

УДК 547.752+547.834.2

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

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

Ф. Р. ШИРОЯН и В. Т. АВЕТЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР  
 им. А. Л. Миджояна (Ереван)

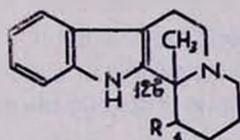
Поступило 30 VI 1971

С целью изучения фармакологических свойств синтезированы 1-алкил-12b-метил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизины, полученные в виде двух стереомеров. Рассмотрение ИК спектров показало преобладание *транс*-конформации хинолизидинового ядра.

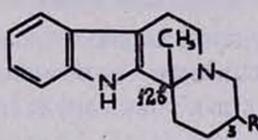
Табл. 2, библиограф. ссылок 2.

При изучении биологических свойств синтезированных ранее [1] 3-алкил-12b-метилоктагидроиндолохинолизинов (II), были найдены соединения с высокой психофармакологической активностью.

В настоящем сообщении описывается синтез 1-алкил-12b-метилоктагидроиндоло(2,3-а)хинолизинов (I), изомерных основаниям II.

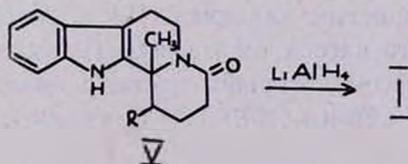
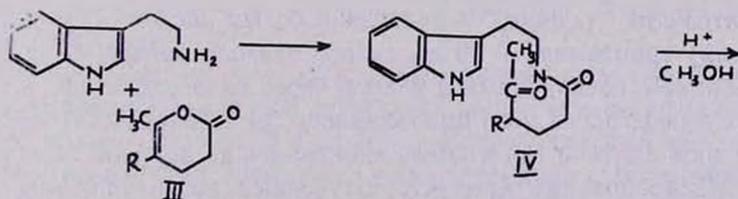


I



II

Основания I синтезированы по приведенной ниже схеме; этим же путем ранее получены замещенные в положении 3 12b-метилоктагидроиндолохинолизины II.



Триптамыды  $\gamma$ -алкил- $\gamma$ -ацетилмасляных кислот (IV) получались кипячением бензольных растворов эквимольных количеств триптамина и энол-лактона III. Триптамыды выделялись в виде некристаллизующихся масел с выходами, колеблющимися в пределах 90—98%. Соединения IV без дальнейшей очистки использовались в следующей стадии синтеза.

Внутримолекулярная циклизация в тетрациклические лактамы V осуществлялась кипячением метанольных растворов амидов IV, содержащих небольшое количество концентрированной серной кислоты.

Конечные продукты синтеза—основания I получались восстановлением тетрациклических лактамов V алюмогидридом лития в эфирно-тетрагидрофурановом растворе. Основания I очищались пропусканием их эфирных растворов через колонку с окисью алюминия. Благодаря наличию центров асимметрии при C-1 и C-12b углеродных атомах возможно существование диастереомерных рацематов. При хроматографировании оснований I в тонком слое окиси алюминия (бензол—спирт, 10:1) в присутствии свидетеля—исходного лактама V, обнаружены два пятна с значениями  $R_f$  отличными от  $R_f$  исходного лактама; во всех случаях пятна сильно отличались друг от друга по своей интенсивности, что свидетельствовало о значительном преобладании одного из стереомеров.

В ИК спектрах хлороформных растворов, оснований I, в области 2720—2770  $см^{-1}$  обнаружены «больмановские» полосы поглощения, что указывает на преобладание *транс*-конформации хинолизидинового ядра в основном или обоих стереомерах.

Предварительное биологическое испытание гидрохлоридов оснований I показало, что введение углеводородного заместителя в положение 1 приводит к понижению активности по сравнению с основаниями строения II.

### Экспериментальная часть

Исходные энол-лактоны III синтезировались по имеющимся в литературе прописям [1,2].

*Триптамыды  $\gamma$ -алкил- $\gamma$ -ацетилмасляных кислот (IV)*. Раствор 4g (0,02 моля) триптамина в 80 мл сухого бензола кипятится с обратным холодильником, соединенным с колбой через водоотделитель, до полного удаления влаги, после чего прибавлялось 3,4 g (0,02 моля) свежеперегнанного энол-лактона III, и смесь кипятится на водяной бане в течение 1 часа. Маслообразный продукт, полученный после удаления бензола, растворялся в хлороформе. Хлороформный раствор промывался 5%-ным раствором едкого натра, водой, 5%-ной соляной кислотой, снова водой и высушивался над хлористым кальцием. После отгонки хлороформа в вакууме водоструйного насоса триптамыды IV выделялись в виде вязкой смолообразной массы янтарного цвета, с выходами 90—98%. ИК спектр:  $\nu$  1730 (C=O кетон.), 1670 (C=O амидн.), 3470  $см^{-1}$  (NH).

*1-Алкил-12b-метил-4-оксо-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло-(2,3-а)хинолизины (V)*. Раствор 0,02 моля триптамида IV в 360 мл метанола, содержащий 7,2 мл концентрированной серной кислоты, кипятился с обратным холодильником 4 часа, после чего большая часть спирта отгонялась. Остаток, охлажденный до комнатной температуры, при перемешивании сливался в четырехкратный объем воды. Выделившиеся светло-желтые кристаллы, отфильтровывались и промывались небольшим количеством метанола. ИК спектр  $\nu$ : 1635—1640 (C=O), 3470  $\text{см}^{-1}$  (NH). Выходы и константы лактамов V даны в таблице 1.

Таблица 1'

V, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				н а й д е н о			в ы ч и с л е н о		
				C	H	N	C	H	N
CH <sub>3</sub>	72,4	272—273	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	76,63	7,01	10,51	76,11	7,46	10,44
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	81,3	259—261	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	76,89	7,80	9,98	76,59	7,80	9,92
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	90,1	218—220	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	76,80	8,08	9,09	77,02	8,10	9,45
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	94,0	173—175	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	77,85	8,63	9,30	77,41	8,38	9,03

*1-Алкил-12b-метил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизины (I)*. К раствору 3,5 г (0,09 моля) алюмогидрида лития в 125 мл эфира, при перемешивании быстрыми каплями прибавлялся раствор 0,01 моля лактама V в 150 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь кипятилась на водяной бане 14 часов, затем охлаждалась до комнатной температуры и разлагалась при перемешивании осторожным прибавлением 10%-ного раствора едкого натра. Жидкость декантировалась с осадка, последний переносился на фильтр и несколько раз промывался эфиром. Соединенный эфирный экстракт высушивался над едким кали и большая часть эфира отгонялась. Гидрохлорид продукта восстановления осаждался прибавлением к оставшемуся раствору эфирного раствора хлористого водорода.

Обработкой водного раствора гидрохлорида щелочью выделялось свободное основание I, которое очищалось пропусканием эфирного раствора через колонку с окисью алюминия. После удаления эфира, оставшееся масло закристаллизовывалось при растирании с петролейным эфиром. Выходы и константы оснований I и их солей приведены в таблице 2.

Таблица 2

I, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						Гидрохлорид			R <sub>f</sub>	
				на й д е н о			в ы ч и с л е н о			т. пл., °C	Cl, %		основной изомер	примесь
				С	Н	N	С	Н	N		найденно	вычисленно		
CH <sub>3</sub>	71,4	78—81	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub>	80,13	8,70	10,71	80,31	8,66	11,02	250—252	12,48	12,22	0,81	0,64
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76,0	73—75	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub>	80,23	8,56	10,70	80,59	8,95	10,44	248—250	11,40	11,65	0,82	0,62
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	75,5	80—83	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub>	80,48	9,06	10,01	80,85	9,22	9,92	240—242	11,15	11,14	0,81	0,61
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	77,0	60—62	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub>	80,73	9,15	9,12	81,08	9,46	9,45	236—237	10,43	10,67	0,84	0,66

\* Окись алюминия, растворитель: Сензол—спирт, 10:1, проявитель—пары йода.

## ԻՆԴՈՒԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXV. 1-ԱԿԻՎ-12b-ՄԵԹԻՎ-1,2,3,4,6,7,12,12b-ՕԿՏԱԶԻԴՐՈՒՆԴՈՒԱ(2,3-a) ՔԻՆՈՒԻՉԻՆՆԵՐ

Յ. Ռ. ՇԻՐՈՅԱՆ Է Վ. Տ. ԱՎԵՏՅԱՆ

## Ա մ փ ո փ ու մ

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության նպատակով սինթեզված են անկյունային մեթիլ խումբ պարունակող 1-ակիլօկտահիդրոինդոլա(2,3-a)-քինոլիզիններ: Նրբաշերտ քրոմատագրաֆիան ցույց տվեց, որ այդ նյութերը գոյանում են երկու ստերեոմերների ձևով: Ինֆրակարմիր սպեկտրների օգնությամբ պարզված է, որ այդ միացություններում քինոլիզինային կորիզը հիմնականում տրանս-կոնֆորմացիա ունի: Սինթեզված նյութերի աղերի նախնական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ նրանք կենսաբանորեն ակտիվ չեն:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Փ. Ր. Շիրոյան, Ա. Գ. Терзян, Л. В. Хажакян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 20, 649 (1967).
2. Р. Я. Левина, Н. П. Шушерина, М. Ю. Лурье, ЖОХ, 24, 1439 (1964); Н. П. Шушерина, Р. Я. Левина, З. С. Сиденко, там же, 20, 398 (1959).