

СИНТЕЗ 3-АЛКИЛ-9,10-ДИМЕТОКСИ-11b-МЕТИЛ-1,2,3,4,6,7-ГЕКСА-
 ГИДРО-11bН-БЕНЗО(а)ХИНОЛИЗИНОВ

А. Г. ТЕРЗЯН, Л. В. ХАЖАКЯН, Н. А. АРУТЮНЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 26 III 1970

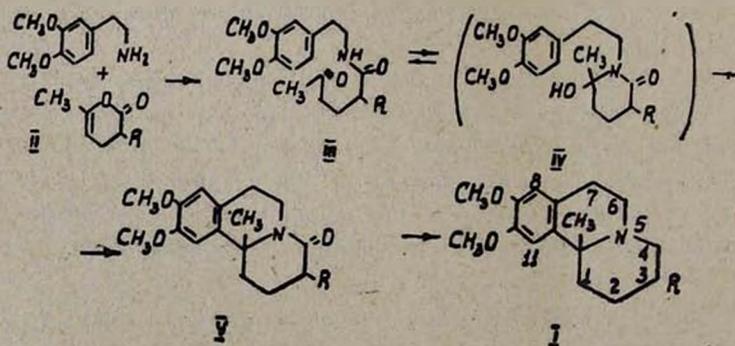
Описан синтез замещенных 9,10-диметокси-11b-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-11bН-бензо(а)хинолизинов, получающихся в двух стереомерных формах, Высказано предположение о пространственном строении основного стереомера.

Рис. 1, табл. 3, библи. ссылок 7.

Трициклическая система бензо(а)хинолизина является составной частью молекул эметина, берберина и других, родственных им оснований растительного происхождения. В литературе описаны также получаемые синтетически основания бензо(а)хинолизидинового строения, проявляющие анальгетическую, адренолитическую и психотропную активность [1].

С целью получения новых соединений этого ряда, перспективных в фармакологическом отношении, синтезированы описываемые ниже замещенные 9,10-диметокси-11b-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-11bН-бензо(а)хинолизины (I). Соединения I отличаются от изучавшихся ранее оснований того же строения наличием угловой метильной группы в положении 11b; ранее были описаны индолные аналоги оснований I [2, 3], в ряду которых обнаружены соединения психотропного действия.

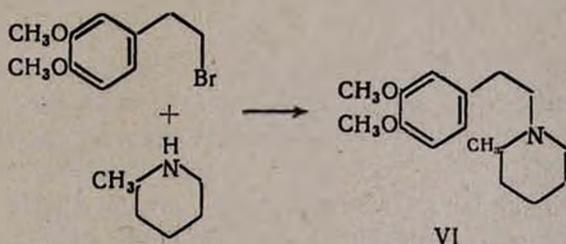
Основания I синтезированы по следующей схеме:



Конденсация гомовератрилами́на с еноллактонами α-алкил-γ-ацетилмалеиновых кислот II проводилась в эфирном растворе; гомоверат-

ритамиды III получались с выходами порядка 60—80%; все они—кристаллические вещества, за исключением соединения с $R = \text{изо-C}_4\text{H}_9$, являющегося вязким, смолообразным веществом. Циклизация амидов производилась кипячением их этанольных растворов, содержащих небольшое количество соляной кислоты; выходы продуктов, циклизации колебались в пределах 75—90%; продукты циклизации, за исключением соединения с $R = \text{H}$, являющегося кристаллическим веществом, представляли собой смолообразные вещества. Они восстанавливались алюмогидридом лития в эфирном растворе. Продукты восстановления, также являющиеся смолообразными веществами и получавшиеся с выходами в 70—80%, переводились в гигроскопические соли—гидрохлориды и йодметилаты.

Найдено, что основание, полученное восстановлением продукта циклизации с $R = \text{H}$, не поглощает водорода в присутствии платинового катализатора, что исключает строение дициклического енамина, который мог бы образоваться в результате дегидратации промежуточного карбиноламида IV и последующего восстановления амидной группировки. Строение I было подтверждено на примере основания с $R = \text{CH}_3$ снятием спектра ПМР; в спектре обнаружен сигнал протонов аугулярной метильной группы в виде синглета при 1,3 м. д. Единичный пик при 6,7 м. д. (сигнал протонов ароматического ядра в положениях 8 и 11) свидетельствовал об отсутствии протона при C-11a. Эти данные также исключают строение дициклического енамина и его насыщенного аналога VI. Наконец, конденсацией β -(3,4-диметоксифенил)этилбромида с α -пипеколином было синтезировано основание VI, оказавшееся отличным от основания I с $R = \text{H}$.



Тонкослойная хроматография лактамов V и оснований I с $R \neq \text{H}$ показала, что все они содержат незначительное количество примеси, по-видимому, стереомерной, имеющей во всех случаях меньшее значение R_f по сравнению с основным стереомером.

Рассмотрение ИК спектров хлороформных растворов соединений I дает основание для предварительного заключения о пространственном строении основных диастереомеров. Аугулярная метильная группа и заместитель R в этих стереомерах имеют, по-видимому, *транс*-расположение. В ИК спектре основания I с $R = \text{H}$ имеются «больмановские» полосы поглощения при 2745 и 2765 см^{-1} (рис.), свидетельствующие о том, что это соединение имеет преимущественно более устойчивую *транс*-

конформацию хинолизининового ядра VII, в которой ангулярная метильная группа аксиальна по отношению к обоим кольцам. Однако с появлением заместителя R (также, по-видимому, связанного аксиально) и последовательным увеличением его эффективного объема интенсивность полос поглощения в области $2700-2800\text{ см}^{-1}$, в общем, постепенно уменьшается вследствие уменьшения относительной устойчивости *транс*-

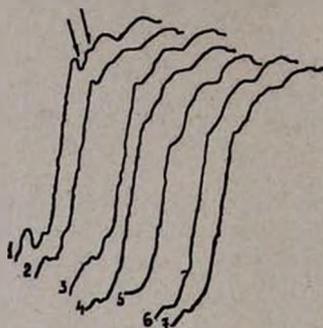
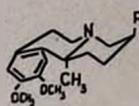
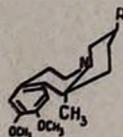


Рис.

конформации VII и увеличения доли *цис*-конформера VIII, в котором ангулярная метильная группа аксиальна только к кольцу В и оба заместителя кольца С связаны экваториально.



VII



VIII

Основания I с $R > \text{C}_2\text{H}_5$, в спектрах которых в области $2700-2800\text{ см}^{-1}$ вместо отчетливых полос поглощения имеются лишь слабые изгибы, в хлороформных растворах находятся, по-видимому, в *цис*-конформации.

Изучение пространственного строения стереомерных оснований I в настоящее время продолжается.

Экспериментальная часть

Исходный томовератриламид получен по имеющимся в литературе прописям метилированием ванилина в вератровый альдегид, его конденсацией с нитрометаном в диметоксид-*о*-нитростирол и восстановлением последнего алюмогидридом лития. При приготовлении диметоксид-*о*-нитростирола по прописи Розенмунда [4], указывающего 69,1% выход, нам не удавалось получить продукт с выходом, превышающим 40%. Последующие опыты показали, что выход нитровинильного производного сильно повышается с понижением температуры реакции. В описываемых ниже условиях достигаются выходы, близкие к количественным.

3,4-Диметокси-*o*-нитростирол. Раствор 20 г ($\sim 0,12$ моля) вератрового альдегида и 8 г ($\sim 0,13$ моля) нитрометана в 80 мл этанола охлажден до -10° и к нему при перемешивании постепенно прибавлен раствор ($\sim 0,16$ моля) едкого кали в 25 мл того же растворителя; скорость прибавления регулировалась так, чтобы температура сохранялась при $-5-0^\circ$. При той же температуре к перемешиваемой смеси добавлена охлажденная 1 н серная кислота до кислой реакции (около 400 мл). Осадок отфильтрован и промыт водой до нейтральной реакции промывных вод. Получено 24 г (96%) высушенного вещества с т. пл. 138° ; для чистого вещества в литературе указана т. пл. 140° [4].

Эноллактоны α -изопропил(изобутил)- γ -ацетилмасляных кислот [II, R=CH(CH₃)₂ и CH₂CH(CH₃)₂]. Раствор 34,2 г (0,2 моля) α -изопропил- γ -ацетилмасляной кислоты и 24 г (0,22 моля) хлористого тионила в 200 мл сухого бензола кипятится с обратным холодильником 8 часов, после чего бензол и избыток хлористого тионила отогнаны при уменьшенном давлении (водоструйный насос). Остаток перегнан в вакууме; получено 20,7 г (67,5%) бесцветной жидкости с т. кип. $74-78^\circ/1-2$ мм; d_4^{20} 1,0234; n_D^{20} 1,4649; M_{R_D} найдено 41,65, вычислено 42,75. Найдено %: С 70,47; Н 9,30. C₉H₁₄O₃. Вычислено %: С 70,13; Н 9,09.

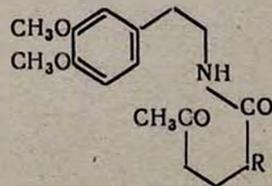
Из 27,9 г (0,15 моля) α -изобутил- γ -ацетилмасляной кислоты и 18 г (~ 17 моля) хлористого тионила в 150 мл бензола тем же путем получено 17 г (65,0%) этанол-лактона II с R=CH₂CH(CH₃)₂; т. кип. $99-101^\circ$ при 6 мм; d_4^{20} 0,9677; n_D^{20} 1,4586; M_{R_D} найдено 47,91, вычислено 47,36. Найдено %: С 71,82; Н 9,87. C₁₀O₁₆O₃. Вычислено %: С 71,42; Н 9,52.

Так же получены остальные соединения II, ранее описанные в литературе [2, 5-7].

Гомовератриламиды α -алкил- γ -ацетилмасляных кислот (III). К раствору 4,52 г (0,025 моля) гомовератриламина в 100 мл сухого эфира прибавлялось 0,025 моля эноллактона II. Примерно через полчаса наблюдалось образование амида III. Смесь оставлялась на ночь, на следующий день осадок отфильтровывался, промывался небольшим количеством сухого эфира. Вещества очищались осаждением эфиром из насыщенных бензольных растворов и высушивались в вакууме. Выходы и овойства амидов III указаны в таблице 1.

3-Алкил-4-оксо-9,10-диметокси-11b-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-11hН-бензо(а)хинолизины (V). Раствор 0,02 моля амида III в 80 мл этанола, содержащего 2 мл концентрированной соляной кислоты, кипятится с обратным холодильником 18-20 часов. После удаления этанола маслянистый остаток растворялся в эфире, эфирный раствор промывался водой, 10%-ным раствором соды, снова водой до нейтральной реакции и высушивался. Скоцентрированный эфирный раствор фильтровался через окись алюминия, фильтр промывался эфиром и после выпаривания фильтрата оставшиеся кристаллы (V, R=H) или густое масло (V,

Таблица 1

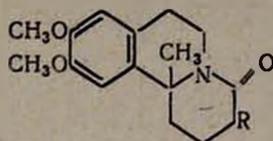


R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	R _f ^o	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ν см ⁻¹		
					C	H	N	C	H	N	C=O кетон- ная	C=O амид- ная	NH амидн.
H	85,6	76—9	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	0,10	65,20	8,03	4,49	65,52	7,84	4,77	1710	1640	3240
CH ₃	58,5	78—81	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	0,30	66,88	8,60	4,30	66,44	8,14	4,56	1700	1640	3290
C ₂ H ₅	72,4	80—82	C ₁₈ H ₂₇ NO ₄	0,36	67,10	8,30	4,41	67,29	8,41	4,36	1710	1630	3290
C ₃ H ₇	85,6	113—115	C ₁₉ H ₂₉ NO ₄	0,38	68,05	8,50	4,48	68,06	8,65	4,18	1740	1670	3300
C ₄ H ₉	80,2	92—95	C ₂₀ H ₃₁ NO ₄	0,41	68,52	9,21	3,89	68,76	8,88	4,00	1705	1630	3280
изо-C ₃ H ₇	79,4	67—70	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄	0,20	68,06	8,55	4,26	68,06	8,65	4,18	1715	1645	3250
изо-C ₄ H ₉	77,6	(смола) очень густое масло	C ₂₀ H ₃₁ NO ₄	0,66	68,93	8,57	3,71	68,76	8,88	4,00	1710	1650	3300—3350

* Окись алюминия, растворитель: хлороформ—эфир, 1:1, проявитель—пары йода.

R ≠ H) высушивались в вакууме. Выходы и свойства лактамов V указаны в таблице 2.

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %			R _f *
				C	H	N	C	H	N	
H	74,8	95—98	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	70,00	7,70	4,99	69,81	7,63	5,09	0,15
CH ₃	81,5		C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	70,72	8,12	5,00	70,58	7,95	4,84	0,31/0,48
C ₂ H ₅	78,5		C ₁₈ H ₂₅ NO ₃	71,56	8,01	4,98	71,28	8,25	4,61	0,52/0,64
C ₃ H ₇	92,7		C ₁₉ H ₂₇ NO ₃	72,30	8,72	4,64	71,93	8,51	4,41	0,44/0,53
C ₄ H ₉	90,1		C ₂₀ H ₂₉ NO ₃	72,40	9,00	4,49	72,50	8,76	4,23	0,48/0,60
изо-C ₃ H ₇	77,8		C ₁₉ H ₂₅ NO ₃	71,83	8,80	4,29	71,93	8,51	4,41	0,4/0,60
изо-C ₄ H ₉	72,3		C ₂₀ H ₂₉ NO ₃	72,26	8,51	4,61	72,50	8,76	4,23	0,52/0,64

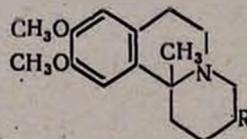
* Окись алюминия, растворитель — эфир, проявитель — пары йода. Большие значения R_f — интенсивные пятна, меньшие значения — примеси.

3-Алкил-9,10-диметокси-11b-метил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-11bH-бензо(а)хинолизины (I). Раствор 0,02 моля лактама V в 50 мл сухого эфира при перемешивании прибавлялся по каплям к раствору 3 г (0,78 моля) алюмогидрида лития в 100 мл эфира. Смесь кипятилась 12 часов и после охлаждения разлагалась разбавленным раствором едкого натра. Эфирный раствор продукта восстановления обрабатывался разбавленной соляной кислотой, кислый экстракт промывался эфиром, подщелачивался едким кали и вновь обрабатывался эфиром. От высушенного над едким кали раствора отгонялась большая часть эфира и оставшийся раствор фильтровался через окись алюминия. После полного удаления эфира оставшееся пустое масло высушивалось в вакууме над едким кали. Гидрохлориды и йодметилаты оснований I осаждались из эфирных растворов (табл. 3).

ПМР спектр основания I с R=CH₃ снят на приборе JNM-4H-100, эталон — тетраметилсилан*. Сигнал при 6,7 м. д. (протоны СН-групп С-8 и С-11), дуплет при 3,8—3,85 м. д. (протоны метоксильных групп при С-9 и С-10), мультиплет при 2,5—2,9 м. д. (протоны метиленовых групп С-4 и С-6), мультиплет при 1,3—1,8 м. д. (сигналы протонов при С-1, С-2 и С-7), синглет при 1,3 м. д. (протоны ангулярной метильной группы при С-11h), триплет при 0,9—1,2 м. д. (протоны метильной группы при С-3).

* Снят в ИХПС АН СССР Н. Д. Абдулаевым, которому авторы выражают благодарность.

Таблица 3



R	Выход, %	Молекулярная формула	n_D^{20}	R_f^{**}	Найдено, %			Вычислено, %			Гидрохлорид***		Йодметилат***	
					C	H	N	C	H	N	Cl, %		J, %	
											найдено	вычислено	найдено	вычислено
H*	86,1	$C_{16}H_{23}NO_2$	1,5602	0,35	73,31	8,49	5,40	73,56	8,81	5,36	12,19	11,93	31,30	31,51
CH ₃	77,6	$C_{17}H_{25}NO_2$	1,5482	0,51/0,81	74,35	9,02	5,19	74,18	9,09	5,09	11,06	11,30	30,58	30,40
C ₂ H ₅	73,0	$C_{18}H_{27}NO_2$	1,5332	0,68/0,83	74,82	8,98	4,90	74,74	9,34	4,84	11,13	10,76	29,09	29,46
C ₃ H ₇	85,7	$C_{19}H_{29}NO_2$	1,5368	0,68/0,88	75,70	10,00	5,10	75,24	9,57	4,62	10,18	10,45	27,74	28,53
C ₄ H ₉	80,4	$C_{20}H_{31}NO_2$	1,5380	0,71/0,88	76,05	10,03	4,62	75,71	9,77	4,41	10,45	10,04	28,11	27,62
изо-C ₃ H ₇	78,8	$C_{19}H_{29}NO_2$	1,5378	0,52/0,84	75,71	9,22	4,56	75,24	9,57	4,62	10,75	10,45	28,99	28,53
изо-C ₄ H ₉	78,2	$C_{20}H_{31}NO_2$	1,5342	0,68/0,9	76,05	9,80	3,99	75,71	9,77	4,41	10,62	10,04	27,99	27,62

* Пикрат, т. пл. 191—195°. Найдено %: N 10,88; $C_{16}H_{23}NO_2 \cdot C_6H_5N_3O_7$. Вычислено %: N 11,42.

** Окись алюминия, растворитель—эфир, проявитель—пары йода.

Большие значения R_f — интенсивные пятна, меньшие значения — примеси.

*** Гидрохлорид и йодметилат гигроскопичны.

N-[(β -3,4-Диметоксифенил)этил]- α -пипеколин (VI). Смесь 1,22 г (0,005 моля) β -(3,4-диметоксифенил)этилбромиды, 0,99 г (0,01 моля) α -пипеколина и 50 мл абсолютного эфира нагревалась в автоклаве при 120—140° в течение 6 часов. Охлажденная смесь обработана разбавленной соляной кислотой, кислый экстракт промыт эфиром, подщелочен едким натром и вновь обработан эфиром. После удаления эфира оставшееся масло нагревалось в вакууме до 110° для полного удаления примеси α -пипеколина. Получено вязкое смолообразное вещество. Найдено %: N 4,88. C₁₆H₂₅NO₂. Вычислено %: N 5,32. Пикрат (из спирта), т. пл. 137—141°. Найдено %: N 11,79. C₁₆H₂₅NO₂·C₆H₅N₃O₇. Вычислено %: N 11,49.

3-ԱԼԿԻԼ-9,10-ԴԻՄԵՔՍԻՔՍԻԼ-11Ե-ՄԵՔԻԼ-1,2,3,4,6,7-ԶԵՔՍԱԶԻԴԻՐՈ-
11ԵՆ-ՔԵՆՁՈ(α)ԽԻՆՈԼԻԶԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆՔԵՁ

Ա. Գ. ՔԵՐՁՅԱՆ, Լ. Վ. ԽԱԺԱԿՅԱՆ, Ն. Ա. ՀԱՐՈՒՔՑՈՒՆՅԱՆ և Գ. Տ. ՔԱՒԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության նպատակով սինթեզվել են անգույար մեթիլ խումբ ունեցող մի քանի տեղակալված հեքսահիրոքենզո(α)-խինոլիզիններ (I):

Այդ միացություններն ստացվել են α-ալկիլ-γ-ացետիլկարազաթթուների էնոլակտոնների հետ համովերատրիլամինի կոնդենսումով, գոյացող համովերատրիլամինների ցիկլացումով՝ տրիցիկլիկ լակտամների, և վերջիններիս վերականգնումով՝ լիթիումի ալյումահիրոքիդով:

Հանդիպական սինթեզի և ՊՄՌ ու ԻԿ սպեկտրների միջոցով պարզարանված է սինթեզված հիմքերի կառուցվածքը և ստացված են այդ հիմքերի հիմնական ստերեոմերների տարածական կառուցվածքի վերաբերյալ նախնական տվյալներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. J. Gootjes, W. Th. Nauta, Rec. trav. chim., 84, 1183, 1427 (1965); 85, 491, 966 (1966).
2. Փ. Ր. Շիրոյան, Լ. Վ. Խաչաթյան, Ա. Ր. Մկրտչյան, Ա. Գ. Թերչյան, Գ. Կ. Կատեվյան, Արմ. քիմ. թ., 20, 649 (1967).
3. Փ. Ր. Շիրոյան, Ա. Գ. Թերչյան, Լ. Վ. Խաչաթյան, Գ. Կ. Կատեվյան, տեղ. թ., 21, 44 (1968).
4. K. W. Rosenmund, Ber., 43, 3415 (1910).
5. D. Vorländer, A. Kndtze, Lieb. Ann., 294, 319 (1897).
6. Մ. Գ. Զախյան, Մ. Կ. Դանյան, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 18, 121 (1965).
7. Մ. Գ. Զախյան, Յ. Ա. Արությունյան, Ր. Օ. Թորչյան, Օ. Ա. Տարսիսյան, Մ. Կ. Դանյան, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 18, 600 (1965).