавления были превращены с выходом, близким к количественному, в производные 5-оксииндола со свободным от заместителей  $\beta$ -положением. Аминометилирование 1-арил-2-метил-5-метоксииндололов приводит к производным грамина. В результате взаимодействия подметилатов замещенных граминов с цианистым натрием получены нитрилы соответствующих индолилкусусных кислот, а восстановлением нитрилов - 1-арил-2-метил-5-метокситриптамины. Предварительное исследование реакций замещения в ряду 2-метил-3-карбокси-5-метоксииндола на примере реакции нитрования показало, что при этом преимущественно образуются 4-нитропроизводные.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
1,2-ДИМЕТИЛ-3-КАРБОТОКСИ-5-ОКСИИНДОЛА, МЕЧЕННОГО С<sup>14</sup>

А.Н.Гринев, В.И.Шведов, Ф.А.Трофимов, К.С.Падурский  
В.И.Бырикин

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт  
им. С.Овчинникова; Институт медицинской радиологии АМН СССР, Москва)

В настоящее время 1,2-диметил-3-карбетокси-5-оксииндол разрешен Фармакологическим комитетом НЗ СССР для медицинского применения под условным названием "димекарбин" в качестве средства для лечения гипертонической болезни. С целью изучения особенностей его всасывания, распределения и превращения в организме, исходя из радиоактивного <sup>14</sup>C-ацетоуксусного эфира, по реакции Нелицкого был получен метченый С<sup>14</sup>-димекарбин.

Фармакологические исследования, проведенные на крысах линии Август, показали, что С<sup>14</sup>-димекарбин при однократном введении в желудок в дозе 40 мг/кг (уд. активн. 1,25 микрокюри) в основном задерживается в кишечнике и полностью покидает его через 48 часов. Из желудочно-кишечного тракта он всасывается в кровь и равномерно распределяется в большинстве тканей организма (поджелудочная, щитовидная железы, селезенка, костная ткань, сердце и др.). Наибольшее содержание С<sup>14</sup>-димекарбина отмечено в печени, почках и легких. К концу третих суток почти полностью выводится из организма. Выделяется С<sup>14</sup>-димекарбин главным образом с каловыми массами и мочой. Специальными исследованиями показано, что с мочой димекарбин выделяется в неизмененном виде.

О ЗАВИСИМОСТИ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
ИНДОЛЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОТ ИХ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

П.Г.Беребченко, Т.Г.Зайцева, Л.И.Морозовская, Н.Н.Суворов

(Всесоюзный научно-исследовательский центр имени Академика им. С.М.Кирова, Ленинград;  
Всесоюзный научно-исследовательский химико-Фармацевтический институт  
им. С.Овчинникова, Москва)

Ранее нами было показано наличие строгой зависимости сосудосуживающего эффекта индолилалкилиминов от их химического строения. В частности, установлено, что введение в 5-е положение индолевого кольца триптамина заместителей в виде галоидов, метильной, окси- или метоксигрупп приводит к усилению, а в 4,6 и 7-е положения резкому ослаблению сосудосуживающего действия.

В настоящей работе ставились две задачи:

1. Выяснить особенности влияния индолилалкилиминов в зависимости от строения на некоторые показатели функции ЦНС.

2. Изучить активность некоторых эфиров серотонина и ряда индолилалкильных производных, не имеющих в своей структуре характерной для индолилалкилиминов аминогруппы боковой цепи.

В опытах на ярлыках исследовалось влияние отличающихся между собой по сосудосуживающему действию 5-хлор и 4-хлортриптамина на биоэлектрическую активность коры головного мозга. 5-Хлортриптамин оказывал действие, аналогичное описанному ранее другими авторами (М.Д.Маковский, Л.Ф.Роцина и др.) при изучении ими 5-окси- и 5-метокситриптамина. В дозе 15 мг/кг при внутрибрюшинном введении он вызывал резкое угнетение электрической активности коры головного мозга, особенно выраженное в сенсомоторной и слуховой областях. В зрительной области через 30 минут после введения препарата были зарегистрированы медленные волны. Через 60 минут наступило почти полное восстановление ЭЭГ. Примененный в тех же дозах 4-хлортриптамин заметно не влиял на биоэлектрическую активность мозга.

В опытах на мышах изучалось сосудосуживающее действие триптамина и его производных (4-хлор-, 5-хлор-,

6-хлор- и 7-хлортриптамина) при внутривенном их введении. О сосудосуживающем эффекте препаратов судили по их влиянию на величину кровопотери, вызванную у мышей отсечением кончика хвоста. Как и при внутривенном применении, наиболее сильно изменялся этот показатель после введения мышам 5-хлортриптамина. Эффективность триптамина и особенно оставших его хлорзамещенных производных была ниже. Важным является то обстоятельство, что сосудосуживающее действие упомянутых препаратов, вводимых в тех же дозах (еквимолекулярно 10 мг/кг триптамина) внутривенно, было выражено значительно слабее. Это указывает на высокую чувствительность ЦНС к индолизалимии и служит подтверждением ее роли в проявления сосудосуживающего действия данной группы веществ.

При изучении фармакологических свойств эфиров серотонина (5-ацетил-, 5-изопропенил-, 5-никотинил-, 5-изоинотионил-, 5-бензодикситриптамина, а также эфиры ортофосфорной кислоты и фенилуретана) и индолизалимильных производных обнаружилось, что первые из них независимо от строения обладают такой же активностью, как и исходное соединение - серотонин.

Индолизалимильные производные тиомочевины, гуанидина, соли Бунта и некоторые другие не влияли на тяжесть заболевания мышей. Это находит свое объяснение в результатах других наших опытов, в которых не обнаружено у данных препаратов заметного сосудосуживающего действия.

#### СИНТЕЗ ИНДОЛОПОЛИТЕРПЕНОВ

Ким Да Ок, Г.А.Толстиков, М.П.Ирсметов, М.И.Горлов  
(Институт химических наук АН КазССР, Алма-Ата)

В продолжение ранее публиковавших работ по синтетическим превращениям политерапенов был осуществлен синтез индолевых соединений на основе де- и тритерапеновых кислот.

Было показано, что линтацические 3-кето-тритерапены ряда односвязи могут быть введенены в реакции Фишера.

Так, на основе 18-(Н- и 18,2Н-3-кето-метилгидрохиретов и метилалконоата были получены метиленовые эфиры [3,2]-

индоло-II-кето-олеан-12-ен-18,2Н-30-овой, [3,2]-индоло-II-кето-олеан-12-ен-18,2Н-30-овой, [3,2]-индоло-II-кето-олеан-12-ен-18,2Н-30-овой, 5-метокси[3,2]-индоло-II-кето-олеан-12-ен-18,2Н-30-овой и [3,2]-индоло-олеан-12-ен-28-овой кислот, а также [3,2]-индоло-олеан-11,13(18)-диси.

В этих же условиях из аллобетулона был получен с высоким выходом [3,2]-индоло-19,28-оксидо-олеан.

Более трудно проходит реакция Фишера с производными 7-кето-С-дигидробиетана. На основе 7-кето-метилдигидробиетата и его 12-бром-производного были получены металловые эфиры [6,7]-индоло-дигидробиетиновой и [6,7]-индоло-12-бром-дигидробиетиновой кислот. Строение полученных соединений подтверждено данными массспектров и электронными и инфракрасными спектрами.

#### БИОСИНТЕЗ БРЕВИКОЛЛАНА

И.Комплик, З.Гроссманн  
(Химический институт Словацкой Академии наук, Братислава, ЧССР)

И.В.Терентьев, Г.В.Лазурьевский

(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев)

Изучался биосинтез бревиколлина, главного алкалоида растения *Carex brevicollis* DC методом введения триптофана-2-С<sup>14</sup>, натриевых солей пирориноградной-2-С<sup>14</sup> и муравьиной кислот и меченоей глутаминовой кислоты. Во всех опытах был получен активный бревиколлин и установлено место локализации активности в его молекуле.

#### КРИВЫЕ ДИСПЕРСИИ ОПТИЧЕСКОГО ВРАЩЕНИЯ ОКСИИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ

И.Комплик, Т.Штицай  
(Химический институт Словацкой Академии наук, Братислава, ЧССР)

И.Шема, Р.И.Байи  
(Отделение химии Пражского государственного университета, Юниверситет Пари (США))

Были измерены кривые ДОС Б оксииндольных алкалоидов.

В предлагаемой работе обсуждаются выводы относительно знаков и величины эффектов Коттова этих веществ.

### СИНТЕЗ 1-(АМИНОАЛКИЛ)ИНДОЛОВ ИЗ 1-АРИЛПИРАЗОЛИДИНОВ

Л.Н.Кост, Л.А.Свиридова, Г.А.Голубева  
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Соединения с активированной тройной С-С связью, присоединяясь к 1-арилпиразолидинам, образуют вещества, имеющие *N*-амиликоенаминную структуру. С помощью ИК- и ПМР-спектров показано, что последние имеют цис-строение.

Соединения *N*-амиликоенаминного типа под действием кислых агентов претерпевают перегруппировку типа реакции Фишера без потери молекулы аминака с образованием 1-(3-аминоалкил)-индолов.

### СИНТЕЗ 4-ОКСИ- И 4-АМИНОИНДОЛОВ

Л.Н.Кост, Л.Г.Третьякова  
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Разработан способ синтеза 4-замещенных дигидрорезорцинов путем циантилизирования кетонов с последующим алкоголизом и конденсацией по Кляйзену. Взаимодействие дигидрорезорцинов с замещенными в ядре фенацилбромидами приводит к трикетонам, которые легко циклизуются в соответствующие 4-кетотетрагидробензофураны или с аминаком (либо с первичными аминами) превращаются в 2-арил-4-кетотетрагидроиндолы. Совместное восстановление дигидрорезорцинов с нитрозоацетоуксусным эфиром (или с другими нитрозированными бета-дикарбонильными соединениями) приводит также непосредственно к незамещенным у азота 4-кетотетрагидроиндолам. В качестве варианта метода использовано вначале ацилирование дигидрорезорцинов, а затем уже синтез Кнорра с применением нитрозомалонового эфира в качестве второго компонента. Совокупность указанных трех методов позволяет получить разнообразные 4-кетотетрагидроиндолы с заместителями в пиррольном кольце. При использовании 4-алкил- или 4-арилдигидрорезорцинов направление циклизации зависит как от пути синтеза, так и от характера заместителя,

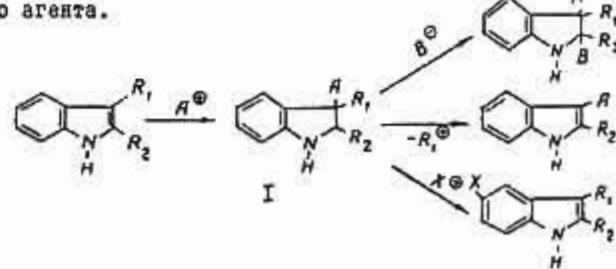
что доказано ароматизацией до соответствующих 5- или 7-замещенных индолов, а также изучением ЯМР- и масс-спектров полученных 4-кетотетрагидроиндолов.

Дегидрирование 4-кетотетрагидроиндолов обычно идет с дегидратацией, то есть с потерей функциональной группы, но при использовании палладия на угле удается получать с хорошими выходами соответствующие 4-оксииндолы. Превращение кетотетрагидроиндолов в оксими и последующая ароматизация оказались препаративно удобным путем для синтеза 4-аминоиндолов.

### ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В ИНДОЛЬНОМ ЯДРЕ

Л.Н.Кост, Л.Г.Юдин, В.А.Будылин, В.И.Чижиков  
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

При действии электрофильного агента в ядре индольного соединения возможно электрофильное присоединение по двойной связи ( $C_2 - C_3$ ) или прямое электрофильное замещение. Последнее для разных структур и в различных условиях протекает в положении 1, 2, 3, 4, 5 или 6. На основании исследования реакций электрофильного замещения (нитрование, галоидирование, сульфирование и дегидрирование), расчетов по АНАМО (общие заряды, плотность на граничных орбитах и энергия катионной локализации) индолов и их протонированных форм, а также литературных данных установлено, что в сильных кислотах первичным процессом является протонирование в положении 3. Образующийся катион (I) может присоединить нуклеофильную частицу (димеризация, бромирование по связи  $C_2 - C_3$ ), отцепить радикал  $R$ , (электрофильное замещение Н-атома или другой группы в положении 3) либо подвергнуться электрофильному замещению в бензольном кольце под действием электрофильного агента.



Если электрофильной атаке подвергается непротонированная молекула, то для 2,3-дизамещенных индолов возможно замещение в 3-, 4- или 6- положении (при наличии акцепторных заместителей) или присоединение реагента по C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> связи (при наличии донорных заместителей). Для индолов, имеющих акцепторные заместители, соотношение 3-, 4- и 6- изомеров зависит от структуры индола, среди и атакующего агента. Направление электрофильного замещения коррелируется с электронной плотностью на граничной орбитали.

#### ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПОЛИАЛКИЛИРОВАННЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО- $\delta$ -КАРБОЛИНОВ

Н.Ф.Кучерова, А.Н.Новикова, И.Д.Сиденко, З.А.Загоревский  
(Институт фармакологии и химии терапии АМН СССР, Москва)

Ранее было показано, что при восстановлении 2,2,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро- $\delta$ -карболина реакция проходит главным образом с расщеплением пиридинового кольца и приводит к безвзаимному в положении три индолину, относящемуся к классу 2,3-дигидро- $\alpha$ -триптаминов. В продолжении этой работы мы изучили восстановление ряда других поликалкилированных тетрагидро- $\delta$ -карболинов: 2,2-диметил-, 4,4-диметил-, 4-фенил-2,2-диметил-, 2,2,3,4,4-пентаметил-, 2,2,4,4,4-пентаметил- и 2,2,4,4,9-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидро- $\delta$ -карболина. Эти исследования были предприняты нами с целью выяснения влияния структурных факторов (замещения при индолином и пиридиновом атомах азота, в бензольном кольце, а также степени разветвления во втором и четвертом положениях) на направление восстановления.

Химическими методами и с помощью ИК- и ПМР-спектров строго доказано строение веществ, получающихся в результате восстановления. Установлена специфичность направления восстановления в зависимости от строения тетрагидро- $\delta$ -карболинов.

Разработан новый метод синтеза алкилизамещенных тетрагидро- $\delta$ -карболинов на основе циклодегидратации 2-(2-аминоизобутил)-индола и 2-(2-аминоэтил)-индола с различными альдегидами и кетонами.

Изучена фармакологическая активность некоторых новых синтезированных производных  $\alpha$ -триптамина.

#### СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 9-ПИРИДИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО- $\delta$ -КАРБОЛИНА

А.Н.Кост, И.С.Шадурский, Е.В.Виноградова, Ф.А.Трофимов,  
Т.Ю.Ильинченок, Е.Г.Верховский  
(Московская государственная университет им.М.В.Ломоносова;  
Институт медицинской радиологии АМН СССР)

Производные тетрагидро- $\delta$ -карболина обладают широким спектром фармакологического действия. В этом классе обнаружены соединения, обладающие антигистаминными, антианализатическими, антисеротонинными, противовоспалительными, гипотензивными, чешкообразодвигающими, Н-холинолитическими и другими свойствами.

Синтез исследуемых соединений осуществлялся, исходя из 1-алкилпиридонов-4 и 2-метил-5 (*N*-амино-2-фениламиноэтил)-пиридинина в качестве гидразиновых компонентов. Реакции Фишера была показана возможность синтеза 9-пиридилилти-1,2,3,4-тетрагидро- $\delta$ -карболинов. С целью установления влияния строения пиридилильного остатка на фармакологическую активность изучена реакция прямого пиридилирования тетрагидро- $\delta$ -карболинов 2- и 4-винилпиридинами под действием металлического натрия. При этом оказалось, что присоединение 2- или 4-винилпиридинина по NH-группе легко протекает лишь для карболинов, не имеющих алкильных групп в положении 6. Синтезировано более 30 соединений.

Для проявления антигистаминной активности производных  $\delta$ -карболина имеют большое значение радикалы в положениях 3,6 и 9. Отсутствие заместителя в девятом положении ведет к резкому снижению антигистаминной активности. Наиболее активными оказались соединения с углеродной цепочкой в третьем положении и заместителем в девятом положении. При увеличении количества углеродных атомов у заместителя в третьем положении антигистаминная активность снижалась. Соединения с метоксигруппой в шестом положении оказались менее активными, чем их аналоги с метильным радикалом. Антисеротонинные и противовоспалительные свойства этих соединений совпадают с их антигистаминной активностью.

Токсичность производных  $\delta$ -карболина резко повышалась

с увеличением длины углеродной цепочки в третьем положении и снижалась при введении метильной к, особенно, метоксигруппы в шестое положение. Производные 9-пиридин-1,2,5,4-тетрагидро-3-карбоната обладают 1-холинолитическими свойствами, которые связаны главным образом с заместителем в третьем положении и не зависят от радикала в шестом положении. Наиболее сильным 1-холинолитическим действием обладали соединения, содержащие в третьем положении короткую углеродную цепочку.

Исследуемые соединения обладают свойством предупреждать азотистический зок, понижать кровяное давление, оказывать местное обезболивающее действие, однако зависимость этих эффектов от химического строения более сложная.

ДИДОМЕТИЛАТ БРЕВИКОЛЛИНА - ИСТОЧНИК КУРАРЕПОДОБНОГО ВЛАСТИВА КОНКУРЕНТНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Л.Л.Затковский

(Кишиневский государственный медицинский институт)

Дидометилат бревиколлина обладает двумя четвертичными атомами азота, разделенными тремя углеродными атомами. Это составляет расстояние, равное приблизительно 4,5 Å.

Поставлено три серии опытов — один на крысях и две на белых мышах. Всего использован 21 крылик, в основном самцы, средним весом 2,8 [2,0-3,4] кг и 126 мышей обоего пола средним весом 20,5 [18-28] г.

В первой серии опытов куареподобное действие препарата изучалось на крысях по симптому склонения головы [head-drop method]. 1%-ный раствор препарата вводился в краевую вену уха с постоянной скоростью (0,1 мл за 15 секунд). В момент опускания головы введение прекращалось, и отмечалось количество введенного раствора, в также доза препарата в мг/г. Она оказалась равной 2,8 мг/кг (или 1,51 мг/кг по катиону). Во второй серии опытов (60 мышей) определялась средняя эффективная доза по симптуму падения мышей с сетки, наклоненной к горизонту на 60°. Препарат вводился внутривенно в виде 0,1%-ного раствора. В третьей серии (66 мышей) установлена средняя смертельная доза препарата при внутривенном введении 0,1%-ного раствора. Данные обработаны статис-

тически по методу Miller и Tainter. Смерть наступала от паралича дыхательной мускулатуры.

Получены следующие величины:  $DL_{50} = 7,35 \pm 0,34$  мг/кг (или 3,97 мг/кг по катиону) и  $DL_{95} = 15,0 \pm 0,62$  мг/кг (или 8,1 мг/кг по катиону). Следовательно, препарат обладает широкой куареподобного действия  $15,0 : 7,35 = 2,04$ .

Прозерин снимает куареподобный эффект дидометилата бревиколлина, что дает нам право отнести его к куареподобным веществам конкурентного типа действия.

Согласно, что куареподобная активность дидометилата бревиколлина обусловлена в значительной мере близостью его химического строения с никотином.

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА, ЧТО ПРИЧИНОЮЩИХ  
А НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИИ ИЛИ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОВООБРАЖЕНИЯ

Л.Л.Затковский, З.Н.Ланский

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

Изучено влияние серотонина, 5-окситриптофана, триптамина, мексамина, молатонина и индолана на некоторые параметры мозгового кровообращения. Спектры проведены на 150 кардиотизированных уретаном крысах. Объемную скорость кровотока в тканях мозга определяли термоэлектрическим методом, напряжение кислорода [ $pO_2$ ] — полярографическим методом. Тонус мозговых сосудов изучали посредством перфузационной техники.

Системное артериальное давление (АД) записывали из бедренной артерии с помощью ртутного манометра.

Установлено, что серотонин и мексамин вызывают повышение тонуса мозговых сосудов, понижение кровотока и  $pO_2$  в тканях мозга. АД под влиянием серотонина и мексамина понижалось.

"Д"-антагонисты серотонина (атропин, морфин) уменьшили гипотензивный эффект серотонина, но не изменили его влияния на тонус мозговых сосудов. "Д"-Антагонист серотонина дигидроэрготамин, обладающий адrenomimeticкой активностью, блокировал влияние серотонина на тонус мозговых сосудов и уменьшил реакцию системного АД.

5-Окситриптофан и триптамин вызывают уменьшение тону-

са мозговых сосудов, объемной скорости кровотока и  $pO_2$  в тканях мозга и понижение АД.

Индопан повышал системное АД, увеличивал объемную скорость кровотока и  $pO_2$  в тканях мозга. В половине случаев повышение объемной скорости кровотока и  $pO_2$  сменялось длительным их понижением. Изменения тонуса мозговых сосудов были непостоянными.

Мелатонин оказывал слабое влияние на мозговое кровообращение.

#### АНТИСЕРОТОНИНОВЫЕ СВОЙСТВА В РЯДУ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

И.Н.Лиденич, З.Л.Севова, И.Ф.Кучерова, З.А.Аксанова,  
Д.Н.Шаркова

(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

В поисках антагонистов серотонина были синтезированы производные 2,3-дигидрилипидола, тетрагидрокарбазола, тетрагидро- $\delta$ -карболина, тетрагидротиопираноидола.

Поскольку серотонинореактивные структуры различных тканей значительно отличаются друг от друга по чувствительности к блокирующим агентам, антисеротониновые свойства полученных соединений изучались на нескольких моделях. Серотонинореактивные структуры гладких мышц (Д рецепторы) исследовались на изолированной матке крысы и бронхах наркотизированных кошек. Серотонинореактивные структуры рефлексогенных зон изучали у кошек на примере эффекта Бецольд-Криза, серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев — на М рецепторах кишечника морской свинки и верхнем шейном ганглии кошки.

Проведенные исследования показали, что диметиламиноэтиловый эфир 1,3,4,5-тетрагидротиопирано[4,3- $\alpha$ ]индол-8-карбоновой кислоты, названный нами тиопидолом, обладает слабым Д и М антисеротониновым действием. Его  $pA_2$  на матке крысы составляет 5,26, на целой кошке он блокирует Д и М структуры в дозе 5 мг/кг. В меньших дозах (0,2 — 0,5 мг/кг) тиопидол конкурентно угнетает рефлекторные реакции на серотонин. Замена диметиламинной группировки в 8-и положении тиопираноидола на

вминогруппу снижает антисеротониновые свойства в отношении структур гладких мышц и особенно в отношении рефлексогенных зон. Переход от системы тиопираноидола к тетрагидрокарбазолу к производным 2,3-дигидрилипидола усиливает Д антисеротониновые свойства. Введение водорода при индольном азоте на бензильную и метиламиноэтильную группы резко снижает способность угнетать рефлекторные реакции на серотонин. В результате проведенных поисков были получены два препарата (К-281 и АДА-306), обладающие сильной антисеротониновой активностью Д типа. Их антисеротониновые свойства проявляются на изолированных органах, начиная с концентраций  $I \cdot 10^{-10}$  —  $1 \cdot 10^{-11}$ ,  $pA_2$  для К-281 = 7,18, для АДА-306 = 7,56,  $pA_2$  для (5D-25, по литературным данным, составляет 7,5 — 8,5). В отношении рефлекторных реакций на серотонин АДА-306 и К-281 уступают тиопидолу.

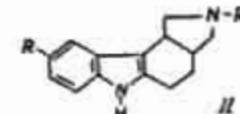
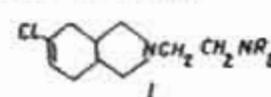
#### СИНТЕЗ ОСНОВАННЫЙ АЗОХИДОЛИНОВОГО РЯДА. НОВАЯ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ИЗОИНДОЛИНО[5,4- $\alpha$ ]ИНДОЛА

А.Г.Разделин, Г.Т.Татевосян

(Институт химии органической химии АН АрмССР, Ереван)

В работе ставилась задача использования продукта многостадийного производства — хлоропрена для получения соединений, пригодных в качестве антигипертензивных агентов. Путем дисковой конденсации хлоропрена с малеиновым ангидридом и последующих превращений синтезированы димеры изоиндолинового ряда общей формулы (I).

Сернокислотным гидролизом полученных из хлоропрена хлорсодержащих тетрагидрофталимидов и последующей конденсацией аминокетонов с фенилгидразином и его  $N$ - $\alpha$ -брокси-производным синтезированы соединения (II), являющиеся производными новой тетрациклической системы изоиндолино[5,4- $\alpha$ ]индола; заместители R в соединениях (II) являются кислород- и азотсодержащими остатками.



Исследованы фармакологические свойства четвертичных солей некоторых дигидроизоиндолинового ряда.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ НА КОНСТАНТЫ ИОНИЗАЦИИ И ПМР-СПЕКТРЫ ИНДОЛ-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Р.С.Сагитуллин, В.И.Горбунов, А.И.Алексеева,  
Д.Н.Шнейкер, А.Н.Кост

(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Измерены  $pK_a$  26 индол-2-карбоновых кислот в 50%-ном этаноле и изучена зависимость констант ионизации этих кислот от концентрации спирта.

Сняты спектры ПМР индол-2-карбоновых кислот, а исследованы химодвики протонов индольного ядра и протона карбоксильной группы в зависимости от заместителей.

На основании данных  $pK_a$  индол-2-карбоновых кислот изучена передача влияния заместителей как из бензольного, так и пиррольного колец на карбоксильную группу во втором положении индола.

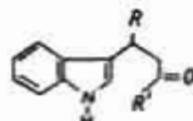
#### НОВЫЙ СИНТЕЗ 1,4-ЗАМЕЩЕННЫХ $\beta$ -КАРБОЛИНОВ

А.А.Семенов, К.И.Кучкова

(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев)

В продолжение исследований по изысканию новых методов синтеза производных индола разработан препаративный способ получения 1,4-дизамещенных  $\beta$ -карболинов.

В присутствии хлорной кислоты  $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенные кетоны присоединяют индол с образованием замещенных  $\beta$ -(3-индолил) кетонов:



Иксиды последнюю при действии пятихлористого фосфора

в нитробензоле превращаются в 1- $R'$ -4- $R$ -3,4-дигидро- $\beta$ -карболины. Если  $R'$ -арomaticеский радикал, то перегруппировка идет с миграцией арильной группы и дает ариламиды  $\beta$ - $R$ - $\beta$ -(3-индолил) пропионовых кислот, которые легко омыляются в соответствующие кислоты. 3,4-Дигидро- $\beta$ -карболины, получаемые в результате перегруппировки и циклизации, могут быть гладко дегидрированы в полностью ароматические вещества с использованием усовершенствованной методики или восстановлены до неустойчивых тетрагидро- $\beta$ -карболинов с помощью боргидрида натрия.

#### СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ИНДОЛО [5,6- $\alpha$ ]ПИРАЗИНОВ

А.П.Терентьев, Е.И.Виноградова, В.П.Четвериков  
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Нитрованием 6-нитро-1-ацетилиндолина в уксусном анидриде концентрированной азотной кислотой получен 5,6-дinitро-1-ацетилиндолин, восстановление которого гидразином-гидратом в присутствии катализитических количеств никеля Ревса в спиртовой среде приводят к 5,6-диамино-1-ацетилиндолину.

Взаимодействие 5,6-диамино-1-ацетилиндолина с  $\alpha$ -дикетонами приводит к образованию 1-ацетилиндолино[5,6- $\alpha$ ]пиразинов, которые в условиях щелочного гидролиза дают индолино[5,6- $\alpha$ ]пиразины.

Показана возможность превращения индолино[5,6- $\alpha$ ]пиразинов в соответствующие индоло[5,6- $\alpha$ ]пиразины катализитическим дегидрированием с помощью палладиевой черни в о-окисле.

#### НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ЦИКЛОАЛКАНО-2,3-ПИРРОЛИДИНОВ

А.П.Терентьев, И.А.Володина, Г.В.Кирюкина  
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Гидроаминированием некоторых 2-( $\beta$ -окси [или галоген- $\beta$ -этил]-циклоалканонов формицидом к его  $N$ -замещенными производными синтезирован ряд бициклических пирролидиновых основ-

заний (циклоалкано-2,3-пирролидинов).

Отмечен факт стерической направленности реакции Лейкарта.

Все полученные циклоалкано-2,3-пирролидины были раздедены с помощью препаративной хроматографии на окиси алюминия на дистереоомеры, при этом произведена количественная оценка соотношения изомеров. На основании полученных результатов показано, что гидроаминирование 2-( $\beta$ -оксиэтил)-цикlopентанона (или соответствующего галоидистона) различными *N*-замещенными формамида приводит к получению преимущественно транс-бициклических пирролидинов. В случае гидроаминирования 2-( $\beta$ -окси [галоид]-этил)-циклогексанона отмечено предпочтительное образование цис-пергидроиндолов.

#### СТРОЕНИЕ И СВОЙСТА БРЕВИКОЛЛИНА

А.В. Терентьева, Г.Э. Лазурьевский, Н.А. Вембер  
(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев)

На основе анализа масс-спектров и спектра ПМР бревиколлина и некоторых его производных подтверждена ранее предложенная структура алкалоида.

Сопоставление молекулярных вращений бревиколлина и  $\alpha$ -никотина, их солей и подметилатов позволило высказать предположение о сходстве конфигурации асимметрического центра.

Реакций с бензоилхлоридом осуществлено размыкание пирролидинового кольца бревиколлина и дальнейший переход к дигидробревиколлину, идентичному с одним из побочных алкалоидов осоки парской.

Синтезированы *N*-алкильные и *N*-алкиламинные производные бревиколлина для клинических испытаний.

#### О ПОБОЧНЫХ АЛКАЛОИДАХ ОСОКИ ПАРСКОЙ

А.В. Терентьева, Т.И. Жираова, А.Ф. Шоль  
(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев)

Главным по содержанию спутником бревиколлина является бревикарин, представляющий по суммарному составу дигидро-

бревиколлин. Исследованы масс-спектр алкалоида и спектр ПМР. Подробно изучены продукты исчерпывающего алкилирования и гофманский распад сполиа метилированного производного. Высказана вероятная структурная формула бревикарина.

Испробовано несколько вариантов разделения побочных алкалоидов осоки парской.

#### КОНДЕНСАЦИЯ П-ХИНОНОВ С ИМИНАМИ ЭФИРА АЦЕТОНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

У.А. Трофимов, О.И. Ноадрич, А.И. Гринев, Б.И. Шведов  
(Всесоюзный научно-исследовательский химико-ферментативный  
институт им. С. Орджоникидзе; Институт молекулярной радиологии  
ДМАН СССР, Москва)

Среди производных индола обнаружено большое число соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами. Ряд биологически активных веществ удалось получить конденсацией хинонов с имирами различных  $\beta$ -дикетонов. С этой целью мы изучили конденсацию *p*-бензохинона и  $\alpha$ -нафтохинона с имирами дигидрового эфира ацетондикарбоновой кислоты, которая приводит к образованию этиловых эфиров *I*-алкил-3-карбокси-5-оксихиндолил-2-уксусной кислоты и *I*-алкил-3-карбокси-5-оксифенихиндолил-2-уксусной кислоты. При метилировании диметилсульфетом последние были превращены в соответствующие 5-метоксипроизводные.

Полученные соединения легко омыляются водноспиртовой щелочью. Омыление при комнатной температуре приводит к смеси двух изомеров: этилового эфира *I*-алкил-3-карбокси-5-метоксихиндолил-2-уксусной кислоты и *I*-алкил-3-карбокси-5-метоксихиндолил-2-уксусной кислоты, разделить которую на этой стадии не удалось. После декарбоксилирования полученной смеси кислот и последующего хроматографического разделения на окиси алюминия были выделены соответственно этиловые эфиры *I*-алкил-5-метоксихиндолил-2-уксусной кислоты и *I*-алкил-2-метил-5-метоксихиндолил-3-карбоновой кислоты.

*I*-Этил-3-карбокси-5-метоксихиндолил-2-уксусная кислота, полученная щелочным гидролизом при нагревании из соответствующего дигидра, действием хлористого ацетила была превращена

в ангидрид, из которого при действии щавелевка был получен амид 1-этокси-3-карбокси-5-метоксиндолил-2-уксусной кислоты. При попытках получить амид 1-алкил-3-карбокси-5-метоксиндолил-2-уксусной кислоты действием мочевины были выделены лишь продукты полного декарбоксилирования - 1,2-диалкил-5-метоксиндолами.

Как показали фармакологические исследования, некоторые из соединений этой группы обладают гипотензивным действием.

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ГОМОЛОГОВ ТРИПТАМИНА

Т.А.Трубицкая, И.Д.Шапковский

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

Проведено сравнительное исследование гомологов триптамина, отличающихся длиной боковой цепи - (хлоргидраты)  $\delta$ -3-индолил-пропиламина (I) и  $\delta$ -5-индолилбутиламина (II) и их аналогов, содержащих метильные заместители при атоме азота боковой цепи - (хлоргидраты  $N,N$ -диметил- $\delta$ -3-индолилпропиламина (III) и  $N,N$ -диметил- $\delta$ -5-индолилбутиламина (IV).

Установлено, что удлинение боковой цепи молекулы триптамина на одну метиленовую группу уменьшает слизогенное влияние на гладкую мускулатуру изолированных органов (рог матки). Дальнейшее удлинение боковой цепи приводит к исчезновению стимулирующей активности.

Введение двух метильных заместителей при атоме азота боковой цепи изученных гомологов триптамина приводит к появлению антитриптаминовой и антисеротониновой активности, причем пропиловый гомолог (препарат I) в этом отношении более активен.

Умеренная антисеротониновая и антитриптаминовая активность обнаружена также в опытах на целых животных (опыты с диареей у мышей, вызванной 5-окситриптофаном, antagonизм с судорожным действием триптамина у крыс).

С увеличением длины боковой цепи триптамина гипертензивная реакция и сосудосуживающее действие ослабевают (препаратор I); дальнейшее удлинение боковой цепи (препаратор II) приводит к появлению гипотензивной реакции препаратора. У диметилированных гомологов (III, IV) обнаруживается гипотензивное действие.

Изученные гомологи триптамина, за исключением препаратора II, вызывают сходные изменения в поведении животных (мыши, крысы, кролики, кошки): общее двигательное возбуждение, трепет, а при введении высоких доз - выраженные клинические судороги. Наиболее активен препарат III: у кроликов в дозах 5-10 мг/кг он вызывает выраженный гипертермический эффект, что характерно для некоторых галлоцивогенных препаратов.

Препаратор II вызывает у животных состояние общего угнетения.

Для уточнения механизма центрального действия препаратов исследовалось их взаимодействие с различными фармакологическими анализаторами (ипразидом, 5-окситриптофаном, триптенином).

#### Т-СЕРОТОНИНОРАКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ КРОЛИКА

И.Б.Федорова

(Институт фармакологии и химии терапии АМН СССР, Москва)

Ранее было показано, что рефлексы из серотонина с рецепторов сердечно-легочной рефлексогенной зоны не угнетаются производными лизергиновой кислоты, анальгетиками группы морфина и другими антиагонистами, блокирующими D-серотониновые структуры гладких мышц и M-структуры вегетативных ганглиев. Синтезированный в нашем институте Н.Ф.Кучеровой антиагонист серотонина тинидол (диметиламиноэтиловый эфир I,3,4,5-тетрагидротриптириено [4,5-в] индол-8-карбоновой кислоты) в дозах 0,2-0,5 мг/кг при внутривенном введении избирательно блокирует у кошек рефлексы с сердца и легких из серотонина. Антиагонизм носит конкурентный характер. Серотонино-активные структуры, чувствительные к тинидолу, но обладающие большой разностенностью и блокаторам D и M типа, были выделены под названием T-серотонинорактивные структуры.

Дальнейшие исследования дают основание полагать, что структуры Т типа характерны не только для сердечно-легочной рефлексогенной зоны. Так, было показано, что тиопиндол в концентрациях  $4 \cdot 10^{-7}$  -  $1 \cdot 10^{-8}$  г/мл избирательно угнетает инотропную реакцию на серотонин изолированного предсердия кролика. Морфин угнетает тот же эффект серотонина в концентрациях  $1 \cdot 10^{-6}$  -  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл, типичные М структуры блокируются морфином в концентрациях  $1 \cdot 10^{-10}$  -  $1 \cdot 10^{-9}$  г/мл. По данным Тренделенбурга (1960), LSD-25 не оказывает на изолированное предсердие кролика специфического блокирующего действия. Ряд фактов дает основание предполагать, что инотропный эффект изолированного предсердия кролика на серотонин обусловлен возбуждением его симпатических нервов.

#### МАСС-СПЕКТРЫ И СТРОЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

Р.А.Хмельницкий, А.И.Грандберг, А.А.Полакова, В.Л.Высоцкий  
(Всесоюзный научно-исследовательский институт по переработке нефти; Сельскохозяйственная академия им. К.А.Тимирязева, Москва)

Исследованы масс-спектры триптамина, 2-метил-, 5-метил- и 7-метилтриптаминов, 2,5- и 2,7-диметилтриптаминов, 5-метокси- и 7-метокси-2-метилтриптаминов.

Рассмотрены основные пути распада исследуемых молекул при диссоциативной ионизации, и предложен механизм образования основных ионов в масс-спектрах. Отмечено влияние энергии ионизирующих электронов на соотношение вероятности протекания конкурирующих процессов образования некоторых ионов.

Сделаны выводы о возможности использования масс-спектрометрии для идентификации исследуемых соединений.

Работа проводилась на масс-спектрометре МХ-1303 при энергии ионизирующих электронов 50, 30, 20 и 15 эВ, температуре ионного источника и системы напуска 250°, токе эмиссии 1,5 мА.

#### СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 1,2,3,4,5,6-ГЕКСАГИДРОАЗЕПИНО[4,5-в]ИНДОЛОВ И 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО[3,4-в]ИНДОЛОВ

Н.М.Шаркова, Н.Ф.Кучерова, В.А.Загоревский  
(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

В продолжение систематических исследований по синтезу различных конденсированных систем индола представляло интерес осуществить синтез гетероциклических систем гексагидроазепиноиндола и пирролоиндола, в частности, в связи с тем, что подобные гетероциклические системы входят в структуру молекулы ряда алкалоидов (ибога, взерик). Изучение путей синтеза этих индоллов на основе конденсации Фишера с несимметричными гетероциклическими кетонами позволило, кроме того, накопить новый экспериментальный материал для выяснения зависимости направления циклизации от структурных особенностей кетона.

Исходя из 1-метил-1-азациклогептаноне-4, полученного расширением цикла 1-метилпирролона-4 действием диазометана, и ряда гидразинов, синтезированы 3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-в]индолы.

Показано, что во всех случаях реакция протекает с образованием одного из двух возможных изомеров. Строение полученных соединений доказано изучением спектров ИМР, а также химическим путем. Изучен ряд химических превращений синтезированных нами соединений.

Далее было изучено направление циклизации в случае других несимметрично построенных кетонов-пирролидонов-3. Подробно исследованы условия циклизации этих кетонов с различными арилгидразинами. Тщательный подбор условий реакции позволил осуществить синтез 1,2,3,4-тетрагидропирроло[3,4-в]индоллов.

Строение полученных пирролоиндолов как соединений, имеющих симметричное расположение атома азота пиррольного цикла по отношению к индолльной системе, доказано изучением УФ-спектров, ИМР-спектров, а также рядом химических превращений.

Изучена фармакологическая активность ряда синтезированных соединений.

## СИНТЕЗ $\alpha$ -КАРБОКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА И ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛА

В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, З.З.Алексеев, А.Н.Гринев  
(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический  
институт им. С.Орджоникидзе, Москва)

Азосочетанием пиперидинового винамина циклогексанона и циклогептансона с солями ацидазония полученыmonoарилгидразоны циклогексан- и циклогептансона-1,2.

Для кирвоароматических кетонов (ацитоинон, пропиоинон, бутироинон и т.п.), для которых синтез винамина затруднителен, соответствующие monoарилгидразоны получены путем предварительного формилирования указанных кетонов этилформиатом с последующим азосочетанием водного раствора патриевой соли формилкетона с солями ацидазония.

Monoарилгидразоны ацилалканонов синтезированы с выходом 50–60%.

Циклизацией по Фишеру monoарилгидразоны были превращены в производные I-кетотетрагидрокарбазона и 2-бензоил-5-метилендиолова. Это первый случай синтеза производных  $\alpha$ -бензоил-индола. Наиболее удобным циклизирующим агентом в реации Фишера оказалась 85%-ная муравьиная кислота. Не удалось осуществить циклизацию по Фишеру monoарилгидразонов фенилпропиониона-1,2 при использовании различных конденсирующих средств.

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗИНО [1,2- $\alpha$ ] ИНДОЛА

В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, З.З.Алексеев,  
А.Н.Гринев

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

Натриевые производные  $\alpha$ -карбонильных производных индола и I-кето-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола легко вступают в реакцию с галогенидами алкилов, содержащими различные функциональные группы. При этом получены замещенные по азоту производные индола и тетрагидрокарбазола.

N-Генциклические производные I-кетотетрагидрокарбазола

являются своеобразными гетероаналогами 1,3-дикетонов и при действииacetатааммониявледикойуксуснойкислотелегкоциклизуются с образованием производного новой гетероциклической системы 5-арил-1,1-триметиленпиразино [1,2- $\alpha$ ] индола. При использовании дебутилацетата бромуксусного алdehydeда получены дебутилацетаты карбазолид- и индолид-N-уксусного алdehyда, которые без выделения были превращены в соответствующие пиразиноиндолы. Восстановление пиразиноиндолов натрием в спирте приводит к тетрагидропиразиноиндолам.

## АЛКАЛОИДЫ ИЗ ЛИСТЬЕВ СТУКСЕНОВ МИХ ЧОМІСА

П.Шефчович, А.Дубравкова

(Химический институт Словацкой Академии наук, Братислава, ЧССР)

Было определено содержание алкалоидов в листьях молодых (примерно 6-месячных) растений *Stachys mihchomis*. Общее содержание алкалоидов колеблется в диапазоне от 7,5 до 7,8%, тогда как зрелые деревья и семена содержат около 2%. Противоточным распределением и адсорбционной хроматографией сырых паклоплондов, полученных из молодых листьев, изолированы, кроме стригмина, бруцина, зоницина и изонзицина (*N*-метил-псевдо-брюцина), также идиши (*N*-*o*-тиол-псевдо-стригмина), присутствие которого в этом растении было доказано впервые.

## СИНТЕЗ САМОЛЛИНЫХ 12 $\beta$ -МЕТАЛ (ФЕНИЛ)- 1,2,3,4,6,7,12,12 $\beta$ -ОCTАГИДРОИНДОЛО[2,3- $\alpha$ ]ХИНОДИЗИНОВ

Р.Р.Ширин, А.Г.Терзян, Г.Т.Татевосян

(Институт тонкого органического химии АН АрмССР, Ереван)

С целью получения новых соединений с возможной антигипертензивной и седативной активностью синтезированы индоло-хинолизидиновые основания общей формулы (I), содержащие анигулирующую метильную и фенильную группу

как в искусственных смесях, так и в технической сумме. Метод предлагается для контроля производства.

Изучена стереохимия полученных соединений. Найдено, что основания (I) с  $R=H$  -  $C_6H_5$ ,  $R'=H$  и  $R''=CH_3$  в хлороформных растворах существуют преимущественно в транс-хионолизидиновой конформации с аксиальной метильной группой при C-12 и экваториальным заместителем R' при C-3. Основания же с  $R=H$  -  $C_6H_5$  и  $R'=R''=CH_3$  имеют цис-хионолизидиновую конформацию с экваториальной метильной группой при C-6 ( $R'$ ); ацетилная метильная группа ( $R''$ ) в этих основаниях экваториальна и колышу С и аксиальная к колышу D. Цис-хионолизидиновую конформацию имеет и основания (I) с ацетилной фенильной группой ( $R=C_6H_5$ ).

Получены предварительные данные о фармакологических свойствах синтезированных соединений.

#### МЕТОДЫ АНАЛИТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БРЕВИКОЛЛИНА

А.Ф.Ноль, И.П.Филиппов, И.В.Терентьев  
(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кагул)

Ранее для определения количественного содержания суммы алкалоидов в осоке первской использовался метод прямого титрования изъятых оснований. Была показана также возможность анализа с помощью УФ-спектроскопии. Эти методы включены в технологический регламент получения бревиколлина. Однако они не вполне удовлетворяют требованиям контроля производства.

Применив ИК-спектрометрию, удалось получить более точные результаты количественного определения бревиколлина и основного его спутника - бревикармина в сумме оснований.

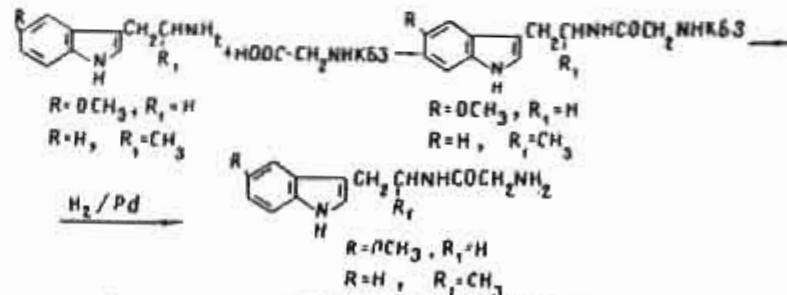
В результате определения относительных значений р<sub>KA</sub> бревиколлина и бревикармина в 66%-ном диметилформамиде обнаружено значительное различие в их основности, поэтому исследовалась применимость для анализа этих веществ в смесях и потенциометрического титрования. Из нескольких испробованных растворителей пригодными оказались ацетон или метилэтанол. В этих средах алкалоиды определяются с достаточной точностью

#### АМИНОКИСЛОТНЫЕ И ПЕНТАДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛЬНОГО РЯДА

Л.Л.Шукима, Н.Н.Суворов, А.Д.Неклюдов  
(Институт химии природных соединений АН СССР, Москва)

Настоящая работа является обзором ранее опубликованных материалов, целью которых было исследование и разработка методов получения аминокислотных и пентадных производных наиболее важных представителей биогенных аминов индольного ряда, таких как 5-метокситриптамин или  $\alpha$ -метилтриптамин, и изучение химических и биологических свойств этих соединений.

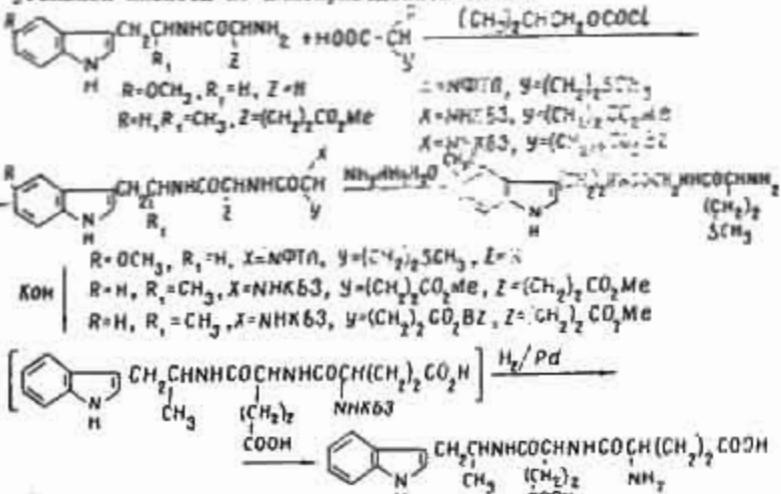
В результате исследований были разработаны условия выделения остатков различных аминокислот, например глацинина, из аминатических аминогруппы 5-метокситриптамина и  $\alpha$ -метилтриптамина по следующей схеме:



При изучении четырех основных методов создания амидной связи между 5-метокситриптамином или  $\alpha$ -метилтриптамином и защищеннымными аминокислотами (азидного, метода  $p$ -нитрофениловых эфиров, дициклогексилкарбодимидного и метода смешанных ангидридов). Было установлено, что наиболее удобными методами для создания амидной связи являются: метод смешанных ангидридов и дициклогексилкарбодимидный метод. Эти методы, в отличие от других, содержат минимальное число стадий. Реакции конденсации, проводимые этими методами, протекают значительно

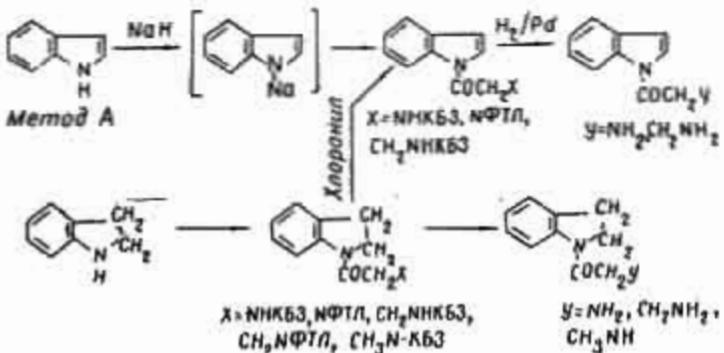
но быстрее, а выходы продуктов конденсации в большинстве случаев количественные.

Последующее получение пептидных производных 5-метокситриптамина или  $\alpha$ -метилтриптамина осуществлялось также методом смешанных ангидридов с помощью изобутилового эфира хлоругольной кислоты по вышеизложенной схеме:



Следующей задачей исследований было изучение условий введения остатков некоторых аминокислот в первое положение индола и индолина, что открывает дальнейшие возможности для моделирования аминокислотных и пептидных производных в ряду индолалкиламинов.

В результате проведенных исследований были предложены два метода синтеза таких соединений:



В результате биологических исследований было установлено, что хотя ни одно из синтезированных соединений не превосходит по своей активности индолалкиламинов, действие аминокислотных и пептидных производных биогенных заминов в ряде случаев становится более специфичным.

### БРЕВИКОЛЛИН - ДЫХАТЕЛЬНЫЙ АНАЛЕТИК

Ю.А.Матковский, В.А.Гильзовый

(Кашинский государственный медицинский институт)

Хлоргидрат бревиколлина вызывает у человека и животных выраженное возбуждение дыхания (В.И.Чернов, 1960). Мы поставили себе задачу выяснить механизм этого действия. Работа представляла для нас интерес еще и потому, что хлоргидрат бревиколлина оказался в 1,5 раза менее токсичным, чем хлоргидрат лобелина. Опыты по определению  $LD_{50}$  хлоргидрата бревиколлина (ХБ) и хлоргидрата лобелина (ЛЛ) поставлены на 60 белых мышах обоего пола, средним весом 25,2 г. Препараты вводились внутривенно в 0,1%-ных водных растворах, и учтывалось количество погибших и выживших животных в течение одноточечного после введения. Результаты обработаны статистически по методу Miller и Tainter.  $LD_{50}$  ХБ оказалась  $90,0 \pm 3,61$  мг/кг, а ЛЛ -  $61,0 \pm 2,45$  мг/кг.

Действие ХБ на дыхание изучалось на 7 кошках весом 2,6 - 3,1 кг под уретан-нембуталовым наркозом и 9 белых крысах-самцах под хлоралгидратным наркозом (0,6 г/кг подкожно). Дыхание регистрировалось на кимографической ленте при помощи капсулы Марен, соединенной с трахеальной канюлей. Учитывались амплитуда и частота дыхательных движений до и после введения препарата внутривенно в 0,1%-ном водном растворе, а также продолжительность и характер его действия. Величина, выраженная произведение амплитуды и частоты дыхательных движений за определенный отрезок времени, называлась неми дыхательным индексом. В норме дыхательный индекс принимался равным 1. ХБ в дозе 0,01 мг/кг у кошек не вызывает никакого видимого эффекта на дыхание, а в дозе 0,025 мг/кг эффект незначителен. При введении ХБ в дозе 0,1 мг/кг дыхательный индекс равен

I,4, а I мг/кг - 2,4. У крыс введение ХБ в дозе I мг/кг повышает дыхательный индекс до 1,3, 2 мг/кг - 1,6 и 4 мг/кг - также 1,6. Таким образом, крысы менее чувствительны к бревиколлину, чем кошки.

В действия ХБ на дыхание различаем 3 фазы: 1) кратковременной остановки; 2) резкого учащения; 3) умеренного учащения дыхания. Продолжительность этих фаз прямо пропорциональна введенной дозе препарата и в общей сложности составляет около 30 минут. Обращает на себя внимание тот факт, что бревиколлин действует в основном на частоту дыхательных движений, мало изменяя их амплитуду.

В классических опытах Гейманса было доказано, что дыхательные аналгетики проявляют свое действие либо прямо на дыхательный центр, либо рефлекторно, путем возбуждения хеморецепторов каротидного клубочка. Для выяснения точки приложения действия бревиколлина было поставлено 4 опыта на кошках. 0,1%-ный раствор ХБ вводился в *a. carotis interna*, т.е. выше каротидного клубочка, и в *a. carotis communis*, т.е. ниже его. В первом случае бревиколлин не попадает в каротидный клубочек, но доходит до дыхательного центра. И все же изменений дыхания не наблюдается. Во втором случае, когда бревиколлин попадает в каротидный клубочек, наблюдается резкое возбуждение дыхания. Удаление клубочков устраивает этот эффект.

Нами поставлен еще один опыт на децеребрированной кошке с обнажением дна четвертого желудочка. Нанесение ХБ на ромбовидную ямку, т.е. прямо на область дыхательного центра, в 0,01, 0,1 и 1%-ных растворах приводит к небольшому угнетению дыхания.

Таким образом, хлоргидрат бревиколлина вызывает выраженное возбуждение дыхания главным образом за счет увеличения частоты дыхательных движений, и это возбуждение имеет рефлекторный характер - от хеморецепторов каротидного клубочка.

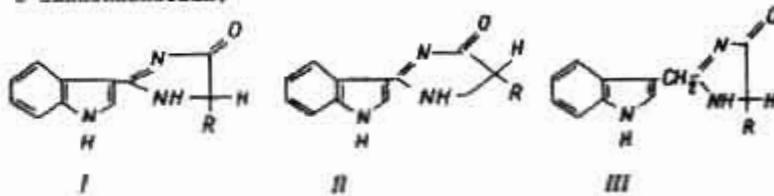
Хлоргидрат бревиколлина может быть использован в клинике в качестве дыхательного аналгетика.

### 3-(2'-ИМИДАЗОЛИЛ)-ИНДОЛЫ И 3-(2'-ГИДРОПИРИМИДИЛ)-ИНДОЛЫ

Н.А.Коган, И.Л.Чельман  
(Ленинградский химико-фармацевтический институт)

С целью изучения реакционной способности иминоэфиров индолил-3-уссусной и индолил-3-карбоновой кислот изучена их реакция с  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминокислотами, приводящая к образованию аминокислот, последующая циклизация которых приводила к образованию продуктов (I) и (II).

Циклические производные индолил-3-ацетамидиновой структуры (III) оказались малоустойчивыми веществами, склонными к окислению. Установлено, что реакции упомянутых иминоэфиров с анtranиловой кислотой протекают по-разному. Выявлен ряд предположений о механизме взаимодействия иминоэфиров с аминокислотами.



### СИНТЕЗ 4,5,6,7-ТЕТРАФТОРИНДОЛА

В.А.Берхан, В.Н.Петров, Г.Д.Петрова, Г.И.Савченко,  
Г.С.Наголина, Г.Г.Нюбсон

(Институт органической химии Сибирского отделения Академии наук СССР)

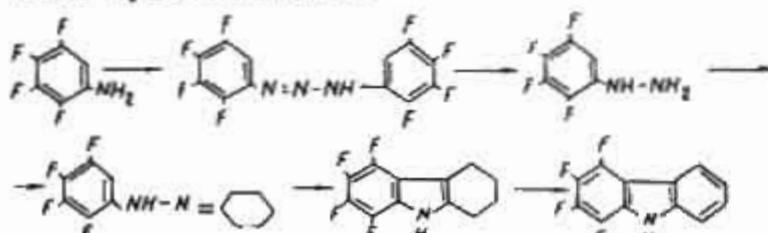
В настоящее время некоторыми из нас осуществлен синтез ряда полифторбензогетероциклических систем с помощью реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома фтора, находящегося в орто-положении к боковой цепи. Полученные гетероциклические системы обладают рядом особенностей химического поведения по сравнению с их нефтогорироваными аналогами и, кроме того, могут оказаться интересными по своей физиологической активности. Продолжая работу по получению новых бензогетероциклов, мы синтезировали ранее неизвестный 4,5,6,

7-тетрафториндол двумя способами и изучили некоторые его реакции.

### ПОЛИФТОРИРОВАННЫЕ ГИДРАЗОНЫ В РЕАКЦИИ ФИШЕРА

Т.Д.Петрова, В.Н.Камаев, Г.Г.Якобсон  
(Институт органической химии Сибирского отделения Академии наук СССР)

Синтез индолиновой системы из арилгидразонов по реакции Фишера является одним из важнейших путей получения производных индола. Однако в литературе нет сведений о проведении этой реакции с полифторированными соединениями. Нами установлена возможность образования полифторированных индолиновых систем по Фишеру на примере получения тетрафтортетрагидрокарбазола (выход 50%) циклизацией тетрафторфенилгидразона циклогексанона действием концентрированной соляной кислоты. Синтез осуществлен по схеме:



Строение полученного тетрафтортетрагидрокарбазола подтверждается спектральными данными и превращением его в тетрафторкарбазол. Изучается возможность получения полифторированных производных индола при взаимодействии тетрафторфенилгидразина с карбонильными соединениями ароматического и алифатического рядов.

### О ПРИМЕНЕНИИ БРЕВИКОЛЛИНА В ВЕТЕРИНАРИИ

М.Г.Сазонов, Л.В.Сазонова, А.Д. Каут  
(Молдавский научно-исследовательский институт  
животноводства и ветеринарии, Кэшине)

В ветеринарной практике часто отмечается нарушение сократительной деятельности матки коров, вследствие чего на-

блодаются патологические роды, задержки последа, атония и субинволюция матки и эндометриты.

Для лечения этого патологического состояния предложен ряд фармакологических препаратов, в том числе и препарат бревиколлин.

Клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что бревиколлин:

1. Усиливает сократительную деятельность изолированных отрезков матки коров в концентрации от I:500000 до I:100000. Большие концентрации (I:40000 и выше) угнетают сократимую отрезков матки.

2. Изменение сократительной деятельности изолированных отрезков матки зависит не только от степени концентрации препарата, но и от стадии полового цикла.

3. Усиливает сократительную деятельность матки коров у здоровых коров и восстанавливает нарушенную сократительную функцию у больных.

4. Оптимальной терапевтической дозой бревиколлина является доза 0,6 мг/кг живого веса, вводимая в виде 1-2%-ного водного раствора подкожно или внутримышечно.

5. Препарат бревиколлин может быть рекомендован для практического применения наравне с существующими маточными средствами.

### ПРОТИВОСЕРОТОНИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ ИНДОЛА

Н.И.Андреева

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

Нами изучены противосеротониновые и противогистаминные свойства 13 производных I-кетотетрагидрокарбазола и 5 производных I,IO- trimetilolpirazino- и I,IO-trimetilolpirazinonindola, синтезированных во ВНИХФИ.

Изучение противосеротониновой активности соединений проводилось по следующим показателям: по влиянию препаратов на спазмолитическое действие серотонина на изолированные органы, на вызываемый серотонином отек лапы у крыс, на диарею, возникающую у мышей под влиянием 5-окситриптофана.

Наряду с этим исследовалось также противогистаминное действие соединений. Изучение проводилось на изолированных органах по влиянию препаратов на спазмогенное действие гистамина, на наркотизированных кошках - по влиянию на гипотензивный эффект гистамина, на морских свинках - по способности препаратов защищать животных от гибели при затравке их в камере аэрозолем гистамина, а также по способности предупреждать офтальмореакцию в ответ на закапывание в конъюнктивальный мешок глаза 2%-ного раствора гистамина.

Установлено, что производные 1-метотетрагидрокарбазола оказывают выраженное в той или иной степени противосеротониновое и противогистаминное действие. Производные 1,10-триметиленипирацино- и 1,10-триметиленипирациноиндола обладают противосеротониновой активностью. Выраженного противогистаминного действия эти соединения не оказывают. В ряду производных 1-метотетрагидрокарбазола в опытах на изолированных органах отмечена четкая зависимость противосеротониновой и противогистаминной активности от химического строения соединений. В исследованном ряду производных 1,10-триметиленипирациноиндола такой зависимости отсутствие не удалось.

#### ИЗУЧЕНИЕ ИОНИЗАЦИИ ИНДОЛА И КАРБАЗОЛОВ ПО ТИПУ КИСЛОТ В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ

В.П.Допатинский, И.П.Меребцов  
(Томский политехнический институт им.С.М.Кирова)

Индикаторным методом изучены факторы, определяющие протоакцепторную способность (выраженную в виде функции Н-Гамма) систем, состоящих из смесей протоакцепторных растворителей (кетоны, амиды, амины) с донорами протона (метанол, вода) в присутствии щелочей.

Найдено, что величина Н-систем линейно зависит от количества протоакцепторного растворителя в системе и его способности к образованию водородной связи с донором протона.

Найдены условия, позволяющие наблюдать ионизацию некоторых Н-Н кислот и определять их термодинамическую кислотность.

Показано, что по степени возрастания кислотности в ди-метилформамиде можно составить ряд: дифениламин < индол (pKa 17,55) < карбазол (pKa 16,84) < 3-хлоркарбазол

(pKa 15,71) < 5,6-дихлоркарбазол. В ацетоне сохраняется та же последовательность в кислотности изученных кислот.

Существует соответствие между термодинамической кислотностью и катализитической активностью, а также между кислотностью и реакционной способностью, например, в катализируемой щелочами реакции присоединения к окиси этилена N-Н кислот.

#### О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА НА ОБМЕН ТРИПТОФАНА В РАСТЕНИЯХ

К.Б.Холодковская, И.Н.Преображенская, Н.Н.Суворов

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе, Москва, Академический сельскохозяйственный институт)

Обмен триптофана в растениях изучен сравнительно мало. Поэтому целесообразно было проверить влияние некоторых биологически активных производных индола на этот обмен в проростках гороха и в ростках томатов. В качестве исследуемых веществ были взяты следующие индолевые производные: 3-индолилуксусная кислота, 3-индолилэтангликоль, 3-оксиасетилиндол, серотонинсукинат, триптамин, 3-глицероилиндол, 3-индолилпропионовая кислота, 3-индолилмалочная кислота и DL-триптофан. Эти вещества были взяты в виде водных растворов, а также в смеси со вторичным фосфатом аммония. После 48-часовой инфильтрации растений указанными растворами было обнаружено, что все индолевые производные стимулируют биосинтез триптофана как в проростках гороха, так и в ростках томата.

Использованные индолевые производные по своему влиянию на обмен триптофана располагаются в следующий ряд: в проростках гороха - 3-индолилэтангликоль < 3-индолилуксусная кислота < серотонинсукинат < 3-оксиасетилиндол < 3-индолилмалочная кислота < 3-индолилпропионовая кислота < 3-глицероилиндол < триптамин < DL-триптофан; в ростках томатов - 3-индолилэтангликоль < 3-глицероилиндол < 3-оксиасетилиндол < 3-индолилпропионовая кислота < серотонинсукинат < триптамин < 3-индолилуксусная кислота < 3-индолилмалочная кислота < DL-триптофан. Добавление вторичного фосфата аммония в большинстве случаев снижает стимули-

рующее действие индолевых производных на биосинтез триптофана за исключением 3-индолилэтиленгликоля, 3-глицероилиндола и 3-индолилмолочной кислоты для проростков гороха, а для ростков томата исключение составляет триптамин, серотонин-сукиннат и 3-индолилэтиленгликоль. Добавление вторичного фосфата аммония к этим веществам повышает их стимулирующее действие на содержание триптофана в исследуемых растениях.

## СОДЕРЖАНИЕ

А.А.Аксанова, Н.Ф.Кучерова, Л.И.Баркова, В.А.Загоревский. О направлении реакции циклизации арилгидразонов несимметричных гетероциклических со- рussодержащих кетонов .....	3
А.Н.Басовева, И.Н.Пидзевич, М.Ф.Вильх. Влияние серотонина на содержание АТФ, АДФ, окисленной и вос- становленной форм НАД в мышце сердца .....	4
В.З.Горкин, Л.В.Татьянинко, Н.Н.Суворов, А.Д.Некрасов. Об избирательном торможении $\alpha$ -аминенасыщенными про- изводными триптофана ферментативного дезаминиро- вания серотонина .....	5
В.И.Грандберг, Т.А.Иванова, Н.И.Афонина, Т.И.Зуянова, Н.Г.Артемьев, Н.И.Приходько. Новый путь синтеза спиртов, содержащих спиретропланарного триптофана, гомотрипто- фана и изолина .....	6
А.Н.Гринев, В.И.Шведов, Е.К.Панинича. Исследования в ра- яду производных 5-оксокинолона .....	7
А.Н.Гринев, В.И.Шведов, Ф.А.Трофимов, К.С.Шадурский, В.И.Би- рикши. Синтез и фармакологические исследования 1,2-диметил-3-карбетокси-5-оксокинолона, меченого С <sup>14</sup> .....	8
П.Г.Жеребченко, Т.Г.Зайдеева, Л.М.Морозовская, Н.Н.Суворов. О зависимости некоторых фармакологических свойств индолевых производных от их химиче- ского строения .....	9
Ким Ли Он, Г.А.Тодотиков, М.П.Ириометов, М.И.Горинев. Син- тез индолополитерпеноидов .....	10
Н.Компли, З.Гросманн, И.В.Терентьевна, Г.В.Лануровский. Биосинтез брахиокинолина .....	11
Н.Компли, Т.Итицак, М.Нема, Р.Н.Найн. Кризис дисперсии оптического вредения оксикинольных алкалоидов...	11
А.Н.Кост, Л.А.Свиридова, Г.А.Голубева. Синтез I-(ами- ноалкил)индолов из I-арилпреродицинов .....	12
А.Н.Кост, Л.Г.Третьякова. Синтез 4-окса- и 4-аминоиндо- лов .....	12

А.Н.Кост, Л.Г.Один, В.А.Будылин, Б.И.Чинскин. Электрофильное замещение в индольном ядре .....	13	А.А.Трофимов, В.И.Поздрич, А.Н.Гринев, В.И.Шведов. Конденсация $\beta$ -хинонов с кислотами эфира ацетоникарбоновой кислоты .....	23
В.Ф.Кучерова, И.Н.Новикова, Е.Д.Силенко, В.А.Загоревский. Исследование в области поликалипированных 1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболинов .....	14	Т.К.Трубицына, И.Д.Макковский. Фармакологические свойства некоторых гомологов триптамина .....	24
А.Н.Кост, Е.С.Шадурский, Е.В.Виноградова, Ф.А.Трофимов, Т.Д.Пльюченок, В.Г.Берховский. Синтез и фармакологические свойства производных 9-пиридина-1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина .....	15	И.Б.Федорова. Т-серотонинореактивные структуры кролика..	25
К.Л.Шатковский. Дигидропиразинобревиколлин - новое куареподобное вещество конкурентного типа действия.....	16	Р.А.Хмельницкий, И.И.Грандберг, А.А.Полякова, В.И.Высоцкий. Масс-спектры и строение некоторых производных индола .....	26
И.Д.Макковский, З.П.Ленская. Биология серотонина, его предшественников и некоторых аналогов на нейробиологическом уровне .....	17	Н.И.Шарикова, И.Ф.Кучерова, В.А.Загоревский. Синтез некоторыи 1,2,3,4,>,6-тиксагидроазепино[4,5- $\alpha$ ]индолов и 1,2,3,4-тетрагидропирроло[5,4- $\alpha$ ]индолов.....	27
И.Н.Пиданович, З.П.Сенова, И.Ф.Кучерова, Е.А.Алексеева, Е.Н.Шарикова. Антисеротониновые свойства в ряду некоторых новых производных индола .....	18	В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, В.В.Алексеев, А.Н.Гринев. Синтез $\delta$ -карбонильных производных индола и тетрагидрокарбозола .....	28
Л.Г.Рашидин, Г.Т.Татевосян. Синтез оснований изоиндолинового ряда. Новая тетроциклическая система изоиндолино[5,4- $\alpha$ ]индола .....	19	В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, В.В.Алексеев, А.Н.Гринев. Синтез производных пиразино[1,4- $\alpha$ ]индола .....	28
Р.С.Сагитуллина, В.И.Горбунов, Л.И.Алексеева, Ю.Н.Шейнигер, А.Н.Кост. Исследование влияния заместителей на константы ионизации и ПМР-спектры индол-2-карбоновых кислот .....	20	В.Ф.Фефлович, Л.Дубравкова. Алкалоиды из листьев <i>Strophocarpus</i> comosus.....	29
А.А.Семенов, И.И.Кучкова. Новый синтез 1,4-замещенных $\beta$ -карболинов .....	20	Ю.Р.Широни, А.Г.Т-рзян, Г.Т.Татевосян. Синтез замещенных 12-метил(фенил)-1,2,5,4,6,7,12,12-октагидроиндоно[2,3- $\alpha$ ]хинолизинов .....	29
А.П.Терентьев, Е.В.Виноградова, В.П.Четвериков. Синтез новой гетероциклической системы индоло[5,6- $\alpha$ ]пиразинов .....	21	А.Ф.Волль, М.П.Филиппов, И.В.Терентьев. Методы аналитического определения бревиколлина .....	30
А.П.Терентьев, М.А.Володина, Г.В.Кирешкина. Новый метод синтеза циклоалкано-2,3-пирролидинов.....	21	Л.А.Цукина, Н.Н.Суворов, А.Д.Некляев. Аминокислотные и пептидные производные индольного ряда .....	31
И.В.Терентьев, Г.В.Лаурьевский, Н.А.Венбер. Строение и свойства бревиколлина .....	22	К.Л.Макковский, В.И.Гикавый. Бревиколлин - дыхательный аналестик .....	33
И.В.Терентьев, Т.И.Шарикова, А.Ф.Нолин. О побочных алкалоидах осоки первоцветной .....	22	Н.А.Коган, И.Х.Фельдман. 3-(2-имидаэозил)-индолы и 3-(2-гидропиридинил)-индолы .....	35
		В.А.Бархам, В.И.Петров, Г.Д.Петрова, Г.И.Савченко, Г.С.Щеголева, Г.Г.Якобсон. Синтез 4,5,6,7-тетрафториндола .....	35
		Т.Д.Петрова, В.П.Мамасев, Г.Г.Якобсон. Полифторированные гидразоны в реакции Фишера .....	36
		М.Г.Сазонов, Л.В.Сазонова, А.Д.Наут. О применении бревиколлина в ветеринарии .....	36
		Н.И.Андреева. Противосеротониновая активность некоторых производных конденсированных систем, содержащих фрагмент индола .....	37

В.П.Боштинский, И.П.Херебцов. Изучение монизаций индола и карбазолов по типу кислот в различных средах .....	38
К.Б.Холодковская, М.Н.Преображенская, И.Н.Суворов. О влиянии некоторых производных индола на обмен триптофана в растениях .....	39

**Тезисы докладов  
II Всесоюзного коллоквиума  
по химии индольных соединений**

Редактор Н.З.Дмитренко

Корректор В.Л.Рыбак