ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXXI, № 4, 1978

УДК 542.91+547+547.752

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

LX. 1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-ДЕКАГИДРО-13Н-БЕНЗ(g)ИНДОЛО(2,3-a)ИНДОЛИЗИНЫ И 1,2,3,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-ДОДЕКАГИДРОИЗОИНДОЛО(1,2-a)ИНДОЛО-(2,3-c)АЗЕПИНЫ

С. А. ПОГОСЯН, А. Г. ТЕРЗЯН, Г. Т. ТАТЕВОСЯН, Д. З. ПАРТЕВ и Э. В. ВЛАСЕНКО

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

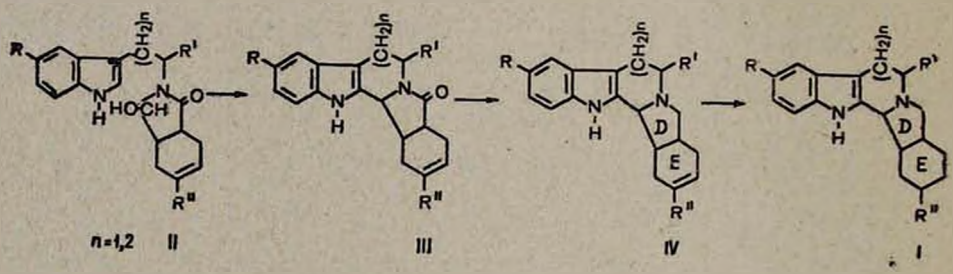
Поступило 23 V 1977

Описан синтез и изучена стереохимия 1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-октагидро-13Н-бенз(g)-индоло(2,3-a)индолизинов (I, n=1) и 1,2,3,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-додекагидроизоиндоло-(1,2-a)индоло(2,3-a)азепинов (I, n=2).

Табл. 4, библ. ссылок 6.

В предыдущих сообщениях [1—3] были описаны внутримолекулярная конденсация оксинимидинов II в лактамы III и их восстановление алюмогидридом лития (АГЛ) в непредельные основания IV.

В настоящем сообщении приводится синтез их перегидроаналогов (I).

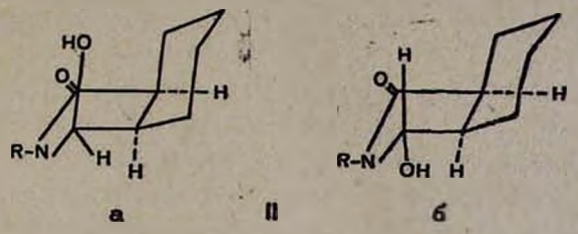


Каталитическая гидрогенизация двойной связи кольца E в непредельных основаниях IV производилась платиновой чернью.

Хроматографирование непредельных оснований IV не выявило наличия диастереоизомеров. Но при хроматографировании основания IV (R=R′=H, R″=Cl) было обнаружено два изомера, обусловленных, очевидно, положением атома хлора. Действительно, после каталитического гидрирования двойной связи, сопровождающегося дехлорированием, ТСХ не выявила наличия второго вещества. Идентичность основания I (R=R′=R″=H), полученного восстановлением основания IV (R=R′=H, R″=Cl) и IV (R=R′=R″=H), подтверждалась строением их спектров, а также отсутствием депрессии в пробе смешанного плавления.

Кольца D и E в основаниях IV, I сохраняют *цис*-сочленение, имеющееся в исходных ангидридах, поэтому пространственное строение полученных оснований должно определяться механизмом циклизации оксиимидинов, которое может происходить двумя различными путями.

Возможна непосредственная нуклеофильная атака карбинольного углеродного атома α-углеродным атомом индольного ядра. В этом случае пространственное строение лактамов III должно определяться конформацией пирролидинового кольца в оксиимидинах.



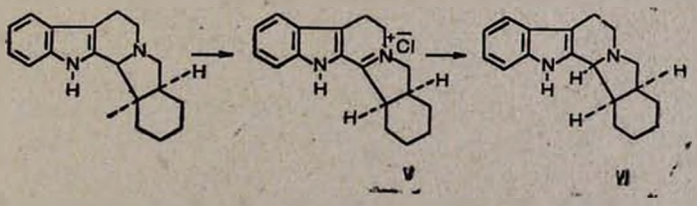
R = индолил-3-этил- или индолил-3-пропил

Из двух возможных конформаций термодинамически стабильным является оксиимидин, изображенный формулой а. Это вытекает из того факта, что в ИК спектре оксиимидинов II обнаружена внутримолекулярная водородная связь в области 3200—3300 $см^{-1}$, стабилизирующая их в конформации а. Бимолекулярное нуклеофильное замещение должно привести к образованию лактамов III и оснований IV, I, имеющих строение *цис*-анти-изомеров.

Можно также предположить, что оксиимидины II в кислой среде подвергаются дегидратации, а образование лактамов III происходит в результате циклизации протонированного енамина [4], реагирующего в форме мезомерного карбониево-аммониевого иона. В этом случае нельзя заранее предсказать конфигурацию лактамов, т. к. замещение происходит по механизму S_N1.

Хроматография оснований IV, I не выявила наличия стереоизомеров. Это говорит в пользу того, что оксиимидины циклизуются в основном по механизму S_N2.

Так как циклизация оксиимидинов II происходит стереоспецифично и, как указывалось выше, самым вероятным продуктом реакции является изомер *цис*-анти-строения, нам пришлось по следующей схеме получить *цис*-син-изомер и сравнить их ПМР спектры [5].



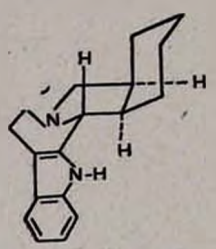
Окисление бензиндолоиндолизина (I, R=R′=R″=H) в Δ^{13b}-дегидропроизводное (V) мы осуществили с помощью трет.бутилгипохло-

ряда [6]. Каталитическая гидрогенизация Δ^{13b}-дегидропроизводного (V) приводит к стереоизомеру (VI) с син-положением атомов водорода при углеродных атомах С-13b и С-13c.

Изомер *цис*-син имел в ПМР спектре узкий сигнал метиленовых протонов декагидроизоиндолинового фрагмента в области 0,8—2 м. д. с $W_{1/2}$, равным 4 *гц*. В ПМР спектрах оснований I обнаружен уширенный сигнал тех же метиленовых протонов в области 0,8—2 м. д. с $W_{1/2}$, равным 12—22 *гц*. Сравнение спектров ПМР основания VI *цис*-син-строения и оснований I, $n=1$ позволяет сделать заключение о том, что все основания I, $n=1$ бензиндолоиндолизинового ряда имеют *цис*-анти-строение.

В ИК спектрах оснований I, $n=1$ имеются полосы поглощения при 2700—2800 $см^{-1}$, что говорит о значительном преобладании *транс*-конформации индолизидинового фрагмента в этих соединениях.

Таким образом, самое благоприятное пространственное строение оснований I, $n=1$ может быть представлено конформационной формулой VII.



VII

Все соединения показали высокую активность (50—60% анальгезии) по тесту «горячая пластинка». Наиболее активным оказалось соединение ($n=2$, $R=R'=R''=H$), которое вызывало 85% обезболивающий эффект. Однако с повышением дозы вещества (100, 150 *мг/кг*) у животных появлялись токсические явления.

Экспериментальная часть

ИК спектры снимались на спектрометрах «UR-20», ПМР спектры — на приборе «Varian I-60» с использованием в качестве стандарта ТМС. ТСХ проводилась на окиси алюминия II степени активности и на силуфоле «UV-254».

1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-Декагидро-13H-бенз(g)индоло(2,3-a)индолизины (I, n=1). 0,005 моля соответствующего ненасыщенного основания IV в 100 *мл* безводного спирта в присутствии 0,05 *г* платиновой черни гидрировалось до прекращения поглощения водорода. Поглощалось 125 *мл* водорода (рассчитанное количество 112 *мл*). Катализатор отфильтровывался, промывался спиртом и растворитель отгонялся в вакууме. Затем остаток растворялся в эфире, экстракт высушивался над едким кали и пропускался через слой окиси алюминия.

Гидрирование непредельного основания (IV, R″=Cl) прекратилось после поглощения 245 *мл* водорода (рассчитанное количество—225 *мл*). После фильтрования катализатора и удаления растворителя остаток подщелачивался раствором едкого кали и экстрагировался эфиром. Последний высушивался над едким кали и пропускался через слой окиси алюминия.

После удаления части эфира продукты восстановления оседали в виде бесцветных кристаллов или аморфных веществ. В ИК спектрах полученных веществ имелись бельмановские полосы поглощения. ПМР спектры ($CDCl_3$), δ, м. д.: R=R′=H, R″=CH_3, 7,85 (индол NH), 7,4—7,25 (4H-аромат. протоны), 1,2 (CH_3); R=R″=H, R′=CH_3, 8,1 (индол. NH), 7,4—7,2 (4H-аромат. протоны), 1,18 (CH_3), 0,8—2 (протоны при C-1, C-2, C-3, C-4, C-4a и C-13c, $W_н$=22 *гц*); R=R′=R″=H, 7,8 (1H-C индол. NH), 7,4—7,2 (4H-аромат. протоны), 0,8—2 (протоны при C-1, C-2, C-3, C-4, C-4a и C-13a, $W_н$=16 *гц*).

Цитраты очищенных оснований осаждались из эфирных растворов. Выходы и константы оснований и их солей даны в табл. 1 и 2.

Таблица 1

1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-Декагидро-13H-бенз(g)индоло(2,3-a)индолизины (I, *n*=1)

R	R′	R″	Выход, %	Т. пл., °C	R_f*	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ν, $см^{-1}$	
						C	H	N	C	H	N	в хлороформе	
												NH	обл. Бельмана
H	H	H	89	205—206	0,72	81,11	8,00	10,47	81,15	8,32	10,51	3480	2725, 2780
H**	H	H	83	205—206	0,72	81,18	8,01	9,88	81,15	8,32	10,51	3475	2730, 2775
H	CH_3	H	90	88—90	0,68	81,98	9,00	9,33	81,38	8,62	9,99	3480	2730, 2795
OCH_3	H	H	92	155—158	0,72	76,68	8,30	9,24	76,98	8,16	9,45	3475	2720
H	H	CH_3	91	158—160	0,68	81,19	8,40	9,91	81,30	8,62	9,99	3480	2740, 2810

* Хлороформ—ацетон, 8,5 : 1,5.

** Получено из основания IV (R=R′= H, R″=Cl).

Таблица 2

Цитраты 1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-декагидро-13H-бенз(g)индоло(2,3-a)индолизинов (I, *n*=1)

R	R′	R″	Т. пл.*, °C	Найдено, %			Вычислено, %		
				C	H	N	C	H	N
H	H	H	208—210	63,71	7,01	6,60	62,96	6,59	6,11
H	CH_3	H	200—202	63,40	6,48	5,61	63,54	6,82	5,92
OCH_3	H	H	153—155	61,17	6,66	5,61	61,46	6,60	5,73
H	H	CH_3	194—198	63,20	7,01	5,97	63,54	6,82	5,92

* Цитраты плавятся с разложением.

Цис-син-1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-декагидро - 13H-бенз(g)индоло(2,3-а)индолизин (VI). К раствору 1,3 *г* (0,0047 моля) 1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-декагидро-13H-бенз(g)индоло(2,3-а)индолизина, 0,7 *мл* триэтиламина и 65 *мл* треххлористого метилена, охлажденного до —10° в течение 40 мин, прибавлялось 0,6 *г* (0,0055 моля) трет.бутилгипохлорида в 5 *мл* четыреххлористого углерода так, чтобы температура не превышала —10°, затем охлаждение прекращалось и перемешивание смеси продолжалось еще 15 мин. Смесь промывалась водой, высушивалась над сернокислым натрием. После отгонки половины растворителя остаток подкислялся эфирным раствором хлористого водорода и растворитель отгонялся. Образованная соль (V) растворялась в 50 *мл* абс. спирта и гидрировалась в присутствии 0,1 *г* PtO_2.

После поглощения 112 *мл* водорода (рассчитанное количество 105 *мл*) гидрирование практически прекратилось. Катализатор отфильтровывался, раствор подщелачивался 7 *мл* 10% раствора едкого натра и спирт отгонялся в вакууме. Остаток экстрагировался хлороформом. Хлороформный раствор промывался водой, высушивался над сернокислым натрием и растворитель отгонялся в вакууме. Получено 0,8 *г* (62%) вещества. R_f 0,75 (хлороформ-ацетон, 9:1). Найдено %: C 81,27; H 7,50; N 10,50. $C_{18}H_{20}N_2$. Вычислено %: C 81,77; H 7,62; N 10, 60.

ИК спектр ($CHCl_3$), $см^{-1}$: 3450 (NH). ПМР спектр ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1,4—2—(9H-метилен. протоны при C-4a, C-5, C-7, C-8, C-13b, C-13c, $W_н$=4 *гц*); 7,18 (4H-аромат. протоны).

1,2,3,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-Додекагидроиндоло(2,3 - с)изоиндоло(1,2-а)азепины (I, n=2). Смесь 0,005 моля ненасыщенного основания IV (n=2) и 0,05 *г* платиновой черни прогидрирована в спирте вышеуказанным способом. Гидрирование прекратилось после поглощения 120 *мл* водорода, а в случае наличия хлора в кольце E при двойной связи после поглощения 245 *мл*. Обработка и получение цитратов аналогичны вышеописанному.

Выходы и константы приведены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

1,2,3,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-Додекагидроиндоло(2,3-с)изоиндоло(1,2-а)азепины (I, *n*=2)

R	R′	R″	Выход, %	Т. пл., °C	R_f*	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ν, $см^{-1}$
						C	H	N	C	H	N	в хлороформе NH
H	H	H	84	аморф.	0,63	81,47	8,32	9,90	81,38	8,62	9,99	3480
H**	H	H	91	аморф.	0,69	81,56	8,78	10,07	81,38	8,62	9,99	3480
H	CH_3	H	92	92—94	0,70	81,42	8,45	9,76	81,58	8,90	9,51	3475

* Хлороформ—ацетон, 8 : 2.

** Получено из основания IV (*n*=2, R=R′=H, R″=Cl).

Таблица 4

1,2,3,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-Додекагидроиндоло(2,3-c)изоиндоло(1,2-a)азепины (I, $n=2$)

R	R′	R″	Т. пл.*, °C	Найдено, %			Вычислено, %		
				C	H	N	C	H	N
H	H	H	165—169	64,02	6,52	6,34	63,54	6,82	5,92
H	H	H	165—169	63,86	6,90	6,03	63,54	6,82	5,92
H	CH_3	H	156—159	64,79	7,83	6,06	64,18	7,04	5,75

* Цитраты плавятся с разложением.

В ИК спектрах отсутствовали больмановские полосы. ПМР спектры ($CDCl_3$), δ, м. д.: R=R′=R″=H, 8,2 (индол. NH), 7,4—7,15 (4H-аромат. протоны), 0,8—2 (протоны при C-1, C-2, C-3, C-4, C-4a, C-14a). R=R″=H, R′=CH_3, 8,1 (индол. NH), 7,4—7,1 (4H-аромат. протоны), 1,2 (CH_3) и 0,8—2 (протоны при C-1, C-2, C-3, C-4, C-4a, C-14a).

ԻՆԴՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

LX. 1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-ԴԵԿԱՀԻԴՐՈ-13H-ԲԵՆԶ(g)ԻՆԴՈԼԱ(2,3-a)-ԻՆԴՈԼԻԶԻՆՆԵՐ ԵՎ 1,2,3,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-ԴՈԴԵԿԱՀԻԴՐՈԻԶՈԻՆԴՈԼԱ(1,2-a)ԻՆԴՈԼԱ(2,3-c)ԱԶԵՊԻՆՆԵՐ

Ս. Հ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ա. Գ. ԹԵՐՉՅԱՆ, Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ,
Դ. Զ. ՊԱՐՏԵՎ և Է. Վ. ՎԼԱՍԵՆԿՈ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով, ստացված են պերհիդրո-13H-բենզ(g)ինդոլա(2,3-a)ինդոլիզիններ և պերհիդրոիզոինդոլա(1,2-a)ինդոլա(2,3-c)ազեպիններ համապատասխան չհագեցած հիմքերի E օղակի C=C հիդրոմոլ։ Ուսումնասիրված է նաև նրանց ստերեոքիմիան։

Հիմքերի մեծ մասը օժտված են անալգետիկ հատկությամբ։

INDOLE DERIVATIVES

LX. 1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-DECAHYDRO-13H-BENZ(g)INDOLO-(2,3-a)INDOLIZINES AND 1,2,3,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-DODECAHYDROISOINDOLO(1,2-a)-INDOLO-(2,3-c)AZEPINES

S. H. POGHOSSIAN, A. G. TERZIAN, G. T. TATEVOSSIAN,
D. Z. PARTEV and E. V. VLASENKO

For biological investigation purposes the title compound have been prepared by hydrogenation of the C=C double bond in the ring E of the corresponding unsaturated bases.

The stereochemistry of these compounds has also been studied. Most of the bases possess analgesic properties.

ЛИТЕРАТУРА

1. *С. А. Погосян, А. Т. Терзян, О. И. Бакунц, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 26, 153 (1973).
2. *С. А. Погосян, А. Т. Терзян, А. Б. Исраелян, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 27, 597 (1974).
3. *С. А. Погосян, А. Г. Терзян, С. Р. Овакимян, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 28, 345 (1975).
4. *Ф. Р. Широян, Л. В. Хажакян, А. Р. Мкртчян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 20, 649 (1967).
5. *C. G. Morison, W. A. Cetenko J. Shavel,* J. Org. Chem., 32, 2763 (1967).
6. *W. O. Godifredsen, S. Vangedal,* Acta Chem. Scand., 10, 1414 (1956).