

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

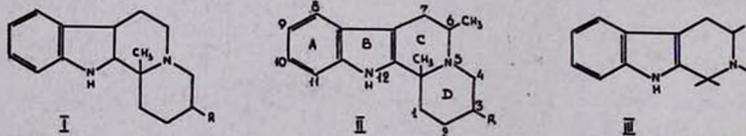
XVIII. 3-АЛКИЛ-6,12b-ДИМЕТИЛ-1,2,3,4,6,7,12,12b-ОКТАГИДРОИНДОЛО-
 (2,3-а)ХИНОЛИЗИНЫ

Ф. Р. ШИРОЯН, А. Г. ТЕРЗЯН, Л. В. ХАЖАКЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

С целью последующего фармакологического изучения синтезирован ряд замещенных октагидроиндоло (2,3-а)хинолизинов, содержащих ангулярную метильную группу. Установлено, что выбранный синтетический путь приводит к исключительному или преимущественному образованию одного из двух или четырех возможных диастереоизомеров; сделано заключение о пространственном строении этого диастереоизомера.

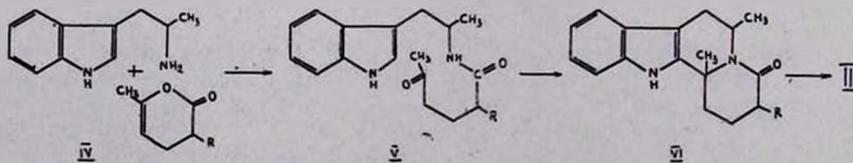
Исследования Противы и сотрудников [1], а также других авторов [2], показали, что ганглиоблокирующая и гипотензивная активность галоидоводородных солей вторичных и третичных аминов повышается с увеличением числа алкильных групп при основном атоме азота и смежных с ним углеродных атомах. Гипотензивное действие проявляют и некоторые метилированные в тетрагидропиридиновом кольце 3,4,5,6-тетрагидро-β-карболины [3].

Аналогами трехзамещенных тетрагидро-β-карболинов являются синтезированные ранее [4] 3-алкил-12b-метил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизины (I), полученные с целью изучения их биологических свойств. Описываемые в настоящем сообщении основания (II) могут рассматриваться как тетрациклические аналоги тетрагидро-β-карболинов, имеющих в гидрированном пиридиновом кольце четыре заместителя (III)



Исследование оснований (II) позволит выявить влияние дополнительной метильной группы в положении 6 на стереохимию и биологические свойства описанных ранее [4] оснований того же ряда (I).

Основания (II) синтезированы следующим путем:



α -Метилтриптамы α -алкил- γ -ацетилмасляных кислот (V) получались кипячением бензольных растворов α -метилтриптамина и энол-лактона α -алкил- γ -ацетилмасляной кислоты (IV), взятого в количестве, немного большем, чем эквимолярное. Триптамы (V) с $R=H$ и CH_3 были получены в кристаллическом состоянии, но соединения с $R=C_2H_5$, C_3H_7 и C_4H_9 оказались некристаллизующимися, вязкими, смолообразными веществами; эти соединения без дальнейшей очистки были использованы в следующей стадии синтеза.

Циклизация амидов (V) в тетрациклические лактамы производилась кипячением их метанольных растворов, содержащих небольшое количество соляной кислоты.

Триптамы (V) и лактамы (VI) с $R \neq H$, содержат два и, соответственно, три асимметрических атома углерода и могут, следовательно, существовать в диастереоизомерных формах. Стерическая неоднородность оснований (II) (см. ниже) указывает на то, что и их непосредственные прекурсоры—лактамы (VI), содержащие те же три центра асимметрии, а возможно и триптамы (V), также представляют собой смеси диастереоизомеров. Соединения (VI) выделены в виде кристаллических веществ с четкими температурами плавления, что, возможно, объясняется значительным преобладанием одного из диастереоизомеров.

Конечные продукты синтеза—основания (II)—получались восстановлением лактамов (VI) алюмогидридом лития в эфирно-тетрагидрофурановом растворе.

Для оснований (II) с $R \neq H$ возможно существование четырех диастереоизомерных рацематов. Тонкослойная хроматография оснований с $R=H$ и C_2H_5 не выявила наличия диастереоизомеров, но хроматограммы остальных оснований содержали два ($R=C_2H_5$ и C_4H_9) или три ($R=CH_3$) пятна; во всех случаях относительная интенсивность пятен указывала на значительное преобладание одного из изомеров с меньшим (а для основания с $R=CH_3$ со средним) значением R_f .

Хроматографированием на колонке с окисью алюминия во всех случаях удалось выделить в чистом виде основной диастереоизомер; минорные диастереоизомеры не могли быть выделены в чистом виде, так как основания (II) имелись в ограниченных количествах.

То обстоятельство, что химизм образования описанных ранее [4] соединений (I) и из гомологов (II) одинаков, дает основание принять, что относительная конфигурация углеродных атомов C-3 и C-12b в основаниях (II) та же (*cis* расположение алкильных групп), что и в основаниях (I). Ранее было установлено [4], что основания (I) в хлороформном растворе существуют преимущественно в *транс*-хинолизидиновой конформации. ИК-спектры оснований (II) с $R=H$ и CH_3 , снятые в хлороформном растворе, в отличие от спектров оснований (I), не содержат „больмановских“ полос поглощения в области 2700—2800 cm^{-1} [5] (см. рисунки 1 и 2).

Таким образом, основания (II) в хлороформном растворе существуют, по-видимому, преимущественно в *cis* конформации.

Рассмотрение молекулярных моделей оснований (I), имеющих *цис* расположение заместителей при C-3 и C-12b и находящихся в *транс* хинолизидиновой конформации, показывает, что включение в молекулу дополнительной метильной группы при C-6 в *транс* положение по отношению к имеющимся двум заместителям и, следовательно, ориентированной экваториально, не вызывает никаких дополнительных напряжений, так как эта метильная группа не взаимодействует пространственно с остальными частями молекулы. Изменение конформации хинолизидиновой системы, вызываемое включением дополнительной метильной группы в положение C-6 оснований (I) можно

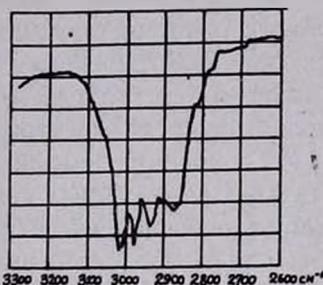


Рис. 1. ИК-спектр основания II, R=H.

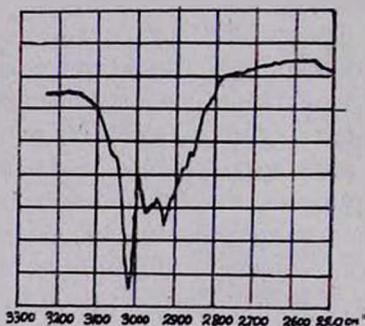
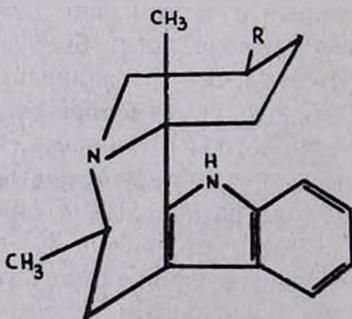


Рис. 2. ИК-спектр основания II, R=CH₃.

объяснить только тем, что в основаниях (II) эта метильная группа находится в *цис* положении к угловой метильной группе; в *транс* конформации оснований (II) имеется сильное 1,3-диаксиальное взаимодействие между двумя метильными группами, приводящее к конверсии нежесткой индолохинолизидиновой системы.

Сказанное выше приводит к следующей пространственной формуле выделенных диастереоизомеров оснований (II)



Все три заместителя находятся по одну сторону от плоскости молекулы. В устойчивой *цис* конформации метильная группа при C-6 и алкильная группа при C-3 связаны экваториально, а угловая метильная группа экваториальна по отношению к кольцу C и аксиальна к кольцу D.

Результаты фармакологического изучения оснований (II) будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Исходный α -метилтриптамин получался по прописи Франклина и Уайта [6] конденсацией изатина с ацетоном и последующим восстановлением продукта конденсации алюмогидридом лития. Эноллактоны α -алкил- γ -ацетилмасляных кислот готовились взаимодействием кислот с хлористым тионилом по разработанной ранее прописи [4].

α -Метилтриптамиды α -алкил- γ -ацетилмасляных кислот (V). Раствор 12 г ($\sim 0,07$ моля) α -метилтриптамина в 120 мл бензола кипятился с обратным холодильником в колбе, снабженной водоотделителем, до полного удаления влаги, после чего прибавлялось 0,073 моля эноллактона (IV) и кипячение смеси продолжалось еще в течение одного часа.

При получении амидов (V) с $R = H$ и CH_3 при охлаждении смеси выпадала часть кристаллического продукта реакции. Осадок отфильтровывался, бензольный маточник смешивался с двойным объемом петролейного эфира; при этом выпадала вторая порция бесцветного кристаллического амида. Обе порции промывались эфиром и высушивались.

α -Метилтриптамид γ -ацетилмасляной кислоты. (V, $R = H$) получен с выходом 89,8%; т. пл. 89—90°. Найдено %: C 71,19; H 7,59; N 10,32. $C_{17}H_{22}N_2O_3$. Вычислено %: C 71,33; H 7,69; N 9,89.

α -Метилтриптамид α -метил- γ -ацетилмасляной кислоты (V, $R = CH_3$). Выход—77,7%, т. пл. 118—119°. Найдено %: C 72,25; H 8,19; N 9,24. $C_{18}H_{24}N_2O_3$. Вычислено %: C 72,00; H 8,00; N 9,33.

При получении амидов (V) с $R = C_2H_5$, C_3H_7 и C_4H_9 охлажденные бензольные растворы разбавлялись большим количеством петролейного эфира, растворители сливались с выделившейся вязкой, смолообразной массы янтарного цвета. Последняя промывалась небольшим количеством эфира, высушивалась и без очистки подвергалась циклизации в (VI). Сырые препараты амидов (V) с $R = C_2H_5$, C_3H_7 и C_4H_9 были получены с выходами 87,5, 89,4 и 89,4% соответственно.

3-Алкил-6,12b-диметил-4-оксо-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндо-ло-(2,3-а)хинолизины (VI). Раствор 0,06 моля триптамида (V) и 18 мл концентрированной соляной кислоты в 150 мл метанола кипятился с обратным холодильником 3 часа, после чего обратный холодильник заменялся нисходящим и отгонялось около половины взятого количества метанола. Охлажденный остаток смешивался с трехкратным объемом воды; при смешении выделялся светло-кремовый или светло-розовый осадок тетрациклического лактама. После перекристаллизации из водного метанола (кипячение с углем) лактамы получались в виде бесцветных кристаллов (см. таблицу 1).

Таблица 1

VI, R=	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %		
				С	Н	N	С	Н	N
H	66,0	205—206	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	75,97	7,30	10,31	76,12	7,46	10,44
CH ₃	85,1	250—251	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O	76,85	7,78	9,86	76,59	7,80	9,92
C ₂ H ₅	67,3	179—180	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	76,99	8,42	9,70	77,02	8,11	9,46
C ₃ H ₇	69,3	193—194	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	77,31	8,25	8,98	77,42	8,38	9,03
C ₄ H ₉	88,7	170—171	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O	78,01	8,84	8,62	77,77	8,64	8,64

3-Аллил-6,12b-диметил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло-(2,3-а)-хинолизин (II). К раствору 19,8 г (0,5 моля) алюмогидрида лития в 550 мл эфира при перемешивании постепенно прибавлялся раствор 0,035 моля лактама (VI) в 500 мл сухого тетрагидрофурана. Перемешиваемая смесь кипятилась с обратным холодильником 18 часов, после чего охлаждалась и при продолжающемся перемешивании разлагалась постепенным прибавлением 10%-ного раствора едкого натра. Жидкость сливалась с осадка гидроокисей металлов, осадок с помощью эфира переносился на фильтр, хорошо отжимался и несколько раз промывался эфиром. Из соединенного эфирно-тетрагидрофуранового раствора при уменьшенном давлении (водоструйный насос) отгонялась большая часть растворителей и остаток высушивался над едким кали. Прибавлением эфирного раствора хлористого водорода к высушенному раствору осаждался хлоридат основания (II), который отфильтровывался и несколько раз промывался эфиром.

Обработкой водного раствора хлоридата щелочью получалось свободное основание (II), которое очищалось пропусканием его эфирного раствора, предварительно высушенного, через колонку с окисью алюминия. После удаления эфира оставшееся масло при растирании с петролевым эфиром образовывало светло-кремовые кристаллы.

Тонкослойная хроматография на окиси алюминия (растворитель—хлороформ) выявила наличие примесей (по-видимому, диастереоизомерных) в препаратах оснований с R=CH₃, C₂H₅ и C₄H₉. Основной диастереоизомер каждого из этих трех оснований был выделен хроматографированием на колонке с окисью алюминия.

Основание (II) с R=CH₃. Хроматографировалось 1,008 г вещества. Растворитель и элюент—хлороформ. Собирались фракции по 5 мл. В первых трех фракциях обнаружено 0,0287 г вещества, которое при хроматографировании в тонком слое окиси алюминия (растворитель хлороформ—ацетон, 8:1) имело R_F 0,88. Основной компонент выделен из фракций 4—22; вес — 0,5734 г, R_F 0,59. В последующих фракциях найдено 0,08 г вещества с R_F 0,40.

Таблица 2

II, R =	Выход, %	Т пл., °C	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %			Хлоргидрат		Йодметилат			
				C	H	N	C	H	N	т. пл., °C	% Cl	найдено	вычислено	т. пл., °C	% J
H	62,0	116—117	$C_{17}H_{22}N_2$	80,15	8,86	11,18	80,31	8,66	11,02	12,06	276—277	12,22	32,42	287—288	32,07
CH ₃	63,0	115—116	$C_{18}H_{24}N_2$	80,33	9,15	10,55	80,59	8,95	10,44	11,70	275—276*	11,65	30,86	241—245	30,97
C ₂ H ₅	52,1	114—115	$C_{19}H_{26}N_2$	81,15	9,51	9,80	80,85	9,22	9,92	10,85	276—277	11,11	29,70	219—220*	29,95
C ₃ H ₇	47,3	118—119	$C_{20}H_{28}N_2$	80,76	9,15	9,47	81,08	9,45	9,45	10,99	249—250	10,68	29,33	225—227	28,99
C ₄ H ₉	64,4	109—110	$C_{21}H_{30}N_2$	81,59	9,71	8,96	81,29	9,68	9,03	10,65	233—235	10,24	28,07	220—211	28,07

* Соль плавится с разложением.

Основание (II) с $R = C_3H_7$. 0,200 г вещества. Растворитель — хлороформ. Собирались фракции по 5 мл. В первых двух фракциях найдено небольшое количество вещества с $R = 0,83$ (окись алюминия, растворитель хлороформ—ацетон, 3:1). Основной компонент получен из фракций 3—19; 0,1280 г, $R_F 0,43$.

Основание (II) с $R = C_4H_9$. 1,400 г вещества. Растворитель — хлороформ. Собирались фракции по 2,5 мл. В первых двух фракциях получено 0,3923 г вещества с $R_F 0,86$ (окись алюминия, растворитель хлороформ—ацетон, 3:1). Основной компонент выделен из фракций 2—21 в количестве 0,7288 г, $R_F 0,75$.

Хлоргидраты и йодметилаты осаждались из эфирных растворов.

Выходы и свойства оснований (II) и их солей приведены в таблице 2.

Йодметилаты оснований (II) с $R = H$ и CH_3 хроматографировались на бумаге, пропитанной *n*-бутанолом; подвижная фаза *n*-бутанол (10)—вода(3)—уксусная кислота (1); проявитель—реактив Драгендорфа. В каждом случае обнаружено только одно вещество с $R_F 0,64$ и 0,68 соответственно.

ИК-спектры оснований (II) с $R = H$ и CH_3 снимались в хлороформном растворе на спектрометре UR-10 с призмой из фтористого лития.

ԻՆՒՈՒԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XVIII Յ-ԱԿԻԻ-6.126-ԴԻՄԵԹԻԼ-1.2.3.4.6.7.12.12.6-ՕԿՏԱԶԻԴՐՈՒՆԴՈՒԱ-
(2.3-a)-ԽԻՆՈՒԻԶՈՒՆԵՐ

Յ. Ռ. ՇԻՐՈՅԱՆ, Ա. Գ. ԹԵՐՉՅԱՆ, Լ. Վ. ԽԱԺԱԿՅԱՆ Ե Պ. Տ. ԲԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ռ մ

Ցարմակոլոգիական ուսումնասիրության նպատակով սինթեզված են անգուլլար մեթիլ իուոմբ պարունակող մի քանի տեղակալված օկտահիդրոինդոլա(2,3-a)սինտիզիններ (II): Ստացված հիմքերի մի քանի հնարավոր տարածական իզոմերներից անջատված են մեկական դիաստերեոիզոմերներ, ուսումնասիրված է նրանց կառուցվածքը: Պարզված է, որ իզոմերների երեք սահմանորիկ ածխածինների հետ կապված ակիրլալին խմբերն ունեն ցիս դասավորություն, իսկ խինտիզիդինալին կորիզը գտնվում է ցիս կոնֆորմացիայում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Z. J. Vejdělek, M. Prottva, Chem. Listy, 52, 2370 (1958); M. Prottva, M. Rajšner, V. Trčka, M. Vanacek, Z. J. Vejdělek, Experientia, 15, 54 (1959); Z. J. Vejdělek, M. Rajšner, M. Prottva, Coll., 25, 245 (1960); Z. J. Vejdělek, V. Trčka, Experientia, 15, 215 (1959).
2. G. A. Stein, M. Sletzinger, H. Arnold, D. Reinhold, W. Geines, K. Pflister, J. Am. Chem. Soc., 78, 1514 (1958); J. H. Moyer, R. Ford, E. Dennis, C. A. Handley, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 90, 402 (1955).
3. Ա. Գ. Թերչյան, Ջ. Գ. Այոպյան, Գ. Թ. Կատեոսյան, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 85 (1963).
4. Փ. Ր. Շիրոյան, Լ. Վ. Հաջաքյան, Ա. Ր. Մկրտչյան, Ա. Գ. Թերչյան, Գ. Թ. Կատեոսյան, Арм. хим. ж., 20, 649 (1967).
5. F. Bohlmann, Angew. Chem., 69, 641 (1957); Chem. Ber., 91, 2157 (1958).
6. C. S. Franklin, A. C. White, J. Chem. Soc., 1963, 1335.