ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXI, № 12, 1968

УДК 541.69+547.834.2

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

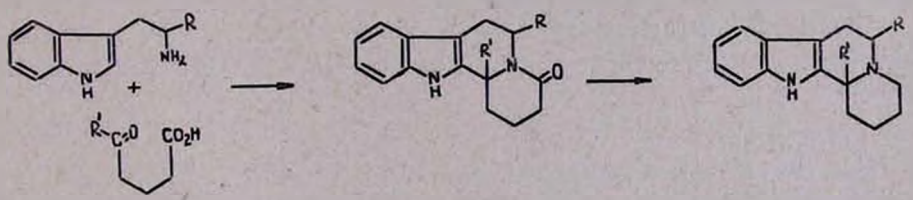
XXV. ЗАМЕЩЕННЫЕ 1,2,3,4,6,7,12,12b-ОКТАГИДРОИНДОЛО(2,3-а)ХИНОЛИЗИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АНГУЛЯРНЫЕ ЭТИЛЬНУЮ И ФЕНИЛЬНУЮ ГРУППЫ

Ф. Р. ШИРОЯН, Л. Г. ТЕРЗЯН, Ю. А. ГЕВОРКЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Описан синтез октагидроиндолохинолизиновых оснований, содержащих ангулярные этильную и фенильную группы. Рассмотрение ИК спектров и молекулярных моделей этих соединений послужило основанием для заключений стереохимического характера.

Ранее [1] было установлено, что 1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизины с ангулярной метильной группой при С-12b, не имеющие заместителя в положении С-6 (I, R=H, R′=CH_3) имеют преимущественно *транс* конформацию хинолизидиновой части молекулы. Представлялось интересным выяснить влияние заместителей большего объема на пространственное строение и биологические свойства оснований (I). В качестве заместителей, занимающих больший объем, чем метильная группа, выбраны этильная и фенильная группы.

Основания (I) синтезированы по схеме:

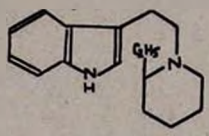


III II I

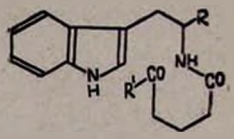
При получении тетрациклических лактамов (II) был использован одностадийный, некаталитический способ конденсации триптамина и α-метилтриптамина с δ-кетокислотами [2]. В синтезе оснований (I) с ангулярной этильной группой исходным веществом служила γ-пропионилмасляная кислота (III, R′=C_2H_5), а основания (I) с ангулярной фенильной группой получены из γ-бензоилмасляной кислоты (III, R′=C_6H_5).

Однако в этих случаях одностадийная, некаталитическая конденсация происходила не так гладко, как при получении лактамов (II) с ангулярной метильной группой. Так, лактам (II) с R=H и R′=C_2H_5 содержал некоторую примесь нециклизовавшегося продукта, выделенного после восстановления в 1-(β-индолил-3-этил)-2-этилпиперидин (IV). Кипячение ксилольного раствора α-метилтриптамина и γ-пропионил-

масляной кислоты привело только к образованию замещенного триптамида (V, $R=CH_3$, $R'=C_2H_5$)



(IV)



(V)

В этом случае циклизация замещенного триптамида (V) в тетрациклический лактам была осуществлена в кипящем метанольном растворе соляной кислоты. Аналогичная картина наблюдалась и при получении лактамов с ангулярной фенильной группой.

Лактамы (II) восстанавливались алюмогидридом лития в эфирно-тетрагидрофурановом растворе.

Основания (I) с $R=H$ и $R'=C_2H_5$ и C_6H_5 содержат только по одному центру асимметрии. Рассмотрение молекулярных моделей показывает, что для обоих оснований предпочтительна *цис* конформация хинолизидинового ядра; в *транс* конформации основания (I) с $R=H$ и $R'=C_2H_5$ имеется сильное пространственное взаимодействие одного из атомов водорода метильной группы этильного радикала с водородом при N-12 и с экваториально связанным водородом при C-1, а также взаимодействие атомов водорода метиленовой группы ангулярного заместителя с аксиальными атомами водорода при C-4 и C-6. В *транс* конформации основания (I) с $R=H$ и $R'=C_6H_5$ имеется наложение атома водорода в *орто*-положении фенильной группы с аксиально связанным водородом при C-4.

цис-Конформацию хинолизидиновой системы в обоих основаниях подтверждает отсутствие „больмановских" полос поглощения в ИК спектрах [3].

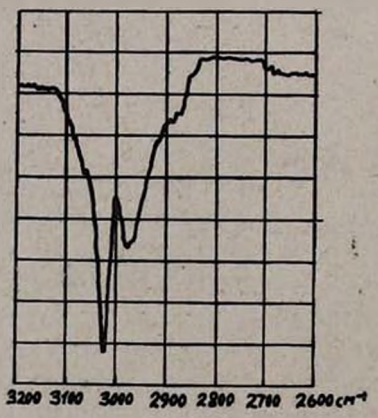


Рис. 1.

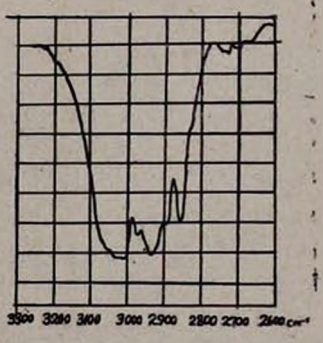
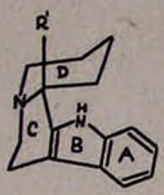
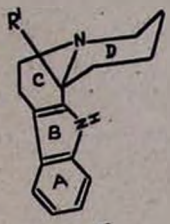


Рис. 2.

Таким образом, оба основания должны иметь одну из двух возможных *цис* конформаций.



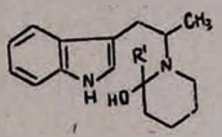
а



б

По-видимому, в обоих случаях более благоприятна конформация (б); как показывают модели, в конформации (а) основания с $R'=C_2H_5$ имеется пространственное взаимодействие одного из атомов водорода метиленовой группы этильного радикала с аксиальными атомами водорода при С-2 и С-4. В конформации (а) основания с $R'=C_6H_5$ один из *орто*-атомов водорода фенильной группы пространственно взаимодействует с экваториально связанным водородом при С-1. В конформации (б) обоих оснований нет значительных пространственных взаимодействий; в этой конформации ангулярный заместитель аксиален к кольцу С и экваториален к кольцу D.

Основания (I) с $R=CH_3$ и $R'=C_2H_5$ и C_6H_5 содержат по два асимметрических углерода; для каждого из них возможно существование двух диастереоизомерных рацематов. Как показывают модели, замыкание кольца в промежуточном аминокарбиноле (VI)



VI

должно облегчаться при цисоидном расположении гидроксильной и метильной групп, так как при их трансоидном расположении метильная группа пространственно препятствует атаке карбинольного атома углерода α-углеродным атомом пиррольного кольца. Таким образом, пространственный фактор сильно благоприятствует образованию одного из изомеров, имеющего *цис* расположение заместителей CH_3 и R'.

Основание (I) с $R=CH_3$ и $R'=C_6H_5$ выделено только в виде одного из изомеров, а основание с ангулярной этильной группой также образовалось преимущественно в виде одного из изомеров, содержащего незначительную примесь, по-видимому, второго стереоизомера.

Как и следовало ожидать, в ИК спектрах этих оснований отсутствуют „больмановские" полосы поглощения.

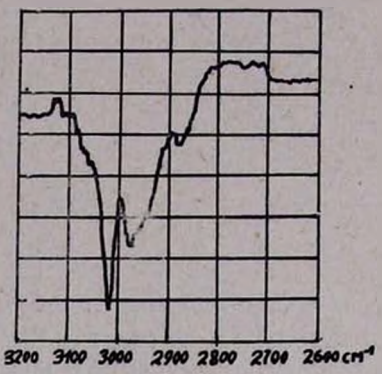


Рис. 3.

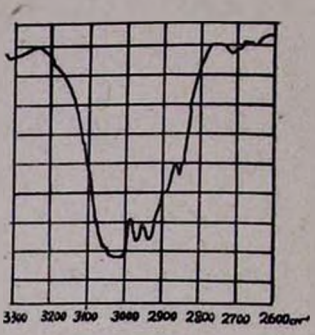
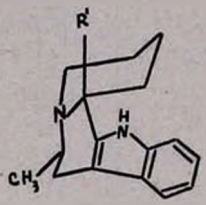


Рис. 4.

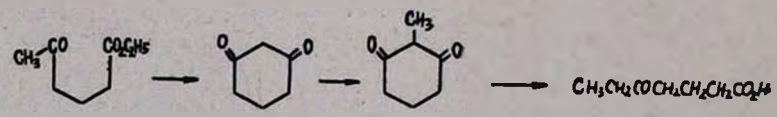
Для обоих оснований наиболее вероятна следующая пространственная формула



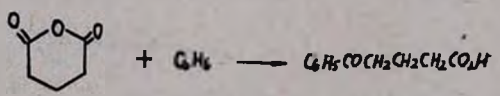
Метильная группа связана экваториально, а ангулярный заместитель экваториален к кольцу С и аксиален к кольцу D.

Экспериментальная часть

Исходная γ-пропионилмасляная кислота синтезирована по следующей схеме [4]:



γ-Бензоилмасляная кислота получена по схеме [5]:



12b-Этил-4-оксо-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло (2,3-а) хинолизин (II, R=H, R′=C_2H_5). Раствор 4,16 *г* (0,026 моля) триптамина и 4,32 *г* (0,03 моля) γ-пропионилмасляной кислоты в 170 *мл* сухого ксилола кипятился 20 часов в токе азота в колбе, соединенной с обратным холодильником через водоотделитель. При охлаждении из оставшегося ксилольного раствора выделилась часть маслообразного продукта. Раствор разбавлен трехкратным объемом петролейного

эфира. Ксилольно-петролейный маточник слит с выделившегося вязкого вещества. После двухдневного стояния из маточника выделилось небольшое количество маслянистых кристаллов. Смолообразная и частично закристаллизовавшаяся части продукта растворены в хлороформе и высушенный раствор отфильтрован через слой окиси алюминия. Хлороформ удален в вакууме водоструйного насоса, остаток растерт с 5%-ным раствором соды, затем с разбавленной соляной кислотой и промыт водой. Высушенное вещество растерто с петролейным эфиром. Получено 4,5 *г* (66,1%) сырого продукта в виде кристаллического вещества телесного цвета. Небольшая порция сырого продукта промыта метанолом; т. пл. 209—210°. Хроматографирование промытого вещества в тонком слое окиси алюминия (система: хлороформ—ацетон—метанол, 10 : 1 : 0,15) выявило одно пятно с R_f 0,41.

Цветная реакция Эрлиха отрицательна. Найдено %: C 76,25; H 7,35; N 10,50. $C_{17}H_{20}N_2O$. Вычислено %: C 76,11; H 7,46; N 10,44.

12b-Этил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизин (I, R=H, R′=C_2H_5). К раствору 5,5 *г* (~0,15 моля) алюмогидрида лития в 200 *мл* эфира постепенно прибавлен раствор 4 *г* (~0,014 моля) сырого лактама (II, R=H, R′=C_2H_5) в 100 *мл* того же растворителя. Смесь кипятилась с обратным холодильником 13 часов, после чего разложена 10%-ным раствором едкого натра. Жидкость отфильтрована и осадок гидроокисей несколько раз промыт эфиром. Большая часть растворителей удалена из фильтрата и из просушенного остатка с помощью эфирного раствора хлористого водорода осажден хлоргидрат основания. Обработкой хлоргидрата щелочью и хлороформом регенерировано основание, высушенный хлороформный раствор которого профильтрован через слой окиси алюминия. После удаления хлороформа осталось 1,3 *г* (35,1%) вещества, которое при хроматографировании в тонком слое окиси алюминия (система: хлороформ—ацетон—спирт, 10 : 1 : 0,25) дало два пятна с R_f 0,37 и 0,54.

Смесь оснований разделена хроматографированием на колонке с окисью алюминия. Хроматографировалось 0,6007 *г* вещества, растворитель и элюент—хлороформ, собирались фракции по 3 *мл*. Во фракциях 1—8 найдено 0,2664 *г* вещества с т. пл. 133—135°. Найдено %: C 80,06; H 8,30; N 10,67. $C_{17}H_{22}N_2$. Вычислено %: C 80,31; H 8,66; N 11,02.

Хлоргидрат, т. пл. 237—240° (разл.). Найдено %: Cl 12,16. $C_{17}H_{22}N_2 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 12,22.

В тонком слое окиси алюминия (система: хлороформ—ацетон—спирт, 10 : 1 : 0,25) выявлено одно пятно с R_f 0,55. Цветная реакция Эрлиха отрицательна. В ИК спектре (рис. 1) отсутствуют полосы поглощения в области 2700—2800 $см^{-1}$.

Во фракциях 9—17 найдено 0,2570 *г* вещества с т. пл. 80—82°. В тонком слое окиси алюминия (та же система) выявлено одно пятно с R_f 0,40. Цветная реакция Эрлиха положительна (розовое окрашивание). Сравнительно невысокая температура плавления и цветна

реакция дают основание считать это вещество 1-(β-индолил-3-этил)-2-этилпиперидином (IV), образовавшимся конденсацией исходных компонентов без замыкания кольца с последующим восстановлением лактама.

α-Метилтриптамид γ-пропионилмасляной кислоты (V, R=CH_3, R′=C_2H_5). Раствор 2,9 *г* (0,016 моля) α-метилтриптамина и 4,3 *г* (0,029 моля) γ-пропионилмасляной кислоты в 270 *мл* сухого ксилола кипятился в атмосфере азота 20 часов; за это время прекратилось накопление влаги в водоотделителе. Ксилол удален в вакууме водоструйного насоса, смолообразный остаток растворен в небольшом объеме хлороформа, раствор промыт 5%-ным раствором соды, затем разбавленной соляной кислотой, водой, высушен над хлористым кальцием и профильтрован через слой окиси алюминия. После удаления хлороформа осталось 4,2 *г* (89,3%) смолообразного продукта янтарного цвета, закристаллизовавшегося при стоянии в эксикаторе; т. пл. 61—63°. Найдено %: C 72,36; H 8,12; N 9,26. $C_{18}H_{24}N_2O_2$. Вычислено %: C 72,00; H 8,00; N 9,33. Цветная реакция Эрлиха положительна (розовое окрашивание).

6-Метил-12b-этил-4-оксо-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло-(2,3-а)хинолизин (II, R=CH_3, R′=C_2H_5). Раствор 2,1 *г* триптамида (V, R=CH_3, R′=C_2H_5) и 3 *мл* концентрированной соляной кислоты в 120 *мл* этанола кипятился с обратным холодильником 8 часов, после чего большая часть спирта отогнана и оставшийся раствор слит на воду. Выделилось 1,1 *г* (57,8%) кристаллов кремового цвета, которые после перекристаллизации из разбавленного спирта плавились в интервале 166—169°. Найдено %: C 76,60; H 7,92; N 10,23. $C_{18}H_{22}N_2O$. Вычислено %: C 76,59; H 7,80; N 9,92.

Цветная реакция Эрлиха отрицательна. В тонком слое окиси алюминия (система: хлороформ—ацетон—спирт, 10 : 1 : 0,25) обнаружено два пятна с R_f 0,27 (незначительная интенсивность) и 0,53 (интенсивно).

6-Метил-12b-этил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизин (I, R=CH_3, R′=C_2H_5). 0,7 *г* лактама (II, R=CH_3, R′=C_2H_5) в 80 *мл* сухого тетрагидрофурана восстановлены раствором 4,3 *г* алюмогидрида лития в 160 *мл* эфира. Восстановление и выделение продукта производились как при получении основания (I, R=H, R′=C_2H_5). Эфирный раствор основания, регенерированного из осажденного хлоргидрата, высушен над едким кали. Маслообразное вещество, оставшееся после удаления эфира, при растирании с петролейным эфиром закристаллизовалось. Получено 0,3 *г* вещества телесного цвета, размягчающегося при 55—56° и полностью плавящегося при 69—71°. Найдено %: C 80,35; H 9,33; N 10,74. $C_{18}H_{24}N_2$. Вычислено %: C 80,59; H 8,95; N 10,44.

Хлоргидрат, т. пл. 212—213° (разл.). Найдено %: Cl 11,88. $C_{18}H_{24}N_2 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 11,65. Цветная реакция Эрлиха отрицательна.

В тонком слое окиси алюминия (система: хлороформ—ацетон—спирт, 10 : 1 : 0,25) выявлено два пятна с R_f 0,44 (очень слабо) и 0,76 (интенсивно).

Не было сделано попыток отделения примеси (по-видимому, стереоизомерной), так как имелось незначительное количество вещества. В ИК-спектре хлороформного раствора основания полос поглощения в области 2700—2800 *см*$^{-1}$ не найдено (рис. 2).

Триптамид γ-бензоилмасляной кислоты (V, R=H, R′=C_6H_5). Раствор 2 *г* (0,012 моля) триптамина и 2,56 *г* (0,014 моля) γ-бензоилмасляной кислоты в 115 *мл* сухого толуола кипятился в колбе с обратным холодильником и водоотделителем 8 часов. Охлажденный раствор слит в большой объем петролейного эфира. После некоторого стояния жидкость слита с выделившегося кристаллического вещества, которое последовательно промыто 5%-ным раствором соды, разбавленной соляной кислотой, водой и метанолом. Получено 2,2 *г* (53,6%) высушенного вещества с т. пл. 198—199°. С реактивом Эрлиха вещество дает розовую окраску. Найдено %: C 74,39; H 6,29; N 8,65. $C_{21}H_{22}N_2O_2$. Вычислено %: C 74,82; H 6,58; N 8,38.

12b-Фенил-4-оксо-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизин (II, R=H, R′=C_6H_5). Раствор 4,4 *г* (0,013 моля) триптамида (V, R=H, R′=C_6H_5) и 4,2 *мл* концентрированной соляной кислоты в 185 *мл* метанола кипятился 4 часа, после чего отогнано около половины метанола. При смешении оставшегося раствора с водой выделились кристаллы светло-кремового цвета, которые были отфильтрованы и перекристаллизованы из метанола. Получено 3,5 *г* (85,3%) вещества с т. пл. 264—265°. Цветная реакция Эрлиха отрицательна. Найдено %: C 79,44; H 6,68; N 8,77. $C_{21}H_{20}N_2O$. Вычислено %: C 79,74; H 6,32; N 8,86.

12 b-Фенил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизин (I, R=H, R′=C_6H_5). 5,1 *г* лактама (II, R=H, R′=C_6H_5) в 250 *мл* тетрагидрофурана восстановлены раствором 6,1 *г* алюмогидрида лития в 230 *мл* эфира. Восстановление, обработка реакционной смеси и выделение продукта производились как и при восстановлении лактама (II, R=H, R′=C_6H_5). Эфирный раствор основания, регенерированного из хлоргидрата, высушен и большая часть эфира отогнана. Получено 3,3 *г* (68,7%) светло-желтых кристаллов основания с т. пл. 178—179°. В тонком слое окиси алюминия (система: хлороформ—спирт, 30 : 0,5) выявлено одно пятно с R_f 0,83. Найдено %: C 83,56; H 7,32; N 9,30. $C_{21}H_{22}N_2$. Вычислено %: C 83,44; H 7,21; N 9,27.

Хлоргидрат, т. пл. 292—293°. Найдено %: Cl 10,44. $C_{21}H_{22}N_2 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 10,48.

Йодметилат, (осажден из эфирного раствора), т. пл. 255—256°. Найдено %: J 28,48. $C_{21}H_{22}N_2 \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 28,60.

В ИК-спектре основания нет полос поглощения в области 2700—2800 *см*$^{-1}$ (рис. 3).

α-Метилтриптамид γ-бензоилмасляной кислоты (V, $R=CH_3$, $R'=C_6H_5$). Раствор 2 *г* (0,011 моля) α-метилтриптамина и 2,26 *г* (0,011 моля) γ-бензоилмасляной кислоты в 120 *мл* сухого толуола кипятился с водоотделителем 8 часов. Охлажденный раствор слит в большой объем петролейного эфира. Выделившиеся кристаллы отфильтрованы и перекристаллизованы из метанола. Получено 2,3 *г* (57,5%) бесцветных кристаллов с т. пл. 238—240°. С реактивом Эрлиха положительная реакция (розовое окрашивание). Найдено %: C 75,83; H 7,25; N 8,29. $C_{22}H_{24}N_2O_2$. Вычислено %: C 75,86; H 6,89; N 8,01.

6-Метил-12b-фенил-4-оксо-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло-(2,3-а)хинолизин (II, $R=CH_3$, $R'=C_6H_5$).

в) Раствор 0,82 *г* α-метилтриптамида (V, $R=CH_3$, $R'=C_3H_5$) и 1 *мл* концентрированной соляной кислоты в 60 *мл* этанола кипятился с обратным холодильником 5 часов, после чего большая часть спирта отогнана и остаток слит в воду. Из образовавшейся эмульсии после стояния в течение ночи выделились бесцветные кристаллы, которые были отфильтрованы и промыты небольшим количеством метанола. Получено 0,25 *г* (32,4%) кристаллов с т. пл. 318—319°. Найдено %: C 80,09; H 6,84; N 8,61. $C_{22}H_{22}N_2O$. Вычислено %: C 80,00; H 6,66; N 8,48.

С реактивом Эрлиха вещество не дает окраски.

б) Раствор 2,4 *г* (0,013 моля) α-метилтриптамина и 2,9 *г* (0,015 моля) γ-бензоилмасляной кислоты в 175 *мл* сухого ксилола кипятился с обратным холодильником и водоотделителем в атмосфере азота 22 часа, после чего большая часть ксилола отогнана. Светло-кремовые кристаллы, выпавшие из охлажденного остатка, отфильтрованы, а маточник разбавлен большим количеством петролейного эфира. Выпавшие кристаллы соединены с первой порцией вещества и перекристаллизованы из разбавленного спирта. Получено 2,2 *г* (48,8%) бесцветных кристаллов с т. пл. 315—316°. Смешанная проба с образцом, описанным выше, плавилась при 314—315°.

6-Метил-12b-фенил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)-хинолизин (I, $R=CH_3$, $R'=C_6H_5$). 2 *г* (0,006 моля) лактама (II, $R=CH_3$, $R'=C_6H_5$) в 150 *мл* тетрагидрофурана восстановлены раствором 2,7 *г* алюмогидрида лития в 100 *мл* эфира. Обработка реакционной смеси и выделение продукта производились как в описанных выше аналогичных опытах. При концентрировании эфирного раствора основания, регенерированного из хлоргидрата, выпали кристаллы светло-кремового цвета. Получено 1,3 *г* (68,4%) основания с т. пл. 198—199°, R_f 0,87 (окись алюминия, система растворителей: хлороформ—спирт, 30 : 0,5). Найдено %: C 83,31; H 7,50; N 9,12. $C_{22}H_{24}N_2$. Вычислено %: C 83,54; H 7,59; N 8,86.

Хлоргидрат, т. пл. 271—272°. Найдено %: Cl 9,95. $C_{22}H_{24}N_2 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 10,07.

Йодметилат (осажден из эфирного раствора), обугливается, не плавясь до 350°. Найдено %: J 27,65. $C_{22}H_{34}N_2 \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 27,72.

В ИК спектре нет полос поглощения в области 2700—2800 $см^{-1}$ (рис. 4).

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 26 VI 1968

ԻՆԴՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

XXV. ԱՆԳՈՒԼՅԱՐ ԷԹԻԼ ԵՎ ՖԵՆԻԼ ԽՄԲԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 1,2,3,4,6,7,12,12b-ՕԿՏԱՀԻԴՐՈԻՆԴՈԼՈ(2,3-a)ԽԻՆՈԼԻԶԻՆՆԵՐ

Ֆ. Ռ. ՇԻՐՈՅԱՆ, Ա. Գ. ԹՈՐՋՅԱՆ, ՅՈՒ. Ա. ԳՆՎՈՐԳՅԱՆ ԵՎ Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունն նպատակով սինթեզվել են 12b-էթիլ (ֆենիլ)-1,2,3,4,6,7,12,12b-օկտահիդրոինդոլո (2,3-a) խինոլիզիններ, ինչպես նաև այդ հիմքերի C-6 դիրքում մեթիլ խումբ պարունակող հոմոլոգները։

Իդ սպեկտրների և մոլեկուլային մոդելների քննարկման հիման վրա պարզաբանված է սինթեզված հիմքերի տարածական կառուցվածքը։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ф. Р. Широян, Л. В. Хажакян, А. Р. Мкртчян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 20, 649 (1967).
2. *Ф. Р. Широян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 21, 1049 (1968).
3. *F. Bohlmann,* Chem. Ber., 91, 2157 (1958).
4. *H. Stetter, W. Dierichs,* Chem. Ber., 85, 61 (1952). *И. Н. Назаров, С. И. Завьялов, М. С. Бурмистрова, И. А. Гурвич, Л. И. Шмонина,* ЖОХ, 26, 441 (1956).
5. *A. Ali, R. D. Desai, R. F. Hunter, S. M. M. Muhammad,* J. Chem. Soc., 1937, 1013.