

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XLIII. 2(3)-Хлор-1,4,4а,5,7,8,13b,13с-ОКТАГИДРО-13Н-БЕНЗ(г)ИНДОЛО(2,3-а)-ИНДОЛИЗИН и 2(3)-ХЛОР-1,4,4а,5,7,8,9,14,14b,14с-ДЕКАГИДРОИЗОИНДОЛО-(1,2-а)ИНДОЛО(2,3-с)АЗЕПИН

С. А. ПОГОСЯН, А. Г. ТЕРЗЯН, О. И. БАКУНЦ и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

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

Поступило 19 VII 1972

Описан синтез 2(3)-хлор-1,4,4а,5,7,8,13b,13с-октагидро-13Н-бенз(г)индоло(2,3-а)индолизина и 2(3)-хлор-1,4,4а,5,7,8,9,14,14b,14с-декагидроизоиндоло(1,2-а)индоло(2,3-с)азепина, полученных с целью изучения их биологических свойств.

Библ. ссылок 6.

Основания индоло (2,3-а) хинолизидинового строения обладают свойствами депрессантов центральной нервной системы.

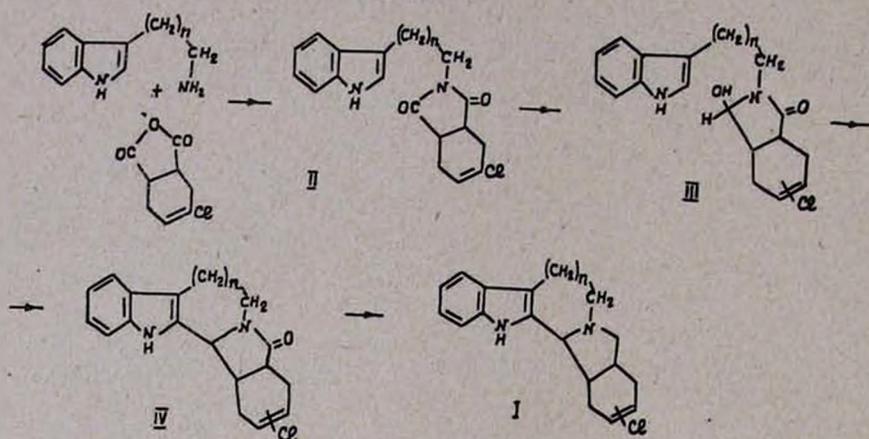
Некоторые из них рекомендуются в качестве седативных средств и транквилизаторов [1]. В литературе имеются указания на то, что основания индоло(2,3-а)индолизидинового строения, в которых гетероциклическое кольцо D является не шести-, а пятичленным, по своим биологическим свойствам близки соответствующим основаниям индоло(2,3-а)хинолизидинового ряда [2].

В связи с этим представлялось интересным выяснить какое влияние на биологические свойства пентациклических оснований бенз(г)индоло(2,3-а)хинолизидинового строения, образующих циклический остов алкалоидов группы йохимбина, окажет аналогичное сужение шестичленного кольца D в пятичленное. Основания бенз(г)индоло(2,3-а)индолизидинового строения в природе не найдены, но некоторые соединения этого ряда были получены синтетически [3].

С целью последующего фармакологического изучения нами синтезирован 2(3)-хлор-1,4,4а,5,7,8,13b,13с-октагидро-13Н-бенз(г)индоло(2,3-а)-индолизин (I, n=1). Исходными веществами в синтезе этого основания служили триптамин и ангидрид 4-хлор-Δ<sup>4</sup>-циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты, полученной по прописи Кароэзера и сотрудников [4] диеновой конденсацией малеинового ангидрида с хлоропреном. Тот же ангидрид и гомотриптамин использованы в синтезе второго основания (I, n=2), в котором за счет атома углерода, изъятая из кольца D, кольцо С расширено до семичленного.

Конденсация триптамина и, соответственно, гомотриптамина с указанным ангидридом проводилась сплавлением компонентов при 180—

200°. Частичное восстановление N-замещенных имидов II в оксимидины III производилось алюмогидридом лития в эфирном растворе. Наилучшие выходы соединений III получались при мольном соотношении имида II и восстановителя 2:1, соответственно. Положение атома хлора в оксимидинах III, а также в соединениях IV и I нами пока не установлено.



Циклизация оксимидинов III в пентациклические лактамы IV производилась кипячением их подкисленных спиртовых растворов. Строение лактамов подтверждено аналитическими и спектральными данными, а также отрицательной цветной реакцией Эрлиха. Лактамы IV восстанавливались в основания I алюмогидридом лития в эфирно-тетрагидрофурановом растворе.

Восстановление производных тетрагидро- и гексагидрофталевых кислот алюмогидридом лития происходит, как известно [5], с сохранением конфигурации при центрах асимметрии; следовательно кольца D и b в основаниях I должны иметь *цис* сочленение, имевшееся в исходном ангидриде. Наличие «больмановских» полос поглощения в ИК спектре основания I с  $n = 1$  свидетельствует о преобладании *транс* конформации индолизидинового фрагмента в этом соединении [6]. ТСХ этого основания показала наличие в нем незначительного количества примеси, природа которой не установлена.

О результатах исследования биологических свойств солей (гидрохлоридов и йодметилатов) оснований I будет сообщено отдельно.

### Экспериментальная часть

*N*-[( $\beta$ -Индолил-3)этил]имид 4-хлор- $\Delta^4$ -циклогексен-*цис*-1,2-дикарбоновой кислоты (II,  $n = 1$ ). Смесь 3,85 г (0,024 моля) триптамина и 4,5 г (0,022 моля) ангидрида 4-хлор- $\Delta^4$ -циклогексен-*цис*-1,2-дикарбоновой кислоты нагревалась в токе азота при 180—200° до прекращения выделения паров воды (~3 часа). Охлажденная густая масса темно-коричневого цвета растворена в эфире, раствор промыт разбавлен-

ной щелочью, водой, разбавленной соляной кислотой, снова водой и высушен над сернистым натрием. После удаления части растворителя выпали светло-желтые кристаллы; выход 7,1 г (91%). После перекристаллизации из эфира или метанола (с углем) т. пл. 105—107°. ТСХ, окись алюминия (II степени), хлороформ—ацетон, 9,3:0,7,  $R_f$  0,64; хлороформ—ацетон—спирт, 10:0,8:0,2,  $R_f$  0,60; бензол—спирт, 10:2,  $R_f$  0,82; силикагель, хлороформ—ацетон, 9,3:0,7,  $R_f$  0,62. ИК спектр (вазелиновое масло): 1640 (C = C), 1695 (C = O), 3425  $cm^{-1}$  (NH). Найдено %: C 65,92; H 5,47; N 8,44; Cl 10,71.  $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$ . Вычислено %: C 65,94; H 5,20; N 8,48; Cl 10,79.

*N*-[( $\gamma$ -Индоллил-3')пропил]имид 4-хлор- $\Delta^4$ -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (II,  $n=2$ ). Аналогично, справлением 8,7 г (0,05 моля) гомотриптамина с 10,26 г (0,055 моля) того же ангидрида получено 12,5 г (72,6%) густой янтарно-желтой массы, которая при растирании с петролейным эфиром затвердела в светло-желтую, аморфную, темнеющую на воздухе массу; т. размягчения 111—113°. ТСХ, окись алюминия, хлороформацетон, 8,5:1,5,  $R_f$  0,59. ИК спектр (вазелиновое масло): 1685 (C = C), 1708 (C = O), 3485  $cm^{-1}$  (NH). Найдено %: C 67,10; H 6,02; N 8,34; Cl 10,01.  $C_{19}H_{19}ClN_2O_2$ . Вычислено %: C 66,56; H 5,54; N 8,17; Cl 10,33.

*N*-[( $\beta$ -Индоллил-3')этил]-5(6)-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидро-1-оксифталиимидин (III,  $n=1$ ). К раствору 3,28 г (0,011 моля) имида II ( $n=1$ ) в 350 мл сухого эфира при равномерном кипении по каплям прибавлен раствор 0,2 г (0,0055 моля) алюмогидрида лития в 50 мл эфира. Смесь кипятилась в течение часа, после чего была охлаждена и разложена разбавленной щелочью и водой. Эфирный раствор слит с осадка и последний промыт эфиром, присоединенным к основному раствору. После отгонки части эфира из высушенного раствора выпали белые кристаллы оксимидина III ( $n=1$ ); выход 3,01 г (93%), т. пл. 159—160° (из спирта). ТСХ, окись алюминия, хлороформ—ацетон, 8,5:1,5,  $R_f$  = 0,39; хлороформ—ацетон—спирт, 10:1:0,5,  $R_f$  0,34; бензол—спирт, 10:1,4,  $R_f$  0,64; силикагель, хлороформ—ацетон, 8,5:1,5,  $R_f$  0,46. ИК спектр (вазелиновое масло): 1581 (C = C), 1640 (C = O), 3219—3222 (OH), 3440  $cm^{-1}$  (NH). Найдено %: C 65,45; H 5,50; N 8,28; Cl 10,70.  $C_{18}H_{19}ClN_2O_2$ . Вычислено %: C 65,35; H 5,78; N 8,46; Cl 10,71.

*N*-[( $\gamma$ -Индоллил-3')пропил]-5(6)-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидро-1-оксифталиимидин (III,  $n=2$ ). Аналогично, восстановлением 6,85 г (0,02 моля) имида II ( $n=2$ ), 0,5 г (0,013 моля) алюмогидрида лития в 250 мл эфира получено 4,8 г (72%) бесцветного вещества с т. пл. 133—135° (из эфира). ТСХ, окись алюминия, хлороформ—ацетон, 8,5:1,5,  $R_f$  0,37. ИК спектр (вазелиновое масло): 1668 (C = C), 1673 (C = O), 3217—3219 (OH), 3430  $cm^{-1}$  (NH). Найдено %: C 65,55; H 6,30; N 8,26; Cl 10,76.  $C_{19}H_{21}ClN_2O_2$ . Вычислено %: C 66,18; H 6,09; N 8,12; Cl 10,30.

2(3)-Хлор-5-оксо-1,4,4а,5,7,8,13b,13с-октагидро-13Н-бенз(г)индо-ло(2,3-а)индолизин (IV,  $n = 1$ ). Раствор 4,2 г (0,01 моля) оксоимидина III ( $n = 1$ ) и 0,8 мл 2 н соляной кислоты в 200 мл метанола кипятится с обратным холодильником 24 часа, после чего отогнана 1/3 метанола. Из охлажденного раствора выпали бесцветные кристаллы, которые были отфильтрованы. От фильтрата отогнана половина растворителя; из охлажденного раствора выпала вторая порция кристаллов светло-розового цвета. Общий выход 2,88 г (81%). После перекристаллизации из спирта лактам IV ( $n = 1$ ) получен в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 245—246°. ТСХ, окись алюминия, хлороформ—ацетон, 8,5 : 1,5,  $R_f$  0,72; хлороформ—ацетон—спирт, 10 : 0,8 : 0,2,  $R_f$  0,65 бензол—спирт, 10 : 2,  $R_f$  0,88; силикагель, хлороформ—ацетон, 8,5 : 1,5,  $R_f$  0,68. С реактивом Эрлиха вещество не дает окрашивания. ИК спектр (вазелиновое масло): 1591 (C=C), 1685 (C=O), 3345  $см^{-1}$  (NH). Найдено %: С 69,40; Н 5,35; N 8,99; Cl 11,38.  $C_{19}H_{17}ClN_2O$ . Вычислено %: С 69,43; Н 5,47; N 8,95; Cl 11,33.

2(3) - Хлор-5-оксо - 1,4,4а,5,7,8,9,14,14b,14с - декагидроизоиндо-ло(1,2-а)индоло(2,3-с)азепин (IV,  $n = 2$ ). Раствор 7,2 г (0,021 моля) оксоимидина III ( $n = 2$ ) и 1,84 мл 2 н соляной кислоты в 300 мл этанола кипятится 24 часа. После отгонки части этанола и охлаждения раствора выпали светло-розовые кристаллы, которые были отфильтрованы. После разбавления фильтрата водой выпала вторая порция кристаллов, присоединенная к первой. После перекристаллизации из спирта получено 4,86 г (71,4%) вещества с т. пл. 252—254°. С реактивом Эрлиха реакция отрицательная. ТСХ, окись алюминия, хлороформ—ацетон, 8,5 : 1,5,  $R_f$  0,83. ИК спектр (вазелиновое масло): 1630 (C=C), 1680 (C=O), 3380  $см^{-1}$  (NH): Найдено %: С 70,03; Н 6,50; N 8,90; Cl 11,23.  $C_{19}H_{19}ClN_2O$ . Вычислено %: С 69,83; Н 5,81; N 8,57; Cl 10,87.

2(3)-Хлор-1,4,4а,5,7,8,13b,13с-октагидро-13Н-бенз(г)индоло(2,3-а)-индолизин (I,  $n = 1$ ). К раствору 1,52 г (0,04 моля) алюмогидрида лития в 50 мл эфира при перемешивании по каплям добавлен раствор 1,6 г (0,005 моля) лактама IV ( $n=1$ ) в 50 мл сухого тетрагидрофурана. Кипячение смеси продолжалось 18 часов. После охлаждения смесь разложена разбавленной щелочью и водой. Раствор слит с осадка гидроксидов металлов и последний тщательно промыт тетрагидрофураном, присоединенным к основному раствору. Растворитель отогнан, остаток растворен в эфире, эфирный раствор обработан разбавленной соляной кислотой, кислый раствор промыт эфиром, подщелочен едким натром и вновь обработан эфиром. От эфирного раствора, высушенного над едким кали, отогнана большая часть эфира и концентрированный раствор профильтрован через окись алюминия. После полного удаления эфира осталось густое масло светло-желтого цвета, высушенное в вакууме над едким кали. Выход 1,24 г (82%). ТСХ, окись алюминия, эфир  $R_f$  0,69 (интенсивно), 0,60 (слабо). ИК спектр (хлороформ): 1622 (C=C), 2730, 2755 (транс сочленение C/D), 3416  $см^{-1}$  (NH). Найдено %: С 71,70; Н 6,31; N 8,87; Cl 11,50.  $C_{18}H_{16}ClN_2$ . Вычислено %: С 72,35; Н 6,40;

N 9,17; Cl 11,86. Гидрохлорид (из эфира), т. пл. 184—186°. Найдено %: Cl<sup>-</sup> 10,62. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>·HCl. Вычислено %: Cl<sup>-</sup> 10,60. Йодметилат (из эфира), т. пл. 235—237°. Найдено %: J 28,93. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>J. Вычислено %: J 28,79.

2(3)-хлор-1,4,4а,5,7,8,9,14,14b,14с-декагидроизоиндоло(1,2-а)индо-ло(2,3-с)азепин (I, n = 2). 4,86 г (0,014 моля) лактама IV (n = 2) восстановлены 5,5 г (0,14 моля) алюмогидрида лития в эфирно-тетрагидрофурановом растворе. Обработка реакционной смеси и выделение продукта восстановления производились как описано выше. После удаления эфира из раствора, профильтрованного через окись алюминия, осталась густая масса оранжевого цвета, быстро затвердевшая при стоянии в вакууме над едким кали; т. пл. 129—131° (из эфира), выход 4,15 г (90,2%). ТСХ; окись алюминия, эфир, R<sub>f</sub> 0,60. ИК спектр (хлороформ): 1650 (C=C), 3220 см<sup>-1</sup> (NH). Найдено %: C 73,13; H 7,17; N 8,87; Cl 11,35. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>. Вычислено %: C 72,98; H 6,77; N 8,90; Cl 11,36. Гидрохлорид (из эфира), т. пл. 220—221°. Найдено %: Cl 20,43. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>·HCl. Вычислено %: Cl 20,33. Йодметилат (из эфира), т. пл. 203—205°. Найдено %: J 27,44. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>J. Вычислено %: J 27,93.

### ԻՆԴՈՒԼԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XLIII. 2(3)-քլոր-1,4,4а,5,7,8,13b,13c-օկտաւաւոյն-13H-բենզ(ց)ինդոլ(2,3-а)-ինդոլին և 2(3)-քլոր-1,4,4а,5,7,8,9,14,14b,14c-դեկաւաւոյն-13H-ինդոլ(1,2-а)ինդոլ(2,3-с)ազեպին

Ս. Հ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ա. Գ. ԹԵՐԶՅԱՆ, Օ. Ի. ԲԱԿՈՒՆՏ և Գ. Տ. ԲԱՏԵՎՈՍՅԱՆ

Հանգստացնող (սեդատիվ) և հիպոսենզիվ հատկություններ ունեցող նոր նյութեր ստանալու նպատակով սինթեզվել են՝ 2(3)-քլոր-1,4, 4а,5,7,8,13b, 13c-օկտահիդրո-13H-բենզ-(ց)ինդոլ(2,3-а)ինդոլիզինը և 2(3)-քլոր-1,4, 4а, 5,7,8,9,14,14b,14c -դեկահիդրոինդոլ(1,2-а)ինդոլ(2,3-с)ազեպինը:

Այդ նյութերի ազդերի կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրության արդյունքների մասին կհաղորդվի առանձին:

### INDOLE DERIVATIVES

XLIII. 2(3)-CHLORO-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-OCTAHYDRO-13H-BENZ(g)INDOLO-(2,3-a)INDOLIZINE AND 2(3)-CHLORO-1,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-DECAHYDROISO-INDOLO(1,2-a)-INDOLO(2,3-c)ASEPINE

S. A. POGHOSSIAN, A. G. TERZIAN, O. J. BAKUNTZ and G. T. TATEVOSSIAN

Syntheses of 2(3)-chloro-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-octahydro-13H-benz(g)-indolo(2,3-a)indolizine and 2(3)-chloro-1,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-decahydroisoindolo(1,2-a)-indolo-(2,3-c)asepine has been described.

The above mentioned compounds have been prepared for the purpose studying their biological properties.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- 1 Пат. США 3. 120. 538; С. А. 61, 5655 (1964); 3. 151,116; С. А. 61, 16080 (1964); Голланд. пат. 109.512; С. А. 62. 10438 (1965); Ф. Р. Широян, Л. В. Хажакян, А. Р. Мкртчян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 20, 649 (1967).
2. S. Wawzonek, J. D. Nordstram, J. Org. Chem., 8, 265 (1965).
3. S. Wawzonek, M. M. Maynard, J. Org. Chem., 32, 3618 (1967).
4. W. H. Carothers, J. Williams, A. M. Collins, J. E. Kirby, J. Am. Chem. Soc., 53 4203 (1931).
5. A. P. Gray, D. E. Helmetr, H. Krans, J. Am. Chem. Soc., 84, 89 (1962).
6. F. Bohlmann Chem. Ber., 91, 2157 (1958); H. S. Aaron, C. P. Rader, G. E. Wicks, J. Org. Chem., 31, 3502 (1966).