

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

3-МЕТИЛ-15,16,17,18,19,20-ГЕКСАДЕГИДРОЙОХИМБАН

Ф. Р. ШИРОЯН, В. Т. АВЕТЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

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

Поступило 22 II 1974

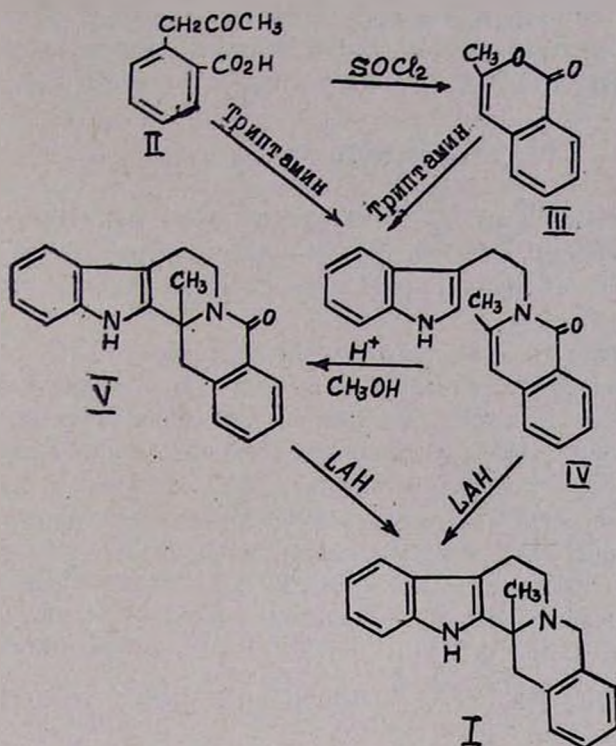
Описан синтез 3-метил-15,16,17,18,19,20-гексадегидроихимбана. Рассмотрение ИК спектров показало, что хинолизидиновый фрагмент в этом соединении находится преимущественно в *транс*-конформации.

Библ. ссылок 8.

В предыдущих сообщениях этого ряда были описаны основания индолохинолизидинового строения, содержащие ангулярную метильную группу, среди которых были найдены соединения с высокой психофармакологической активностью [1]. Поскольку кольцевая система индоло-(2,3-а)хинолизидина составляет важнейший фрагмент йохимбиновых и гетеройохимбиновых алкалоидов, представлялось интересным синтезировать 15,16,17,18,19,20-гексадегидроихимбан (I), содержащий ангулярную метильную группу при С-3. Основание I синтезировано по приведенной ниже схеме; этим же путем Риббенс и Наута [2] конденсацией триптамина с изокумарином получили 15,16,17,18,19,20-гексадегидроихимбан, не содержащий метильной группы при С-3.

3-Метилизокумарин (III) получен нагреванием кетокислоты II с небольшим избытком хлористого тионила в бензольном растворе.

Конденсация еноллактона (III) с триптамином проводилась кипячением эквимольных количеств компонентов в *м*-ксилоле. Строение полученного енамида (IV) подтверждено ИК, ЯМР и УФ спектрами, а также положительной цветной реакцией Эрлиха, указывающей на наличие свободного положения 2 в индольном ядре. В ИК спектре присутствует полоса поглощения при 1635 см^{-1} , характерная для енамидной двойной связи, и поглощение при 1650 см^{-1} , указывающее на наличие енамидной карбонильной группы. В ПМР спектре обнаружены сигналы метильных протонов при 2,28 м. д. и сигнал протона при 6,28 м. д., свидетельствующие о наличии группы $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}$. УФ спектр этого соединения был идентичен спектру, приведенному Риббенсом и Наута для 15,16,17,18,19,20-гексадегидроихимбана.



Циклизация енамида IV в пентациклический лактам V осуществлялась кипячением его метанольного раствора, содержащего серную кислоту. Образование пентациклического лактама V, по-видимому, происходит в результате циклизации протонированного енамида, реагирующего в форме мезомерного карбониево-иммونيювония [3].

Отрицательная цветная реакция Эрлиха, а также отсутствие изокарбостирильного хромофора в УФ спектре подтверждают строение пентациклической системы V.

Пентациклический лактам V восстанавливался в основание I алюмогидридом лития в тетрагидрофуране. В ПМР спектре обнаружен сигнал при 1,7 м. д., свидетельствующий о наличии группы >C-CH_3 [4].

Обнаружение «больмановских» полос поглощения в ИК спектре в области $2700\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ указывает на преимущественную *транс*-конформацию хинолизидинового фрагмента в этом соединении.

Показано, что енамид IV может быть получен также конденсацией триптамина с кетокислотой II.

Восстановительная циклизация енамида IV в основание I проводилась алюмогидридом лития в тетрагидрофуране.

Идентичность енамидов II и оснований I, полученных различными путями, подтверждалась отсутствием депрессии температуры плавления, сравнением ИК и ПМР спектров, а также с помощью ТСХ.

Экспериментальная часть

УФ спектры сняты на спектрофотометре СФ-4, ИК спектры—на спектрографе UR-10, ПМР спектры—на радиоспектрометре Т-60 (рабочая частота 60 Мгц, δ —шкала), ТСХ проводилась на Al_2O_3 II степени активности.

о-Ацетонилбензойная кислота (II) получена по [5,6].

3-Метилизокумарин (III). Раствор 9,8 г (0,05 моля) кетокислоты II и 6,9 мл свежеперегнанного хлористого тионила в 40 мл сухого бензола кипятился с обратным холодильником 5—6 час., после чего бензол и избыток хлористого тионила отгонялись при уменьшенном давлении (водоструйный насос). Остаток охлаждался водой и перекристаллизовывался из *n*-гептана. Получено 6,8 г (77,2%) кристаллического продукта с желтоватым оттенком, т. пл. 73—74°. В [7] указана т. пл. 74—75°. Найдено %: С 75,30; Н 5,06. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$. Вычислено %: С 75,00; Н 5,00. ЯМР спектр (CCl_4 , TMS): δ 2,2 (3H, CH_3), 6,2 (винильный протон), 7,2—7,8 (аром. протоны). ИК спектр: ν 1660 (C=C), 1720 (>C=O), 1610 см^{-1} (аром. ядро).

N-[β -(3-Индолил)этил]-3-метилизокарбостирил (IV). а) Раствор 3 г (0,018 моля) триптамина и 3,2 г (0,02 моля) III в 100 мл *m*-ксилола кипятился в атмосфере азота 4—5 час., затем сливался при перемешивании в стакан с 2-кратным объемом петролейного эфира. Выделившиеся маслянистые кристаллы, полностью кристаллизующиеся при растирании, отфильтровывались, промывались спиртом и перекристаллизовывались из смеси бензол-спирт (2:1). Выход 3,6 г (63,8%), т. пл. 218—220°. Найдено %: С 79,05; Н 5,48; N 9,63. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено %: С 79,41; Н 5,62; N 9,27. ТСХ (хлороформ—ацетон—спирт, 10:1:0,25), $R_f = 0,78$.

б) Раствор 6,5 г (0,04 моля) триптамина и 8 г (0,45 моля) кетокислоты II в 360 мл *m*-ксилола кипятился в атмосфере азота с обратным холодильником, соединенным с колбой через водоотделитель, 7—8 час., после чего отгонялось около 200—250 мл ксилола. Выделившиеся кристаллы отфильтровывались и промывались 20—30 мл этанола. После перекристаллизации из смеси бензол-спирт (2:1) получались светло-кремовые кристаллы с т. пл. 219—220°. Выход 9 г (72,6%). ТСХ (хлороформ—ацетон—спирт, 10:1:0,25), $R_f = 0,78$. Т. пл. смешанной пробы обоих образцов депрессии не дает.

3-Метил-21-оксо-15, 16, 17, 18, 19, 20-гексадегидроихмбан (V). Раствор 2,9 г (0,09 моля) енамида IV и 280 мл 10 *n* раствора серной кислоты в 500—600 мл метанола кипятился на водяной бане 2,5—3 часа. Затем прибавлялось 560 мл воды и раствор концентрировался до небольшого объема. Выпавшие кристаллы отфильтровывались, промы-

вались несколько раз водой и высушивались. Выход 2,4 г (83%), т. пл. 295—298° (из диметилформамида). Найдено %: С 79,70; Н 5,71, N 8,95. $C_{20}H_{18}N_2$. Вычислено %: С 79,47; Н 5,96; N 9,27. ИК спектр: ν 1650 (С=О амидн.), 3470 cm^{-1} (NH). С реактивом Эрлиха вещество не дает окрашивания. ТСХ (хлороформ—ацетон—спирт, 10:1:0,25), $R_f=0,83$.

3-Метил-15, 16, 17, 18, 19, 10-гексадегидрохимбан (I). а) К раствору 1,2 г (0,03 моля) алюмогидрида лития в 50 мл абс. эфира при перемешивании в атмосфере азота прибавлялось 2 г (0,006 моля) V в 200 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь кипятилась 5—7 час., затем охлаждалась и разлагалась смесью тетрагидрофуран—вода (1:3). Жидкость сливалась, осадок несколько раз промывался тетрагидрофураном и соединенный тетрагидрофурановый раствор обрабатывался 160 мл 2 н раствора соляной кислоты, растворитель удалялся. При охлаждении оставшегося водного раствора выпадали бесцветные кристаллы гидрохлорида.

Свободное основание получалось обработкой водной суспензии гидрохлорида 2 н раствором аммиака и очищалось пропусканием его эфирного раствора через колонку с окисью алюминия. Выход 1,55 г (81,5%), т. пл. 107—110°. Найдено %: С 83,51; Н 7,06; N 9,54. $C_{20}H_{20}N_2$. Вычислено %: С 83,33; Н 6,94; N 9,69. Гидрохлорид, т. пл. 228—232°. Найдено %: Cl 10,69. $C_{20}H_{21}N_2Cl$. Вычислено %: Cl 10,94. ТСХ (хлороформ—ацетон—спирт, 10:1:0,25), $R_f=0,73$, (бензол—этанол, 10:1), $R_f=0,75$.

б) Из 2 г (0,006 моля) енамида IV и 1,2 г (0,03 моля) алюмогидрида лития по вышеописанному способу получено основание I. Выход 1,4 г (74%), т. пл. 107—108°. ТСХ (хлороформ—ацетон—спирт, 10:1:0,25), $R_f=0,73$; (бензол—этанол, 10:1), $R_f=0,75$. Т. пл. смешанной пробы с вышеописанным образцом не дала депрессии.

ԻՆԴՈՒԻ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐԸ

3-ՄԵԹԻԼ-15,16,17,18,19,20- ՀԵԶԱԴԵԴԻԴՐՈՒՄԻՆԻՍԻՆ

Յ. Ռ. ՇԻՐՈՅԱՆ, Վ. Բ. ԱՎԵՏՅԱՆ և **Գ. Տ. ԲԱԴԵՎՈՍՅԱՆ**

Բիրլոգիական հատկություններ ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված է 3-մեթիլ-15,16,17,18,19,20-հեքսադեհիդրոինհիմրան, ինֆրակարմիր սպեկտրների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ քինոլիզինային օղակը այդ միացությունում հանդես է գալիս հիմնականում առանց կոնֆորմացիայով:

INDOLE DERIVATIVES

3-METHYL-15,16,17,18,19,20-HEXADEHYDROYOHIMBANE

F. R. SHIROYAN, V. T. AVETIAN and **G. T. TATEVOSSIAN**

3-Methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydropyohimbane has been synthesized for biological investigation purposes. Its ir-spectra show that the quinolizidine ring in it is found mainly in the trans conformation.

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. Татевосян, Арм. хим. ж., 20, 649 (1967).
2. C. Ribbens W. Th. Nauta; Rec. trav. chim., 79, 854 (1960).
3. А. Г. Терзян, С. П. Авакян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 24, 509 (1971).
4. E. Winterfeldt, Chem. Ber., 97, 2463 (1964).
5. W. R. H. Hurlley, J. Chem. Soc., 1929, 1870.
6. D. G. Buchley, E. Ritchie, W. C. Taylor, Aus. J. Chem., 1969, 22 (3), 577.
7. J. W. Chattarjea, C. Bhakta, T. R. Vakula, J. Indian Chem. Soc., 1972, 49, 1161.