ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXXI, № 2—3, 1978

УДК 541.69+547.843.2

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

LIX. 2-АЛКИЛ(ФЕНИЛ)-12b-ФЕНИЛОКТАГИДРОИНДОЛО(2,3-а)-ХИНОЛИЗИНЫ

Ф. Р. ШИРОЯН и В. Т. АВЕТЯН

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

Поступило 17 II 1977

С целью изучения биологических свойств синтезированы замещенные в положении 2 октагидроиндолохинолизиновые основания с ангулярной фенильной группой. Рассмотрение ИК спектров и молекулярных моделей оснований I показало, что хинолизидиновый фрагмент в этих соединениях находится в *цис*-конформации, а углеводородные заместители занимают преимущественно экваториальное положение.
Табл. 3, библ. ссылок 9.

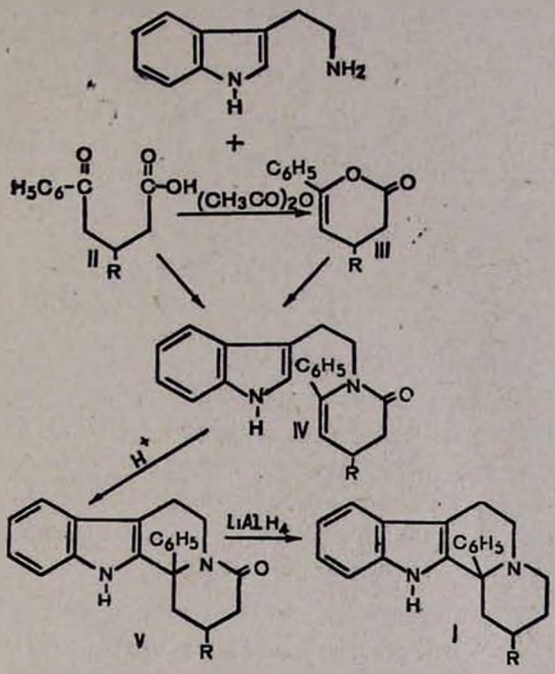
В литературе имеются сообщения о том, что некоторые замещенные октагидроиндолохинолизины с ангулярной метильной группой и *транс*-конфигурацией хинолизидинового ядра обладают высокой психофармакологической [1] и анальгезирующей [2] активностью. Известно также, что введение алкильного заместителя большего объема, чем метильный, в ангулярное положение приводит к изменению конфигурации хинолизидинового ядра [3]. Поэтому с целью изучения биологических свойств представлялось интересным получить замещенные в положении 2-индолохинолизидиновые основания (I) с ангулярной фенильной группой и *цис*-конфигурацией хинолизидинового ядра.

Основания I получены по приведенной ниже схеме (стр. 171).

Кетокислоты (II, R=CH_3, C_2H_5, C_6H_5) получены известными методами [4]. Ранее δ-эноллактоны синтезировались взаимодействием кетокислот с хлористым тионилом [1]. Однако этим путем лактоны III не получились и для их синтеза был применен способ, описанный в [5], причем лактон III (R=C_2H_5) синтезирован нами впервые. Применение этого способа для получения III (R=C_6H_5) не увенчалось успехом.

Конденсация эквимольных количеств триптамина и кетокислот III в *м*-ксилоле в течение 7—8 час. привела к образованию енамидов IV, в ИК спектрах которых была обнаружена полоса поглощения при 1630—1635 $см^{-1}$, характерная для енамидной двойной связи, и поглощение при 1650—1660 $см^{-1}$, указывающее на наличие енамид-

ной карбонильной группы. Положительная цветная реакция Эрлиха свидетельствовала о свободном положении 2 в индольном ядре.



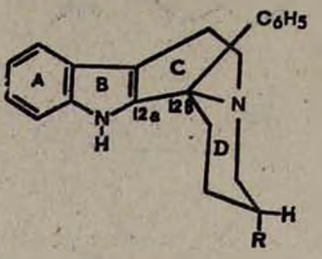
Циклизация енамидов IV в тетрациклические лактамы V осуществлялась кипячением их метанольных растворов, содержащих небольшое количество соляной кислоты. Осуществить синтез лактамов в одну стадию известным способом [6], путем продолжительного кипячения эквимольных количеств компонентов в *м*-ксилоле (24 часа), нам не удалось; во всех случаях были получены енамиды IV. В ИК спектрах V обнаружены полосы поглощения при 1650 и 3330 $см^{-1}$, характерные для амидной карбонильной и индольной иминогрупп.

Показано, что енамиды IV ($R=CH_3$, C_2H_5) могут быть получены также кипячением эквимольных количеств триптамина и лактонов III ($R=CH_3$, C_2H_5) в *м*-ксилоле в течение 7—8 час.

Лактамы V восстанавливались в конечные основания I алюмогидридом лития в тетрагидрофуране. Идентичность IV ($R=CH_3$, C_2H_5), а также V($R=CH_3$, C_2H_5) и оснований I($R=CH_3$, C_2H_5), полученных различными путями, подтверждена отсутствием депрессии температур плавления, сравнением ИК спектров и с помощью ТСХ.

Рассмотрение молекулярных моделей показывает, что для оснований I наиболее вероятной является *цис*-конформация. *Цис*-конформацию хинолизидинового фрагмента подтверждает также отсутствие «больмановских» полос поглощения в ИК спектрах. Из двух возможных *цис*-конформаций наиболее благоприятной является конформа-

ция, в которой отсутствуют значительные пространственные взаимодействия, связь C-12a-C-12b аксиальна, фенильная группа аксиальна к кольцу C и экваториальна к кольцу D, а углеводородные заместители находятся преимущественно в экваториальном положении.



Фармакологические исследования некоторых солей 2-алкил-12b-фенилоктагидроиндоло(2,3-а)хинолизинов на изолированном семявыносящем протоке крысы в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ *г/мл* показали, что изученные соединения не оказывают заметного симпато- и адреномиметического действия. Препараты не оказывают также видимого влияния на поведение и температуру мышей, а в больших дозах вызывают небольшое понижение температуры и слабое каталептогенное действие.

Экспериментальная часть

ИК спектры снимались на спектрографе UR-20, ТСХ проводилась на Al_2O_3 II степени активности. Использовались модели системы Стюарта-Бриглеба марки СРК.

2-Оксо-4-этил-6-фенил-2,3-дигидропиран (III, $R=C_2H_5$). Раствор 4 *г* (0,01 моля) кетокислоты II ($R=C_2H_5$) и 22 *мл* уксусного ангидрида кипятился 5 час., после чего уксусный ангидрид удалялся при уменьшенном давлении (водоструйный насос), а остаток перегонялся в вакууме. Получено 2,8 *г* (76%) бесцветной жидкости с т. кип. 178—180°/10 *мм*, n_D^{20} 1,545. Найдено %: C 76,32; H 4,78. $C_{13}H_{16}O_2$. Вычислено %: C 76,47; H 7,84. ПМР спектр (CCl_4, TMS): δ 5,8 (1H, дублет винильный протон), 7,2—7,8 (5H, мультиплет аром. протоны). ИК спектр, $см^{-1}$: 1670 (C=C), 1740 (C=O), 1610 (аром. ядро).

N-[β-(Индолил-3-этил)]-4-алкил(фенил)-6-фенил-5,6-дегидропиперидоны-2 (IV). Раствор 3,4 *г* (0,02 моля) триптамина и 0,02 моля II в 130—140 *мл м*-ксилола кипятился в атмосфере азота 7—8 час. с обратным холодильником, соединенным с колбой через водоотделитель, до полного прекращения выделения влаги. Затем отгонялось около 70—80 *мл* ксилола и из остатка осаждался енамид прибавлением двойного объема петролейного эфира. Выделившиеся кристаллы отфильтровывались, промывались несколько раз эфиром и перекристаллизовывались из смеси бензол-метанол (10:1).

В случае IV ($R=C_6H_5$) после удаления указанного количества ксилола обычно осаждалась часть кристаллического енамида. После фильтрования из оставшегося раствора выделялась основная часть енамида прибавлением двойного объема петролейного эфира.

Выходы и константы енамидов IV приведены в табл. 1.

Таблица 1

Енамиды IV

IV, R	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %			R_f^*
			C	H	N	C	H	N	
CH_3	66,8	175—177	79,56	6,58	8,49	80,00	6,66	8,48	0,63
C_2H_5	78,5	180—182	80,54	7,44	8,40	80,23	6,97	8,14	0,73
C_6H_5	68,0	166—168	83,32	7,04	7,67	82,65	6,82	7,95	0,69

* ТСХ в системе бензол—спирт (10 : 1).

Аналогичным образом из 3,4 *г* (0,02 моля) триптамина и 0,02 моля III ($R=CH_3$, C_2H_5) в 130 *мл* *м*-ксилола получены енамиды IV ($R=CH_3$, C_2H_5) с выходами 84 и 65%, соответственно. Т. пл. 177—179, 182—184°. ТСХ (бензол-спирт, 10:1), R_f 0,63 и 0,73. Температуры плавления смешанных проб с вышеописанными образцами не дали депрессии.

2-Алкил(фенил)-4-оксо-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3-а)хинолизины (V). Раствор 0,01 моля енамида IV в 100—120 *мл* этанола, содержащего 2—2,5 *мл* конц. соляной кислоты, кипятился с обратным холодильником 5 час., после чего отгонялось около 50—60 *мл* этанола. При охлаждении оставшегося раствора выпадали кристаллы тетрациклического лактама V, которые отфильтровывались и промывались небольшим количеством этанола (табл. 2).

Таблица 2

Лактамы V

V, R	Выход, %	Т. пл. °С	Найдено, %			Вычислено, %			R_f
			C	H	N	Cl	H	N	
CH_3	77,2	306—307	80,13	6,42	8,56	80,00	6,66	8,48	0,62
C_2H_5	63,6	278—280	80,47	6,74	8,02	80,23	6,97	8,14	0,73
C_6H_5	66,0	204—206	82,46	7,15	7,63	82,65	6,82	7,95	0,66

2-Алкил(фенил) - 12b-фенил - 1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло(2,3--а)хинолизины (I). К раствору 2,5 *г* (0,06 моля) алюмогидрида лития в 100 *мл* абс. эфира при перемешивании в атмосфере азота прибавля-

лось 0,007 моля тетрациклического лактама V в 130 *мл* сухого тетрагидрофурана. Смесь кипятилась 14 час., затем охлаждалась и разлагалась 10% раствором едкого натра. Осадок отфильтровывался, несколько раз промывался тетрагидрофураном и соединенный тетрагидрофурановый раствор после высушивания над едким кали обрабатывался эфирным раствором хлористого водорода. Свободное основание получалось обработкой водной суспензии гидрохлорида 2 *н* раствором аммиака. Выходы и константы оснований и их гидрохлоридов приведены в табл. 3.

Таблица 3

Основания I и их гидрохлориды

I, R	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %			R_f	Система растворителей	Гидрохлорид		
			C	H	N	C	H	N			т. пл., °С	Cl, % найдено	Cl, % вычислено
CH_3	74	214—216	83,26	8,72	8,64	83,63	8,01	8,48	0,56	бензол—гептан (2 : 1)	320	9,93	10,07
C_2H_5	68	238—240	83,78	7,33	8,52	83,54	7,59	8,86	0,54	"	320	10,08	9,70
C_6H_5	63	168—172	85,34	7,12	7,78	85,71	6,88	7,40	0,74	бензол—спирт (5 : 1	320	8,78	8,56

ԻՆԴՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

LIX. 2-ԱԼԿԻԼ(ՖԵՆԻԼ)-12b-ՖԵՆԻԼՕԿՏԱՀԻԴՐՈԻՆԴՈԼԱ(2,3-a)ՔԻՆՈԼԻԶԻՆՆԵՐ

Տ. Ռ. ՇԻՐՈՅԱՆ և Վ. Տ. ԱՎԵՏՅԱՆ

Կենսաբանական ուսումնասիրությյան նպատակով սինթեզված են անկյունային ֆենիլ խումբ պարունակող 2-ալկիլ(ֆենիլ)օկտահիդրոինդոլա(2,3-a)-քինոլիզիններ։ Ինֆրակարմիր սպեկտրների և մոլեկուլային մոդելների օգնությամբ ցույց է տրված, որ քինոլիզիդինային կորիզը ունի ցիս-կոնֆիգուրացիա, իսկ ալկիլ խմբերը գտնվում են հիմնականում էկվատորիալ դիրքում։

INDOLE DERIVATIVES

LIX. 2-ALKYL(PHENYL)-12b-PHENYL-OCTAHYDROINDOLO(2,3-a)-QUINOLIZINES

F. R. SHIROYAN and V. T. AVETIAN

The title compounds have been synthesized for biological investigation purposes. Their IR-spectra and molecular models show that the quinolizidine ring is found in the *cis*-configuration.

The substituents in the D-ring are found mainly in the equatorial position.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ф. Р. Широяи, Л. В. Хажакян, А. Р. Мкртчян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 20, 649 (1967).
2. Герм. пат. 2.321.520; [C. A. 80, 479643 (1974)].
3. *Ф. Р. Широяи, А. Г. Терзян, Ю. А. Геворкян, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 21, 1025 (1968).
4. *A. J. Vogel,* J. Chem. Soc., 1934, 1758; *G. H. Jeffrey, A. J. Vogel,* J. Chem. Soc., 1939, 446; *W. T. Smith, P. G. Kort,* J. Am. Chem. Soc., 72, 1877 (1950); Org. Syn., coll. 3, 591 (1955); *A. All, R. D. Dasai, R. F. Huter, S. M. Muhammad,* J. Chem. Soc., 1937, 1013.
5. *M. Giroud, D. Molho,* Bull. Soc. Chim. Fr. 1970 (7), 2651.
6. *Ф. Р. Широяи, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян.* Арм. хим. ж., 21, 1049 (1968); *A. Mondon, G. Hesselmeyer,* Chem. Ber., 92, 2552 (1959); *S. Wawzonek, J. D. Hordstram,* J. Med. Chem., 8, 265 (1965).