ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXVIII, № 9, 1975

УДК 547+547.752

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

LIII. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ МЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ В КОЛЬЦЕ Е 2(3)-МЕТИЛ-5-ОКСО-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-ОКТАГИДРО-13Н-БЕНЗ(g)ИНДОЛО(2,3-a)ИНДОЛИЗИНА

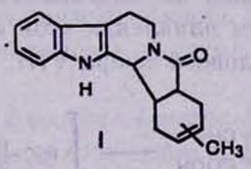
С. А. ПОГОСЯН, А. Г. ТЕРЗЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 7 IV 1975

Установлено положение метильной группы в кольце Е 2(3)-метил-5-оксо-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-октагидро-13Н-бенз(g)индоло(2,3-a)индолизина.
Библ. ссылок 5.

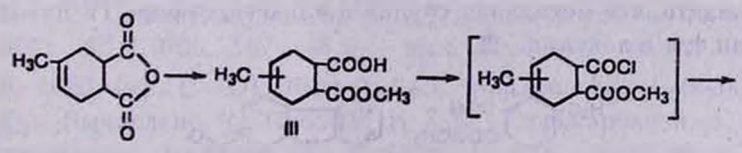
Ранее был описан синтез 2(3)-метил-5-оксо-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-октагидро-13Н-бенз(g)индоло(2,3-a)индолизина I, в котором положение метильной группы в кольце Е не было установлено [1].



I

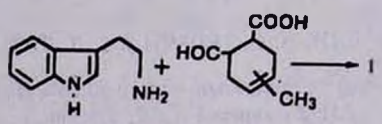
Для установления положения метильного заместителя в соединении I нами осуществлен синтез этого вещества по способу Вавзонека и Нордстрема [2]. Эти авторы синтезировали 5-оксо-бенз(g)индолоиндолизины кипячением водно-спиртового раствора триптамина с замещенными фталальдегидами.

Для решения поставленной задачи необходимо было иметь в качестве одного из исходного компонентов кислоту V, способ получения которой разработан нами.

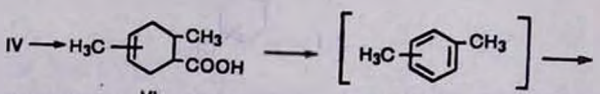


III IV V

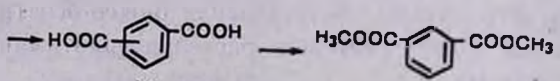
Взаимодействием ангидрида *цис*-4-метил-Δ^4-циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты с безводным метиловым спиртом получен стерически однородный (по ГЖХ) монометиловый эфир III, который далее восстановлением по Розенмунду [3] переведен в альдегидоэфир IV. Конденсацией триптамина с альдегидокислотой V, полученной гидролизом соответствующего альдегидоэфира IV, по Вавзонеку был получен лактам I, идентичный лактаму, полученному циклизацией оксиимидина [1]. Идентичность обоих образцов установлена сравнением их ИК спектров, а также отсутствием депрессии точки плавления смешанной пробы.



Таким образом, положение метильной группы при двойной связи в кольце Е лактама I совпадает с положением метильной группы в альдегидоэфире IV. Следовательно, после установления положения метильной группы в альдегидокислоте V можно сделать заключение относительно расположения метильного заместителя в пентациклическом лактаме I. Для этой цели альдегидоэфир IV восстановлен по Кижнеру [4] в диметил-Δ^4-циклогексен-1-карбоновую кислоту VI. Дегидрогенизация и одновременное декарбоксилирование кислоты VI над палладием на угле при 300—330° по прописи [5] привели к образованию ксилола, который без выделения окислен перманганатом калия в дикислоту VII. Ввиду высокой температуры плавления этой кислоты она была идентифицирована в виде диметилового эфира VIII.

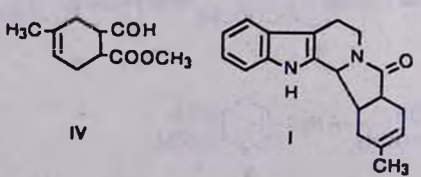


VI



VII

Так как температура плавления полученного диметилового эфира VIII соответствует температуре плавления диметилового эфира изофталевой кислоты и смешенная проба не дает депрессии, можно с уверенностью сказать, что метильная группа в альдегидоэфире IV находится в положении 4, а в лактаме—2.



IV I

Предварительное фармакологическое изучение I выполнено под руководством Р. С. Сафразбекян и Э. В. Власенко. Этот препарат существенных изменений на температуру и поведение животных не оказывал, обнаружена его низкая анальгетическая активность.

Экспериментальная часть

цис-2-Карбметокси-4-метил-Δ⁴-циклогексен-1-карбоновая кислота (III). Смесь 23,6 *г* (0,16 моля) ангидрида *цис*-4-метил-Δ⁴-циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты и 14 *мл* абс. метанола нагревалась на водяной бане 24 часа. После удаления метанола к остатку дважды прибавлялся бензол по 50 *мл* и отгонялся под уменьшенным давлением .Оставшееся после отгонки бензола масло перегнано в вакууме при 166—170°/3 *мм*. Получено 3 *г* (73%) густого масла. При растирании с петролейным эфиром масло закристаллизовывалось в виде бесцветных блестящих чешуек, плавящихся при 67—69°. Найдено %: C 60,08; H 7,48. $C_{10}H_{14}O_4$. Вычислено %: C 60,59; H 7,12.

Хлорангидрид цис-2-карбметокси-4-метил-Δ⁴-циклогексен-1-карбоновой кислоты. Смесь 20,5 *г* (0,1 моля) 2-карбметокси-Δ⁴-циклогексен-1-карбоновой кислоты и 50 *мл* хлористого тионила нагревалась на водяной бане в течение часа. Избыток хлористого тионила удалялся при уменьшенном давлении. Для удаления следов хлористого тионила дважды прибавлялось по 40 *мл* бензола и вновь отгонялось при тех же условиях. Хлорангидрид перегонялся в вакууме при 153—156°/3 *мм*. Выход 19,5 *г* (90%).

Метиловый эфир 2-формил-4-метил-Δ⁴-циклогексен-1-карбоновой кислоты (IV). Смесь 80 *мл* сухого ксилола и 40 *мг* сернистого хинолина нагревалась в медленном токе водорода до кипения ксилола. Имеющаяся в смеси влага отгонялась вместе с частью ксилола. Затем прибавлялось 2 *г* 5% палладия на сульфате бария и снова отгонялась часть ксилола. После прибавления 21,7 *г* (0,1 моля) хлорангидрида *цис*-2-карбметокси-4-метил-Δ⁴-циклогексен-1-карбоновой кислоты реакционная смесь перемешивалась в струе водорода при 170—180° до прекращения выделения хлористого водорода (5 час.). Катализатор отфильтровывался, растворитель отгонялся при уменьшенном давлении. Оставшееся после удаления растворителя прозрачное масло перегонялось в вакууме при 126—127°/3 *мм*. Получено 12 *г* (61%) вязкого бесцветного вещества, n_D^{20} 1,4830, d_4^{20} 1,0736, MR_D 48,26, выч. 47,37. ИК спектр, $см^{-1}$: 1725 (C=O), 1030 (эф. C—O), 1630 (C=C). Найдено %: C 65,65; H 7,19. $C_{10}O_{14}O_3$. Вычислено %: C 65,89; H 7,37. Семикарбазон, т. пл. 155—158° (из спирта). Найдено %: C 55,21; H 7,16; N 17,56. $C_{11}H_{18}N_3O_3$. Вычислено %: C 54,98; H 7,55; N 17,48.

2-Формил-4-метил-Δ⁴-циклогексен-1-карбоновая кислота (V). Смесь 5 *г* (0,027 моля) метилового эфира 2-формил-4-метил-Δ⁴-циклогексен-1-карбоновой кислоты IV и 25 *мл* соляной кислоты кипятилась 12 час. При

концентрировании раствора при уменьшенном давлении выпало 3,6 *г* (80%) кристаллов с т. пл. 78° (из эфира). Найдено %: C 63,79; H 76,10. $C_{10}H_{12}O_3$. Вычислено %: C 64,27; H 7,19. Семикарбазон, т. пл. 219—222° (из спирта). Найдено %: C 52,85; H 6,20; N18,20. $C_{10}H_{15}O_2N_3$. Вычислено %: C 53,08; H 6,66; N 18,66.

5-Оксо-2-метил-1,4,4a,7,8,13b,13c-октагидро-13H-бенз(g)индоло(2,3-a) индолизин (I). Смесь 3 *г* (0,018 моля) 2-формил-4-метил-Δ^4-циклогексен-1-карбоновой кислоты и 2,8 *г* (0,018 моля) триптамина в 180 *мл* 50% этанола, содержащая 18 *мл* 2 *н* соляной кислоты, нагревалась 40 час. на водяной бане. Часть выпавшего продукта выделялась из горячего раствора, часть—после удаления половины фильтрата. Общий выход 1,6 *г* (26%), т. пл. 210—212° (из спирта), не дает депрессии с описанным ранее [1] образцом лактама I. ИК спектр (ваз. масло), $см^{-1}$: 1595 (C=C), 1680 (C=O) и 3350 (NH).

2,4-Диметил-Δ^4-циклогексен-1-карбоновая кислота (VI). Смесь 100 *мл* диэтиленгликоля и 4 *г* (0,06 моля) едкого кали осторожно нагревалась до растворения последнего. Раствор охлаждался до 80—100°. К содержимому колбы прибавлялось 3,65 *г* (0,02 моля) метилого эфира 2-формил-4-метил-Δ^4-циклогексен-1-карбоновой кислоты и 3 *мл* 85% гидразин-гидрата. Смесь осторожно нагревалась до полного завершения экзотермической реакции и еще один час. Затем жидкость медлено отгонялась до достижения 205°. После прекращения перегонки смесь нагревалась с обратным холодильником еще 3 часа, охлаждалась и выливалась в колбу, содержащую 100 *мл* воды. Разбавленная смесь подкислялась и охлаждалась. Выпавший осадок отфильтровывался, а водный слой экстрагировался бензолом. Осадок растворялся в бензоле, бензольный раствор высушивался над безводным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывался из ацетона. Получено 1,4 *г* (40%) вещества, плавящегося при 87°. ИК спектр ($CHCl_3$), $см^{-1}$: 1625 (C=C) и 1715 (C=O). Найдено %: C 70,54; H 8,89. $C_{19}H_{14}O_2$. Вычислено %: C 70,98; H 9,15.

Диметиловый эфир изофталевой кислоты (VIII). Смесь 1,6 *г* (0,01 моля) VI и 0,5 г 10% палладия на угле в 30 *мл* ацетона нагревалась в пробирочном автоклаве при 300° 14 час. Продукты реакции отделялись от катализатора, ацетон отгонялся, остаток обрабатывался 40% раствором едкого кали. Нерастворившийся слой экстрагировался эфиром. Эфирная вытяжка промывалась водой, высушивалась, эфир отгонялся. остаток кипятился с 3 г перманганата калия в 100 *мл* воды 30 час. После удаления двуокиси марганца и подкисления выпали кристаллы (0,25 *г*. плавлящиеся выше 300°), из которых нагреванием в 3 *мл* метилого спирта в присутствии 0,13 *мл* серной кислоты в течение 16 час. был получен диметиловый эфир с т. пл. 65°. С образцом метилового эфира изофталевой кислоты вещество не дало депрессии точки плавления.

ԻՆԴՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

LIII. ՄԵԹԻԼ ԽՄԲԻ ՏԵՂԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ 2(3)-ՄԵԹԻԼ-5-ՕՔՍՈ-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-ՕԿՏԱՀԻԴՐՈ-13H-ԲԵՆԶ(g)ԻՆԴՈԼՈ(2,3-a) ԻՆԴՈԼԻԶԻՆԻ E ՕՂԱԿՈՒՄՈՒՄ

Ս. Հ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ա. Գ. ԹԵՐԶՅԱՆ և Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ապացուցված է, որ 2(3)-մեթիլ-5-օքսո-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-օկտահիդրո-13H-բենզ(g)ինդոլո(2,3-a)ինդոլիզինում մեթիլ խումբը գտնվում է 2 դիրքում։

INDOLE DERIVATIVES

LIII. DETERMINATION OF POSITION OF THE METHYL GROUP IN RING E OF 2(3)-METHYL-5-OXO-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-OCTAHYDRO-13H-BENZ(g)INDOLO(2,3-a)INDOLIZINE

S. H. POGHOSSIAN, A. G. TERZIAN and G. T. TATEVOSSIAN

It has been demonstrated that the methyl group in ring E of the compound 2(3)-methyl-5-oxo-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-octahydro-13H-benz(g)-indolo(2,3-a)indolizine is situated at the 2-position.

ЛИТЕРАТУРА

1. *С. А. Погосян, А. Г. Терзян, А. Б. Исраелян, Г. Т. Татевосян.* Арм. хим. ж., 27, 597 (1974).
2. *S. Wawzonek, I. D. Nordstrom,* J. Med. Chem., 8, 265 (1965).
3. *Rosenmund,* Ber., 51, 583 (1918).
4. *Л. дёрхем, Д. Мак-Леод, Дж. Кэйзон,* Синтезы орг. препаратов, сб. 10, стр. 62.
5. *Ф. А. Мартиросян, Р. М. Испирян, В. О. Бабаян,* Арм. хим. ж., 24, 697 (1971).