

## ПРСИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXXI. ИНДОЛЬНЫЕ АНАЛОГИ ЭРИТРИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ  
С ШЕСТИЧЛЕННЫМ КОЛЬЦОМ D

А. П. БОЯХЧЯН, Л. Л. ОГАНЕСЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

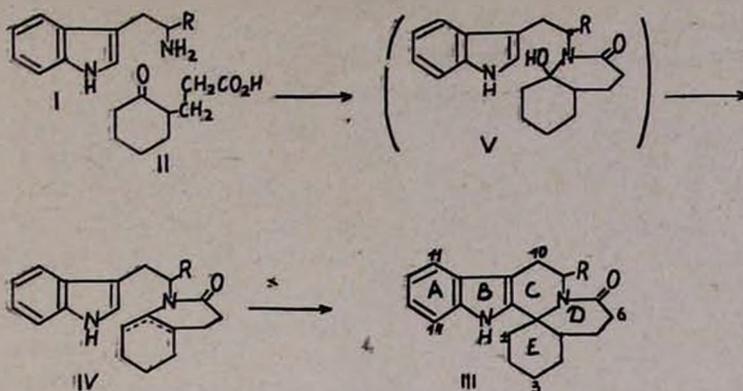
Поступило 26 III 1970

Описан синтез оснований бенз(j)индола(2,3-h)хинолизинового строения, являющихся индольными аналогами эритриновых алкалоидов.

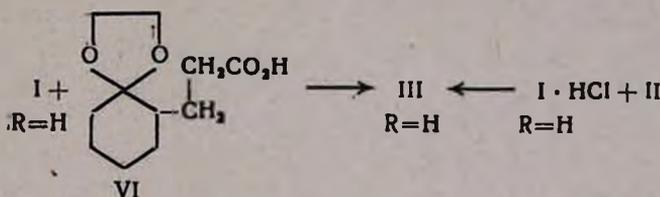
Библ. ссылок 5.

Эритриновые алкалоиды, в отличие от других природных и синтетических мышечных релаксантов, проявляют курареподобное действие не в кватернизованном состоянии, а в виде гидрохлоридов третичных оснований.

Основным структурным фрагментом эритриновых алкалоидов является трициклическая бенз(i)индолизиновая система, конденсированная в ароматических алкалоидах этой группы с бензольным кольцом. Синтетически получены индольные аналоги эритриновых алкалоидов, в которых бенз(i)индолизиновая система конденсирована не с бензольным, а индольным ядром [1—3]. По аналогии с этими синтезами следовало ожидать, что конденсация триптамина (I, R=H) с  $\beta$ -(2-оксоциклотексил)-пропионовой кислотой (II) приведет к образованию пентациклического лактама (III, R=H) с шестичленным кольцом D. Продукт 5-часового кипячения соединений I (R=H) и II в кислотном растворе, полученный с умеренным выходом, по составу соответствовал формуле III (R=H), но с реактивом Эрлиха давал розовое окрашивание, что указывало на наличие свободного  $\alpha$ -положения индольного ядра. Кроме того, в ИК спектре этого соединения наряду с полосами поглощения амидного карбонила и индольной иминогруппы была найдена полоса поглощения изолированной двойной связи. Эти данные указывают на то, что продукт конденсации является ненасыщенным лактамом IV (R=H) с незамкнутым кольцом C, образовавшимся в результате дегидратации промежуточного карбиноламида V (R=H). Замыкание кольца C было осуществлено кипячением солянокислого метанольного раствора соединения IV (R=H). В ИК спектре лактама III (R=H), полученного с хорошим выходом, имелись полосы поглощения индольной иминогруппы и амидного карбонила.

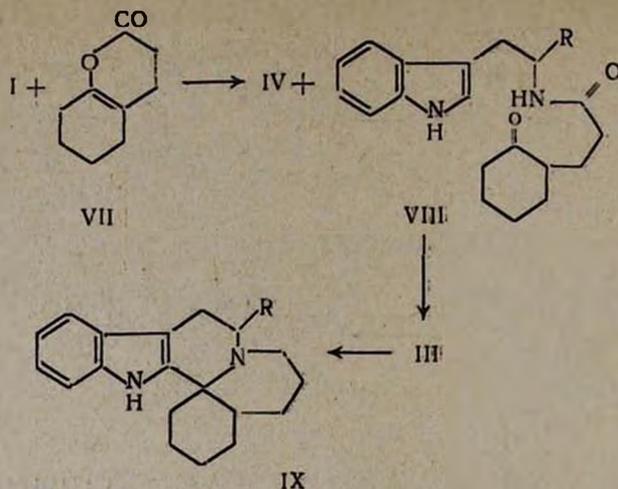


Тот же лактам III ( $R=H$ ) получен высокотемпературной конденсацией кето кислоты II с гидрохлоридом триптамина в отсутствии растворителя, а также конденсацией свободного основания триптамина с этиленкеталем VI той же кето кислоты, полученным каталитизированием этилового эфира кето кислоты с последующим щелочным гидролизом эфира; однако выходы лактама III ( $R=H$ ) и в этих случаях были малы.



Значительно более высоких выходов этого соединения удалось достигнуть конденсацией триптамина с энтолактоном VII кислоты II в более умеренных условиях—в кипящем бензоле. В этих условиях было выделено два продукта, один из которых (образовавшийся с небольшим выходом) оказался ненасыщенным лактамом IV ( $R=H$ ). Второй продукт, полученный с выходом в 69%, представлял собой относительно низкоплавкое вещество, в ИК спектре которого были обнаружены полосы поглощения кетонной и амидной карбонильных групп, а также индольной иминогруппы. Строение этого соединения—триптамида  $\beta$ -(2-оксоциклогексил)пропионовой кислоты VIII ( $R=H$ ), было подтверждено щелочным гидролизом в исходные амин и кислоту. Кипячением солянокислого метанольного раствора триптамида VIII ( $R=H$ ) с 90% выходом получен лактам III ( $R=H$ ):

Во восстановлении лактама III ( $R=H$ ) алюмогидридом лития с высоким выходом получен 1,2,3,4,4а,5,6,7,9,10-декагидробенз(j)индолол-(2,3-h)хинолизин IX ( $R=H$ ), охарактеризованный в виде гидрохлорида и йодметилата.



По той же схеме, конденсацией  $\alpha$ -метилтриптамина I ( $R=CH_3$ ) с  $\alpha$ -кетолактоном VII с последующей циклизацией и восстановлением продуктов конденсации получено основание IX ( $R=CH_3$ ).

#### Экспериментальная часть

**7-Оксо-1,2,3,4,4a,5,6,7,9,10-декагидробенз(j)индоло(2,3-h)хинолизин III** ( $R=H$ ). а) Смесь 9 г (0,056 моля) триптамина, 9,5 г (0,056 моля)  $\beta$ -(2-оксоциклогексил)пропионовой кислоты [4] и 120 мл сухого ксилола кипятилась в атмосфере азота 5 часов. Ксилол частично удален, остаток растворен в хлороформе, раствор промыт разбавленным раствором соды, водой, разбавленной соляной кислотой, вновь водой и высушен. Масло, оставшееся после отгонки растворителя, закристаллизовалось при растирании с петролевым эфиром. Перекристаллизацией из метанола получено 7,8 г (47%) светло-желтых кристаллов неопределенного лактама IV с т. пл. 198°;  $R_f$  0,67 (окись алюминия, хлороформ—этанол, 9:1). Найдено %: С 77,64; Н 7,80; N 9,54.  $C_{19}H_{22}N_2O$ . Вычислено %: С 77,55; Н 7,48; N 9,52. ИК спектр:  $\nu$  1600—1620  $cm^{-1}$  (C=C изолир.), 1635  $cm^{-1}$  (CO амидн.), 3230  $cm^{-1}$  (NH индольн.).

Раствор 10 г (0,034 моля) лактама IV ( $R=H$ ) в 500 мл метанола, содержащего 10 мл концентрированной соляной кислоты, кипятился 5 часов. После удаления большей части метанола получено 9,1 г (91%) кремового цвета кристаллов лактама III ( $R=H$ ) с т. пл. 287°;  $R_f$  0,74 (окись алюминия, хлороформ—этанол, 9:1). Найдено %: С 78,01; Н 7,70; N 9,42.  $C_{19}H_{22}N_2O$ . Вычислено %: С 77,55; Н 7,48; N 9,52. ИК спектр:  $\nu$  1665—1670  $cm^{-1}$  (CO амидн.), 3360  $cm^{-1}$  (NH индольн.).

б) Смесь 4,1 г (0,02 моля) гидрохлорида триптамина и 3,5 г (0,02 моля) кетокислоты II нагревалась в токе азота при 180° 5 часов.

Реакционная смесь обработана хлороформом, значительное количество продукта не растворилось в хлороформе. После обработки хлороформного раствора (см. выше) и удаления растворителя получено 1,3 г (21,6%) вещества с т. пл. 287°, смешанная проба которого с соединением III (R=H), описанным выше, плавилась без депрессии.

в) Этиловый эфир  $\beta$ -(2-оксоциклогексил)пропионовой кислоты получен с выходом 17,3 г (75%) кипячением 20 г (0,11 моля) кетокислоты II с 60 мл безводного спирта и 1 мл концентрированной серной кислоты; т. кип. 148—150°/8 мм.

Этиленкеталь  $\beta$ -(2-оксоциклогексил)пропионовой кислоты приготовлен кипячением с водоотделителем смеси 17,3 г эфира кетокислоты II, 17,3 мл этиленгликоля, 0,6 г *p*-толуолсульфокислоты и 170 мл бензола до полного прекращения выделения воды. После обычной обработки реакционной смеси получено 11,5 г (54,5%) кетальэфира, перегоняющегося при 157—160°/8 мм;  $d_4^{20}$  1,0800;  $n_D^{20}$  1,4681;  $M_{RD}$  найдено 62,38, вычислено 62,77. Найдено %: C 64,40; H 9,05.  $C_{12}H_{22}O_4$ . Вычислено %: C 64,46; H 9,09.

Омылением 13 г (0,053 моля) кетальэфира, 150 мл 4%-ного метанольного раствора едкого кали получено 4,7 г (40,8%) кетала VI кислоты II с т. кип. 185—187°/5 мм;  $d_4^{20}$  1,1380;  $n_D^{20}$  1,4850;  $M_{RD}$  найдено 53,95, вычислено 53,42. Найдено %: C 61,78; H 8,40;  $C_{11}H_{18}O_4$ . Вычислено %: C 61,68; H 8,41.

Смесь 7 г (0,028 моля) кетала VI и 4,6 г (0,028 моля) триптамина нагревалась в токе азота при 180° 5 часов. Продукт растворен в хлороформе и хлороформный раствор обработан, как в предыдущих опытах. Получено 3,95 г (46,7%) соединения с т. пл. 287°, идентичного с образцами лактама III (R=H), описанными выше.

Эноллактон  $\beta$ -(2-оксоциклогексил)пропионовой кислоты (VII) получен с выходом в 85% по прописи Шушериной с сотрудниками [5], кипячением кетокислоты II с уксусным ангидридом.

Триптамид  $\beta$ -(2-оксоциклогексил)пропионовой кислоты VIII (R=H). Смесь 7 г (0,046 моля) эноллактона VII, 7,35 г (0,046 моля) триптамина и 100 мл сухого бензола кипятилась в токе азота 4 часа, после чего оставлена на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтрованы, промыты на фильтре разбавленным раствором соды, затем водой, разбавленной соляной кислотой и снова водой. Получено 2 г (14,8%) вещества с т. пл. 198°, не дающего депрессии температуры плавления с описанным выше ненасыщенным лактамом IV (R=H).

Бензольный раствор промыт раствором соды, соляной кислотой, водой и высушен. Масло, оставшееся после удаления бензола, закристаллизовалось. Вещество очищено пропусканием его хлороформного раствора через колонку с окисью алюминия. После удаления хлороформа получено 10 г (69,8%) кристаллов триптамида VIII (R=H) с т. пл. 107°;  $R_f$  0,45 (окись алюминия, хлороформ—этанол, 9:1). Найдено %: C 72,95; H 7,55; N 8,82.  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ . Вычислено %: C 73,07;

Н 7,69; N 8,97. ИК спектр:  $\nu$  1640  $\text{см}^{-1}$  (СО амидн.), 1685—1700  $\text{см}^{-1}$  (СО кетонн.), 3270—3280  $\text{см}^{-1}$  (NH индолн.).

Смесь 1 г (0,0032 моля) триптамида VIII (R=H), растворенного в 5 мл спирта, и раствора 1 г едкого натра в 5 мл воды кипятится 3 часа. После отгонки спирта щелочной раствор подкислен и экстрагирован этилацетатом. Масло, оставшееся после отгонки растворителя (0,3 г), при растирании с петролейным эфиром закристаллизовалось; т. пл. 59°. Семикарбазон кетокислоты II плавился при 176° и не давал депрессии температуры плавления с заведомым образцом.

**Лактам III** (R=H). г) Раствор 10 г триптамида VIII (R=H) в смеси 500 мл метанола и 10 мл концентрированной соляной кислоты кипятится 5 часов. После удаления метанола остаток отфильтрован. Получено 8,5 г (90%) лактама III (R=H) с т. пл. 287°, идентичного с описанными выше образцами.

**7-Оксо-9-метил-1, 2, 3, 4, 4а, 5, 6, 7, 9, 10-декагидробенз (j) индоло(2,3-н)хинолизин III** (R=CH<sub>3</sub>). Описанным выше способом из 11 г (0,06 моля)  $\alpha$ -метилтриптамина и 9,6 г (0,06 моля) эноллактона VII в 150 мл сухого бензола получено 6,8 г (33%)  $\alpha$ -метилтриптамида VIII (R=CH<sub>3</sub>) с т. пл. 80°. [Найдено %: С 73,40; Н 8,04; N 8,43. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено %: С 73,61; Н 7,97; N 8,58. ИК спектр:  $\nu$  1640—1650  $\text{см}^{-1}$  (СО амидн.), 1700—1720  $\text{см}^{-1}$  (СО кетонн.), 3200  $\text{см}^{-1}$  (NH индолн.)] и 3,8 (19,5%) непредельного лактама IV (R=CH<sub>3</sub>) с т. пл. 165° [Найдено %: С 78,38; Н 7,91; N 9,07. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено %: С 77,92; Н 7,79; N 9,09. ИК спектр:  $\nu$  1615  $\text{см}^{-1}$  (C=C изолир.), 1635  $\text{см}^{-1}$  (СО амидн.), 3320  $\text{см}^{-1}$  (NH индолн.)].

Кипячением солянокислого метанольного раствора соединений VIII (R=CH<sub>3</sub>) и IV (R=CH<sub>3</sub>) получен лактам III (R=CH<sub>3</sub>) с т. пл. 218°; R<sub>f</sub> 0,72 (окись алюминия, хлороформ—этанол, 9:1); Найдено %: С 77,35; Н 7,54; N 9,03. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено %: С 77,92; Н 7,79; N 9,09. ИК спектр:  $\nu$  1650  $\text{см}^{-1}$  (СО амидн.), 3230  $\text{см}^{-1}$  (NH индолн.).

**1,2,3,4,4а,5,6,7,9,10-Декагидробенз (j) индоло(2,3-н)хинолизин IX** (R=H). К раствору 4,56 г (0,12 моля) алюмогидрида лития в 200 мл эфира при перемешивании прибавлен раствор 8,82 г (0,03 моля) лактама III (R=H) в 50 мл диоксиана, 80 мл анизолы и 150 мл сухого эфира. Смесь кипятится с обратным холодильником 16 часов, после чего разложена 30 мл воды. Раствор отфильтрован, фильтр промыт эфиром, присоединенным к основному раствору. После частичного удаления растворителей прибавлением эфирного раствора хлористого водорода осаждено 9,3 г (97,7%) гидрохлорида продукта восстановления. Гидрохлорид переведен в основание, очищенное возгонкой в вакууме; чистое основание—светло-желтые кристаллы с т. пл. 69—70°. Молекулярный вес (определен масс-спектрометрически) 280. Найдено %: С 80,95; Н 8,48; N 9,49. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено %: С 81,42; Н 8,57; N 10,00. ИК спектр:  $\nu$  3400—3420  $\text{см}^{-1}$  (NH индолн.). **Гидрохлорид** (из эфира), т. пл. 223°. Найдено %: Cl 11,20, C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>·HCl. Вычис-

лено %: Cl 11,28. *Йодметилат* (из эфира), т. пл. 189—190°. Найдено %: J 30,67.  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot CH_3J$ . Вычислено %: J 30,09.

*9-Метил-1,2,3,4,4а,5,6,7,9,10-декагидробенз(j)индоло(2,3-h)хинолизин, IX* ( $R=CH_3$ ). Описанным выше способом, восстановлением 3,8 г (0,012 моля) лактама III ( $R=CH_3$ ), 1,8 г (0,048 моля) алюмогидрида лития, получено 3,6 г (90,9%) гидрохлорида основания. Свободное основание, очищенное возгонкой в вакууме, плавится при 51—52°. Найдено %: C 81,13; H 8,75; N 9,48.  $C_{20}H_{26}N_2$ . Вычислено %: C 81,63; H 8,84; N 9,52. ИК спектр:  $\nu$  3200  $cm^{-1}$  (NH индольн.). *Гидрохлорид* (из эфира), т. пл. 198°. Найдено %: Cl 10,57.  $C_{20}H_{26}N_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 10,74.

### ԻՆԴՈՒԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXI. ԷՐԻՏՐԻՆԱՅԻՆ ԱԿԱԼՈՒԴՆԵՐԻ ԻՆԴՈՒԱՅԻՆ ՀԱՄԱՆՄԱՆՆԵՐ ՎԵՑԱՆԴԱՄԱՆԻ D ՕՂԱԿՈՎ

Ա. Փ. ԲՈՑԱԵՉՅԱՆ, Լ. Լ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ և Գ. Տ. ՔԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Էրիտրինային արկալոիդները, ի տարբերություն մյուս բնական և սինթետիկ մկանային ռեկաքսանտինների, ցուցաբերում են կուրարենման ազդեցություն ոչ թե կվատերացրած վիճակում, այլ երրորդային հիմքերի հիդրոքլորիդների հետևի և դրա շնորհիվ օգտագործվում են բերանով:

Էրիտրինային արկալոիդների կառուցվածքի հիմքում ընկած է բենզոլի կամ չհագեցած լակտոնային օղակի հետ կոնդենսված տրիցիկլիկ բենզ(ի)-ինդոլիզինային սխտեմը: Էրիտրինային արկալոիդների ինդոլային համանմաններում, որոնք ի դեպ, չեն գտնված բնութային մեջ, այլ ստացված են սինթետիկ ճանապարհով, տրիցիկլիկ բենզ(ի)ինդոլիզինային սխտեմը կոնդենսված է ինդոլի կորիզի հետ:

Ներկա հոդվածում նկարագրված են էրիտրինային արկալոիդների այնպիսի ինդոլային համանմաններ, որոնց D օղակը վեցանդամանի է, այսինքն ինդոլի կորիզը կոնդենսված է տրիցիկլիկ բենզ(յ) խինուլիզինային սխտեմի հետ:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. Mondon, G. Hasselmayr, Chem. Ber., 92, 2552 (1959).
2. А. П. Бояхчян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 23, 65 (1970).
3. А. П. Бояхчян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 22, 1099 (1969).
4. Н. Е. Baumgarten, R. L. Eifert, J. Am. Chem. Soc., 75, 3015 (1953).
5. Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, М. Ю. Лурье, ЖОХ, 28, 750 (1956).