

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXX. 2,2-ДИМЕТИЛ- И 2,2,8-ТРИМЕТИЛ-4-ОКСИ-1,2,3,4,4а,5,8,9-ОКТА-
 ГИДРО-6Н-БЕНЗ(1)ИНДОЛО(2,3-г)ИНДОЛИЗИНЫ

А. П. БОЯХЧЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 6 VI 1969

Описан синтез 2,2-диметил- и 2,2,8-триметил-4-окси-1,2,3,4,4а,5,8,9-октагидро-6Н-бенз(1)индоло(2,3-г)индолизинов (III), являющихся структурными аналогами эритриновых алкалоидов.

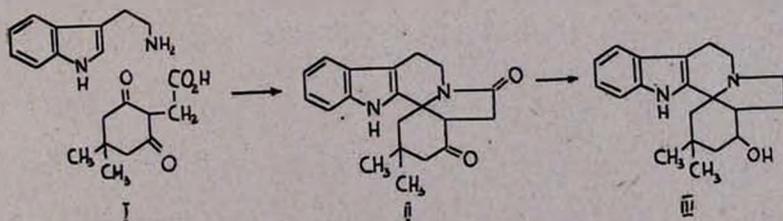
Рис. 1, библи. ссылок 3.

Эритриновые алкалоиды привлекают внимание химиков своеобразным строением, а также своими биологическими свойствами.

Алкалоиды этой группы являются курарезирующими агентами, однако, в отличие от других веществ подобного действия, как природных, так и синтетических, не имеют четвертично-аммониевой группы; они проявляют курареподобное действие в виде гидрохлоридов и, вследствие этого, эффективны при оральном введении, что является их существенным преимуществом по сравнению с другими мышечными релаксантами.

Основным фрагментом эритриновых алкалоидов является трициклическая бенз(1)индолизиновая система, которая в молекулах алкалоидов этой группы конденсирована с бензольным или ненасыщенным лактонным кольцом. Ханом с сотрудниками [1] была отмечена аналогия в строении карболиновых и изохинолиновых алкалоидов; в одной из этих групп пиридиновое кольцо конденсировано с индольным, а в другой — с бензольным ядром. Руководствуясь этой аналогией, можно предположить возможность нахождения в природе индольных аналогов ароматических эритриновых алкалоидов, в которых бенз(1)индолизиновая система конденсирована с индольным ядром. Насколько нам известно, в литературе нет сведений об обнаружении алкалоидов такого строения. Первое соединение этого ряда было получено Мондоном синтетически, конденсацией триптамина с 2-эксциклогексенлуксусной кислотой [2].

Нами начата работа по синтезу и сравнительному изучению индольных аналогов эритриновых алкалоидов. В настоящем сообщении описывается синтез 2,2-диметил- и 2,2,8-триметил-4-окси-1,2,3,4,4а,5,8,9-октагидро-6Н-бенз(1)индоло(2,3-г)индолизинов (III), проведенный по схеме:



Исходная 2,6-диоксо-4,4-диметилциклогексилуксусная кислота I получена по прописи Розенмунда с сотрудниками [3]. Конденсация ее с триптамином и α -метилтриптамином проводилась в ксилоле при 180° . В ИК спектрах продуктов конденсации, хроматографически однородных и соответствующих по составу формуле II ($R=H$ и CH_3), имеются полосы поглощения кетонной и амидной карбонильных групп и индольной имино-группы. УФ спектры (см. рис.) свидетельствуют о наличии индольного хромоформа.

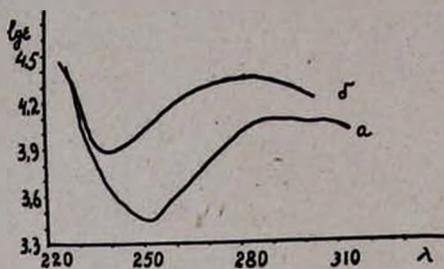
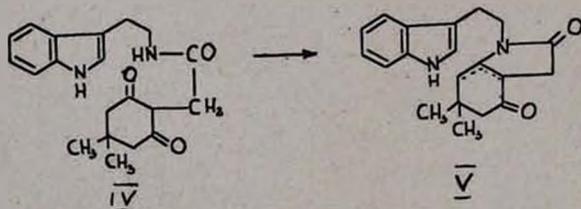


Рис. УФ спектры этанольных растворов:
а — II, $R=H$; б — II, $R=CH_3$.

Тот же состав и сходную спектральную характеристику должны иметь и ненасыщенные лактамы V, которые могли образоваться в результате лактамизации и последующей дегидратации промежуточных триптаминидов IV:



Найдено, что продукты конденсации не дают окрашивания с реактивом Эрлиха и не присоединяют водорода в присутствии платинового катализатора при комнатной температуре и атмосферном давлении; тем самым подтверждается строение II и исключается формула V.

Восстановление лактамов II алюмогидридом лития с хорошими выходами дало основания III, охарактеризованные в виде гидрохлоридов. С кислым раствором 2,4-динитрофенилгидразина эти основания не дают динитрофенилгидразонов, образования которых следовало ожидать, если бы основания были продуктами восстановления ненасыщенных лактамов V.

В ИК спектрах оснований III имеются полосы поглощения имино- и гидроксильной групп.

Экспериментальная часть

2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,2,3,4,4а,5,8,9-октагидро-6Н-бенз(1)индоло (2,3-г)индолизин (II, R=H). Смесь 2 г (0,01 моля) 2,6-диоксо-4,4-диметилциклогексилуксусной кислоты с 1,6 г (0,01 моля) триптамина кипятилась в ксилоле 5 часов в токе азота. Ксилол отогнан, остаток растворен в хлороформе, хлороформный раствор промыт разбавленным раствором щелочи, водой, разбавленной соляной кислотой, вновь водой и высушен безводным сернокислым натрием. После отгонки хлороформа получено 2,8 г масла, которое закристаллизовалось при растирании с петролейным эфиром. Перекристаллизацией из водного метанола получено 2 г (62%) светло-желтого порошкообразного вещества с т. пл. 246°. Хроматографирование в тонком слое окиси алюминия (хлороформ—этанол, 9:1) дало одно пятно с R_f 0,69. ИК спектр: ν 1630 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1740 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 3220 см^{-1} ($\text{NH}_{\text{индолин}}$). Найдено %: С 74,44; Н 7,07; N 8,83. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено %: С 74,53; Н 6,83; N 8,69.

2,2,8-Триметил-4,6-диоксо-1,2,3,4,4а,5,8,9-октагидро-6Н-бенз(1)индоло(2,3-г)индолизин (II, R=CH₃). Конденсацией 3,5 г (0,017 моля) 2,6-диоксо-4,4-диметилциклогексилуксусной кислоты с 3,08 г (0,017 моля) α -метилтриптамина описанным выше способом получено 3,9 г (66%) лактама II ($\text{R}=\text{CH}_3$) с т. пл. 208°. R_f 0,73 (хлороформ—спирт, 9:1). ИК спектр: ν 1650 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1700—1725 ($\text{CO}_{\text{кет}}$), 3230 см^{-1} ($\text{NH}_{\text{индолин}}$). Найдено %: С 74,84; Н 7,05; N 8,22. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено %: С 75,00; Н 7,14; N 8,33.

2,2-Диметил-4-окси-1,2,3,4,4а,5,8,9-октагидро-6Н-бенз(1)индоло(2,3-г)индолизин (III, R=H). К раствору 3,2 г (0,08 моля) алюмогидрида лития в 100 мл эфира добавлен раствор 6,6 г (0,02 моля) лактама II ($\text{R}=\text{H}$) в смеси с 30 мл диоксана, 50 мл анизола и 100 мл абсолютного эфира. Реакционная смесь кипятилась 10 часов, затем была разложена 15 мл воды. Осадок гидроокисей металлов отделен, промыт эфиром и вытяжки присоединены к основному раствору. После сушки и частичного удаления растворителей добавлением эфирного раствора хлористого водорода осаждено 5,5 г (77,7%) гидрохлорида. Гидрохлорид переведен в основание, которое очищено пропусканьем его хлороформного раствора через колонку с окисью алюминия. Концентрирование хлороформного раствора и растирание полученного маслообразного продукта с сухим эфиром дало чистое кристаллическое основание с т. пл. 82—83° (с разложением). Хроматографирование в тонком слое силикагеля (хлороформ—этанол, 9:1) дало одно пятно с R_f 0,66. ИК спектр: ν 3300—3350 (ОН-группа), 3230 см^{-1} ($\text{NH}_{\text{индолин}}$). Найдено %: С 77,62; Н 8,55; N 8,74. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено %: С 77,41; Н 8,38; N 9,03. Гидрохлорид (из эфира), т. пл. 146°. Найдено %: Cl 10,46. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$. Вычислено %: Cl 10,27.

2,2,8-Триметил-4-окси-1,2,3,4,4а,5,8,9-октагидро-6Н-бенз (1)-индоло(2,3-г)индолизин (III, R=CH₃). Описанным выше способом, восстановлением 2 г (0,006 моля) лактама II (R=CH₃) 0,9 г (0,024 моля) алюмогидрида лития, получено 2 г (93,4%) гидрохлорида основания III (R=CH₃). Свободное основание после хроматографической очистки было выделено в виде вязкого желтого масла, которое не удалось закристаллизовать. R_f 0,59 (в тонком слое силикагеля, хлороформ—этанол, 9:1). ИК спектр; ν 3280 (ОН-группа), 3410 см⁻¹ (NH_{индольн.}). Найдено %: С 77,54; Н 8,60; N 8,48. C₂₁H₂₈N₂O. Вычислено %: С 77,77; Н 8,64; N 8,64. Гидрохлорид (из эфира), т. пл. 123°. Найдено %: Cl 9,93. C₂₁H₂₈N₂O·HCl. Вычислено %: Cl 9,84.

ԻՆԴՈՒԼԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XXX. 2,2-ԴԻՄԵԹԻԼ- եվ 2,2,8-ՏՐԻՄԵԹԻԼ-4-ՕՔՍԻ-1,2,3,4,4a,5,8,9-ՕԿՏԱԼԻԴՐՈ-6H-ԲԵՆԶ (I) ԻՆԴՈՒԼ (2,3-Գ) ԻՆԴՈՒԼԻԶԻՆՆԵՐ

Ա. Փ. ԲՈՅԱԽՉՅԱՆ և Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ա Վ Փ Ն Փ Ն Ի Վ

Նկարագրված է 2,2-դիմեթիլ-4-օքսի-1,2,3,4,4a,5,8,9-օկտահիդրո-6H-բենզ(1)ինդոլա(2,3-գ)ինդոլիզինի և 2,2,8-տրիմեթիլ-4-օքսի-1,2,3,4,4a,5,8,9-օկտահիդրո-6H-բենզ (I) ինդոլա(2,3-գ)ինդոլիզինի սինթեզի էրիտրինային ալկալոիդների կառուցվածքային համամաններ հանդիսացող ալդ նյութերը սինթեզվել են նրանց կենսաբանական հատկութուններն ուսումնասիրելու նպատակով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. G. Hahn, L. Bärwald, O. Schales, H. Werner, Lieb. Ann., 520, 107 (1935).
2. A. Mondon, G. Hasselmeyer, Chem. Ber., 92, 2552 (1959).
3. R. W. Rosenmund, H. Herzberg, H. Schütt, Chem. Ber., 87, 1258 (1954).