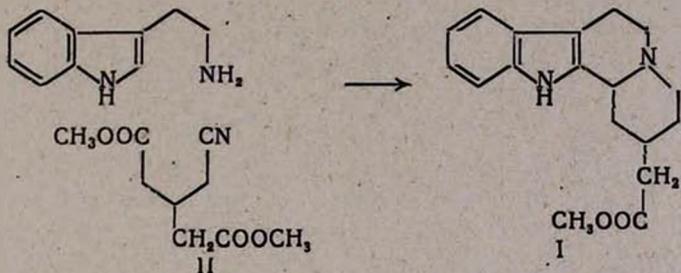


УДК 542.91 + 547.461.4

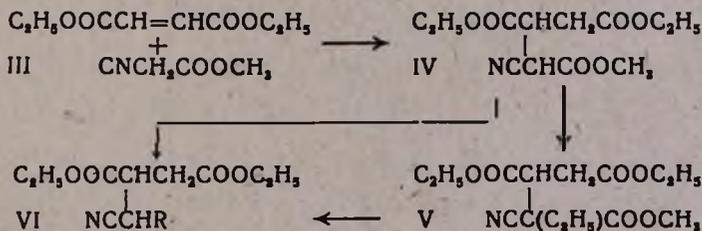
Յ. Ա. Մարկարյան

Синтез тетрациклических систем индольных алкалоидов

Одним из путей построения тетрациклических систем индольных алкалоидов (I) является конденсация эфиров замещенных глутаровых кислот (II) с триптамином [1]. При использовании вместо триптамина 3,4-диметоксифенилэтиламина этим же путем синтезирован ряд алкалоидов изохинолинового ряда [2,3]:

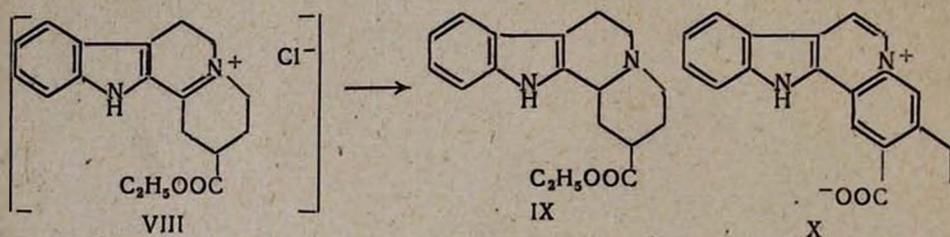
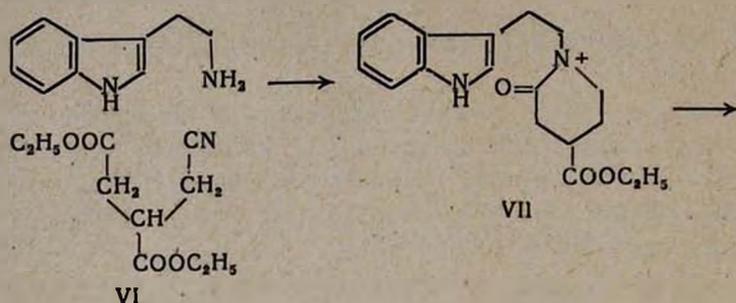


Эфиры замещенных глутаровых кислот синтезируются из глутаконового эфира, который в свою очередь получается через ряд стадий из лимонной кислоты [2]. Нами исследован путь построения тетрациклических систем исходя из триптамина и эфиров замещенных янтарных кислот (VI), получающихся из диэтилового эфира малеиновой кислоты (III) по схеме:



Конденсацией малеинового эфира (III) с эфиром циануксусной кислоты [4] получается диэтиловый эфир α -циан-(карбметоксиметил)-янтарной кислоты (IV). Алкилированием трикарбонового эфира (IV) йодистым этилом в присутствии алкоголята натрия получается диэтиловый эфир α -(α' -циан- α' -карбметокси)-пропийантарной кислоты (V), омылением и декарбоксилированием которого получается диэтиловый эфир

α -(α' -циан)-пропилянтарной кислоты (VI, R=C₂H₅). Подобным же омылением и декарбоксилированием трикарбонового эфира (IV) синтезируют диэтиловый эфир α -цианметилянтарной кислоты (VI, R=H). Восстановительной конденсацией последнего с триптамином в присутствии скелетного никелевого катализатора получен индолилэтилпиперидон (VII) с температурой плавления 123—125°. Индивидуальность его доказана хроматографией в тонком слое окиси алюминия; хроматография выявила одно пятно.



Уф-спектр* индолилэтилпиперидона (VII) свидетельствует о наличии индольного хромофора. Циклизацией по Бишлеру-Напиральскому с помощью хлорокиси фосфора из (VII) получен хлорид четвертичного основания (VIII) — аморфное вещество красно-коричневого цвета. Последнее гидрируют в автоклаве до тетрациклической структуры (IX), которая была охарактеризована в виде оксалата с т. пл. 210—211°. Выявление одного пятна хроматографией в тонком слое подтверждает отсутствие примесей.

В синтезированной тетрациклической структуре (IX) в отличие от (I) в положении 15 вместо остатка эфира уксусной кислоты находится карбэтоксильная группа.

Таким образом, разработанный путь синтеза приемлем для получения алкалоидов типа флавокарпина (X); структура IX является гидрированным аналогом дезэтилфлавокарпина.

Экспериментальная часть**

Диэтиловый эфир α -(цианкарбметоксиметил)янтарной кислоты (IV). К 39 г диэтилового эфира малеиновой кислоты и 65 г метилового эфира циануксусной кислоты в 150 мл

* Уф-спектр снят Л. В. Хажакяном.

** Экспериментальная часть выполнена с участием А. В. Казарян.

безводного метилового спирта при перемешивании и равномерном кипении смеси по каплям прибавляют в течение 11—12 часов раствор алкоголята натрия, полученный из 3 г натрия и 50 мл безводного метилового спирта. По окончании реакции растворитель удаляют, к остатку приливают 30—40 мл воды и вещество извлекают тремя порциями эфира по 80—100 мл. Соединенный эфирный экстракт сушат серноокислым натрием, растворитель удаляют, а остаток перегоняют в вакууме. Выход 56,0 г (93,4%), т. кип. 132—135°/1 мм; d_4^{20} 1,1326; n_D^{20} 1,4450. MR_D найдено 63,74; вычислено 62,33. Найдено %: С 53,20; Н 6,02; N 5,00. $C_{12}H_{17}O_6N$. Вычислено %: С 53,13; Н 6,31; N 5,16

Диэтиловый эфир α -(α' -циан- α' -карбметокси) пропилянтарной кислоты (V). К раствору алкоголята натрия, полученному из 2,7 г натрия и 150 мл безводного метилового спирта, прибавляют 27 г этилового эфира α -(цианкарбметоксиметил)-янтарной кислоты и 19 г йодистого этила. Смесь кипятят на водяной бане при перемешивании в течение 4—4,5 часов. Спирт отгоняют, к остатку прибавляют 50—60 мл воды, а маслообразный продукт извлекают тремя порциями эфира по 100—120 мл. Эфирный экстракт сушат безводным сульфатом натрия и, отогнав растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 19,6 г (65,3%); т. кип. 140—142°/1 мм; d_4^{20} 1,1755; n_D^{20} 1,4530 MR_D найдено 72,52; вычислено 68,82. Найдено %: С 56,04; Н 7,34; N 4,74. $C_{14}H_{21}O_6N$. Вычислено %: С 56,17; Н 7,07; N 4,68.

Диэтиловый эфир α -цианметилянтарной кислоты (VI, R=H). К раствору алкоголята натрия, приготовленному из 3,0 г натрия и 50 мл безводного метилового спирта, прибавляют 35 г диэтилового эфира α -(цианкарбметоксиметил)-янтарной кислоты (IV). Смесь перемешивают при комнатной температуре 30 минут, затем прибавляют 2,4 г воды, продолжают перемешивание в течение часа и оставляют на 10—12 часов. Далее при перемешивании и кипении смеси нагревают 30—40 минут. Спирт отгоняют, остаток растворяют в 30 мл воды и извлекают эфиром (три раза по 40 мл). Экстракт сушат серноокислым натрием и, отогнав растворитель, остаток перегоняют в вакууме, получая обратно около 5 г непрореагировавшего исходного эфира (IV). Водный слой при охлаждении (5—6°) обрабатывают 5%-ным раствором соляной кислоты до рН 3—4. Выделившееся масло извлекают эфиром (три раза по 50 мл). Соединенный экстракт сушат серноокислым натрием и, отогнав растворитель, остаток декарбоксилируют в вакууме (50 мм) при 170—180°. Нагревание заканчивают после прекращения выделения углекислоты (30—35 минут). Остаток растворяют в 100 мл эфира и обрабатывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Эфирный раствор сушат серноокислым натрием, растворитель удаляют, остаток перегоняют в вакууме. Выход 9,6 г или 44,6% с учетом 5 г возвращенного эфира (IV). Т. кип. 120—122°/1 мм; d_4^{20} 1,1059; n_D^{20} 1,4410. MR_D найдено 50,91; вычислено

51,43. Найдено %: С 56,57; Н 6,87; N 6,76. $C_{10}H_{13}O_4N$. Вычислено %: С 56,38; Н 7,09; N 6,57.

Диэтиловый эфир α -(α' -циан)-пропилянтарной кислоты (VI, R=C₂H₅) синтезируется аналогично предыдущему соединению. Выход с учетом непрореагировавшего исходного вещества 56%. т. кип. 138°/2 мм; d_4^{20} 1,0800. n_D^{20} 1,4530. M_{RD} найдено 60,22; вычислено 60,67. Найдено %: С 59,07; Н 7,47; N 5,87. $C_{12}H_{19}O_4N$. Вычислено %: С 59,75; Н 7,88; N 5,81.

Этиловый эфир N-[β -(β -индолил)-этил]-2-пиперидон-4-карбоновой кислоты (VII). Смесь 3,5 г диэтилового эфира α -цианметилантарной кислоты и 4 г триптамина (т. пл. 113—115°) в 120 мл безводного спирта гидрируют в автоклаве в присутствии 1,5 г скелетного никелевого катализатора при давлении водорода 100 атм и 90° в течение 2—2,5 часов. По окончании реакции катализатор отделяют, спирт удаляют в вакууме, остаток растворяют в 100 мл бензола и обрабатывают 5%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции. Бензольный слой сушат сернистым натрием, растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из смеси бензол—эфир (безводные 1:1). Выход 1,75 г (34%), т. пл. 123—125°. УФ-спектр: λ_{max} 276_{мк} ($\log \epsilon$ 3,56); λ_{min} 246_{мк} ($\log \epsilon$ 3,14). R_f 0,47. Подвижная фаза бензол—спирт (20:1). Найдено %: С 68,40; Н 7,14; N 8,68. $C_{18}H_{22}N_2O_3$. Вычислено %: С 68,76; Н 7,05; N 8,90.

Этиловый эфир 1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло-[2,3- α]-хинолизин-2-карбоновой кислоты (IX). К раствору 0,9 г индолилэтилпиперидона (VII) в 30 мл безводного толуола прибавляют 2 мл хлорокиси фосфора, смесь кипятят в течение 3—3,5 часов. Растворитель и избыток хлорокиси фосфора удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 15—20 мл 6%-ной соляной кислоты. Воду удаляют в вакууме при температуре не выше 40—45°, прибавляют 15 мл безводного спирта и досуха удаляют растворитель. Остаток растворяют в 30 мл безводного спирта и обрабатывают спиртовым раствором аммиака до pH 8—9. Осадок отделяют и после удаления растворителя получают красновато-коричневую массу хлорида четвертичного основания (VIII). Последний гидрируют в автоклаве, в спиртовом растворе (30 мл), в присутствии 1 г скелетного никелевого катализатора под давлением 90—95 атм. и при 55—60° в течение 2 часов. Далее катализатор отделяют, спирт удаляют в вакууме, остаток растворяют в воде. Водный раствор подщелачивают (pH 13—14) и вещество извлекают бензолом (три раза по 20 мл). Бензольный экстракт сушат сульфатом натрия и после обработки эфирным или спиртовым раствором щавелевой кислоты выделяют кристаллический оксалат. Выход 0,78 г (70%). После перекристаллизации из спирта получают бесцветные кристаллы, т. пл. 210—211°. R_f 0,55. Подвижная фаза бензол—спирт (100:1). Найдено %: С 61,89; Н 6,61; N 7,42. $C_{13}H_{22}N_2O_3$ (COOH)₂. Вычислено %: С 61,85; Н 6,18; N 7,21.

Хроматография. Вещества (VII) и (IX) хроматографировались в тонком незакрепленном слое окиси алюминия активности II. Длина пробега подвижной фазы составляла примерно 13—15 см. Пятна проявлялись йодом.

В ы в о д ы

Разработан метод синтеза эфиров замещенных янтарных кислот. Исследован путь построения тетрациклического скелета индольных алкалоидов исходя из диэтилового эфира α -цианметилянтарной кислоты и триптамина.

Институт тонкой органической химии
АН Арм. ССР

Поступило 9 VII 1964

Է. Ա. Մարգարյան

ՏԵՏՐԱՑԻԿԼԻԿ ԻՆԴՈԼԱՅԻՆ ԱԼԿԱԼՈՒԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Տետրացիկլիկ ինդոլային ալկալոիդների ստրուկտուրան կառուցելու նպատակով օգտագործել ենք α -ցիանմեթիլսաթաթթվի դիմեթիլային էսթերի և տրիպտամինի կոնդենսման ռեակցիան (VI, R=H): Այդ նպատակով մշակել ենք տեղակալված սաթաթթուների էսթերների ստացման եղանակ:

Մալեինաթթվի և ցիանքացաթաթթվի էսթերների կոնդենսմամբ ստացել ենք 2-(ցիանկարբոմեթօքսիմեթիլ)-սաթաթթվի դիմեթիլային էսթերը (IV), որը օճառացնելով և դեկարբօքսիլելով փոխարկել ենք տեղակալված սաթաթթվի էսթերի (VI, R=H): Տրիպտամինը կոնդենսելով α -ցիանմեթիլսաթաթթվի դիմեթիլային էսթերի հետ, ստացել ենք ինդոլիլպիպերիդոն (VII): Բիշլեր-Նապիրալսկու եղանակով վերջինիս ցիկլիզացիայով և կատալիտիկ վերականգնմամբ ստացել ենք (IX) տետրացիկլիկ կառուցվածքը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. П. Евстигнеева, Э. А. Маркарян, Н. А. Преображенский, ЖОХ 31, 2187 (1961); Э. А. Маркарян, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, там же 33, 1123 (1963); E. E. van Tamelen, I. B. Hester, J. Am. Chem. Soc. 81, 3805 (1959)
2. Р. П. Евстигнеева, Р. С. Лившиц, П. И. Захаркин, М. С. Байнова, Н. А. Преображенский, ДАН СССР 75, 539 (1950); ЖОХ 22, 1467 (1952).
3. Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, Tetrahedron 4, 223 (1958); Р. П. Евстигнеева, Н. К. Гаврина, Н. А. Преображенский, ЖОХ 30 1454 (1960).
4. Н. Yasuda, Н. Midorikawa, S. Aoyama, Sci. Papers Phys. Chem. Research 53, 19 (1959).