

УДК 542.91+547.752+547.834.2

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XLII. 3-АЛКИЛ-9-МЕТОКСИ-12b-МЕТИЛ-1,2,3,4,6,7,12,12b-ОКТАГИДРОИНДОЛО(2,3-a)ХИНОЛИЗИНЫ

Ф. Р. ШИРОЯН, В. Т. АВЕТЯН и А. Г. ТОЛМАЯН

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

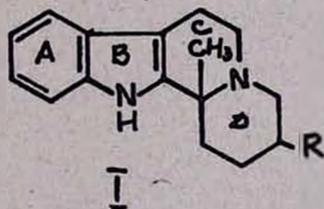
Поступило 19 V 1972

Описан синтез 3-алкил-9-метокси-12b-метил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-a)хинолизинов, полученных с целью изучения их биологических свойств.

Рис. 1, табл. 2, библиографические ссылки 3.

Некоторые биогенные амины индольного ряда (серотонин, мелатонин) и пентациклические алкалоиды группы йохимбиноидов (резерпин, альстонилин, гортиамин и др.) имеют в ароматическом кольце индольного ядра кислородсодержащую функциональную группу.

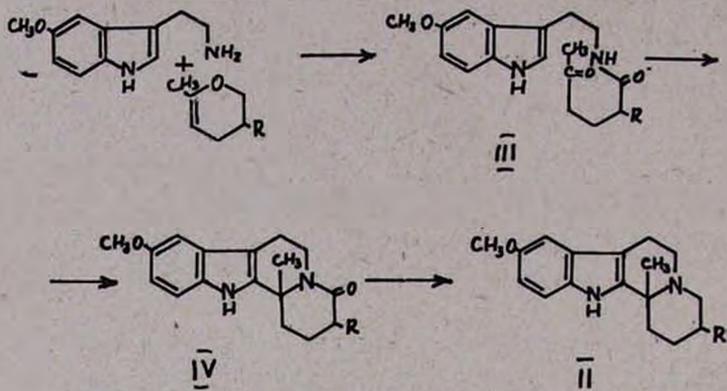
Ранее [1] были описаны основания индоло-хинолизидинового строения (I), фармакологическое изучение которых выявило их седативные свойства.



I

Поскольку наличие кислородсодержащего заместителя, в частности метоксильной группы, является характерной особенностью строения ряда природных биологически активных веществ, представлялось интересным синтезировать аналоги оснований I, метоксилированные в кольце А.

Синтез описываемых ниже оснований II выполнен по разработанной ранее [1,2] схеме:



Конденсация 5-метокситриптамина с энол-лактонами α -алкил- γ -ацетилмасляных кислот в триптамы III проводилась кипячением бензольных растворов эквимольных количеств компонентов. Соединения III циклизовались в лактамы IV кипячением их метанольных растворов, содержащих небольшое количество серной или соляной кислоты. Лактамы IV восстанавливались в основания II алюмогидридом лития в эфирно-тетрагидрофурановом растворе. Основания II—бесцветные кристаллические вещества—охарактеризованы в виде гидрохлоридов.

Основания II с $R=H$ содержат два центра асимметрии (C-3 и C-12b) и поэтому могут иметь две диастереомерные пары. Тонкослойная хроматография показала, что все они, за исключением основания с $R=H$, действительно образуются в виде двух диастереомеров, причем во всех случаях, судя по интенсивности пятен, преобладал стереомер с меньшим значением R_f . В ИК спектрах оснований II в области $2700\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ обнаружены больмановские полосы поглощения, указывающие на *транс*-конформацию хинолизидинового фрагмента в одном или обоих диастереомерах.

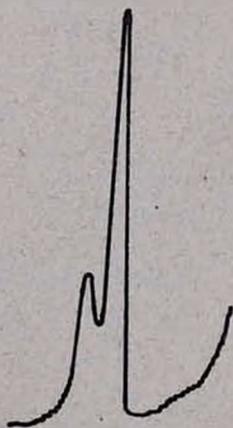


Рис. Хроматограмма основания II с $R=CH_3$. Колонка длиной 68 см, диаметром 6 мм с 10% лукопрена Г 1000 на хроматоне Н, промытом кислотой. Температура 230° . Скорость He 70 мл/мин.

ГЖ хроматография основания II с $R=CH_3$ (см. рис.) позволила уточнить количественные соотношения изомеров этого основания. Най-

дено, что процентное содержание изомеров в основании с $R = CH_3$ составляет 67 и 33%.

Гидрохлориды оснований II переданы на фармакологическое изучение, результаты которого будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

5-Метокситриптамыды α -алкил- γ -ацетилмасляных кислот. Раствор 3,5 г (0,018 моля) 5-метокситриптамина [3] в 80—100 мл сухого бензола кипятится с обратным холодильником, присоединенным к колбе через водоотделитель, до полного удаления влаги, затем прибавлялось 0,019 моля энол-лактона и смесь кипятилась в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси триптамыды выделялись в виде масел или кристаллических осадков. От маслообразных триптамыдов полностью отгонялся бензол, остаток растворялся в хлороформе, раствор последовательно промывался разбавленной щелочью, водой, разбавленной соляной кислотой, снова водой и высушивался над хлористым кальцием. После отгонки хлороформа остаток без дополнительной очистки подвергался циклизации.

Триптамыды III с $R = H$ и CH_3 , выпавшие из охлажденного бензольного раствора в виде кристаллов, отфильтровывались и промывались эфиром. Фильтрат выпаривался, маслообразный остаток растворялся в хлороформе (100—150 мл), хлороформный раствор промывался разбавленной соляной кислотой, водой (30—40 мл), затем разбавленной щелочью, снова водой и высушивался над хлористым кальцием.

После отгонки растворителя остаток сначала выдерживался в вакуум-эксикаторе в течение суток, потом растирался с эфиром или *n*-гексаном до кристаллизации и высушивался.

5-Метокситриптамыд γ -ацетилмасляной кислоты (III, $R = H$). Выход 77,2%; т. пл. 94—96°. Найдено %: C 67,47; H 6,96; N 9,14. $C_{17}H_{22}N_2O_3$. Вычислено %: C 67,88; H 7,28; N 9,26. ИК спектр: ν 1730 (C = O кетон.), 1670 (C = O амидн.), 1030 (CH_2O), 3470 cm^{-1} (NH). ЯМР спектр ($CDCl_3$, TMC): δ 3,8 (3H, CH_3O), 7,8 (1H, NH), 2,0 (3H, CH_2CO). ТСХ (бензол—этанол, 10 : 1), Al_2O_3 II ст. активности, $R_f = 0,54$ (хлороформ—ацетон—этанол, 10 : 1 : 0,25), $R_f = 0,41$.

5-Метокситриптамыд α -метил- γ -ацетилмасляной кислоты (III, $R = CH_3$). Выход 80,5%; т. пл. 98—100°. Найдено %: C 68,93; H 7,26; N 8,40. $C_{18}H_{24}N_2O_3$. Вычислено %: C 68,57; H 7,30; N 8,88. ИК спектр: 1730 (C = O кетон.), 1670 (C = O амидн.), 1030 (CH_2O), 3470 cm^{-1} (NH). ЯМР спектр ($CDCl_3$, TMC): δ 3,88 (3H, CH_3O), 8,2 (1H, NH), 2,1 (3H, CH_2CO). ТСХ (бензол—этанол, 10 : 1), Al_2O_3 II ст. активности, $R_f = 0,50$; (хлороформ—ацетон—этанол, 10 : 1 : 0,25), $R_f = 0,40$. Амиды с $R = C_2H_5$, C_3H_7 , C_4H_9 — тягучие масла — получены с выходами 85,1; 81,4 и 94,1%, соответственно.

IV R=	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	найдено	
				C	H
H	79,0	206—208	$C_{17}H_{20}N_2O_2$	71,44	
CH ₃	74,1	243—245	$C_{18}H_{22}N_2O_2$	72,69	
C ₂ H ₅	69,2	225—226	$C_{20}H_{24}N_2O_2$	73,20	
C ₃ H ₇	73,0	209—210	$C_{21}H_{26}N_2O_2$	73,62	
C ₄ H ₉	92,5	230—231	$C_{22}H_{28}N_2O_2$	74,35	

II R=	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ	
				C	H
H	78,5	60—61	$C_{17}H_{22}N_2O$	75,22	8,34
CH ₃	84,4	83—84	$C_{18}H_{24}N_2O$	75,94	8,85
C ₂ H ₅	75,0	123—125	$C_{19}H_{26}N_2O$	76,31	8,38
C ₃ H ₇	78,0	92—94	$C_{20}H_{28}N_2O$	76,95	9,30
C ₄ H ₉	77,5	77—78	$C_{21}H_{30}N_2O$	76,92	8,88

Таблица 1

Анализ, %					R _f	
йдено		вычислено			хлороформ+ +ацетон+ +спирт (10:1:0,25)	бензол+ +спирт (10:1)
Н	Н	С	Н	Н		
7,08	9,50	71,83	7,04	9,85	0,67	0,45
7,20	9,67	72,48	7,37	9,39	0,56	0,64
7,42	8,64	73,07	7,69	8,97	0,64	0,68
8,09	8,71	73,61	7,94	8,58	0,77	0,64
8,34	8,08	74,11	8,23	8,23	0,80	0,61

Таблица 2

Анализ, %				Гидрохлорид		R _f	
о		вычислено		т. пл., °С	Cl, %		эфир+бен- зол (10:5)
Н	С	Н	Н		найдено	вычис- лено	
9,98	75,55	8,15	10,37	226—227	11,56	11,58	0,207
9,56	76,05	8,45	9,85	223—224	10,96	11,07	0,40/0,64
9,14	76,51	8,72	9,39	228—230	10,57	10,61	0,77/0,58
8,76	76,91	8,97	8,97	232—234	9,81	10,18	0,74/0,53
8,34	77,30	9,20	8,59	235—237	9,58	9,76	0,70/0,58

5-Метокси-3-алкил-12b-метил-4-оксо-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизини (IV). Раствор 0,012 моля триптамина III и 3,3 мл конц. соляной или серной кислоты в 100—120 мл метанола кипятился 3—4 часа, после чего отгонялось больше половины растворителя. После охлаждения остаток при перемешивании сливался в 20-кратный объем воды. Выпавшие светло-розовые кристаллы тетрациклического лактама отфильтровывались, промывались несколько раз водой и высушивались. После промывки метанолом лактамы получались в виде бесцветных кристаллов. ИК спектр: ν 1635 (C=O амидн.), 1030 (CH₃O), 3470 см^{-1} (NH). ЯМР спектр (CDCl₃, TMC): δ 1,8 (3H, CH₃-C), 3,88 (3H, CH₃O), 8,4 (1H, NH).

Выходы и константы даны в табл. 1.

5-Метокси-3-алкил-12b-метил-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизини (II). К раствору 3 г (0,08 моля) алюмогидрида лития в 100 мл абс. эфира при перемешивании прибавлялось 0,009 моля тетрациклического лактама IV в 120 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь кипятилась при перемешивании 14—16 часов, затем охлаждалась и разлагалась осторожным прибавлением 10%-ного раствора едкого натра. Жидкость декантировалась, осадок несколько раз промывался эфиром и соединенный эфирно-тетрагидрофурановый раствор высушивался над едким кали.

Гидрохлорид основания выделялся прибавлением к высушенному раствору эфирного раствора хлористого водорода. Свободное основание, получаемое обработкой водного раствора гидрохлорида щелочью, очищалось пропусканием его эфирного раствора через колонку с окисью алюминия. После удаления эфира остаток оставлялся в вакуум-эксикаторе в течение суток, затем растирался с *n*-гексаном. Основания получались в виде бесцветных или светло-кремовых кристаллов.

ИК спектр: ν 1030 (CH₃O), 3470 (NH), 2700—2800 см^{-1} (Т-полосы). ЯМР спектр (CDCl₃, TMC): δ 3,88 (3H, CH₃O), 7,4 (1H, NH), 1,5 (3H, CH₃-C).

Выходы и константы оснований II и их гидрохлоридов сведены в табл. 2.

ԻՆԴՈՒԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

XLII. 3-ԱԿԿԻԼ-12b-ՄԵՔԻԼ-9-ՄԵՔՕՔՍԻ-1,2,3,4,6,7,12,12b-ՕԿՏԱԶԻԻՐՈՒՆԴՈՒԼՈ-
(-2,3-a) ԽԻՆՈՒԶԻՆՆԵՐ

Յ. Ռ. ՇԻՐՈՑԱՆ, Վ. Ք. ԱՎԵՏՅԱՆ Լ Ա. Գ. ՏՈՒՄԱՅԱՆ

Քիմիոգիական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով, սինթեզված են 3-ակիլ-12b-ակիլ-9-մեթիլօքսի-1,2,3,4,6,7,12b-օկտահիդրինդոլ-լուխինոլիզիններ:

Նրբաշերտ և գազ-հեղուկային բրոմատոգրաֆիան ցույց տվեց, որ այդ միացությունները գոյանում են երկու դիստերեոմերներ ձևով:

INDOLE DERIVATIVES

XLI. 3-ALKYL-9-METHOXY-12b-METHYL-1,2,3,4,6,7,12,12b-OCTAHYDROINDOLO-(2,3-a)QUINOLIZINES

F. R. SHIROYAN, V. T. AVETIAN and A. G. TOLMAYAN

3-Alkyl - 12b-methyl - 9-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindoloquinolizines have been synthesized for the purpose of studying their biological properties. TL and Gas-Liquid chromatographic studies show that the compounds are formed in two diastereomeric forms.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ф. Р. Широян, Л. В. Хажакян, А. Р. Мкртчян, А. Г. Терзян, Г. Т. Тагевосян, Арм. хим. ж., 20, 649 (1967).
2. E. Winterfeldt. Chem. Ber., 97, 2463 (1964).
3. А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян, Изв. АН Арм. ССР, ХН 14, 602 (1961).