

1. Г. С. Григорян, Э. М. Асатрян, С. К. Акопян, А. Ц. Малхасян, Г. Т. Мартиросян, Арм. хим. ж., 37, 441 (1984).
2. Г. А. Чухиджян, Н. Т. Бабалян, Способ и технология получения хлоропрена из бутадиена, Инструкция, ИПО «Найрит», Ереван, 1980, стр. 173, 176, 177.
3. Краткая химическая энциклопедия, т. 2. «Советская энциклопедия», М., 1963, стр. 871.
4. Очистка производственных сточных вод, под ред. Ю. И. Турского и И. В. Филиппова, Изд. «Химия», Л., 1967, стр. 190.
5. См. [2], стр. 172.
6. Справочник по электрохимии, под ред. А. М. Сухотина, Изд. «Химия», Л., 1981, стр. 351.
7. У. Дж. Уильямс, Определение виолонов, Изд. «Химия», М., 1982, стр. 281, 372.

Армянский химический журнал, т. 37, № 7, стр. 453—457 (1984 г.)

УДК 547+547.732

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XVII. СТЕРЕОИЗОМЕРНЫЕ 5-ОКСО-1,4,4а,5,7,8,13в,13с-ОКТАГИДРО-13Н-БЕНЗ(g)ИНДОЛО(2,3-а)ИНДОЛИЗИНЫ

С. А. ПОГОСЯН, А. С. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫАН и Э. В. КАЗАРЯН

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

Поступило 26 VII 1983

Циклизацией амидов Ia-с получены производные дигидро-β-карболинов IIa-с, которые восстановлены в соответствующие тетрагидро-β-карболины IIIa-с. Из последних получены стереоизомерные бенз(g)индоло(2,3-а)индолизины, отличающиеся конфигурацией атомов водорода в положениях 4а, 13с.

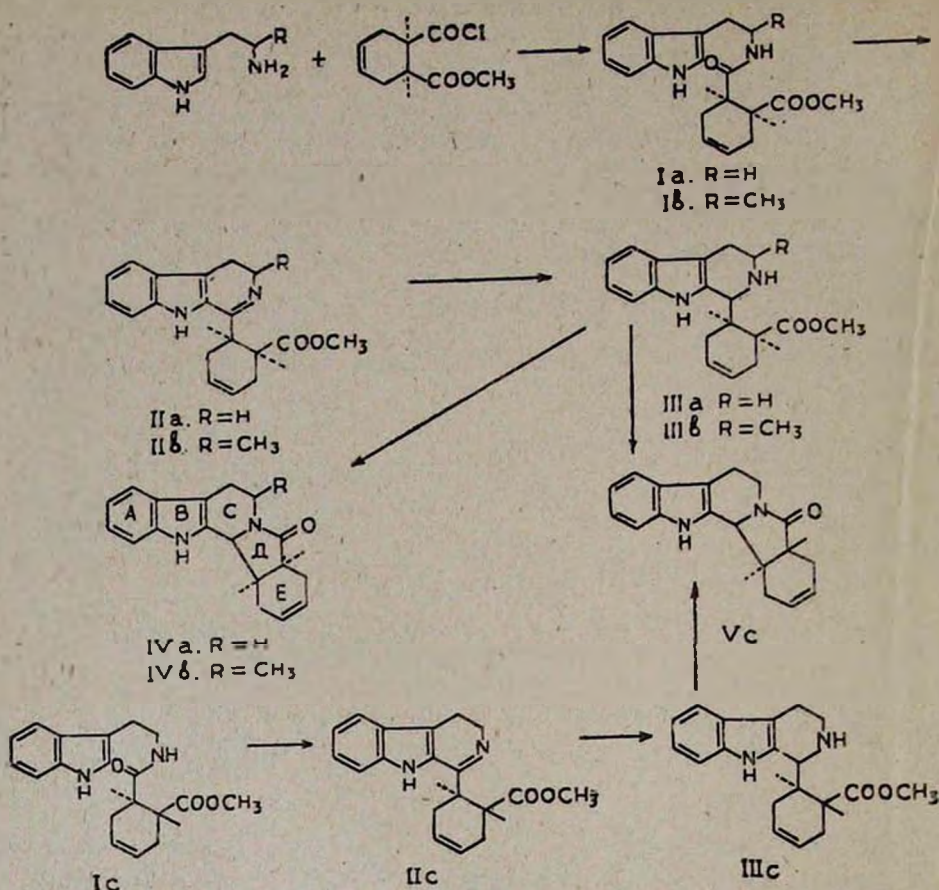
Табл. 1, библиограф. ссылок 9.

Ранее нами сообщалось [1—3] о синтезе пентациклических оснований 13Н-бенз(g)индоло(2,3-а)индолизидинового строения, имеющих *цис*- и *транс*-конфигурации колец D и E. Было интересно получить также пентациклические основания на основе промежуточных тетрагидро-β-карболинов, содержащие сложноэфирную группу и представляющие значительный интерес с точки зрения разнообразия их фармакологических свойств [4—7].

Настоящая работа посвящена синтезу дигидро-β-карболинов, содержащих сложноэфирную группу, и их превращению в пентациклические лактамы.

Конденсацией триптаминов с хлорангидридом монометилового эфира 4-циклогексен-*цис*-1,2-дикарбоновой кислоты получены амиды Ia,в. Триптамид Ic *транс*-строения нами получен ранее [8].

Триптамиды Ia,б,с в условиях реакции Бишлера-Напиральского превращены в β-дигидрокарболины IIa-с. Восстановлением гидрохлоридов последних боргидридом натрия получены тетрагидро-β-карболины IIIa-с.



Установлено, что при перемешивании гидрохлоридов IIIa, b избытком карбоната калия в абс. метаноле происходит циклизация без эпитомеризации сложноэфирной группы и образуются лактамы IVa, b с *цис*-сочленением колец D и E. Полученные лактамы не дают депрессии с рафее полученными [1—3], их ИК и ПМР спектры идентичны. С другой стороны, перемешивание гидрохлорида β -карболина IIIa с 0,4% метанольным раствором карбоната калия приводит исключительно к лактаму Vc с *транс*-сочленением колец D и E, который не дает депрессии с лактамом, полученным ранее [3]. Этот же лактам нами получен из IIIc, имеющего *транс*-конфигурацию водородных атомов в циклогексановом кольце, циклизация которого происходит также без эпитомеризации сложноэфирной группы.

Соединения IIb, IIIb изучены при экспериментальной стафилококковой инфекции белых мышей, вызванной штаммами Smith и 4—0. Соединения в дозе 1000 мг/кг при введении внутрь на 20—40% повышают выживаемость зараженных животных по сравнению с контрольными (нелечеными).

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-20 с призмами NaCl, спектры ПМР—на приборе «Warian T-60» с CDCl_3

(внутренний стандарт ТМС). ТСХ проводили на пластинке «Silufol UV-254», хлороформ—ацетон (9:1, система А) и на Al_2O_3 (II ст.), хлороформ—ацетон (9,5:0,5, система В). Проявитель—пары йода.

N-[β -(3-Индолил)этил]амиды метилового эфира Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (Ia,b). К смеси 0,01 моля триптамина и 6 мл пиридина в 200 мл сухого бензола прибавляют по каплям 0,01 моля хлорангидрида монометилового эфира Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты. Смесь кипятят 2 ч. По охлаждении добавляют 100 мл воды и перемешивают до полного растворения осадка. Бензольный слой обрабатывают 5% соляной кислотой, водой, 5% раствором едкого натра, водой и высушивают над сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток растворяют в этилацетате и пропускают через колонку с окисью алюминия. Отгоняют этилацетат, остаток перекристаллизовывают из абс. метанола (табл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1230 (СОС сл. эф.), 1610 (C=C аром.), 1650 (C=C), 1690 (C=O амид.), 1750 (C=O сл. эф.), 3450 (NH). ПМР спектр Ia, δ , м. д.: 2,25, 2,80м (4H, CH_2CH_2), 3,60с (3H, $OSCH_3$), 5,63с (2H. олеф. H), 6,85—7,4м (5H, ArH), 8,40—8,60с (1H, NH).

Соединения I—III

Таблица

Соединение	Выход, %	R_f (система)	Т. пл., °C (т. пл. гид- рохлорида, °C)	Найдено, %				Вычислено, %			
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
Ia	80	0,75 (A)	136—138	70,02	7,01	8,18	—	69,91	6,79	8,58	—
Ib	61	0,7 (A)	—	71,05	7,82	7,87	—	70,56	7,10	8,22	—
IIa	75	0,76 (B)	98—101 (138—140)	74,01	7,00	9,17 9,03*	10,01	74,00	6,53	9,08 8,72	10,28
IIb	75	0,78 (B)	150—152 (145—147)	75,02	7,02	8,48 7,46*	10,00	74,50	6,87	8,68 7,80	9,87
IIc	62	0,82 (B)	175—178 (265—267)	73,82	7,02	8,96 8,76*	10,26	74,00	6,59	9,08 8,12	10,28
IIIa	86	0,78 (B)	198—200 (218—220)	73,62	6,89	8,65 8,26*	10,30	73,52	7,14	9,02 8,07	10,22
IIIb	75	0,8 (B)	196—200 (162—165)	74,40	7,60	8,83 7,26*	9,25	74,04	7,45	8,63 7,76	9,82
IIIc	87	0,8 (B)	189—192 (272—273)	73,94	7,06	9,18 8,45*	9,98	73,52	7,14	9,02 8,07	10,22

* Приведены данные гидрохлоридов.

I-[цис-транс)-(2-Карбметокси- Δ^4 -циклогексенил-1)]-3,4 дигидро- β -карболины (IIa,b,c). К смеси 0,01 моля Ia—с в 100 мл абс. бензола прибавляют 8,0 г хлорокиси фосфора и кипятят 2 ч. После отгонки растворителя остаток разлагают раствором карбоната натрия до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Эфирный слой трижды обрабаты-

вают 15% раствором соляной кислоты. Водный слой нейтрализуют карбонатом натрия и экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя вещество перекристаллизовывают из абс. эфира (табл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 ($\text{C}=\text{C}$ аром.), 1650 ($\text{C}=\text{C}$), 1680 ($\text{C}=\text{N}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$ сл. эф.). 3370 (NH).

1-[цис(транс)-(2-Карбметокси- Δ^4 -циклогексенил-1)]1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины (IIIa,b,c). К раствору 0,01 моля гидрохлорида IIa-c в 100 мл абс. метанола при охлаждении порциями добавляют 0,1 моля боргидрида натрия. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Избыток боргидрида натрия нейтрализуют ледяной уксусной кислотой, экстрагируют эфиром и эфирный слой трижды обрабатывают 15% раствором соляной кислоты. Водный слой нейтрализуют карбонатом натрия до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Высушенный над сернистым натрием раствор пропускают через колонку с окисью алюминия. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из абс. эфира (табл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 ($\text{C}=\text{C}$ аром.), 1650 ($\text{C}=\text{C}$), 1745 ($\text{C}=\text{O}$ сл. эф.), 3350—3450 (NH инд., NH амин.). ПМР спектра IIIa, δ , м. д.: 3,60с (3H, OCH_3), 5,67с (2H. олеф. H), 6,9—7,9м (4H, ArH), 8,2—8,4с (NH).

4a, 13с-цис-5-Оксо-1,4,4a,5,7,8,13в,13с-октагидро-13H-бенз(g)индоло(2,3-а)-индолизины (IVa). Смесь 0,35 г (0,001 моля) IIIa, 0,28 г (0,002 моля) углекислого калия и 22 мл абс. метанола перемешивают при комнатной температуре 1,5 ч, смесь затем растворяют в эфире, промывают 10% раствором соляной кислоты, 50% раствором хлористого натрия и высушивают над сернистым магнием. После отгонки растворителя остаток разделяют методом препаративной тонкослойной хроматографии (Al_2O_3 II ст., хлороформ-ацетон, 9:1) и перекристаллизовывают из спирта. Выход 0,15 г (51%), R_f 0,8, т. пл. 241—242°, не дает депрессии с ранее синтезированным [1]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1650 ($\text{C}=\text{C}$), 3370 (NH). ПМР спектр IVa, δ , м. д.: 4,70, 5,178 (2H, H-3a, H-13в), 5,67с (2H, олеф. H), 6,9—7,9м (4H, ArH), 8,2—8,4с (NH).

4a,13с-цис-5-Оксо-7-метил-1,4,4a,5,7,8,13в,13с-октагидро-13Hбенз(g)-индоло(2,3-а)-индолизин(IVb). Аналогично из 0,72 г (0,002 моля) IIIb, 0,55 г (0,004 моля) безводного углекислого калия и 22 мл метанола получен IVb. Выход 0,5 г (49%), R_f 0,64, т. пл. 224—226° (спирт), не дает депрессии с ранее описанным в [1].

4a,13с-транс-5-Оксо-1,4,4a,5,7,8,13в,13с-октагидро-13H-бенз(g)индоло(2,3-а)-индолизин (Vc). а) Аналогично из 0,35 г (0,001 моля) IIIc, 0,28 г (0,002 моля) безводного углекислого калия и 15 мл абс. метилового спирта получен Vc, выделенный из смеси перекристаллизацией из спирта. Выход 0,16 г (58%), т. пл. 228—229° [3], R_f 0,55.

б) Смесь 0,7 г (0,002 моля) IIIa, 0,08 г углекислого калия и 20 мл абс. метанола перемешивают 4 ч при комнатной температуре. Смесь растворяют в эфире, промывают 10% раствором соляной кислоты, раствором хлористого натрия, водой и высушивают над сернистым натрием. После отгонки растворителя остаток разделяют колоночной хроматографией над силикагелем (50 г). При элюировании хлороформом выход Vc 0,43 г (73%), т. пл. 227—228°.

ԻՆԴՈԼԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XVII. ՍՏԵՐԵՈԻՉՈՄԵՐ 5-ՕՔՍՈ-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-ՕԿՏԱԶԻԻՐՈ-13H-ԲԵՆԶ(g)
ԻՆԴՈԼԱ(2,3-a)ԻՆԴՈԼԻԶԻՆՆԵՐ

Ո. Հ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ՄԵԼԻԲ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ, Լ. Է. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ

Պենտացիկլիկ բենզ(g) ինդոլաինդոլիզինների անալոգներ ստանալու նպատակով համապատասխան տրիպտամինների և Δ^4 -ցիկլոհեքսեն-ցիս-1,2-դիկարբոնաթթվի մոնոմեթիլ էսթերի քլորանհիդրիդների կոնդենսացումով սինթեզված են միջանկյալ β -կարբոլիններ:

β -կարբոլինների ցիկլացումից մեթանոլում կալիումի կարբոնատով ստացված են ստերեոիզոմեր բենզ(g)ինդոլա(2,3-a)ինդոլիզիններ:

INDOLE DERIVATIVES

XVII. STEREOISOMERIC 5-OXO-1,4,4a,5,7,8,13b,13c-OCTAHYDRO-13H-BENZ(g)INDOLO(2,3-a)INDOLIZINES

S. A. POGOSSIAN, A. S. MELIK-OGANJANIAN and E. V. KAZARIAN

Intermediate β -carbolines have been synthesized by the condensation of the corresponding tryptamines and the acid chlorides or Δ^4 -cyclohexene-*cis*-1,2-dicarboxylic monomethyl esters for the preparation of pentacyclic benz(g)indolo(2,3-a)indolizines analogs. Stereoisomeric benz(g)indolo(2,3-a)indolizines have been obtained by the cyclization of β -carbolines with potassium carbonate in methanol.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Погосян, А. Г. Терзян, А. Б. Исрелян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 27, 597 (1974).
2. С. А. Погосян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, Д. З. Партев, Э. В. Власенко, Арм. хим. ж., 31, 260 (1978).
3. С. А. Погосян, Л. Л. Оганесян, Д. З. Партев, Арм. хим. ж., 35, 174 (1982).
4. Фр. пат. № 2. 092. 124 (1972).
5. Англ. пат. № 1. 069. 717 (1968).
6. Яп. пат. № 4, 730. 719 (1973).
7. J. J. De Graw, J. Med. Chem., 10, 127 (1967).
8. С. А. Погосян, Л. Л. Оганесян, К. А. Чаушян, Арм. хим. ж., 32, 130 (1979).
9. T. Kametani, T. Suzuki, K. Unno, Tetrah., 37, 3819 (1981).