

(11) Patent numeris: **3675**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 209/70,**
A61K 31/40

(21) Paraiškos numeris: **IP912**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**

(60) SU duomenys: **PCT/GB 90/00949, 1990 06 20 SU 5010937, 1991 12 20**

(31,32,33) Prioritetas: **8902274, 1989 06 22, SE**

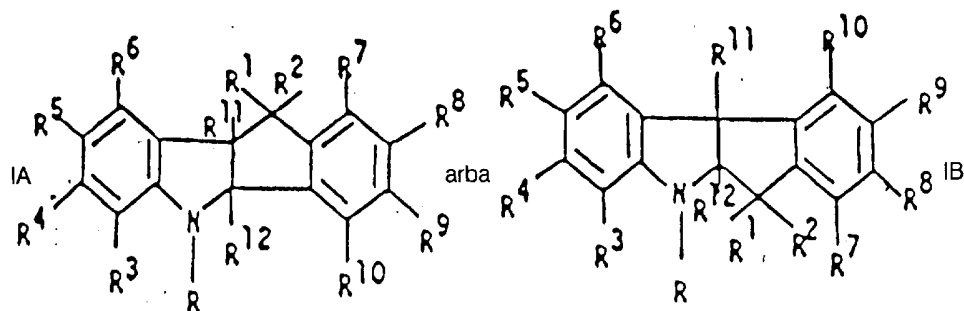
(72) Išradėjas:
Malcolm Sainsbury, GB
Howard G. Shertzer, US

(73) Patent savininkas:
UNIVERSITY OF BATH, Claverton Down, Bath BA2 7AY, GB
UNIVERSITY OF CINCINNATI, Cincinnati, Ohio 45221-0627, US

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Indenoindolo junginiai II, jų gavimo būdas ir vaistinė kompozicija jų pagrindu

(57) Referatas:
IA arba IB formulės junginiai



kur R - vandenilis arba žemesnio alkilo grupė arba COR^{15} , R^1 , R^2 , R^{11} ir R^{12} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė, R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 - vandenilis, hidroksilas, halogenas, žemesnis alkilas, žemesnis alkoksi arba mono- arba di-žemesnis alkilamino, NH_2 arba $\text{HR}^{13}\text{COR}^{14}$;

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} - vandenilis, hidroksilas, žemesnis alkilas, žemesnis alkoksi, mono- arba di-žemesnis alkilamino arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$, kur

R^{13} , R^{14} ir R^{15} yra vandenilis arba žemesnio alkilo grupė, jų enantiomerai arba farmaciškai tinkamos druskos su sąlyga, jei R yra COR^{15} , tai bent vienas iš R^3 - R^{10} pakaitų yra hidroksilas arba mono- arba di- žemesnis alkilamino, kaip antioksidantai medicinos ir ne medicinos srityje. Daugelis IA ir IB formulės junginių yra nauji ir aprašomi skirtingi jų gavimo būdai.

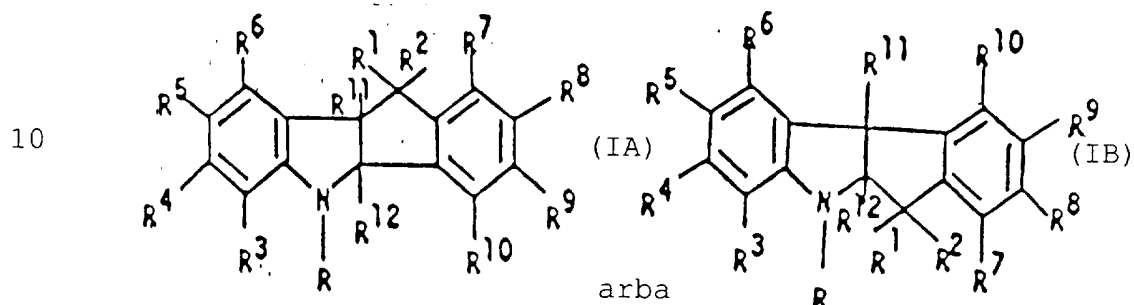
Šiame išradime aprašomas naujas hidrofobinių antioksidantų tipas indenoindolo struktūros pagrindu. Redukuojant, t.y. užgesinant laisvus radikalus lipiduose arba dvigubose lipidų fazėse ir tuo būdu sustabdant peroksidų susidarymą lipiduose, junginiai tampa labai efektyvūs ir sustabdo šio proceso arba giminingų procesų sukeltų ligų eigą. Išradime taip pat aprašomos kompozicijos, ypač farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje aktyviu komponentu yra bent vienas iš išradimo junginių arba jo druska, ypač terapiškai tinkama druska. Pagal dar vieną iš išradimo aspektų aprašomi tokių junginių gavimo būdai ir tokių junginių pritaikymas terapijoje, o taip pat ne medicininiams tikslams. Ypatingai svarbus pritaikymas ne medicininiams tikslams apima procesų, kuriuose dalyvauja laisvi radikalai, kontroliavimą arba sustabdymą.

Kai kurių biologinių procesų metu susidaro daugiau ar mažiau stabilūs produktai, turintys nesuporintą elektroną, kurį galima atskirti arba suporinti su kitu elektronu iš aplinkos. Tokie tarpiniai produktai vadinami laisvais radikalais, ir jie gali būti skirtingų fermentinių arba nefermentinių reakcijų produktais. Kai kurie iš jų yra labai svarbūs organizmo funkcijoms, kaip, pavyzdžiui, ribonukleozidodifosfatų redukavimas DNK sintezei ir prostaglandinų gavimas prostaglandinų sintezės reakcijos metu. Pastarieji yra labai svarbūs reagavimui uždegimų ir pažeistas ląsteles, ir daugeliui kitų funkcijų. Kitos radikalų reakcijos mieloperoksidazės reakciją neutrofiluose ir makrofaguose, kurie naikina bakterijas ir kitus svetimkūnius, ir elektronų pernešimą mitochondrinėje grandinėje. Daugelyje organizmų yra cheminių antioksidantų, tokių kaip α -tokoferolas (vitaminas E), askorbininė rūgštis ir skirtingi radikalai- ir peroksidinaktyvuojantys fermentai, kaip, pavyzdžiui, superoksido dismutazė, katalizė ir glutationperoksidazė.

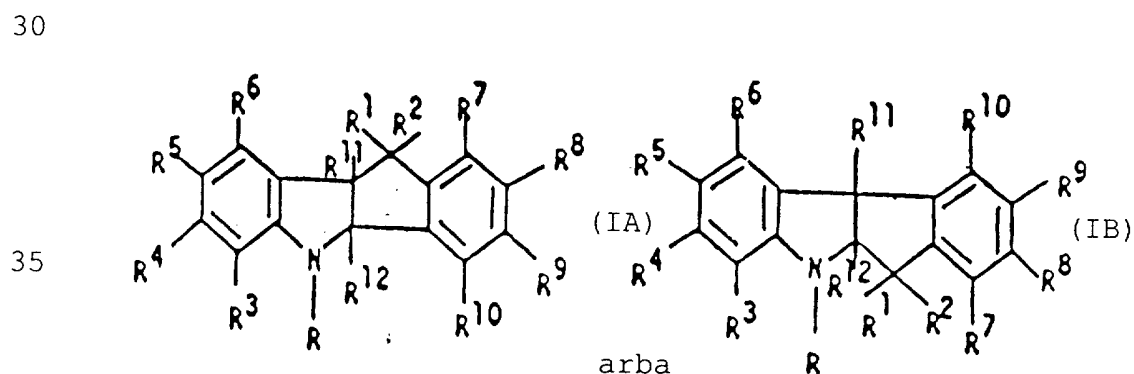
Vis dažniau skirtingų tipų laisvieji radikalai susiejami su visa eile būsenų ir susirgimų, tokių kaip išeminė ir reperfuzinė liga, trombozė, embolizmas, aterosklerozė, alerginiai/uždegiminiai procesai, kaip bronchinė astma ir reumatoidinis artritas, būsenos, priskiriamos Parkinsono ligai, Alcgeimerio ligai arba senėjimo procesui, kataraktai, diabetui, augliams arba veikiančių prieš auglius arba imunoslopinančių reagentų ir chemikalų toksiškumui. Vienas iš galimų tų būsenų arba susirgimų paaiškinimų yra tas, kad dėl nežinomų priežasčių endogeniniai protektoriai nėra pakankamai aktyvūs, apsaugant audinius nuo suardymo radikalais. Lipidų peroksidavimasis, atsirandantis dėl radikalų pertekliaus, iššaukia aukščiau nurodytas būsenas ir susirgimus. Tokiu būdu, papildomų antioksidantų, inhibuojančių radikalų reakcijos, t.y. lipidų peroksidavimąsi, skyrimas padėtų išvengti arba gydyti aukščiau nurodytas būsenas ir ligas. Šiame išradime pateikiami nauji indenoidolo tipo oksidantai, kurie atitinka abu sankaupos membranose reikalavimus, t.y. jie pakankamai hidrofobiški ir yra potencialūs lipidų peroksidavimosi inhibitoriai. Šie nauji antioksidantai yra geresni už kitus antioksidantus, pavyzdžiui, α -tokoferolą. Šio išradimo junginius taip pat galima taikyti nemedicininiais tikslais, stabilizuojant oksidacinės destrukcijos pažeistus junginius, pavyzdžiui, odos apsaugos priemonėse, maistiniuose prieduose, maistinių ir kitų produktų konservantuose. Šis išradimas priskiriamas tiek stabilizavimo metodui, taikant indenoidolus, tiek stabilizuojančioms kompozicijoms.

Žinomi šios srities junginiai: N-metil-4b, 5, 9b, 10-tetrahidroindeno[1,2-b]indolas aprašomas J. Chem. Soc. Commun. p. 647-48 (1981), o 4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-9b-etilenindeno[1,2-b]indolas aprašomas Beitsteins Handbuch Der Organischen Chemie, 4:e Auflage, It. 20 EII, p. 310-311 (1953).

Rasta, kad tetrahydroindenoindolo struktūros junginiai, kurių formulė IA (THII) ir IB (izo-THII), yra efektyvūs lipidų peroksidavimo proceso inhibitoriai ir tinka, kaip antioksidatoriai. IA ir IB gali būti raceminiame mišinyje arba, kaip enantiomerai,



15 kur R yra vandenilis, alkilo grupė arba COR^{15} , R^1 , R^2 , R^{11} ir R^{12} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksido, halogeno, žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi grupės, mono- arba di- žemesnio alkilamino grupės, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$, R^7 , R^8 , R^9 arba R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi, mono- arba di- žemesnio alkilamino, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$, R^{13} , R^{14} ir R^{15} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo su sąlyga, jei R yra COR^{14} , tai bent vienas iš R^3 - R^{10} yra hidroksilas arba mono- arba di- žemesnis alkilamino, o taip pat šių junginių enantiomerai arba druskos. Šio išradimo junginių formulė yra IA arba IB, arba



kur R yra vandenilis, alkilo grupė arba COR^{15} , R^1 , R^2 , R^{11} arba R^{12} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo,

5 R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, halogeno, žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi, mono- arba di- žemesnio alkilamino, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

10 R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi, mono- arba di- žemesnio alkilamino, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$, R^{13} , R^{14} ir R^{15} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo su sąlyga, jei:

15

1) R yra IA formulėje metilas, tai bent vienas iš $\text{R}^1 - \text{R}^{12}$ radikalų nėra vandenilis;

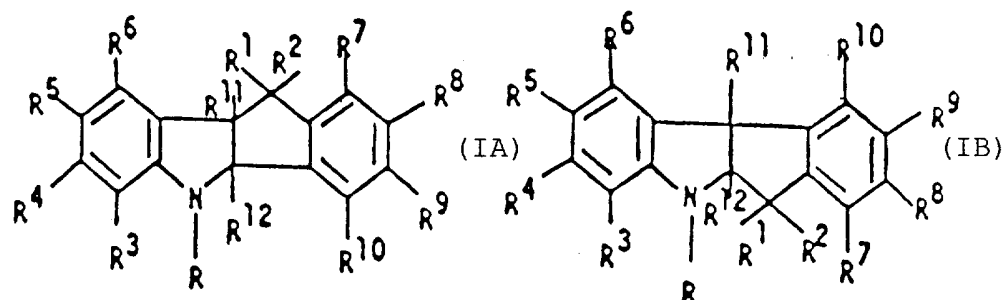
20

2) IA formulėje R yra vandenilis, o R^{11} yra etilas, tai bent vienas iš $\text{R}^1 - \text{R}^{10}$ arba R^{12} radikalų nėra vandenilis; o taip pat šių junginių enantiomerai ir druskos.

25

Kiti IA (THII) formulės ir IB (izo-THII) formulės junginiai yra efektyvūs lipidų peroksidavimo proceso inhibitoriai ir ypač tinka, kaip antioksidantai medicininėje terapijoje,

30



35

arba

kur R yra vandenilis, alkilo grupė arba COR^{15} ,

R^1 , R^2 , R^{11} ir R^{12} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo,

5

R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, halogeno, žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi, mono- arba di- žemesnio alkilamino, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

10

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi, mono- arba di- žemesnio alkilamino, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

15

R^{13} , R^{14} ir nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo;

su sąlyga, jei R yra COR^{15} , tai bent vienas iš $\text{R}^3 - \text{R}^{10}$ pakaitų yra hidroksilas arba mono- arba di- žemesnis alkilaminas, arba enantiomerai arba formaciškai tinkamos šių junginių druskos.

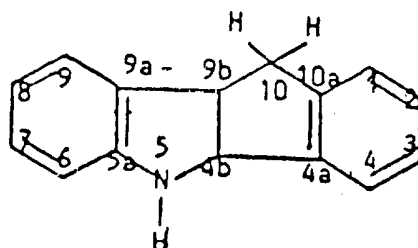
20

Šio išradimo indenoindolo ir izo-indenoindolo struktūrų junginių atomai sunumeruoti tokiu būdu:

25

INDENOINDOLO STRUKTŪRA

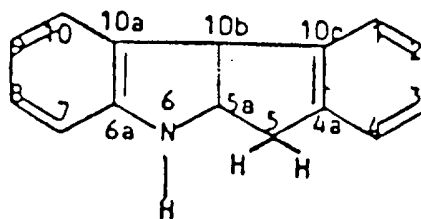
30



35

4b, 5, 9b, 10-Tetrahidroindeno [1,2-b]indolas (THII)

IZOINDENOINDOLO STRUKTŪRA



5, 5A, 6, 10b-Tetrahidroindeno[2,1-b]indolas (izo-THII)

R alkilo grupė yra 1-24 anglies atomų alkilo grupė, pavyzdžiui, metilo, etilo, n-propilo, izopropilo, n-butilo, fluor-butilo, tret-butilo, pentilo, heksadecilo, oktadecilo grupė.

Terminas "žemesnis" reiškia, kad anglies atomų skaičius yra ne daugiau kaip 6, geriau ne daugiau kaip 4.

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴,
ir R¹⁵ yra žemesnio alkilo grupė, turinti 1-6 anglies
atomus, geriau 1-4 anglies atomus, pavyzdžiui, metilas,
etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas, fluor-bu-
tilas arba tret-butilas, geriau metilas arba etilas.

R³, R⁴, R⁵ ir R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ ir R¹⁰ yra 1-6 anglies atomų, geriau 1-4 anglies atomų, žemesnio alkoksi grupė, pavyzdžiui, metoksilas, etoksilas, n-propoksilas, izopropoksilas, n-butoksilas, fluor-butoksilas arba tret-butoksilas, geresni yra metoksilas ir etoksilas.

R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 halogenas yra chloras, bromas, jodas arba fluoras.

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ ir R¹⁰ mono- arba di- žemesnio alkilamino grupės apima metilamino-, dimetilamino-, etilamino-, dietilamino-, propilamino-, dipropilamino-,

butilamino-, dibutilamino-, geresnės yra etilamino- arba dietilaminogrupės.

5 Geresnės yra tos išradimo junginių grupės, kur R, R¹, R², R⁴, R⁶ ir R¹⁰ yra vandenilis, o R⁵ ir/arba yra žemesnio alkoksigrupė, ypač metoksilas, ir/arba R³, R⁵, R⁷, R⁹, R¹¹ ir/arba R¹² yra žemesnio alkilo grupė, ypač metilas, etilas, izopropilas ir tie junginiai, kuriuose R⁵ ir/arba R⁸ yra mono- arba dialkilaminogrupė, ypač
10 etilamino-arba dietilamino.

Geresni šio išradimo IA ir IB formulės tetrahidro-indolai apima:

15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidroindeno|1,2-b|indolą

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indolą

20 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-5,8-dimetilindeno|1,2-b|indolą

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metilindeno|1,2-b|indolą

25 cis-4b, 5, 9B, 10-tetrahidro-4b, 6, 8, 9b, tetrametolindeno|1,2-b|indolą

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-izopropilindeno|1,2-b|indolą

30 cis-4b, 5, 9B, 10-tetrahidro-8-metoksi-5-metilindeno|1,2-b|indolą

35 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksiindeno|1,2-b|indolą

- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-10,10-dimetilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-9b-metilindeno|1,2-b|indola
- 5 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 9b-dimetilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 5, 9b-trimetilindeno|1,2-b|indola
- 10 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetilindeno|1,2-b|indola
- 15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izopropil|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b-metilindeno|1,2-b|indola
- 20 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-oksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno-|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-oksi-1,3-dimetilindeno|1,2-b|indola
- 25 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 8, 9b-trimetilindeno/1,2-b/indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-izopropil-4b, 9b-dimetilindeno|1,2-b|-indola
- 30 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-izopropil-4b-metilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2,8-dimetoksi-1,3-dimetilindeno|1,2-b|-indola
- 35

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 5, 8, 9b-tetrame-
tilindeno|1,2-b|indola

5 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-tret-butilindeno|1,2-
b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-7,9-dimetilinde-
no|1,2-b|indola

10 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-6-metilindeno
|1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-5-etilinde-
no|1,2-b|indola

15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-dietilaminoindeno|1,2-b|
indola

20 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-tret-butil-4b-metilindeno|1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-fluorindeno|1,2-b|indola

25 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidroindeno|2,1-b|indola

cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-metoksiindeno|2,1-b|in-
dola

30 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-izopropilindeno|2,1-b|in-
dola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4b, 6-dimetil-
indeno|1,2-b|indola

35 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-5,6-dimetilinde-
no|1,2-b|indola

- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-6-izopropilindenol1,2-b|indola
- 5 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4b-metil-6-izopropilindenol1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4,6-dimetilindenol1,2-b|indola
- 10 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4,4b,6-trimetilindenol1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 5, 6, 8, 9b-pentametilindenol1,2-b|indola
- 15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-6-metilindenol1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-4b,6-dimetilindenol1,2-b|-indola
- 20 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-4b, 5, 6-trimetilindenol1,2-b|indola
- 25 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-6,10,10-trimetilindenol1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4b, 6, 10, 10-tetrametilindenol1,2-b|indola
- 30 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-6, 10, 10-trimetilindenol1,2-b|indola
- 35 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-4b, 6, 10, 10-tetrametilindenol1,2-b|indola

- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-oksi-7,9-dimetilindenol1,2-b|indola
- 5 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-oksi-4b, 7, 9-trimetilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-oksi-7,9-ditret-butilindeno|1,2-b|indola
- 10 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-hidroksi-6,7,9-trimetilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-oksi-4b, 6, 7, 9-tetrametilindeno|1,2-b|indola
- 15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4b, 6, 9b-trimetilindeno|1,2-b|-indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4b, 5, 6, 9b-tetrametilindeno|1,2-b|indola
- 20 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-4b, 6, 9b-trimetilindeno|1,2-b|indola
- 25 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-4b, 5, 6, 9b-tetrametilindeno|1,2-b|indola
- cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-metoksi-7-metilindenol2,1-b|indola
- 30 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-metoksi-5a, 7-dimetilindeno|2,1-b|indola
- cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-dietilamino-7-metilindenol2,1-b|indola
- 35

- cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-dietilamino-5a, 7-dimetilindeno|2,1-b|indola
- 5 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-oksi-8,10-dimetilindeno|2,1-b|indola
- cis-5, 5a,,10b-tetrahidro-9-oksi-7,8,10-trimetilindeno|2,1-b|indola
- 10 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-oksi-5a, 7, 8, 10-tetrametilindeno|2,1-b|indola
- cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-dietilaminoindeno|2,1-b|indola
- 15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-6-izopropilindeno|1,2-b|indola
- cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-metoksi-5,5,7-trimetilindeno|2,1-b|indola
- 20 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-dietilamino-5, 5, 7-trimetilindeno|2,1-b|indola
- 25 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-dietilamino-8-metoksi-6-metilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4b-izopropilindeno|1,2-b|indola
- 30 cis-4b,5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-4b-izopropil-6-metilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-izopropil-5-metilindeno|1,2-b|indola
- 35

- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-6-etilinde-
no|1,2-b|indola
- 5 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-3-metoksi-4b-metilinde-
no|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-7-metoksi-4b-metilinde-
no|1,2-b|indola
- 10 cis-5, 5b, 6, 10b-tetrahidro-3-oksi-2,4-dimetilinde-
no|2,1-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-acetamido-6-metilinde-
no|1,2-b|indola
- 15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-acetamido-8-metoksi-6-
metilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-tret-butyl-5-metilinde-
no|1,2-n|indola
- 20 cis-5, 5b, 6, 10b-tetrahidro-3-acetamidoindeno|2,1-
b|indola
- 25 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-acetamidoindeno|1,2-
b|indola
- cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-6-metilindeno|2,1-b|indola
- 30 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-6-etil-9-izopropilinde-
no|2,1-b|indola
- cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-fluorindeno|2,1-b|indola
- 35 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-tret-butylindeno|2,1-b|

Geresni tetrahidroindenoindolo junginiai, pasižymintys antioksiduojančiu aktyvumu, apima:

- 5 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidroindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indola
- 10 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-5,8-dimetilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metilindeno|1,2-b|indola
- 15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 6, 8, 9b-tetrametilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-izopropilindeno|1,2-b|indola
- 20 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-5-metilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksiindeno|1,2-b|indola
- 25 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-10,10-dimetilindeno|1,2-b|indola
- 30 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-9b-metilindeno|1,2-b|indola
- cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 9b-dimetilindeno|1,2-b|indola
- 35 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 5, 9b-trimetilindeno|1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2 metoksi-1,3-dimetilindenol1,2-b|indola

5 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izopropil1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b-metilindenol1,2-b|indola

10 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-oksi-1,3-dimetil-8-izopropilindenol1,2-b|indola

15 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-oksi-1,3-dimetilindenol1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 8, 9b-trimetilindenol1,2-b|indola

20 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-izopropil-4b, 9b-dimetilindenol1,2-b|indola

cis-4b, 9b, 10-tetrahidro-8-izopropil-4b-metilindenol1,2-b|indola

25 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2,8-dimetiloksi-1,3-dimetilindenol1,2-b|indola

30 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-4b, 5, 8, 9b-tetrametilindenol1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-tret-butilindenol1,2-b|indola

35 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-7,9-dimetilindenol1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-metoksi-6-metilinden-
no|1,2-b|indola

5 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-dietilamino-5-etilinden-
deno|1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-2-dietilaminoinden-
dola

10 cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-tret-butyl-4b-metilinden-
no|1,2-b|indola

cis-4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-8-fluorinden-
no|1,2-b|indola

15 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidroinden-
no|2,1-b|indola

cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-metoksiinden-
dola

20 cis-5, 5a, 6, 10b-tetrahidro-9-izopropilinden-
dola

25 IA ir IB formulės junginiai gali egzistuoti patys, o
taip pat, kaip farmaciškai tinkamos druskos. Šis iš-
radimas apima asimetriškus IA ir IB formulių junginius,
švarius enantiomeras, enantiomerų mišinį, o taip pat
raceminius mišinius.

30 IA ir IB formulės junginiai skiriami peroraliniu,
rektaliniu būdu, per odą arba injekcijomis. Farmaci-
niame preparate aktyvus komponentas dalyvauja kaip
laisvas šarmas, arba kaip vandenilio chloridas, van-
denilio bromidas, laktatas, acetatas, fosfatas, sulfa-
tas, sulfamatas, citratas, tartratas, oksalatas ir pa-
35 našios farmaciškai tinkamos dozės formos. Dozės forma
gali būti kietas, pusiaukietas ir skystas preparatas.
Paprastai aktyvi substancija sudaro 0,1-99 svorio %

preparato, tiksliau 0,5-20 svorio % preparatų injekcijoms, ir 0,2-50 svorio % preparatų peroraliniam taikymui. Preparatuose, įvedamuose per odą, paprastai yra 0,1-5 svorio % aktyvaus komponento tinkamame surišėjuje.

Gaunant farmacinius preparatus peroraliniam taikymui, pasirinktą (I) formulės junginį galima sumaišyti su kietu nešėju, pavyzdžiui, laktoze, sacharoze, sorbitolu, manitolu, krakmolu, pavyzdžiui, bulvių krakmolu, kukurūzų krakmolu arba amilopektinu, celiuliozės dariniu, želatinos arba polivinilpirolidono tipo surišėju, ir magnio, kalcio stearato tipo polietilenglikolio, vašku, parafino ir panašaus tipo tepančiomis medžiagomis ir po to presuoti tabletes. Norint gauti tabletes apvalkale, galima aukščiau aprašytu būdu gautą branduolį padengti koncentruotu cukraus tirpalu, kuriame gali būti gumiarabiko, želatinos, talko, titano dioksido ir panašių medžiagų. Be to, tabletę galima padengti šios srities specialistui žinomu polimeru, ištirpintu lakiame organiniame tirpiklyje arba organinių tirpiklių mišinyje. Į apvalkalus galima pridėti dažančių medžiagų, kurias lengvai galima atskirti, jei jose yra skirtinga aktyvi medžiaga arba skirtingas aktyvių junginių kiekis. Gaunant minkštas želatinines kapsules, aktyvią medžiagą galima sumaišyti, pavyzdžiui, su augaliniu aliejumi arba polietilenglikoliu. Kitose želatininėse kapsulėse gali būti aktyvios medžiagos granulės su aukščiau minėtais užpildais tabletėms, kaip laktozė, sacharozė, sorbitolas, manitolas, krakmolai (pavyzdžiui, bulvių krakmolai, kukurūzų krakmolai) arba celiuliozės dariniai, arba želatina. Kietas želatinines kapsules taip pat galima užpildyti skystais arba pusiauskystos formos vaistais. Dozės formos rektaliniam naudojimui gali būti suspensijos arba tirpalai arba žvakutės, kuriose aktyvi medžiaga sumaišyta su neutraliu riebiu pagrindu, arba želatininės rektalinės

kapsulės, kuriose aktyvi medžiaga sumaišyta su augaliniu aliejumi arba parafinu.

Skysti preparatai peroraliniam naudojimui gali būti
 5 sirupų arba suspensijų formos, pavyzdžiui, tirpalų, turinčių apytiksliai 0,2-20 svorio % aktyvios medžiagos, visa kita - cukrus ir etanolio, vandens, glicerino ir propilenglikolio mišinys. Papildomai tokiuose skystuose preparatuose gali būti dažančių, aromatizuojančių
 10 medžiagų, sacharino ir karboksimetilceliuliozės, kaip sutirštintojo, o taip pat kitų šios srities specialistams žinomų užpildų.

Parenteriniam taikymui injekcijoms galima ruošti vandeningus tirpios farmaciškai tinkamos aktyvios medžiagos
 15 tirpalus, kurių koncentracija sudaro apytiksliai 0,5-10 svorio %. Tokiuose tirpaluose gali būti stabilizuojančių medžiagų ir/arba buferinių medžiagų ir juos lengva gaminti skirtingos dozės ampulėse.

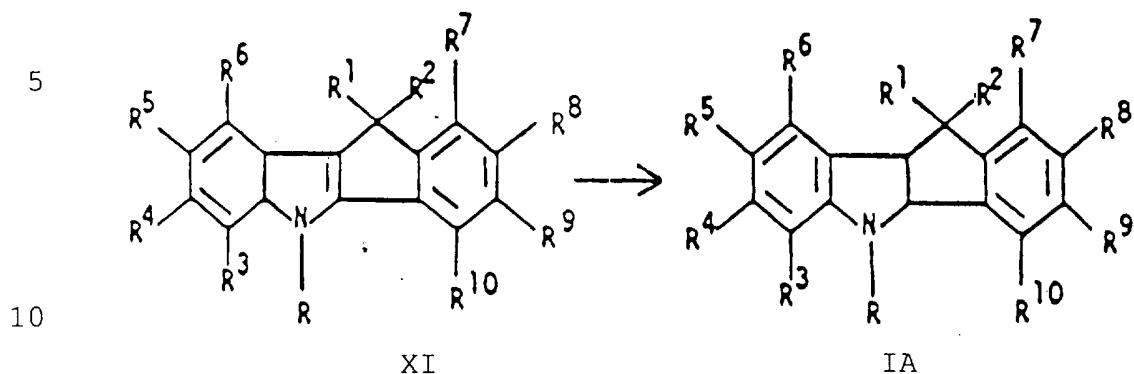
20 Atitinkamos kasdieninės išradimo junginių dozės terapiniam žmonių gydymui sudaro apytiksliai 0,01-100 mg/kg kūno svorio peroraliniu būdu ir 0,001-100 mg/kg kūno svorio parenteraliniu būdu.

25 Išradimo junginius galima gauti žemiau aprašytais būdais, tačiau išradimas neapsiriboja šiais metodais, o junginius galima gauti ir pagal žinomus procesus.

30 Metodai, apimantys THII ir izo-THII junginių gavimą iš ne THII arba izo-THII pradinių medžiagų:

a) 4b, 5, 9b, 10-tetrahidroindeno[1,2-b]indolą (THI, IA) ir analogus, turinčius funkcinę grupę benzoinių
 35 žiedų ir/arba radikalų atomų C-10 padėtyse, tokias kaip žemesnis alkilas, žemesnis alkoksi, galima gauti redu-

kuojant atitinkama 5, 10—dihidroindeno[1,2-b]indola
(DHII)



$R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ ir R^{10} yra pažymėti IA formulėje.

15

DHII arba analogai redukuojami cinko vandenine mineraline rūgštimi, kaip druskos rūgštis, arba dar efektyviau reduktoriais boro pagrindu, tokiu kaip natrio cianoborohidridas tirpiklyje, dažniau acto rūgštyje arba BH_3 tetrahidrofurane. Arba galima naudoti morfolano-boraną tirpiklyje, dažnai tetrahidrofurane arba dioksane, dalyvaujant stipriai rūgščiai, pavyzdžiui, druskos rūgščiai. Arba galima naudoti trialkilsilaną. Pasibaigus reakcijai, produktą galima išskirti, praskiedžiant reakcijos mišinį vandeniu, neutralizuojant, filtruojant arba ekstrahuojant. Arba redukuojama hidrinant paladžio tipo katalizatoriumi, tuo atveju produktas išskiriamas, pašalinant katalizatorių ir nugarinant tirpiklį pažemintame slėgyje DHII ir jo analogus galima išvalyti, kristalizuojant iš tinkamo tirpiklio arba chromatografuojant per silicio dioksido kolonėlę. DHII ir jo analogai sinetinami pagal Fišerio indolizacijos reakciją iš (II) forkulės fenilhidrazinų ir (III) forkulės 1-indanonų, kur R^{11} yra vandenilis. 5-Alkil-4b,5, 9b,10-tetrahidroindeno[1,2-b]indolai (N-Alkil-THII-ai) gaunami N-alkilinant atitinkamus DHII junginius iki redukcijos reakcijos arba tiesiai N-

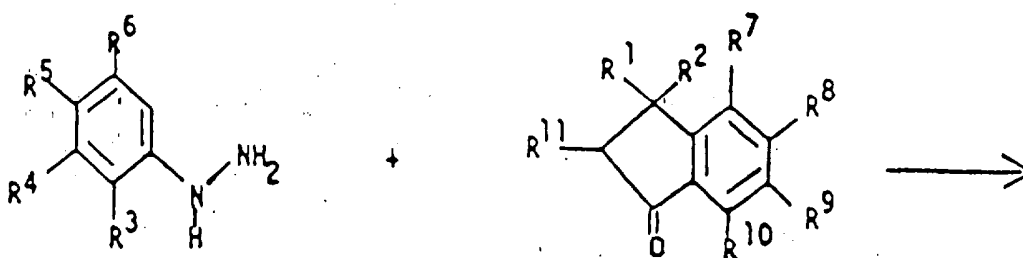
alkilinant atitinkamus 5H-THII junginius. Abiem atvejais geriau iki saveikos su alkilhalogenidu arba alkilsulfatu gauti terapinius junginius tetraciklinių aminų anijonus, apdirbant juos šarmu.

5

b) 4b,5,9b,10-Tetrahidroindeno[1,2-b]indolą ir analogus, turinčius pakaitų C-9b padėtyje, galima gauti, sintetinant indolus pagal Fišerį, o po to redukuojant tarpinius indoleninus (IV)

10

15

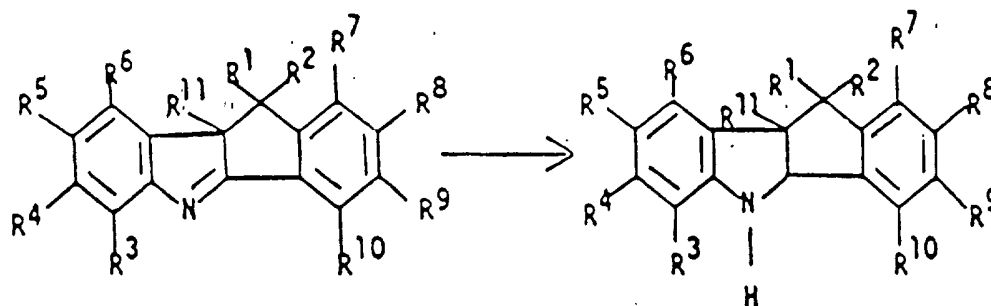


II

III

20

25



IV

V

30

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ ir R^{11} yra pažymėti (IA) formulėje, ir, jeigu būtina, po to N-alkilinant R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R pažymėtas IA formulėje.

35

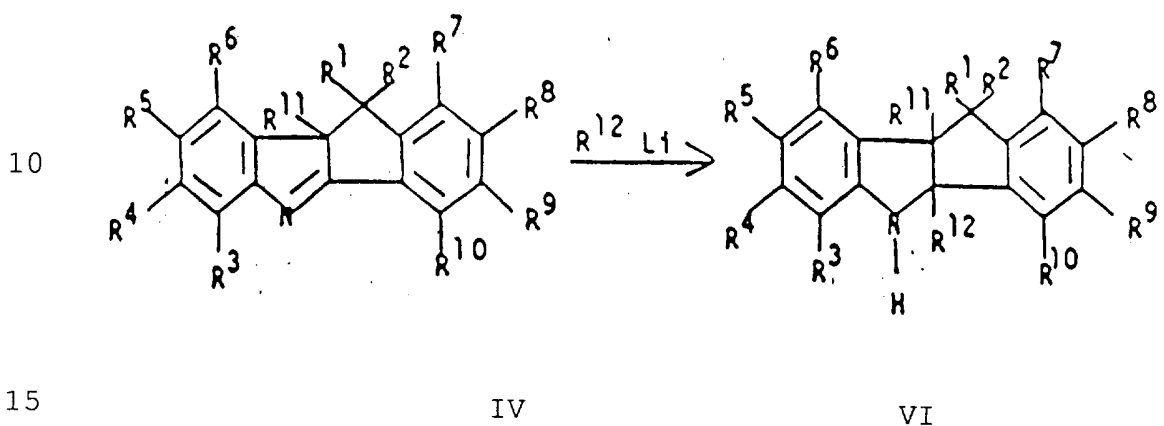
2- Pakeisti 1-indanonai (III) arba ekvivalentinės pradinės medžiagos su tinkamai pakeistomis benzoinio žiedo funkcinėmis grupėmis ir C-3 padėtyje gali reaguoti su

fenilhidrazinais (II) kaip laisvas šarmas, arba kaip druska, dažnai hidrochloridas. Paprastai reagentai iš-
tirpinami tirpiklyje, geriau alkoholio, etanolio arba
propanolio tipo tirpiklyje. Kai kuriais atvejais vi-
rinti nereikia, tuo tarpu, kai kitais atvejais būtina
5 reakcijos mišinį virinti apie 1 valandą, arba daugiau.
Fenilhidrazino produktą galima išskirti, praskiedus
reakcijos mišinį vandeniu, ir atskirti filtruojant arba
ekstrahuojant tinkamu tirpikliu. Toliau valoma kris-
10 talizuojant arba chromatografuojant. Pastaruoju atveju
geri rezultatai gaunami chromatografuojant per silicio
dioksido kolonėlę, išplaunant visa eile tirpiklių.

Fenilhidrazonų ciklinimas iki indoleninų (IV) vykdomas
15 pakartotiniu ištirpinimu tinkamame tirpiklyje, geriau
alkoholio tirpiklyje, kaip etanolis arba propanolis, o
tirpalas apdirbamas rūgštimi, pavyzdžiui, druskos rūgš-
timi, acto rūgštimi arba trifluoracto rūgštimi. Kartais
reikia virinti, o kartais ne. Taip pat galima taikyti
20 kitus ciklinančius reagentus, įskaitant Liuiso rūgštis,
pavyzdžiui, cinko chloridą, arba reagentus, turinčius
fosforo atomų, pavyzdžiui, fosforo trichloridą, fosforo
oksitrichloridą, polifosforo rūgštį arba polifos-
fonatus. Jeigu vietoje fenilhidrazinų reakcijos su
25 indanonais naudojamos fenilhidrazinų druskos, tai tar-
pinių fenilhidrazinų ciklinimas iki indoleninų gali
vykti savaimingai. Pastebėta, kad kai kuriais atvejais
virinant fenilhidrazonus, gautus reaguojant fenildidra-
zinams su 2-pakeistais 1-indanonais, aukštos virimo
30 temperatūros tirpiklyje, kaip dietilenglikolis, gaunami
atitinkami THII dariniai.

Indoleninus (IV) galima redukuoti iki THII darinių (V),
pakeistų C-9b padėtyje, taikant įprastas redukuojančias
35 natrio borohidrido tipo medžiagas tinkamame tirpiklyje,
pavyzdžiui, etanolyje. Po to produktai išskiriami ir
išvalomi įprastu būdu.

c) 4b, 9b-Dialkil-4b,5, 9b,10-tetrahidroindeno[1,2-b]indolus (VI) ir analogus galima sintetinti tiesiogiai, reaguojant indoleninams (IV) su ličio alkilais ($R^{12}Li$) aprotoniniame tirpiklyje, kaip sausas tetra-



kur $R^1 - R^{12}$ pakaitai pažymėti IA formulėje, ir, jeigu reikia, po to N-alkilinti R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R pažymėtas IA formulėje.

20

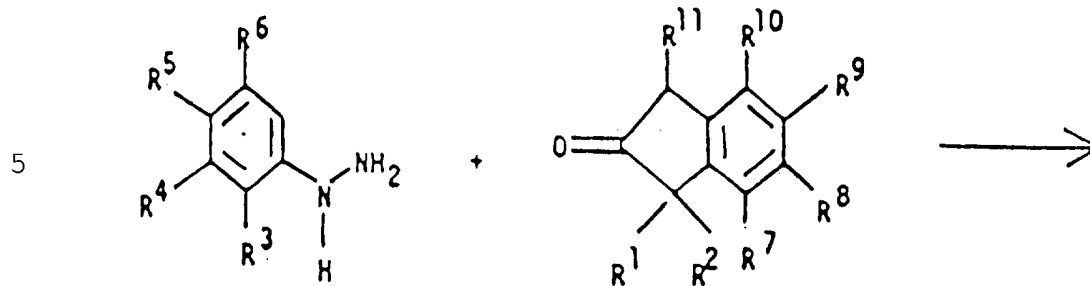
d) 5,5a,6,10b-Tetrahidroindeno[2,1-b]indolą (izo-THII) ir analogus galima gauti, redukuojant atitinkamą 5,6-dihidroindeno[2,1-b]indolą (izo-DHII) pagal aukščiau aprašytą metodiką.

25

e) 10b-Pakeistus-5,5a,6,10b-tetrahidroindeno[2,1-b]indolus (IX) ir analogus galima sintetinti iš indan-2-onų (XII), turinčių pakeistas grupes C-3 padėtyje, veikiant juos tinkamais fenilhidrazinais (II) pagal tas pačias sąlygas, kaip ir gaunant indoleninus (IV). Tarpiniai produktai yra atitinkami indoleninai (VIII), kurie po to ištirpinami tinkamame tirpiklyje, dažniau etanolyje, ir apdirbami redukuojančiu reagentu, pavyzdžiui, natrio borohidridu, gaunant izo-THII junginį (IX), turintį alkilo pakaitą 10b padėtyje. Šiuos junginius iš reakcijos mišinio galima išskirti praskiedžiant ir filtruojant arba ekstrahuojant tinkamu tirpikliu.

30

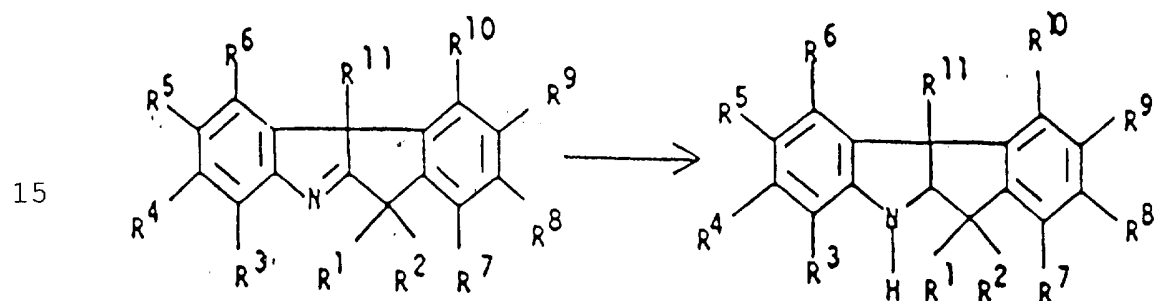
35



II

XII

10



VIII

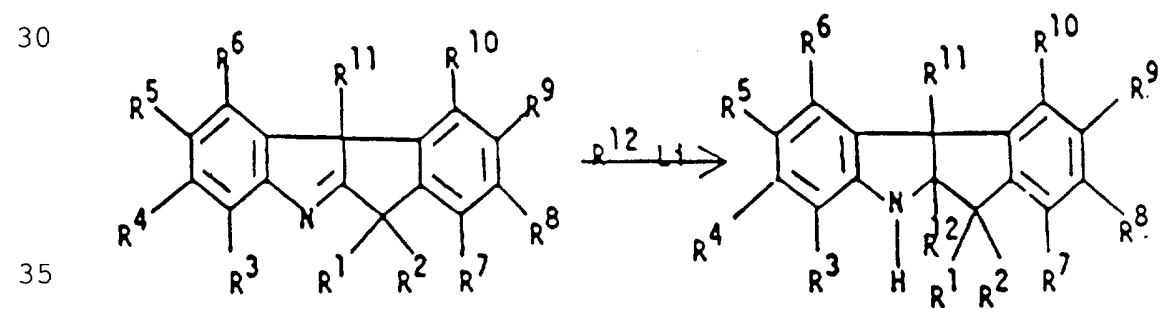
IX

20

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ yra pažymėti IB formulėje.

f) Izo-THII junginius (X), turinčius pakaitus C-5a ir C-10b padėtyse galima gauti iš atitinkamų indoleninų (VIII), reguojant su alkililičiais ($R^{12}Li$). Taikoma ta pati metodika, kuri buvo aprašyta 4b, 9b dialkilintiems THII junginiams (VI) gauti,

30



VIII

X

kur R^1-R^{12} yra pažymėti IB formulėje.

Metodai, apimantys THII arba izo-THII junginių gavimą, modifikuojant kitus THII arba izo-THII junginius.

5

g) 5-Alkil-THII arba 6-alkil-izo-THII dariniai sintetinami, N-alkilinant atitinkamus 5H-THII arba 6H-izo-THII junginius, ištirpinant juos aprotoniniame tirpiklyje, pavyzdžiui, acetone, acetonitrile, dimetilsulfoksido (DMSO), dimetilformamide (DMF), nebūtinai, bet galimai dalyvaujant stipriam šarmui, pavyzdžiui, natrio hidridui, o po to apdirbant reakcijos mišinį alkilhalogenidu arba alkilsulfatu. Arba atitinkamus 5-alkil-THII arba 6-alkil-izo-THII junginius galima redukuoti cinku ir vandenine mineraline rūgštimi, kaip druskos rūgštis, arba dar efektyviau reduktoriumi boro pagrindu, kaip natrio cianoborohidrido tirpiklyje, dažniau acto rūgštyje arba BH_3 tetrahidrofurane. Arba galima naudoti morfolinoboraną tirpiklyje, dažniau tetrahidrofurane arba dioksane, dalyvaujant stipriai rūgščiai, pavyzdžiui, druskos rūgščiai. Arba galima naudoti trialkilsilaną. Pasibaigus reakcijai, produktas išskiriamas, praskiedžiant vandeniu, filtruojant arba ekstrahuojant. Arba redukuoti galima, hidrinant paladžio tipo katalizatoriumi, šiuo atveju 5-alkil-DHII arba 6-alkil-izo-DHII junginys ištirpinamas tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, etanolyje, acto rūgštyje arba etilacetate. Tuo atveju produktas išskiriamas, pašalinant katalizatorių ir nugarinant tirpiklį pažemintame slėgyje. 5-Alkil-THII arba 6-alkil-izo-THII junginius galima išvalyti, perkristalizuojant iš tinkamo tirpiklio arba chromatografuojant per silicio dioksidą.

h) 5-Alkil-THII arba 6-alkil-izo-THII dariniai sintetinami, paprastai redukuojant atitinkamus 5-arilo arba 6-arilo darinius pagal standartinę metodiką, pavyzdžiui, ličioaluminiohidridu.

35

i) THII arba izo-THII junginius su alkilamino grupėmis R^3-R^6 ir/arba R^7-R^{10} galima gauti iš atitinkamų 5-acil THII arba 6-acil izo-THII nitro junginių pagal standartinę redukavimo metodiką, t. y. naudojant $TiCl_3/HCl$,
 5 o po to vieną kartą N-alkilinant įprastu būdu, ir po to
 galimai hidrolizuoiant rūgštinėje terpėje 5- arba 6-
 acilo grupes 5- arba 6- nepakeistiems junginiams gauti.
 Taikomas nitro junginius galima gauti iš atitinkamų
 DHII arba izo-DHII junginių pagal aukščiau aprašytas a)
 10 arba d) metodikas arba nitrinant tinkamu būdu pakeistus
 THII arba izo-THII junginius.

j) Hidroksi-pakeistus junginius galima gauti iš atitinkamų alkosipakeistų junginių pagal standartinius
 15 eterio dealkilinimo metodus, pavyzdžiui, taikant skirtingas Luiso rūgštis.

k) 4b-Alkil-THII ir izo-THII, t.y. kur R^{12} yra žemesnė alkilo grupė, o R , $R^1 - R^{11}$ yra pažymėti I formulėje,
 20 galima gauti iš atitinkamų 4b-nepakeistų analogų metalinant, pavyzdžiui, butilličiu, karbonilinant anglies dioksidu, pakartotinai metalinant, pavyzdžiui, butilličiu, ir alkilinant gautą N-karboksilintą tarpinį produktą.

25

Pradinių medžiagų, tokių kaip 5,10-dihidroindeno|1,2-b|indolo (DHII) ir 5,6-dihidroindeno|2,1-b|indolo ir analogų, turinčių funkcinų grupių, gavimas aprašomas patentinėje paraiškoje PTC/GB 90/00949, kuri paduota į
 30 tas pačias šalis tą pačią dieną.

Kiti pavyzdžiai paaiškina išradimą, neribodami jo. Temperatūra pateikiama Celsijaus laipsniais.

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys

5 cis-4b,5,9b,10-Tetrahidroindeno|1,2-b|indolas

Į 19,6 g (93 mmol) 5,10-dihidroindeno|1,2-b|indolo suspensiją 300 ml ledinės acto rūgšties porcijomis per pusę valandos pridedama 24 g (400 mmol) natrio cianoborohidrido. Mišinys 3 valandas maišomas, kol visa medžiaga ištirpsta. Tirpalas išpilamas į 500 ml ledo/vandens mišinį ir 1 valandą maišomas borihidrido kompleksui suardyti. Švarus tirpalas atsargiai neutralizuojamas natrio hidridu, susidarant baltos spalvos nuosėdoms. Jos nufiltruojamos ir plaunamos tol, kol praplovimo tirpaluose nelieka cianido jono. Po to džiovinama, gaunant baltą kietą junginį. Išeiga: 19 g (98%), lyd. temp. 107°C.

20 ¹H BMR (CDCl₃) δ: 3,20 (1H, dd), 3,51 (1H, dd), 3,99 (1H, pl), 4,18 (1H, ddd), 5,25 (1H, d), 6,60 (1H, dd), 6,74 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,15-7,22 (4H, m), 7,32 (1H, d).

25 **2 pavyzdys**

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-metilindeno|1,2-b|indolas

Į išdžiovintą liepsna kolbą sudedama 60 mg (2,5 mmol) natrio hidrido ir 5 ml tetrahidrofurano (THF) apsauginėje azoto atmosferoje. Į maišomą suspensiją sulaušinama 500 mg (2,4 mmol) cis-4b,5,9b,10-tetrahidroindeno|1,2-b|indolo 5 ml THF. Reakcijos mišinys maišomas 1 valandą nusidažo rožine spalva. Pridedama 0,2 ml jodometano ir tirpalas maišomas per naktį. Po to į tirpalą pridedama 5 ml vandens, o THF pašalinamas vakuume. Susidariusi balta kietą medžiaga nufiltruojama

ir išdžiovinama vakuuminiame eksikatoriuje. Gautas produktas ištirpinamas 5%-niame etilacetate petrolio eteri-
 ryje (60-80°C) ir filtruojamas per silicio dioksido
 sluoksnį. Tirpiklis nugarinamas vakuume ir gaunamas
 5 bespalvis kietas junginys. Išeiga: 450 mg (85%), lyd.
 temp. 76-77°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 3,0 (3H, s,), 3,1 (1H, dd,), 3,4 (1H,
 dd,), 4,1 (1H, ddd,), 4,9 (1H, d), 6,4 (1H, d,), 6,7
 10 (1H, dd,), 7,1-7,5 (6H, m,).

3 pavyzdys

Cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-8-metoksiindeno[1,2-b]indolas
 15 770 mg (3,3 mmol) 5,10-Dihidro-8-metoksiindeno[1,2-b]
 indolo veikiamą 1,0 g (16 mmol) natrio cianoborohidrido
 17 ml ledinės acto rūgšties tirpalo 30 minučių. Po to
 išpilamas į ledo/vandens mišinį, 1 valandą maišomas ir
 20 neutralizuojamas natrio hidroksidu. Bespalvis reakcijos
 mišinys ekstrahuojamas etilo eteriu, organiniai sluoks-
 niai džiovinami Na₂SO₄ ir koncentruojami vakuume. Lie-
 kana chromatografuojama per kolonėlę (10% etilacetatas
 petrolio eteri, 60-80°C), gaunant bespalvį kietą jun-
 25 gini. Išeiga: 520 mg (66%), lyd. temp, 101°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 3,28 (1H, dd,), 3,57 (1H, dd,), 3,80
 (3H, s,), 3,85 (1H, pl), 4,24 (1H, dd), 5,30 (1H, d,),
 6,6-7,4 (7H, m,).

30

4 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-8-metoksi-5-metilindeno[1,2-b]
 indolas

35

Pagal 2 pavyzdyje aprašytą metodiką 239 mg (1,0 mmol)
 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metoksiindeno[1,2-b]indolo

metilinama jodometanu, naudojant 25 mg (1,1 mmol) natrio hidrido, kaip šarmo, 2 ml THF. Tirpalas ekstrahuojamas etilo eteriu ir išvalomas didelio efektyvumo chromatografijos metodu, gaunant 158 mg (63%) skaidrios dervos, kuri perkondensuojama (180°C, 0,2 mmHg) su-

5 kietėja, gaunant norimą junginį. Lyd. temp. 72°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 2,87 (3H, s,), 3,03 (1H, dd), 3,36 (1H, dd,), 3,70 (3H, s,), 4,08 (1H, ddd), 4,80 (1H, d,), 6,28 (1H, d,), 6,61 (1H, dd,), 6,77 (1H, dd,), 7,1-7,5 (4H, m,).

10

5 pavyzdys

15 cis-5,5A,6,10b-Tetrahidroindeno|2,1-b|indolas

185 mg (0,9 mmol) 5,6-dihidroindeno|2,1-b|indolo 6 valandas veikiama 310 mg (5 mmol) natrio cianoborohidrido 5 ml ledinės acto rūgšties. Po to tirpalas išpilamas į ledo/vandens mišinį ir 1 valandą maišomas. Po to jis neutralizuojamas natrio hidroksidu, o susidariusi balta kieta medžiaga surenkama filtruojant, praplaunama vandeniu, džiovinama ir išvaloma didelio efektyvumo chromatografijos metodu (10% EtOAc/petrolio eteris, 60-80°C, R_f 30% EtOAc/petrolio eteris (60-80°C) ryje, 60-80°C, R_f 30% EtOAc/petrolio eteris (60-80°C) 0,6), gaunant bespalvį kieta junginį. Išėiga: 81 mg (43%), lyd. temp. 85-86°C.

20

25

¹H BMR (CDCl₃) δ: 3,09 (1H, dd,), 3,33 (1H, dd,), 3,45 (1H, pl,), 4,74 (1H, d,), 4,82 (1H, ddd), 6,55 (1H, d,), 6,73 (1H, ddd,), 7,00 (1H, ddd), 7,1-7,4 (4H, m,).

30

6 pavyzdys

35 cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-10,10-dimetilindeno|1,2-b|indolas

1,0 g (4,29 mmol) 5,10-Dihidro-10,10-dimetilindeno[1,2-b]indolo veikiamą 1,0 g (16 mmol) natrio cianoborohidrido 20 ml ledinės acto rūgšties 10 minučių. Tirpalas išpilamas į vandenį, 30 minučių maišomas ir ekstrahuojamas etilo eteriu. Organinė fazė 10 kartų praplaunama vandeniu, džiovinama Na_2SO_4 , o tirpiklis pašalinamas vakuume. Liekana ištirpinama 5% etilacetato/petrolio eterio (60–80°C) mišinyje ir filtruojama per silicio dioksido sluoksnį, po to tirpiklis pašalinamas, gaunant dervą, kuri nusiurbama riebaliniu siurbliu. Derva sukietėja, gaunant bespalvę kietą medžiagą. Išeiga: 0,98 (98%), lyd. temp. 57–59°C.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, s,), 1,43 (3H, s,), 3,86 (1H, d,), 3,9 (1H, pl.), 5,29 (1H, d,), 6,59 (1H, d,), 6,71 (1H, ddd), 7,02 (1H, ddd), 7,2–7,3 (5H, m,).

7 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-9b-metilindeno[1,2-b]indolas

1,44 g (6,1 mmol) 2-metil-1-indanono fenilhidrazono virinama 20 ml dietilenglikolio temperatūroje, artimoje virimo temperatūrai tol, kol iš oro kondensatoriaus pradeda išsiskirti amoniakas. Tirpalas atšaldomas, išpilamas į vienodą vandens tūrį ir ekstrahuojamas etilo eteriu. Eterinis tirpalas vėl ekstrahuojamas 2M druskos rūgštimi, o vandeninė fazė pašarminama natrio hidrokside ir perekstruojama etilo eteriu. Ekstraktai nugarinami, o liekana chromatografiškai išvaloma per silicio dioksida, išplaunant 5% EtOAc petrolio eteri, gaunant bespalvį kietą junginį pagal pavadinimą (R_f 30% EtOAc/petrolio eteris 0,8). Išeiga: 28%, lyd. temp. 72°C,

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,46 (3H, s,), 3,10 (1H, d,), 3,30 (1H, dd,), 4,05 (1H, s,), 4,69 (1H, s,), 6,52 (1H, dd,), 6,71 (1H, ddd,), 6,95 (1H, ddd,), 7,02–7,2 (5H, m,).

8 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b,9b-dimetilindeno|1,2-b|indolas

5 1,5 ml metililichio (2 ekv. 1,5M tirpalo heksane) -78°C temperatūroje sulašinama į 260 g (1,19 mmol) 9b,10-dihidro-9b-metilindeno|1,2-b|indolo tirpalą 10 ml THF. Mišinys 1 valandą maišomas -78°C temperatūroje, o po to
10 į tamsiai raudonos spalvos tirpalą pridedama 1 ml vandens ir reakcijos mišinys paliekamas sušilti. Mišinio temperatūrai pakilus iki kambario temperatūros, tirpalo spalva išnyksta. Reakcija sustabdoma 10 ml sotaus amonio chlorido tirpalu, organinė fazė at-
15 skiriama ir džiovinama Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas, o produktas išvalomas didelio efektyvumo chromatografijos būdu (10% EtOAc/petrolinio eterio (60-80°C). Gaunama bespalvė derva (R_f|10% EtOAc/petrolinio eterio (60-80°C|0,5). Tirpiklio likučiai pašalinami riebaliniu siurbliu
20 ir derva sukietėja. Gaunamas bespalvis kietas produktas. Išeiga: 87 mg (31%).

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, s,), 1,46 3H, s,), 3,07 (1H, d,), 3,36 (1H, d,), 4,27 (1H, pl.), 6,53 (1H,), 6,71
25 (1H, ddd,), 6,96 (1H, ddd,), 7,1-7,3 (5H, m,).

9 pavyzdys

cis-4b,5,9B,10-Tetrahidro-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indolas

30

323 mg (1,38 mmol) 5,10-Dihidro-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indolo 30 minučių veikiama 400 mg (5 ekv.) natrio cianoborohidrido 7 ml ledinės acto rūgšties. Tirpalas išpilamas į ledo/vandens mišinį ir maišomas dar 30 mi-
35 nučių. Vandeningas tirpalas neutralizuojamas natrio hidroksidu, o suspensija ekstrahuojama etilo eteriu. Organiniai ekstraktai praplaunami vandeniu, džiovinami

Na₂SO₄ ir nugarinami vakuume. Produktas išvalomas didelio efektyvumo chromatografijos būdu, gaunant bespalvį kietą junginį. Išeiga: 2,44 mg, (75%), lyd. temp. 147°C (iš EtOAc/petrolinio eterio |60-80°C|).

5

¹H BMR (CDCl₃) δ: 2,03 ir 2,07 (3H, s,), 3,18, (1H, dd,), 3,48 (1H, dd,), 4,16 (1H, ddd,), 5,24 (1H, d,), 6,66 (1H, s,), 6,84 (1H, s,), 7,1-7,4 (4H, m,).

10 **10 pavyzdys**

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-8-metilindeno|1,2-b|indolas

10 g (46 mmol) 5,10-Dihidro-8-metilindeno maišoma kambario temperatūroje 150 ml ledinės acto rūgšties. Per 30 minučių porcijomis pridedama 8,6 (3 ekv.) natrio cianoborohidrido. Reakcijos mišinys maišomas dar 1 valandą, o po to išpilamas į 200 ml ledo/vandens mišinį. Tirpalas maišomas 30 minučių, o po to pašarminamas natrio hidroksidu, o susidaręs produktas nufiltruojamas. Kietas produktas daug kartų praplaunamas vandeniu liekanai nuo cianido jonų pašalinti, o po to džiovinamas vakuuminėje krosnyje, gaunant bespalvį kietą junginį. Išeiga: 7,5 g (73%), lyd. temp. 110°C (iš etanolio/vandens).

25

¹H BMR (CDCl₃) δ: 2,24 (3H, s,), 3,20 (1H, dd,), 3,50 (1H, dd,), 3,9 (1H, pl.), 4,16 (1H, dd), 5,23 (1H, d,), 6,52 (1H, d,), 6,80 (1H, d,), 6,99 (1H, s,), 7,1-7,4 (4H, m,).

30

11 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5,8-dimetilindeno|1,2-b|indolas

35

1,8 g (8,1 mmol) 4b,5,9b,10-Tetrahidro-8-metilindeno tirpalas 20 ml THF atšaldomas iki -78°C ir į jį

sulašinama 5,6 ml n-butillio 9,0 mmol 1,6 M tirpalo heksane). Tirpalas paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir 30 minučių maišomas. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki -78°C ir pridedama 0,6 ml (0,9 mmol) jodometano. Reakcijos mišinys vėl paliekamas lėtai sušilti iki kambario temperatūros, o po to reakcija sumaišomas per naktį, organinis sluoksnis praskiedžiamas dichlormetanu, atskiriamas, praplaunamas sūrymu ir išdžiovinamas MgSO_4 . Tirpiklis pašalinamas vakuume, o liekana išvaloma chromatografiškai, gaunant dervą, kuri sutrinama su etanoliu, gaunant bespalvį kietą junginį. Išeiga: 1,0 g (53%), lyd. temp. 54°C (iš etanolio).

^1H BMR (CDCl_3) δ : 2,25 (3H, s,), 2,94 (3H, s,), 3,07 (1H, dd,), 3,41 (1H, dd,), 4,11 (1H, m,), 4,88 (1H, d,), 6,30 (1H, d,), 6,88 (1H, d,), 6,96 (1H, d,), 7,1-7,4 (4H, m,).

20 12 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-8-izo-propilindeno|1,2-b|indolas

5,27 g (21,3 mmol) 5,10-Dihidro-8-izo-propilindeno kambario temperatūroje maišoma 100 ml ledinės acto rūgšties. Per 30 minučių porcijomis pridedama 5 g (3 ekviv.) natrio cianoborohidrido. Reakcijos mišinys 30 minučių maišomas, o po to išpilamas į 150 ml ledo/vandens mišinį. Tirpalas 30 minučių maišomas, o po to neutralizuojamas vandeniniu natrio hidroksidu, o susidaręs bespalvis kietas produktas nufiltruojamas. Produktas daug kartų praplaunamas vandeniu pilnai pašalinant cianido jonus, o po to džiovinamas vakuuminėje krosnyje, gaunant kietą produktą. Išeiga: 3,25 g (61%), lyd. temp. 104°C |iš petolio ($60-80^{\circ}\text{C}$)|.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,19 (6H, d,), 2,80 (1H, septetas), 3,20 (1H, dd,), 3,48 (1H, dd,), 4,07 (1H, pl.), 4,15 (1H, ddd,), 5,21 (1H, d,), 6,53 (1H, d,), 6,86 (1H, dd,), 7,03 (1H, s,), 7,1-7,4 (4H, m,).

5

13 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-metil-8-izo-propilinden-
no|1,2-b|indolas

10

1,75 g (7,0 mmol) cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-izopropilinden-
no|1,2-b|indolo tirpalo 10 ml THF sulašinama į
200 mg (1,2 ekviv.) natrio hidrido suspensiją 7 ml THF
0°C temperatūroje. Reakcijos mišinys 2 valandas maišo-
mas, o po to pridedama 0,53 ml (1,2 ekviv.) jodometano.
Reakcijos mišinys maišomas per naktį, o po to reakcija
sustabdoma sočiu amonio chlorido tirpalu. Organinė fazė
atskiriama, o vandeninė fazė ekstrahuojama etilo eteriu.
Sujungtos organinės fazės džiovinamos Na_2SO_4 , o
tirpiklis pašalinamas vakuume, gaunant bespalvės kietos
dervos pavidalo junginį, kuris išvalomas perkondensuo-
jant. Išeiga: 1,0 g (54%), lyd. temp. 200°C, 0,4 mm Hg.

15

20

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,22 (6H, d,), 2,81 (1H, septetas),
2,94 (3H, s,), 3,09 (1H, dd,), 3,43 (1H, dd,), 4,15
(1H, ddd,), 4,90 (1H, d,), 6,32 (1H, d,), 6,93 (1H,
dd,), 7,02 (1H, pl.), 7,1-7,5 (4H, m,).

25

14 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetilinden-
no|1,2-b|indolas

30

1 g (3,80 mmol) 5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3-dimetilinden-
no-|1,2-b|indolo maišoma kambario temperatūroje 15 ml
ledinės acto rūgšties. Per 15 minučių pridedama 0,75 g
(3 ekviv.) natrio cianoborohidrido ir reakcijos mišinys

35

toliau maišomas 2 valandas. Mišinys išpilamas į 30 ml ledinio vandens ir 30 minučių maišoma. Tirpalas neutralizuojamas vand. natrio hidroksido tirpalu ir ekstrahuojamas etilo eteriu. Organiniai ekstraktai daug
 5 kartų praplaunami vandeniu, pilnai pašalinant cianido jonus. Tirpiklis pašalinamas vakuume, gaunant junginį, kuris išvalomas chromatografiškai, gaunant bespalvį kietą produktą. Išeiga: 0,8 g (79%), lyd. temp. 117°C [iš EtOAc/petrolinio eterio (60-80°C)]. Elementinė
 10 analizė: Rasta: C 81,6, H 7,3, N 5,8, apskaičiuota pagal $C_{18}H_{19}NO$ C 81,5, H 7,2, N 5,9.

1H BMR ($CDCl_3$) δ : 2,15 (3H, s,), 2,25 (3H, s,), 3,07 (1H, dd,), 3,36 (1H, dd,), 3,64 (3H, s,), 4,1 (1H, pl.), 4,19 (1H, ddd,), 5,20 (1H, d,), 6,60 (1H, d,), 6,74 (1H, ddd,), 6,97 (1H, s,), 7,00 (1H, ddd,), 7,17 (1H, d,).

15 pavyzdys

20

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b,6,8,9b-tetrametilindeno
 |1,2-b|-indolas

5,1 g (0,03 mol) 2,4 -dimetilfenilhidrazino hidroklorido, 5,4 g (0,03 mol) 2-metil-1-indanono, 100 ml etanolio (99,5%) ir 2,5 ml konc. druskos rūgšties mišinys 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Gautas mišinys filtruojamas, filtratas nugarinamas, o liekana padalijama eteriu ir vandeniu, organinė fazė praplaunama vand. natrio karbonatu, džiovinama $MgSO_4$, filtruojama ir nugarinama. Liekana išvaloma chromatografiškai per 60 Å silicio dioksida. Ne-polinės priemaišos išplaunamos dichlormetanu/heksanu (1/1), 0 5 g nešvaraus 9b, 10-dihidro-6,8,9b-trimetilindeno|1,2-b|-
 30 indolo išplaunama metanolio/etilacetato/heksano mišiniu (1/4/5). Neišvalyta medžiaga ištirpinama 100 ml sauso tetrahidrofurano. Į tirpalą atmosferoje -65°C - -55°C

temperatūroje pridedama 50 ml 1,6 M metillicio. Gautas mišinys -78°C temperatūroje laikomas 1 val., o po to išpilamas į šaltą vandeninį amonio chlorido tirpalą. Mišinys ekstrahuojamas eteriu, o sujungtos organinės fazės nugarinamos, gaunant 5 g žalios spalvos riebalinio skysčio. Produktas išvalomas chromatografiškai per 60 Å silicio dioksida, išplaunant 7,5% etilo acetatu izooktane, gaunant 1 g junginio.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, s), 1,48 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,00-3,35 (2H, AB-sistema, J 15 Hz), 3,9 (1H, bs), 6,60 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,08-7,28 (4H, m).

15

16 pavyzdys

cis-5,5a,6,10b-Tetrahydro-metilindeno[2,1-b]indolas 0,6 g (0,00289 mol) 5,5a,6,10b-tetrahidroindeno[2,1-b]indolo, 0,9 g (0,00723 mol) K_2CO_3 ir 1,03 g (0,00723 mol) metiljodido mišinys 10 ml acetonitrilo maišomas per naktį kambario temperatūroje. Gautas mišinys filtruojamas ir nugarinamas. Liekana ištirpinama eteriye ir po to du kartus praplaunama vandeniu. Po to išdžiovinama, gaunant 0,25 g (39%) junginio.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 2,78 (3H, s), 3,2 (2H, d), 4,3 (1H, m), 4,66 (1H, d), 6,68 (1H, t), 7,06 (1H, t), 7,13-7,18 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,3-7,37 (2H, m).

30

17 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahydro-8-metoksi-6-metilindeno[1,2-b]indolas

35

Į 5,0 g (0,020 mol) 5,10-dihidro-8-metoksi-6-metilindeno[1,2-b]indolo tirpalą 50 ml tetrahidrofurano pride-

dama 8,1 g (0,080 mol) morfolinoborano ir sulašinama 6,3 ml konc. druskos rūgšties. Iš pradžių vyksta egzoterminė reakcija ir mišinys 72 valandas maišomas kambario temperatūroje. Po to į mišinį papildomai pridedama 6,3 ml konc. druskos rūgšties ir mišinys maišomas per naktį. Po to pridedama 25 ml vandens ir mišinys nugarinamas. Liekana suspenduojama 200 ml vandens ir 5 konc. druskos rūgšties, ir mišinys virinamas vandens vonioje, kol didesnė kietos medžiagos dalis ištirpsta. Po to karštas tirpalas nufiltruojamas, o filtratas atšaldomas ir pašarminamas 10 M natrio hidroksido tirpalu, filtruojamas ir praplaunamas vandeniu. Gaunama 1,93 g (38,4%) junginio.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 2,08 (3H, s), 3,15-3,25 (1H, dd), 3,42-3,55 (1H, dd), 3,7 (3H, s), 4,1-4,22 (1H, t), 5,22-5,28 (1H, d), 6,42-6,46 (1H, d), 6,6-6,65 (1H, d), 7,14-7,7,25 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m).

20 18 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-8-metoksi-7,9-dimetilindeno-
|1,2-b|indolas

Į 0,8 g (0,3 mmol) 5,10-dihidro-8-metoksi-7,9-dimetilindeno|1,2-b|indolo ir 1,21 g morfolino borano tirpalą 4 ml dioksano sulašinama 1 ml konc. druskos rūgšties. Mišinys 30 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu, po to atšaldomas ir pridedama 3 ml 6M druskos rūgšties. Po to gautas mišinys 15 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas atšaldomas, pašarminamas vand. natrio hidroksidu ir 3 kartus ekstrahuojamas eteriu, džiovinamas (MgSO₄) ir nugarinamas, gaunant produktą, kuris kristalizuojamas, ištirpinant etilacetate ir pridedant lengvo petrolio eterio -20°C. Po to nufiltruojama, gaunant 0,73 (92%) junginio.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 2,08 (3H, s), 3,15-3,25 (1H, dd), 3,42-3,55 (1H, d), 6,42-6,46 (1H, d), 6,6-6,45 (1H, d), 7,14-7,25 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m).

5 **19 pavyzdys**

cis-4b-5,9b,10-Tetrahidro-6-izopropilindeno|1,2-b|indolas

10 Į 4,95 (0,020 mol) 5,10-dihidro-6-izopropilindeno|1,2-b|indolo ir 8,08 g (0,080 mol) morfolino borano 25 ml dioksano tirpalą sulašinama 7 ml konc. druskos rūgšties. Mišinys 30 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu, atšaldomas iki kambario temperatūros ir pri-
15 dedama 20 ml 6M druskos rūgšties. Mišinys 15 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Po to atšaldomas, pašarminamas vandeniniu natrio hidroksido tirpalu ir tris kartus ekstrahuojamas eteriu. Tirpalas džiovinamas MgSO_4 ir nugarinamas, gaunant nešvarų produktą, kuris
20 išvalomas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant metileno chlorido/lengvu petrolio eteriu (20/80). Gaunama 3,53 (71%) junginio.

25 ^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d), 1,29 (3H, d), 2,84 (1H, dq), 3,26 (1H, dd), 3,56 (1H, dd), 4,24 (1H, td), 5,31 (1H, d), 6,79 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,05-7,09 (1H, m), 7,28-7,21 (3H, m), 7,36-7,40 (1H, m).

20 pavyzdys

30

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b-metilindeno|1,2-b|indolas

Į išdžiovintą liepsna kolbą inertinėje atmosferoje pri-
dedama 1,04 g (5,02 mmol) 4b, 5, 9b, 10-tetrahidro-
35 indeno |1,2-b|indolo ir 30 ml ką tik nudistiliuoto tetrahidrofurano. Tirpalas atšaldomas iki -78°C ir į jį sulašinama 3,45 ml (1,1 ekv., 1,6 M tirpalo heksane) n-

butylličio tirpalo. Gelsvas tirpalas paliekamas sušilti iki kambario temperatūros, o po to per jį praleidžiamos sauso anglies dioksido dujos, kol tirpalas tampa bespalviu. Tirpiklis ir anglies dioksido perteklius atsargiai pašalinami pažemintame slėgyje vakuuminiu siurbliu ir pakartotinai įvedama sauso azoto atmosfera. Bespalvė kieta medžiaga vėl ištirpinama 30 ml sauso tetrahidrofurano, atšaldoma iki -78°C ir pridedama papildomai 1,1 ekvivalento n-butylličio. Reakcijos mišinys -78°C temperatūroje maišomas 1,5 valandos, o po to reakcija sustabdoma 0,35 ml (1,2 ekv.) jodometano. Po to mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros, tirpikliai pašalinami ir pridedama 20 ml 2M HCl tirpalo. Pasibaigus dujų išsiskyrimui (apytiksliai po 20 minučių), tirpalas neutralizuojamas kietu natrio karbonatu. Organinė medžiaga ekstrahuojama etilacetatu, o ekstraktas praplaunamas sūrymu ir išdžiovinamas Na_2SO_4 . Po to pašalinamas tirpiklis, o produktas išvalomas efektyvumo chromatografijos būdu ($R_f=0,4$ (10%-EtOAc/ $60-80^{\circ}\text{C}$ petrolio eteris), išplaunant 5% etilacetatu/ $60-80^{\circ}\text{C}$ petrolio eteriu) susidaręs bespalvis riebalinis skystis sukietėja -20°C temperatūroje. Gaunamas rožinės spalvos kietas produktas. Išeiga: 0,76 g, 69%, lyd. temp. 52°C .

^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,3-7,1 (5H, m), 6,96 (1H, dd), 6,70 (1H, ddd), 6,53 (1H, d, $J=7,7\text{Hz}$), 4,2 (1H, pl), 3,37 (1H, dm), $J=8,2\text{ Hz}$), 3,48 (1H, dd= $7,7\text{Hz}$), 3,14 (1H, dd, $J=16.3, 20\text{ OHz}$), 1,61 (3H, s).

21 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b-metil-8-izopropilindeno
[1,2-b]indolas

Į liepsna išdžioviną kolbą inertinėje atmosferoje įkraunama 1,49 g (5,98 mmol) 4b,5,9b,10-tetrahidro-8-

izopropilindeno-[1,2-b]indolo ir 20 sauso tetrahidro-
 furano. Tirpalas atšaldomas iki -78°C ir į jį sula-
 šinama 4,0 ml 1,6M n-butilličio tirpalo heksane. Reak-
 cijos mišinys pašildomas iki kambario temperatūros ir
 5 per jį praleidžiamas sausos CO_2 dujos, kol išnyksta
 anijono spalva. Tirpiklis ir CO_2 perteklius atsargiai
 pašalinami siurbliu, o susidaręs kietas produktas dar
 kartą ištrinamas 20 ml sauso THF ir atšaldomas iki
 -78°C . Po to pridedamas dar vienas n-butilličio ekvi-
 10 valentas ir reakcijos mišinys 30 minučių maišomas -20°C
 temperatūroje. Po to -78°C temperatūroje pridedama
 0,4 ml (lekv.) jodometano, reakcijos mišinys pašildomas
 iki kambario temperatūros ir 3 valandas maišomas. Tir-
 pikliai pašalinami vandens siurbliu ir pridedama 20 ml
 15 2N HCl tirpalo. Po 20 minučių tirpalas pašarminamas
 kietu natrio karbonatu ir erkstrahuojamas etilacetatu.
 Organinis ekstraktas praplaunamas sūrymu, džiovinamas
 (Na_2SO_4) ir koncentruojamas vakuume. Produktas išvalomas
 didelio efektyvumo chromatografijos būdu, gaunant
 20 nepatvarų gelsvos spalvos riebalinį skystį. Išeiga:
 1,01 g, 64%.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,30-7,15 (4H, m), 7,00 (1H, s), 6,85
 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 6,49 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 4,0 (1H, pl), 3,73
 25 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 3,49 (1H, dd), $J=16.1, 8.2\text{Hz}$), 3,16
 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 2,79 (1H, septetas, $J=6.8\text{Hz}$), 1,61
 (3H, s), 1,19 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

22 pavyzdys

30

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-2-oksi-1,3-dimetilindeno
 [1,2-b]indolas

Bevandenėje aplinkoje 76 ,g (0,29 mmol) 4b,5,9b,10-
 35 tetrahidro-2-1,3-dimetilindeno[1,2-b]indolo ištirpinama
 1 ml sauso dichlormetano (DCHM), į kuri pridėtas ne-
 didelis etanolio kiekis. Tirpalas atšaldomas iki -78°C

ir į ją pridedama 0,2 ml 1 M boro tribromo tirpalo DCHM. Reakcijos mišinys lėtai pašildomas iki kambario temperatūros, reakcijai vykstant 0°C temperatūroje. 30 minučių reakcija vykdoma 10°C temperatūroje, o po to
 5 atsargiai pridedama 1 ml vandens ir reakcijos mišinys 15 min. maišomas. Didesnė kietos medžiagos dalis ekstrahuojama DCHM ir sočiu natrio bikarbonato tirpalu, o DCHM sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄ ir filtruojamas per ką tik pagaminto silicio dioksido sluoksnį, gaunant be-
 10 spalvę kietą medžiagą. Išeiga: 73 mg (100%), lyd. temp. 178-189°C (suskyl.).

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,16 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,99 (1H, ddm), 6,94 (1H, s), 6,73 (1H, ddm), J=7,3 1,1Hz), 6,60
 15 (1H, d, J=7,7Hz), 5,20 (1H, J=8,4Hz), 4,4 (2H, pl), 4,15 (1H, ddm), 3,38 (1H, dd, J=16,1,8,3Hz), 3,09 (1H, dd, J=16,2Hz), 2,21 (3H, s), 2,12 (3H, s).

23 pavyzdys

20

cis-5-acetil-4b,5,9b,10-tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]indolas

140 mg (0,53 mmol) 4b,5,9b,10-Tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]indolo 5 minutes maišoma 2 ml acto anhidrido. Po to į mišinį pripilama 5 ml vandens ir maišoma dar 30 minučių. Tirpalas neutralizuojamas kietu bikarbonatu ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinė medžiaga džiovinama MgSO₄, koncentruojama, o dichlor-
 25 metano perteklius azeotropiniame mišinyje su 60-80°C petrolio eteriu nudistiliuojamas rotaciniu garintuvu, gaunant bespalvę kietą medžiagą. Išeiga: 170 mg, 100%, lyd. temp. 201°C.

35 ¹H BMR (CDCl₃) δ: (E/Z izomerų mišinys), 8,10 (1/2H, d, J=7,9 Hz), 8/4-7,0 (4.1/2H, m), 6,24 ir 5,75 (1H, d, J=8,2 ir 7,7Hz), 4,23 ir 4,13 (1H, ddd, J=7,5 ir 8,3

Hz), 3,64 (3H, s), 3,4 (1H, m), 3,13 (1H, 2 x dd, J=15,5Hz), 2,59 ir 2,50 (3H, s), 2,53 ir 2,22 (3H, s), 2,16 ir 2,14 (3H, s).

5 **24 pavyzdys**

cis-5-acetil-4b,5,9b,10-tetrahidro-2-oksil,3-dimetil-indeno[1,2-b]indolas

10 109 mg (0,35 mmol) 5-metil-4b,5,9b,10-tetrahidro-2-metoksi-3,3-dimetilindeno[1,2-b]indolo tirpalo 1 ml dichlormetano bevandenėse sąlygose atšaldoma iki -78°C ir pridedama 0,7 ml 1M boro tribromido tirpalo dichlormetane. Reakcijos mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros, 90 minučių maišomas, o po to atsargiai pridedama 5 ml vandens. Mišinys papildomai maišomas 10 minučių, praskiedžiamas ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Sujungti dichlormetano ekstraktai džiovinami Na₂SO₄ filtruojami per ką tik paruošto silicio dioksido sluoksnį. 30% EtOAc/60-80° petrolio eterio mišiniu. Tirpiklis pašalinamas, gaunant bespalvę kietą medžiagą. Išeiga: 96 mg, 94%, lyd. temp. 205°C (susk.).

25 ¹H BMR (CDCl₃) δ: [E/Z izomerų mišinys] 8,06 (1/2H, d, J=7,1Hz), 8,05-7,00 (4 1/2H, m), 4,23 ir 5,75 (1H, d, J=8,1 ir 7,5 Hz), 4,6-(1H, pl), 4,22-4,08 (1H, 2x ddd), 3,45-3,26 (1H, m), 3,25-3,05 (1H, 2 x dd), 2,63 ir 2,52 (3H, s), 2,20 ir 2,17 (3H, s), 2,13 ir 2,11 (3H, s).

30 **25 pavyzdys**

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno[1,2-b]indolas

35 1,68 g (5,5 mmol) 5,10-Dihidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno[1,2-b]indolo ištirpinama 10 ml trifluoracto rūgšties ir intensyviai maišoma. Į tirpalą

pridedama 1 ml (1,1 ekv.) trietilsilano ir maišymas tęsiamas 4 valandas. Reakcijos mišinys išpilamas į vandenį, 15 minučių maišomas ir neutralizuojamas 2M NaOH. Visi organiniai produktai ekstrahuojami etilacetatu, 5 praplaunami vandeniu ir džiovinami Na_2SO_4 . Tirpikliai pašalinami, o kieta medžiaga perkristalizuojama iš 60-80°C petrolio eterio, gaunant baltos spalvos adatų pavidalo kristalų kieta medžiaga. Išeiga: 1,18 g, 70%, lyd. temp. 106°C.

10

^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,05 (1H, s), 6,97 (1H, s), 6,88 (1H, dd, $J=8,6$ Hz), 6,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 5,19 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 4,18 (1H, ddd), 3,8 (1H, pl.), 3,64 (3H, s), 3,36 (1H, dd, $J=16,5$, 8,3Hz), 3,08 (1H, d(pl) $J=16,5\text{Hz}$), 2,81 (1H septetas, $J=7,0\text{Hz}$), 2,25 (3H, s), 15 2,15 (3H, s), 1,20 (6H, d, $J=7,0$ Hz).

26 pavyzdys

20 cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-2-oksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno[1,2-b]indolas

97 mg (0,32 mmol) 4b,5,9b,10-tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izopropilindeno[1,2-b]indolo tirpalas 1 ml 25 dichlormetano (DCHM), į kurią pridėtas nedidelis kiekis etanolio dujų, atšaldomas iki -78°C. Į tirpalą pridedama 0,4 ml boro tribromido (1M tirpalo DCHM) ir reakcijos mišinys pašildomas iki kambario temperatūros. Po to atsargiai pripilama 1 ml vandens ir reakcijos mišinys padalijamas DCHM ir natrio bikarbonato tirpalu. 30 Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir filtruojamas per ką tik paruošto dioksido sluoksnį, išplaunant DCHM. Tirpiklis pašalinamas, gaunant baltą kieta medžiaga. Išeiga: 88 mg, 94%, lyd. temp. 165°C (suskyl.).

35

^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,04 (1H, s), 6,95 (1H, s), 6,87 (1H, dd), 6,56 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 5,20 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 4,16

(1H, ddm), 4,6-4,0 (2h, pl), 3,36 (1H, dd), 3,06 (1H, dd), 2,81 (1H, septetas, J=7,0 Hz), 2,20 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,19 (6H, d, J=7,9 Hz).

5 **27 pavyzdys**

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-2,8-dimetoksi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]indolas

10 1,04 g (3,55 mmol) 5,10-Dihidro-2,8-dimetoksi-1,3-dimetilindeno[1,2-b]indolo ištirpinama 5 ml trifluoracto rūgšties ir energingai maišant pridedama 0,6 ml trietilsilano. Maišoma 4 valandas ir PCS (plono sluoksnio chromatografija) būdu nustatoma, kad yra priemaišų.

15 Tirpalas išpilamas į vandenį, maišomas, o tirpalo pH kietu natrio bikarbonatu sureguliuojamas iki 7,0. Organinis produktas ekstrahuojamas DCHM, praplautu natrio bikarbonato tirpalu, ir filtruojamas per atskiriantį fazes filtravimo popierių. Produktas ir pradinė medžiaga atskiriami chromatografiškai per kolonėlę, išplaunant 20% EtOAc/60-80°C petrolio eterio mišinį, gaudant 0,06 g (6%) pradinio indolo ir bespalvę kietą medžiagą. Išeiga: 0,57 g (58%), lyd. temp. 149-150°C (iš EtOAc/petrolio eterio).

20

25 ¹H BMR (CDCl₃) δ: 6,99 (1H, s), 6,79 (1H, m), 6,57 (2H, m), 5,18 (1H, d, J=8,5Hz), 4,18 (1H, dd(pl)), 3,74 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J=8,4Hz), 3,06 (1H, d(d)), 2,25 (3H, s), 2,15 (3H, s).

30

28 pavyzdys

cis-5-Acetil-4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b,9b-dimetilindeno[1,2-b]indolas

35

0,2 g (0,85 mmol) 4b,5,9b,10-tetrahidro-4b,9b-dimetilindeno[1,2-b]indolo ištirpinama 1 ml acto anhidrido ir

tirpalas 16 valandų maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas į sotų bikarbonato tirpalą ir papildomai maišomas 0,5 valandos. Po to mišinys ekstrahuojamas eteriu (3 x 15 ml), o sujungti organiniai ekstraktai praplaunami sūrymu, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinami, gaunant riebalinį skystį. Skystis išvalomas didelio efektyvumo chromatografijos metodu per silikagelį, išplaunant 5-7% etilacetato/60-80°C petrolio eterio mišiniu, gaunant bespalvę kietą medžiagą. Išeiga: 0,15 g (64%), lyd. temp. 81°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,82 (1H, s), 6,99-7,29 (7H, m), 3,26 (1H, d, J=15,9Hz), 2,97 (1H, d, J=15,9Hz), 2,42 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,25 (3H, s).

29 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b,8,9b-trimetilindeno[1,2-b]indolas

Į liepsna išdžiovintą kolbą su 5,05 g (0,022 mol) 9b,10-dihidro-8,9b-dimetilindeno[1,2-b]indolo tirpalą 100 ml sauso tetrahidrofurano -78°C azoto atmosferoje sulašinama 23,2 ml (0,032 mol) 1,4M metillichio tirpalo eteriye. Mišinys 2 valandas maišomas -78°C temperatūroje, o po to 15°C temperatūroje 1 valandą. Po to į mišinį pridedama 3 ml sotaus amonio chlorido ir mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros. Reakcijos mišinys padalijamas eteriu ir sočiu amonio chlorido tirpalu, ir sluoksniai atskiriami. Vandeninė fazė ekstrahuojama 2 kartus etilo eteriu (x 25 ml), o sujungti organiniai ekstraktai praplaunami sūrymu, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinami, gaunant baltos spalvos kietą junginį. Junginys išvalomas didelio efektyvumo chromatografijos metodu per silikagelį, išplaunant 3-10% etilo acetato/60-80°C petrolio mišiniu, gaunant bespalvę

kieta medžiaga. Išeiga: 2,73 g (51%), lyd. temp. 208-212°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,1-7,3 (4H, m), 6,94 (1H, m), 6,77 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,46 (1H, d, J=7,8Hz), 3,35 (1H, d, J=15,9Hz), 3,06 (1H, d, J=15,9Hz), 2,22 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,34 (3H, s).

30 pavyzdys

10

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b,9b,10-dimetil-8-izopropil-indeno[1,2-b]indolas

15

Į išdžiovintą liepsna kolbą su 14,5 ml (12,4 mmol) 1,4M metillichio tirpalo eteryje 20 ml sauso tetrahidrofurano -78°C temperatūroje azoto atmosferoje per 1 valandą sulašinamas 1,62 g, (6,20 mmol) 9b,10-dihidro-9b-metil-8-izopropilindeno[1,2-b]indolo tirpalas 30 ml sauso tetrahidrofurano. Po to mišinys 0,5 valandos maišomas -78°C temperatūroje, į jį pridedama 2 ml sotaus amonio chlorido tirpalo ir jis paliekamas sušilti iki kambario temperatūros. Po to reakcijos mišinys padalijamas 50 ml etilo eteriu ir 25 ml sotaus amonio chlorido tirpalu ir sluoksniai atskiriami. Vandeninė fazė ekstrahuojama 2 kartus etilo eteriu (x 10 ml), sujungti organiniai ekstraktai praplaunami sūrymu, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinami. Gauta nešvari medžiaga išvaloma didelio efektyvumo chromatografijos metodu per silikagelį, išplaukiant 3-10% etilacetato/60-80°C petrolio mišiniu, gaudant gelsvos spalvos dervą. Išeiga: 0,77 g, 45%.

30

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,1-7,3 (4H, m), 6,98 (1H6 d, J=1,8Hz), 6,82 (1H, dd, J=1,8Hz ir 7,9Hz), 6,47 (1H, d, J=7,9Hz), 3,36 (1H, d, J=15,9Hz), 3,06 (1H, d, J=15,9Hz), 2,78 (1H, sept., J=6,8Hz), 1,45 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,18 (6H, dd, J=1,3Hz ir 6,9Hz).

35

31 pavyzdys

cis-5-Acetil-4b,5,9b,10-tetrahidro-4b,8,9b-trimetilindeno-|1,2-b|indolas

5

0,25 g (1,00 mmol) 4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b,8-9b-trimetilindeno|1,2-b|indolo ištirpinama 1 ml acto anhidrido ir 16 valandų maišoma kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas į 25 ml sotaus natrio bikarbonato tirpalo ir 0,5 valandos maišomas. Mišinys 3 kartus ekstrahuojamas (x 10 ml) etilo eterio, o sujungti organiniai ekstraktai praplaunami sūrymu, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinami. Nešvari medžiaga išvaloma didelio efektyvumo chromatografijos metodu per silikagelį, išplaunant 4% etilacetato/60-80°C petrolio mišiniu. Gaunama gelsva derva. Išeiga: 0,15 g (53%).

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7.84 (1H, s), 6,90-7,23 (6H, m), 3,26 (1H, d, J=15,9Hz), 2,96 (1H, d, J=15,9 Hz), 2,40 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,32 (3H, s).

20

32 pavyzdys

cis-5-Acetil-4b,5,9b,10-tetrahidro-4b,9b-dimetil-8-izopropilindeno|1,2-b|indolas

25

0,24 g (0,87 mmol) 4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b,9b-dimetil-8-izopropilindeno|1,2-b|indolo ištirpinama 1 ml acto rūgšties ir 16 valandų maišoma kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas į 25 ml sotaus natrio bikarbonato tirpalo ir 0,5 valandos maišoma. Mišinys 3 kartus ekstrahuojamas (x 25 ml) eterio. Sujungti organiniai ekstraktai praplaunami sūrymu, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinami. Nešvari medžiaga išvaloma didelio efektyvumo chromatografijos metodu per silikagelį, išplaunant 4% etilacetatu/60-80° petrolio mišiniu. Gaunama gelsva derva. Išeiga: 0,25 g (89%).

35

^1H BMR (CDCl_3) δ : 7.84 (1H, s), 6.90–7.24 (6H, m), 3.27 (1H, d, $J=15,9\text{Hz}$), 2.97 (1H, d, $J=15,9\text{Hz}$), 2.88 (1H, sept., $J=6,8\text{Hz}$), 2.40 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.23 (6H, dd), $J=0,73\text{ Hz}$ ir $6,8\text{ Hz}$).

5

33 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-5-etil-indeno[1,2-b]indolas

- 10 60,0 g (0,29M) 5,10-Dihidroindeno energingai maišoma 1000 ml ledinės acto rūgšties ir porcijomis per 40 minučių pridedama 79 g (1,25 M) natrio cianoborohidrido. Reakcijos mišinys 3 valandas maišomas ir išpilamas į 2000 ml ledo/vandens mišinio. Susidariusi želatinos
- 15 pavidalo kieta medžiaga atskiriama ir maišoma su 75 ml etilacetato ir 100 ml vandens mišinio. Rasta, kad likusi bespalvė kieta medžiaga (19,0 g) – tai nesureagavusi pradinė medžiaga. Pradinis filtratas ekstrahuojamas 2 kartus 75 ml etilacetato, o sujungtos organinės fazės džiovinamos ir nugarinamos. Po to liekana dalimis ištirpinama 60–80°C 20 ml petrolio eterio ir 40 ml etilacetato mišinyje. Likusi kieta medžiaga pašalinama
- 20 it joje rasta 2,5 g pradinės medžiagos priemaišų. Filtratas ekstrahuojamas 2M druskos rūgštimi (8 x 25 ml), o sujungti rūgštiniai ekstraktai praplaunami 2 kartus etilacetatu (x 15 ml), o po to pašarminama 0,89 amoniaku. Išsiskyręs skystis ekstrahuojamas etilacetatu (6 x 25 ml), o sujungti organiniai sluoksniai džiovinami ir nugarinami, gaunant bespalvį riebalinį skystį.
- 25 Išeiga: 34 g, 75%.
- 30

- ^1H BMR (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3.05 (1H, dd, $H=16,5$ ir $5,0\text{Hz}$), 3.38 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 3.40 (1H, dd, $J=16,5$ ir $9,0\text{Hz}$), 4.12 (1H ddd, $J=9,0, 5,0$ ir $5,0\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 6.57 (1H, dt, $J=7,5$ ir $1,0\text{ Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7.14–7.20 (3H, m), 7.34–7.40 (1H, m).
- 35

34 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-2-(N,N-Dietilamino)-
indeno[1,2-b]indolas

5
180 mg (0,65 mM) 5,10-Dihidro-2-(N,N-dietilamino)-in-
deno-[1,2-b]indolo ištirpinama 3 ml trifluoracto rūgš-
ties, turinčios 0,5 ml trietilsilano ir tirpalas 3 va-
landas maišomas kambario temperatūroje. Po to jis vei-
kiamas 15 ml vandens ir 5 ml 0,89 amoniako ir pa-
pildomai maišomas 0,5 valandos. Mišinys 3 kartus ekst-
rahuojamas dichlormetanu (x 5 ml), o sujungti ekst-
raktai filtruojami per fazes atskiriantį filtravimo po-
pierių ir nugarinami, gaunant 280 mg gelsvo riebalinio
15 skysčio. Riebalinis skystis išvalomas chromatografiškai
(silikagelis, 7,5% EtOAc 60-80° petrolio eteris), gau-
nant bespalvį adatų pavidalo kristalų junginį. Išeiga:
65 mg, (35%), lyd. temp. 116-118°C. Šis produktas per-
kristalizuojamas iš etilo eterio - 60-80°C petrolio
20 eterio, gaunant bespalvius ilgus adatų pavidalo kris-
talus. lyd. temp. 118°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,08 (6H, t, J=7,0Hz), 3,10 (1H, dd,
J=16,0 ir 2,0Hz), 3,25 (4H, q, J=7,0Hz), 3,42 (1H, dd,
25 J= 16,0 ir 8,5 Hz), 3,55 (1H, pl. s), 4,10 (1H, ddd,
J=8,5, 8,5 ir 2,0Hz), 5,13 (1H, d,) J=8,5 Hz), 6,46
(1H, d, J=2,0Hz), 6,50-6,60 (2H, m), 6,70 (1H, ddd,
J=7,0, 7,0 ir 1,0 Hz), 6,95 (1H, ddd, J=7,0, 7,0 ir
1,0Hz), 7,06-7,13 (2H, m).

30

35 pavyzdys

cis-(E)- ir (Z)-4b,5,9,10-Tetrahidro-5-acetil-8-(N,N-
dietilamino)-indeno[1,2-b]indolas

35

1,0 g (E)- ir (Z)-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-acetil-8-ami-
noindeno[1,2-b]indolo, 1g natrio karbonato ir 2,0 ml

etilo jodido maišant virinama su grižtamu šaldytuvu 80 ml tetrahidrofurano ir 15 ml vandens mišinyje 24 valandas. Po to papildomai pridedama 0,5 ml etilo jodido ir virinama dar 3 valandas. Tirpikliai nugarinami, o i
 5 liekaną pridedama dichlormetano. Kietos medžiagos nufiltruojamos ir po to praplaunamos etilo eteriu. Filtratas ir praplovimo skysčiai sujungiami ir nugarinami iki apytiksliai 15 ml tūrio. Tirpalas šaldomas, išsiskiriant gelsviems prizmių pavidalo kristalams.
 10 Išeiga: 0,75 g (62%), lyd. temp. 176-178°C.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,1 (6H, t, $J=7,0$ Hz), 1,13 (6H, t, $J=7,0$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,21 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3,29 (10Hz, m), 4,06 (1H, dd, $J=J=8\text{Hz}$),
 15 4,16 (1H, dd, $J=J=7,5\text{Hz}$), 5,56 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 5,72 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 6,27 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,47 (2H, ddd, $J=7,5$, $J=2\text{Hz}$), 6,63 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,15-7,23 (6H, m), 7,41 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,89 (1H, d, $J=9\text{Hz}$).

20

36 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-etil-8-(N,N-dietilamino)-indeno[1,2-b]indolas

25

0,32 g (1mM) cis (E)- ir (Z)-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-acetil-8-(N,N-dietilamino)-indeno[1,2-b]indolo 60 ml sauso tetrahidrofurano per 30 minučių apdirbama porcijomis 0,38 g (10 mM) ličio aliuminio hidrido. Po to
 30 reakcijos mišinys 3 valandas virinamas su grižtamu šaldytuvu, o po to reagento perteklius suardomas 30% natrio amonio tartratu. Organinis tirpiklis dekantuojamas, o liekana 3 kartus ekstrahuojama tetrahidrofuranu (x 10 ml). Tirpiklis ir ekstraktai sujungiami,
 35 džiovinami ir nugarinami, gaunant riebalinį skystį, kuris absorbuojamas lg silicio dioksido ir užnešamas ant kolonėlės su 5 g silicio dioksido. Išplaunama 10%-

niu etilacetatu 60-80°C petrolio eteriye. Kolonėlė nusidažo tamsiai mėlyna spalva, o junginys išskiriamas bespalvio riebalinio skysčio pavidalo. Išeiga: 0,2 g (65%). Junginys nepatvarus ore, pamėlynuoja, o po to pasidaro tamsiai raudonas.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,09 (6H, t, J=7,0 Hz), 1,27 (3H, t, J=7,0 Hz), 3,1-3,3 (5H, m), 3,3-3,5 (3H, m), 4,18 (1H, pl. s), 5,07 (1H, pl. s), 6,40 (1H, d, J=7,0Hz), 6,57 (1H, d, J=7,0Hz), 6,74 (1H, s), 7,22 (3H, s), 7,43 (1H, m).

37 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-8-tret-butylindeno|1,2-b|indolas

0,57 g (2,2 mM) 5,1-dihidro-8-tret-butylindeno|1,2-b|indolo tirpalo 5 ml trifluoracto rūgšties energingai maišoma ir į ją viena porcija pridedama 0,7 ml (2 ekv.) trietilsilano. Reakcijos mišinys maišomas per naktį, išpilamas į 10 ml vandens ir neutralizuojamas natrio hidridu. Produktas 2 kartus ekstrahuojamas etilo eteriu (x 5 ml), o sujungti ekstraktai praplaunami vandeniu, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinami, gaunant rožinės spalvos kietą medžiagą. Medžiaga praplaunama karštu petrolio eteriu (60-80°C), o po to kristalizuojama iš petrolio eterio, gaunant bespalvę kietą medžiagą. Išeiga: 0,47 g (81%), lyd. temp. 103-105°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,4-6,9 (6H, m), 6,58 (1H, d, J=8Hz), 5,25 (1H, d, J=8,5Hz), 4,15 (2H, pl. m), 3,5 (1H, dd, J=16,0 ir 9Hz), 3,2 (1H, d, J=16Hz), 1,2 (9Hz, s).

38 pavyzdys

35

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-metil-8-tret-butylindeno|1,2-b|-indolas

I liepsna išdžiovintą kolbą sudedama 309 mg (1,17 mM) 4b,5,9b,10-tetrahidro-8-tret-butylindeno|1,2-b|indolo ir 2,3 ml tetrahidrofurano. Tirpalas atšaldomas iki -78°C ir į jį sulašinama 0,75 ml 1,6M n-butilličio
 5 tirpalo heksane (1,1 ekv.). Reakcijos mišinys 1 valandą virinamas -78°C temperatūroje ir pridedama 0,1 ml (1,3 ekv.) jodometano. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir pridedama sotaus amonio chlorido. Organinis produktas ekstrahuojamas
 10 etilo eteriu, organinė fazė praplaunama sūrymu ir džiovinama (MgSO₄). Tirpiklis nugarinamas, gaunant šviesiai rudą riebalinį skystį, kuris sukietėja. Gaunama smėlio spalvos kieta medžiaga, išeiga: 311 mg (96%), lyd. temp. 74°C.

15

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,5-7,0 (6H, m), 6,32 (1H, d, J=8,3Hz), 4,91 (1H, d, J=8,8Hz), 4,16 (1H, ddd, J=9,0, 8,8 ir 5,3Hz), 3,44 (1H, dd, J=16,3 ir 9,1 Hz), 3,10 (1H, dd, J=16,3 ir 5,3Hz), 2,95 (3H, s), 1,29 (9H, s).

20

39 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-4b-metil-8-tret-butylindeno
 |1,2-b|indolas

25

I išdžiovintą liepsna ir prapūstą azotu kolbą pridedama 240 mg (0,91 mM) 4b,5,9b,10 tetrahidro-8-tret-butylindeno|1,2-b|indolo ir 3 ml ką tik nudistiliuoto tetrahidrofurano. Tirpalas atšaldomas iki -78°C ir į jį
 30 sulašinama 0,6 ml 1,6 M n-butilličio tirpalo heksane (1,1 ekv.). Gelsvas tirpalas paliekamas sušilti iki kambario temperatūros, o po to tirpalą praleidžiame sauso anglies dioksido dujos, kol jis tampa bespalvis. Tirpiklis atsargiai pašalinamas pažemintme slėgyje ir
 35 įvedama azoto atmosfera. Bepalvė liekana dar kartą ištirpinama 3 ml sauso tetrahidrofurano, tirpalas atšaldomas iki -78°C ir pridedama 1,1 ekv. n-butilličio.

Reakcijos mišinys 2 valandas virinamas -78°C , o po to veikiamas 0,06 ml (1,1 ekv.) jodometano. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, o po to pašalinami tirpikliai ir pridedama 20 ml 2M HCl
 5 tirpalo. Pasibaigus dujų išsiskyrimui (apytiksliai po 20 minučių), tirpalas neutralizuojamas kietu natrio karbonatu. Organinė medžiaga 3 kartus ekstrahuojama dichlormetanu ($\times 5$ ml), o sujungti ekstraktai praplaujami sūrymu ir džiovinami Na_2SO_4 . Tirpiklis pašalinamas,
 10 o likusi kieta medžiaga išvaloma efektyvumo chromatografijos būdu [$R_f=0,4$ (10% EtOAc/ $60-80^{\circ}\text{C}$ petrolio eteris)], ir plaunant 10%-niu etilo acetatu/ $60-80^{\circ}\text{C}$ petrolio eterio mišiniu. Gaunamas gelsvas riebalinis skystis, kuris sukietėja -20°C temperatūroje, susidarant pastos pavidalo medžiagai. Išeiga: 0,86 mg (34°),
 15 lyd. temp. $82-84^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,-7,0 (6H, m), 6,49 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$),
 4,15(1H, pl. m), 3,71 (1H, pl. m), 3,51 (2H, dd, $J=16,0$
 20 ir $9,0\text{Hz}$), 3,17 (1H, dd, $J=16,0$ ir 5Hz), 1,61 (3H, s),
 1,27 (9H, s).

40 pavyzdys

25 cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-8-fluoroindeno[1,2-b]indolas

0.8 g (3,6 mM) 5-10-dihidro-8-fluoro-indeno[1,2-b]indolo tirpalas 5 ml trifluoracto rūgšties energingai maišomas ir į jį viena porcija pridedama 0,86 ml
 30 (1,5 ekv.) trietilsilano. Reakcijos mišinys maišomas 4 valandas, o trifluoracto rūgšties perteklius pašalinamas vakuume. Į kieta liekaną pridedama 10 ml vandens ir suspensija neutralizuojama natrio hidroksidu. Produktas ekstrahuojamas etilo eteriu, praplautu vandeniu,
 35 džiovinamas ir nugarinamas, gaunant baltos spalvos kietą junginį. Junginys kristalizuojamas iš etilo acetato-petrolio eterio mišinio ($60-80^{\circ}\text{C}$), gaunant bespalvę

kieta medžiaga. Išeiga: 0,53 g (81%), lyd. temp. 92-94°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,34 (1H, m), 7,8-7,2 (3H, m), 6,87 (1H, m), 6,69 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=8,4 ir 4,4 Hz), 5,27 (1H, d, J=8,8Hz), 4,16 (1H, ddm, J=8,8 ir 8,3Hz), 4,1 (1H, pl. s), 3,51 (1H, dd, J=16,5 ir 8,3 Hz), 3,18 (1H, dd, J=16,5 ir 2,0 Hz).

41 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-3,7-dinitroindeno[1,2-b]indolas

1,0 g (4,8 mM) cis-4b,5,9b,10-tetrahidroindeno[1,2-b]indolo tirpalas 20 ml koncentruotos sieros rūgšties 45 minutes energingai maišomas, po to atšaldomas iki 0°C ir per 15 minučių apdirbamas nedidelėmis 0,7 g (6,9 mM) kalio nitrato porcijomis. Vyšninės spalvos tirpalas maišomas 15 minučių 0°C temperatūroje, o po to išpilamas į ledą. Susidaręs geltonos spalvos kietas produktas nufiltruojamas ir pradžioje praplaunamas vandeniu, o po to 30 ml karšto 25% etanolio-vandens tirpalu. Paskutinio praplovimo filtratas paliekamas atšalti. Susidaro tamsiai geltoni plokštelių pavidalo kristalai. Išeiga: 0,45 g (31,5%), lyd. temp. 174-176°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 3,30 (1H, dd, J=17,5 ir 1,0Hz), 3,65 (1H, dd, J=17,5 ir 8,5 Hz), 4,20 (1H, pl. s), 4,33 (1H, t, J=8,5Hz), 5,41 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,0 ir 1,0Hz), 7,28 (1H, d, J=2,0Hz), 7,38 (1H, d, J=8,5Hz), 7,50 (1H, dd, J=8,0 ir 2,0Hz), 8,17 (1H, dd, J=8,5 ir 2,0Hz), 8,40 (1H, d, J=2,0 Hz).

42 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-acetil-3,7-dinitroindeno
|1,2-b|indolas

- 5
0,4 g (1,35 mM) cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-3,7-dinitro-
indeno|1,2-b|indolo ir 1,5 ml acto anhidrido 1 valandą
virinama 90°C temperatūroje, atšaldoma ir išpilama į
7 ml ledinio vandens ir mišinys 30 minučių virinamas.
10 Susidaręs kietas produktas surenkamas filtruojant ir
ištirpinamas karštame etanolyje. Vykdomas karštas filt-
ravimas, iš šalto filtrato gaunant prizmių pavidalo
kristalus. Išeiga: 0,42 g (92%), lyd. temp. 264-266°C.

15 **43 pavyzdys**

cis-(E) ir (Z)-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-acetil-3,7-di-
aminoindeno|1,2-b|indolas.

- 20 0,4 g (1,2 mM) cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-acetil-3,7-
dinitroindeno|1,2-b|indolo maišoma 30 ml ledinės acto
rūgšties ir 5 ml vandens. Į šį mišinį per 5 minutes
pridedama 3 ml titano trichlorido tirpalo vandeninėje
24% druskos rūgšties. Po 2 valandų reakcijos mišinys
25 pasidaro bespalvis ir pridedama dar viena 0,5 ml titano
trichlorido reagento porcija. Nufiltruojama 0,13 g
nesureagavusios pradinės medžiagos ir filtratas išpi-
lamos į susmulkintą ledą. Susidariusio tirpalo pH pa-
keliamas iki 6, pridedant 15 ml 0,89 amoniako, ir pro-
30 duktas ekstrahuojamas 8 kartus etilacetatu (x 50 ml).
Ekstrahavimas vyko labai lėtai dėl emulsijų susidarymo
ir tęsėsi 3 dienas. Ekstraktai sujungiami ir nuga-
rinami, gaunant žalsvos spalvos kietą produktą, kuris
sutrinamas su etilo eteriu, bespalvius mikroprizmių
35 kristalus. Išeiga: 0,13 g (58%), lyd. temp. 254-256°C.

44 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-acetil-3,7-di(-N,N-dietil-amino)indeno-|1,2-b|indolas

5

0,13 g cis-4b,5,9b,10-Tetrahidro-5-acetil-3,7-diamino-indeno|1,2-b|indolo ištirpinama 18 ml tetrahidrofurano, turinčio 3,5 ml vandens, 0,3 g natrio karbonato, 0,8 ml etilo jodido ir 24 valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu. Po to į mišinį papildomai pridedama 0,8 ml etilo jodido ir virinama dar 4 valandas. Tirpikliai ir reagento perteklius pašalinami, o liekana ekstrahuojama 6 kartus etilo eteriu (x 10 ml). Sujungti ekstraktai nugarinami, gaunant 0,33 g rudos spalvos dervos, kuri išvaloma chromatografiškai per silicio dioksida (4 g), išplaunant 20% etilacetato 60-80°C petrolio, eteryje. Susidaro bespalviai prizmių pavidalo kristalai. Išeiga: 0,023 g (12,5%). lyd. temp. 137-138°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 4 x |1,12 (6H, t, J=7,0Hz)|, 2,50 ir 2,57 2 x |3H, s)|, 3,05 (1H, d, J=1,5Hz), 3,10 (1H, d, J=16,0Hz), 3,26 ir 3,30 4 x |(4H, q, J=7,0Hz)|, 3,98 (1H, dd, J=7,5 ir 7,5 Hz), 4,07 (1H, dd, J=7,5 ir 7,0Hz), 5,70 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,23 (1H, d, J=7,0Hz), 6,32-6,40 (2H, m), 6,59 (2H, ddd, J=8,0, 8,0, 1,5Hz), 6,96 (2H, d, J=1,0Hz), 6,95-7,10 (5H, m), 7,61 (1H, d, J=1,5 Hz).

45 pavyzdys

30

cis-5,5a,5,10b-Tetrahidro-9-metoksiindeno|2,1-b|indolas

0,56 g 5,6-Dihidro-9-metoksiindeno suspensijos 25 ml ledinės acto rūgšties 16°C apdirbama mažomis 1,9 g natrio cianoborohidrido porcijomis 6 valandas. Gautas tirpalas 1 valandą maišomas, o po to išpilamas į 100 ml ledinio vandens. Atskiriamas nedidelis kiekis dervos

pavidalo junginio, o filtratas veikiamas nedidelėmis porcijomis 2,5 g natrio karbonato, energingai maišant. Surenkama išsiskyrusi bespalvė kieta medžiaga ir kristalizuojama iš etanolio, gaunant adatu pavidalo kristalus. Išeiga: 0,31 (55%), lyd. temp. 129-130°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 3,06 (1H, dd, J=16,5 ir 1,5 Hz), 3,2-3,8 (1H, pl. s), 3,31 (1H, d, J=16,5 ir 6,0 Hz ir 6,0 Hz), 3,76 (3H, s), 4,71 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,80 (1H, ddd, J=8,0, 6,0 ir 2,0 Hz), 6,5 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J=8,5 ir 2,5 Hz), 6,99 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,15-7,24 (3H, m), 7,33-7,36 (1H, m).

46 pavyzdys

15

cis-5-5a,6,10b-Tetrahidro-9-izopropilindeno|2,1-b|indolas

ir cis-5,5a,6,10b-Tetrahidro-6-etil-9-izopropilindeno|2,1-b|indolas

I 2,3 g (9,3 mmol) 5,6-dihidro-9-izopropilindeno|2,1-b|indolo suspensiją 30 ml ledinės acto rūgšties per 30 minučių nedidelėmis porcijomis pridedama 2 g natrio cianoborohidrido. Mišinys 3 valandas maišomas, o gautas tirpalas išpilamas į 50 ml ledo/vandens mišinį ir 1 valandą maišomas. Skaidrus tirpalas atsargiai neutralizuojamas natrio hidroksidu, susidarant baltos spalšvos nuosėdoms. Tirpalas 3 kartus ekstrahuojamas etilo eteriu (x 10 ml), o sujungti ekstraktai gausiai praplaunami vandeniu, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinami. Liekana analizuojama plono sluoksnio chromatografijos metodu, kuris parodė, kad susidarė du produktai. Tie produktai atskiriami chromatografiškai, išplaunant 10% etilacetato/petrolio eterio (60-80°C) mišiniu, gaunant 0,07 g (3%) pirmo cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-6-etil-9-izopropilindeno|2,1-b|indolo, o, po to 0,93 g (40%) junginio

pagal pavadinimą, abu - bespalviai riebaliniai skysčiai). Toliau pastarasis produktas valomas distiliuojant.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 7,4-7,1 (5H, m), 6,87 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 6,50 (1H, d, J=8,1Hz), 4,81 (1H, ddd, J=8,1, 6,2 ir 2,0 Hz), 4,73 (1H, d, J=8,1Hz), 3,32 (1H, dd, J=16,6 ir 6,2), 3,08 (1H, dd, J=16,6 ir 2,0Hz), 2,83 (1H, septetas, J=6,9Hz), 1,23 (6H, d, 6,9Hz).

10

47 pavyzdys

cis-5,5a,6,10b-Tetrahidro-9-fluorindeno|2,1-b|indolas
0,55 g (2,5 mM) 5,6-Dihidro-9-fluorindeno 25 ml ledinės
15 acto rūgšties maišoma ir 1) valandų veikiama 2,1 g
(36,5 nM), cianoborohidroksido mažomis porcijomis,
palaikant temperatūrą žemiau 18°C. Redukuojančios medžiagos kiekis yra kritinis dydis, nes, pridėjus didesnius kiekius, susidaro mišiniai. Po to reakcijos mišinys išpilamas į 100 ml ledo-vandens mišinio, o susidaręs geltonos spalvos riebalinis skystis atskiriamas nuo vandeninės fazės. Vandeninės fazės pH pakeliamas iki 6, pridėdant 30 g natrio karbonato, o susidaręs bespalvis riebalinis skystis 4 kartus ekstrahuojamas etilo eteriu
25 (x 20 ml). Sujungti ekstraktai išdžiovinami ir nugarinami, gaunant riebalinį skystį, kuris ekstrahuojamas karštu 60-80°C petrolio eteriu (6 x 10 ml), o liekana sutrinama su 1 ml etanolio. Toks apdirbimas sukėlė junginio kristalizavimąsi, susidarant bespalviams prizmių pavidalo kristalams. Junginys perkristalizuojamas iš etanolio. Išeiga: 60 mg (11%), lyd. temp. 116-117°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 3,06 (1H, dd, J=16,5 ir 1,5Hz), 3,31 (1H, dd, J=16,5 ir 6,0Hz), 3,67 (1H, pl. s), 4,70 (1H, d, J=8,0Hz), 4,82 (1H, ddd, J=8,0, 6,0 ir 1,5 Hz), 6,43 (1H, dd, J=8,5 ir 4,0Hz), 6,70 (1H, ddd, J=8,5, 8,5 ir

35

2,5Hz), 7,07 (1H, dd, J=8,5 ir 2,5Hz), 7,16-7,25 (3H, m), 7,33 (1H, m), .

48 pavyzdys

5

cis-9-tret-butyl-5,5a,6,10b-tetrahydroindeno[2,1-b]indolas

0,16 mg (0,6 mM) 9-Tret-butyl-5,6-dihidroindeno[2,1-b]indolo 25 ml ledinės acto rūgšties maišoma ir 3 valandas apdirbama 0,7 g (11 mM) natrio cianoborohidro mažomis porcijomis, palaikant temperatūrą žemiau 18°C. Po to reakcijos mišinys išpilamas į 80 ml ledo-vandens mišinį, o susidaręs riebalinis skystis atskiriamas nuo vandeninės fazės. Vandeninės fazės pH sureguliuojamas iki 6, pridedant 25 g natrio karbonato, o išsiskyręs riebalinis skystis 6 kartus ekstrahuojamas etilo eteriu (x 10 ml). Sujungti ekstraktai džiovinami ir nugarinami, gaunant riebalinį skystį, kuris išvalomas chromatografiškai per silicio dioksida, išplaunant 5% etilacetatu 60-80°C petrolio eteriye. Gaunamas bespalvių prizmių kristalų junginys. Išeiga: 0,11 g (7%), lyd. temp. 92°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,30 (9H, s), 3,05 (1H, d, J=16,5 Hz), 3,28 (1H, dd, J=16,5 ir 6,0Hz), 3,79 (1H, s), 4,70 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,75 (1H, ddd, J=8,0, 6,60 ir 2,0Hz), 6,48 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,0 ir 2,0 Hz), 7,14-7,24 (3H, m), 7,34 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=2,0Hz).

30

49 pavyzdys

9b,10-Dihidro-9b-metilindeno[1,2-b]indolas.

Į liepsna išdžiovintą kolbą pridedama 1,47 g (6,22 mol) 2-metil-1-indanono fenilhidrido tirpalo 30 ml DCHM. Tirpalas 2 valandas virinamas su grįžtamu šaldytuvu,

atšaldomas, o po to išpilamas į sotų natrio hidrokarbonato tirpalą. Tirpalas 1 valandą maišomas, o organinė medžiaga ekstrahuojama papildomu DCHM kiekiu. Šarminiai komponentai vėl ekstrahuojami 2M druskos rūgštimi. Vandeninis tirpalas pašalinamas ir perekstrahuojamas DCHM. Tirpiklis nugarinamas vakuume, o liekana išvaloma chromatografiškai (20% EtOAc/petrolio eterio mišinys (60-80°C)), gaunant skaidrią dervą (R_f |10% EtOAc/petrolio eteris| 0,1), kuri toliau perkondensuojama. Išeiga: 0,4 g (30%), virimo taškas 170°C (0,2 mm HG).

^1H BMR (CDCl_3) : 1,39 (3H, s), 2,84 (1H, d,), 3,11 (1H, d,), 6,4, 8,4 (8H, m,).

15

50 pavyzdys

cis-9b,10-Dihidro-8,9b-dimetilindeno|1,2-b|indolas.

Į 9,73 g (0,06 mmol) 4-metilfenilhidrazino hidrochlorido tirpalą 240 ml abs. etanolio sulašinama 8,14 g (0,056 mmol) 2-metil-1-indanono, o po to 3 ml konc. druskos rūgšties. Mišinys 2 valandas virinamas, po to pašalinami tirpikliai, liekana padalijama etilo eteriu ir vandeniu, o sluoksniai atskiriami. Vandinė fazė 3 kartus ekstrahuojama etilo eteriu (x 50 ml). Sujungtos organinės fazės praplaunamos sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir sūrymu, džiovinamos Na_2SO_4 ir nugarinamos. Susidariusi nešvari medžiaga išvaloma didelio efektyvumo chromatografijos metodu per silikagelį, išplaunant 7-12% etilacetato/60-80°C petrolio eterio mišiniu, gaunant 5,05 g (39%) kietos medžiagos.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, m), 7,51 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,39 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,15 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 3,07 (1H, d, $J=14,7$ Hz), 2,81 (1H, d, $J=14,7$ Hz), 2,81 (1H, d, $J=14,7$ Hz), 2,41 (3H, s), 7,37(3H, s).

35

51 pavyzdys

9b,10-Dihidro-9b-metil-8-izopropilindeno[1,2-b]indolas.

5 Į 6,50 g (0,035 mmol) 4-izopropilfenilhidrazino hidro-
chlorido tirpalą 140 ml abs. etanolio sulašinama 4,6
(0,032 mmol) 2-metil-1-indanono, o po to 2,5 ml konc.
druskos rūgšties. Mišinys 2 valandas virinamas su
grižtamu šaldytuvu, o po to nugarinamas etanolis. Lie-
10 kana padalijama 100 ml etilo eterio ir 100 ml vandens
ir sluoksniai atskiriami. Vandeninė fazė ekstrahuojama
2 kartus etilo eteriu (x 30 ml), o organiniai sluoks-
niai praplaunami sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir
sūrymu, o po to džiovinami Na_2SO_4 . Tirpiklis pašali-
15 namas, gaunant junginį, kuris išvalomas didelio efekty-
vumo chromatografijos būdu per silikagelį, išplaunant
10% etilacetato /60-80°C petrolio eterio mišiniu, gau-
nant 1,62 g (25%) geltonos spalvos dervos.

20 ^1H BMR (CDCl_3) δ : 7,88 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$),
7,41 (3H, m), 7,30 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,23 (1H, dd $J=1,8$
Hz ir 7,1Hz), 3,10 (1H, d, $J=14,7\text{ Hz}$), 2,98 (1H,
septetas, $J=7,0\text{Hz}$), 2,85 (1H, d, $J=14,7\text{ Hz}$), 1,39 (3H,
s), 1,30 (6H, d, $J=7,0\text{Hz}$).

25 Pradinės medžiagos - DHJJ ir izo-DHJJ dariniai toliau
ilustruojami kitoje paraiškoje.

52 pavyzdys

30 cis-(E)- ir (Z)-5-Acetil-8-amino-4b,5,9b-10-tetrahidro-
indeno[1,2-b]indolas

35 4,2 g (E)- ir (Z)-5-Acetil-8-nitro-4b,5,9b,10-tetrahid-
ro-indeno[1,2-b]indolo 250 ml ledinės acto rūgšties ir
25 ml vandens maišoma ir 5 minutes veikiama 42 ml 30%
vandeninio titano trichlorido. Vėliau, po 15 minučių,

reakcijos mišinys išpilamas į 800 ml ledo ir vandens mišinį, o tirpalo pH amonio hidroksidu sureguliuojamas iki 4,5. Po to produktas kiek galima greičiau ekstrahuojamas dichlormetanu (6 x 75 ml). Sujungti ekstraktai

5 džiovunami ir nugarinami, gaunant kietą medžiagą, kuri sutrinama su etilo eteriu, gaunant 2,9 g (77%) bespalvio kieto junginio, lyd. temp. 196-198°C.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 2,42 (3H, s), 2,55 (3H), 3,16 (1H, d, J=16Hz), 3,22 (1H, d, J=16Hz), 3,45 (2H, m), 3,65 (4H, keitėsi su D₂O), 4,01 (1H, dd, J=8Hz), 4,13 (1H, dd, J=7,5Hz), 5,72 (1H, d), 6,26 (1H, d, J=8Hz), 6,46 (2H, d, J=8Hz), 6,57 (1H, s), 6,64 (1H), 6,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,16-7,25 (6H, m), 7,38 (1H, d, J=7,5 Hz),

15 7,64 (1H, d, J=7,5Hz), 7,85 (1H, d, J=8,5Hz).

Panašios išeigos junginiams pagal pavadinimą galima gauti, katalitiškai hidrinant izomerinių nitrojunginių mišinį 10% paladžio ant anglies katalizatoriumi, tirpikliu naudojant chloroformą.

20

53 pavyzdys

cis-(E)- ir (Z)-5-Acetil-8-(N-acetilamino)-4b,5,9b,10-tetradidroindeno[1,2-b]indolas

25

cis-(E)- ir (Z)-5-Acetil-8-amino-4b,5,9b,10-Tetrahidroindeno[1,2-b]indolo mišinys iš 52 pavyzdžio įprastu būdu acetilinamas, gaunant junginį pagal pavadinimą.

30 |Rasta: C 74,1; H 5,8; N 9,0; C₁₉H₁₈N₂O₂. Reikia: C 74,5; H 5,9; N 9,2%|.

54 pavyzdys

cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4,6-dimetil-8-metoksiindeno [1,2-b]indolas

35

1) 4-Hidrazino-3-metilanizolo hidrochloridas

33 g (0,19 mol) 4-metoksi-2-metilanilino hidrochlorido suspenduojama 100 ml 6M druskos rūgšties argono atmosferoje. Mišinys atšaldomas iki +5°C ir į jį su-
5 lašinama 13,1 g (0,19 mol) NaNO₂ tirpalo 35 ml vandens tokiu greičiu, kad mišinio temperatūra būtų žemiau +5°C. Po to tirpalas 30 minučių maišomas +5°C temperatūroje. 101,7 g (0,58 mol) Na₂S₂O₄ ištirpinama 500 ml
10 vandens +5°C temperatūroje, tirpalas išpilamas į reakcijos mišinį ir 30 minučių maišomas. Pridedama 250 ml etilo eterio ir jis pašarminamas 10M NaOH, kol pH tampa 9. Fazės atskiriamos ir vandeninė fazė ekstrahuojama etilo eteriu. Sujungtos organinės fazės praplaunamos vandeniniu NaCl ir džiovinamos Na₂SO₄. Eterio fazė filtruojama per celitą. Į tirpalą su produktu pridedama
15 sotaus HCl (dujos) tirpalo eterįje ir iškrenta hidrazino hidrochlorido nuosėdos. Kristalai atskiriami filtravimu ir praplaunami etilo eteriu ir chloroformu.
20 Išskiriama 29,5 (82%) produkto.

2) 5,10-Dihidro-4,6-dimetil-8-metoksiindeno[1,2-b]indolas

Į kolbą sudedama 130 ml etanolio, sotaus HCl (dujos) tirpalo 130 ml eterio, 5,8 g (31 mmol) 4-hidrazino-3-
25 metilanizolo hidrochlorido ir 4,8 g (31 mmol) 7-metil-1-indanono. Tirpalas kambario temperatūroje maišomas per naktį. Nedidelis 7-metil-1-indanono kiekis lieka reakcijos mišinyje. Į jį pridedama 0,6 g 4-hidrazino-3-
30 metilanizolo hidrochlorido pertekliaus ir tirpalas maišomas per naktį. Tirpiklis nugarinamas, o nešvarus produktas ištirpinamas eterįje, 2 kartus praplaunamas NaOH (1M) ir vandeniu. Organinė fazė džiovinama Na₂SO₄, filtruojama ir nugarinama. Likęs riebalinis skystis
35 išvalomas chromatografiškai ir išplaunamas dichlorometanu. Išskiriama 1,3 g (16%) produkto.

3) cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4,6-dimetil-8-metoksiindeno
|1,2-b|indolas

16 ml dioksano, 1,3 g (4,9 mmol) 5,10-dihidro-4,6-di-
5 metil-8-metoksiindeno|1,2-b|indolo ir 1,98 g (19,6 mmol)
morfolinoborano sudedama į apvalią kolbą. Į maišomą
tirpalą sulašinama 4 ml druskos rūgšties (konc.).
Reakcijos mišinys 1 valandą virinamas su grįžtamu šal-
dytuvu, po to pridedama 8 ml 6M druskos rūgšties ir
10 tirpalas 30 minučių virinamas su grįžtamu šaldytuvu.
Tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros ir pri-
dedama 50 ml vandens. Mišinys pašarminamas vandeniniu
NaOH iki pH 9. Produktas 2 kartus ekstrahuojamas di-
chlormetanu, o organinė fazė džiovinama Na₂SO₄ ir tir-
15 piklis nugarinamas. Produktas chromatografuojamas di-
chlormetanu. Išskirtas produktas ištirpinamas aceto-
nitrile, pridedamas sotus HCl (dujų) tirpalas eteri-
je, o susidariusios hidrochlorido druskos nuosėdos paš-
linamos filtravimu. Išskiriama 1,2 g (82%) produkto.

20 ¹H BMR (CDCl₃) : 2,33 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,95 (1H,
dd), 3,56 (1H, dd), 3,77 (3H, s), 4,44 (1H, ddd), 5,71
(1H, d), 6,78 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,11-7,17 (2H, m),
7,30 (1H, d).

25 **55 pavyzdys**

cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-7-metil-9-metoksiindeno|2,1-b|
indolas

30 1) 4-hidrazino-3-metilanizolas

Į atšaldytą ir maišomą 33 g (0,19 mol) 2-metil-4-
metoksianilino hidrochlorido suspensiją 100 ml 6N drus-
35 kos rūgšties argono atmosferoje sulašinama 13,1 g

(0,19 mol) natrio nitrito, ištirpinto 35 ml vandens, tirpalo. Lašinama tokiu greičiu, kad temperatūra nepakiltų aukščiau +5°C. Po to gautas mišinys 30 minučių maišomas toje pačioje temperatūroje. Reakcijos mišinys
 5 supilamas argono atmosferoje į maišomą, atšaldytą iki +5°C, 101,7 g (0,58 mol) Na₂S₂O₄, ištirpinto 500 ml vandens, tirpalą. Reakcijos mišinys 20 minučių maišomas toje temperatūroje, pridedama 250 ml eterio, o po to pašarminama iki pH 9 10N natrio hidroksido tirpalu.
 10 Organinė fazė atskiriama ir praplaunama natrio chlorido tirpalu. Tirpalas džiovinamas Na₂SO₄, apdirbamas aktyvuota anglimi ir filtruojamas. Pridedama HCl (dujinio) eterio mišinio (iki pH 3), o iškritęs hidrochlorido produktas filtruojamas ir praplaunamas eteriu ir chloroformu,
 15 gaunant 29,6 g (69%) produkto, lyd. temp. 105°C.

2) 5,6-dihidro-7-metil-9-metoksiindeno|2,1-b|indolas

20 1,9 g (0,01 mol) 4-hidroзино-3-metilanizolo hidrochlorido ir 1,3 g (0,01 mol) 1-indanono 25 ml acto rūgšties mišinys 6 valandas virinamas argono atmosferoje su grįžtamu šaldytuvu. Gautas mišinys praskiedžiamas vandeniu ir 3 kartus ekstrahuojamas metilo
 25 chloridu. Sujungtos organinės fazės 2 kartus praplaunamos 1M NaOH tirpalu, džiovinamos Na₂SO₄, apdirbamos aktyvuota anglimi ir nugarinamos, gaunant nešvarų produktą. Išvaloma per silicio dioksida, išplaunant metileno chloridu. Gaunama 0,85 g (34%) produkto, lyd.
 30 temp. 208°C.

3) cis-5a,5,6,10b-tetrahidro-7-metil-9-metoksiindeno|2,1-b|indolas

35 Į maišomą 0.74 g (0,00296 mol) 5,6-dihidro-7-metil-9-metoksiindeno|2,1-b|indolo suspensiją 25 ml acto rūgšties pridedama 0,93 g (0,0148 mol), NaCNBH₃ porcijomis

per 5 minutes. Mišinys 3 valandas maišomas kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas vandeniu ir dar vieną valandą maišomas. Gautas mišinys pašarminamas 10M NaOH tirpalu iki pH 9, o po to 2 kartus ekstrahuojamas eteriu. Sujungtos organinės fazės du kartus praplau-
 5 namos vandeniniu NaCl tirpalu ir džiovinamos Na₂SO₄. Tirpalas nugarinamas, o liekana išvaloma chromato-
 grafiškai per silicio dioksida, išplaunant metileno chloridu. Gaunama 0,61 g (24%) produkto, lyd. temp.
 10 104°C.

¹H BMR (CDCl₃) : 2,2 (3H, s), 3,0-3,4 (2H, dd), 3,4-3,5 (1H, bs), 3,75 (3H, s), 4,65-4,80 (2H, m), 6,4-7,4 (6H, m), taip pat 6,45 (1H, dd), 6,75 (1H, dd).

15 4) 3 pakopoje gautas raceminis mišinys išskiriamas, o gautų enantiomerų fizikocheminės savybės tokios:

20 (-) Cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-7-metil-9-metoksiindeno
 |2,1-b|indolas

$[\alpha]_D = -14,5^\circ$ (C=1, CH₂Cl₂)

25 Lyd. temp. 93,5°C

(+) Cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-7-metil-9-metoksiindeno
 |2,1-b|indolas

30 $[\alpha]_D = +14,5^\circ$ (C=1, CH₂Cl₂)

Lyd. temp. 93,5°C

56 pavyzdys

35 Cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metoksi-4b,6,9b-trimetil-
 indeno|1,2-b|indolas

1) 2-metil-1-indanono 2-metil-4-metoksifenilhidrazolas.

14,9 g (0,08 mol) 4-hidrazino-3-metilanizolo (gauto pagal 55 pavyzdį (1)) ir 20 g (0,24 mol) natrio acetato
5 60 ml vandens mišinys gerai maišomas, o po to filtruojamas. Į maišomą filtratą pridedama 9,3 g (0,06 mol) 2-metil-1-indanono 10 ml etanolio, gaunant rausvos spalvos riebalinį skystį. Mišinys atšaldomas, o riebalinis skystis išsikristalizuoja. Kristalai surenkami
10 ir perkristalizuojami iš etanolio, gaunant 5,0 g (30%) produkto.

2) 9b,10-dihidro-8-metoksi-6,9b-dimetil-indeno[1,2-b]indolas

15

Į aukščiau gautą maišomą hidrazino tirpalą 100 ml etanolio per 15 minučių pridedama 75 ml HCl - sotaus eterio mišinio 35°C temperatūroje. Mišinys virinamas 10 minučių 35-45°C temperatūroje, o po to atšaldomas.
20 Tirpiklis nugarinamas, o liekana ištirpinama metileno chloride, praplaunama praskiestu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, džiovinama Na₂SO₄ ir nugarinama, gaunant 1,7 g (35%) rudo riebalinio skysčio. Skystis tiesiai naudojamas tolimesnėje pakopoje be valymo.

25

3) Cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metoksi-4b,6,9b-trimetil-indeno[1,2-b]indolas

1,7 g (0,006 mol) nešvarios aukščiau gautos medžiagos, ištirpinama 20 ml sauso tetrahidrofurano ir argono atmosferoje atšaldomas iki -78°C. Į šį maišomą tirpalą pridedama 10 ml 1,6 M metillichio tirpalo eteryje, o po to paliekama sušilti iki kambario temperatūros (3 val.). Reakcijos eiga sustabdoma, pridedant eterio ir sotaus amonio chlorido tirpalo mišinį. Organinė fazė atskiriama, praplaunama vandeniu, džiovinama Na₂SO₄ ir nugarinama. Liekana išvaloma chromatografiškai per silika-

35

geli, išplaunant etilacetato/izocianato (2/8) mišiniu. Gautas riebalinis skystis praplaunamas izooktanu, gaudant 0,4 g (24%) bespalvių kristalų pavidalo junginio.

- 5 ^1H BMR (CDCl_3) : 1,35 (3H, s), 1,5 (3H, s), 2,1 (3H, s), 3,08 (1H, d), 3,38 (1H, d), 3,7 (3H, s), 6,44 (1H, d), 6,63 (1H, d), 7,1-7,28 (3H, m), 7,35 (1H, d).

10 Aprašyti šiame išradime indenoindolai - tai hidrofobinės ir stabilios struktūros, kurios ekstrahuojant sudaro katijonus, stabilius katijon-radikalus ir radikalus. Jie yra potencialūs antioksidantai, o tai nustatoma pagal Fe^{2+} -askorbato sukkelto lipidų peroksidavimosi in vitro inhibavimą (IC_{50} mažiau už 10nM). (IA)

15 ir (IB) formulių junginiai efektyviai stabdo lipo-proteinų oksidavimąsi žmogaus plazmoje, esant triušio raumenų ląstelėms arba pelių pilvaplėvės makrofagoms. Taipogi jie užkerta kelią izoliuotos perfuzinės žiurkės širdies išeminiam (reperfuziniam pažeidimui ir apsaugo

20 pelių kepenis arba izoliuotus žiurkių hepatocitus nuo pažeidimų, atsirandančių dėl anglies tetrachlorido, acetamidofeno, metilmetansulfonato, menadiono, tret-butilhidroperoksido ir N-metil- N'-nitro-N -nitrozo-guanidino.

25 Šios savybės leidžia numatyti, kad (IA) ir (IB) formulių struktūros junginius galima taikyti apsaugant arba gydant išeminę arba reperfuzinę ligą, ypačingai cerebralinę arba širdies išemiją/infarktą, aterosklerozę, trombozę, embolizmą, Parkinsono ligą, senėjimą, Alcgeimerio ligą, navikų susidarymą ir preparatų prieš auglius toksiškumą, imuninę sistemą slopinančias medžiagas, ir uždegiminius procesus, įskaitant alergines/uždegimines būsenas, kaip bronchinę astmą arba

30 reumatoidinis artritas. Kitas potencialus pritaikymas - tai cheminė apsauga nuo chemikalų toksiškumo arba radiacinių pažeidimų. Indenoindolo junginiai nesuaktyvėja

didesniu laipsniu UV spinduliuose, todėl juos galima taikyti odos priežiūrai. Kita įdomi ir svarbi indenoindolo junginių savybė yra jų sugebėjimas stabilizuoti membranas.

5

Svarbiausia išradimo junginių savybė yra ta, kad jie veikia kaip žabangai laisvus radikalus arba antioksidantus. Taikoma tokia bandymų sistema, kur matuojama (IA) ir (IB) formulės junginių koncentracija, kuri yra būtina inhibuojant lipidų peroksidavimosi procesą 50% (IC₅₀). Žemiau aprašomas lipidų peroksidavimosi tyrimai, o duomenys pateikiami 1 lentelėje. Kiti bandymai yra skirti raudonųjų kraujo kūnelių atsparumo tyrimui, matuojant membranos stabilizavimą indenoindolais (2 lentelė) ir apsaugant membranos stabilizavimą indenoindolais (2 lentelė) ir apsaugant indenoindolais nuo N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidino (MNNG) sukulto citotoksiškumo žiurkės hepatituose (3 lentelė). MNNG yra citotoksinė medžiaga, kurios veikimo mechanizmas susijęs su membranos destabilizavimu, dalyvaujant radikalams.

1. Askorbat/Fe²⁺ -priklausomas lipidų peroksidavimasis.

Peroksiduojant lipidus geležies/askorbato sistema, į 112,5 mg išdžiovintų fosfolipidų iš sojos pupelių pridedama 6,25 ml 0,1 M kalio fosfato buferio (KP), pH 7,4. 2 minutes per suspensiją pučiamos argono dujos, o po to užlipdoma penkiais Parafilm plėvelės sluoksniais ir veikiama ultragarsu tol, kol suspensija tampa pusiau permatoma. Galutinį reakcijos mišinį sudaro 200 mg/ml fosfolipido, 10 μM FeNH₄(SO₄) arba Fe(NH₄)₂(SO₄)₂ ir 100 μM askorbininės rūgšties 0,1 M KP_i (pH 7,4) o taip pat tiriamas antioksidantas acetone arba DMSO. Tirpiklio tūris neviršija 1% viso tūrio. Reakcija inicijuojama, pridedant askorbininės rūgšties ir geležies. Reakcija tęsiama kambario temperatūroje purtomoje

vandens vonioje 30 minučių, o po to nutraukiama, pridedant 10 μ M 0,5 M butilinto hidroksitoluolo DMSO. Aukščiau pateikta procedūra ir medžiagos, reaguojančios su 2-tiobarbitūrine rūgštimi nustatymas aprašomas Shertzer. H. G. et al, Biochem Pharmacol. 37, 333 (1988). 1 lentelėje pateikiamas indenoindolų ir α -tokoferolo įtaka askorbat/ Fe^{2+} -priklausomam lipidų peroksidavimuisi.

10 **1 lentelė**

Junginys	pIC ₅₀
2,8-Diemtoksi-1,3-dimetil-THII	8,1
8-Metoksi-6-metil-THII	8,0
2-Hidroksi-1,3-dimetil-THII	7,9
8-Izopropil-4b,9b-dimetil-THII	7,7
8-Izopropil-4b-metil-THII	7,7
9-Metoksi-izo-THII	7,7
4b,8,9b-Trimetil-THII	7,6
8-Fluoro-THII	7,5
4b,68,9b-Tetrametil-THII	7,4
9-Izopropil-izo-THII	7,4
6,8-Dimetil-THII	7,3
8-Izopropil-THII	7,3
4b,9b-Dimetil-THII	7,2
2-Metoksi-1,3-dimetil-THII	7,2
2-Dimetilamino-THII	7,2
8-Metil-RHII	7,1
4b-Metil-THII	7,1
8-Dietilamin-5-etil-THII	7,1

1 lentelė (tęsinys)

Junginys	pIC ₅₀
8-Metoksi-5-metil-THII	7,0
9b-Metil-THII	7,0
THII	6,9
izo-THII	6,9
10,10-Dimetil-THII	6,9
4b,8,9b-Tetrametil-THII	6,8
5,8-Dimetil-THII	6,4
6-Metil-izo-THII	6,1
5-Metil-THII	6,1
α-Tokoferolis (Vitaminas E)	5,0

2. Raudonųjų kraujo kūnelių membranų stabilizavimas.

- 5 Indenoindolų įtaka membranų stabilizavimui tiriama pagal raudonų kraujo kūnelių atsparumą. Žiurkės anestetuojamos 65 mg/kg kūno svorio pentobarbitalio injekcijomis. Kraujo pavyzdžiai imami heparinu apdirbtais
- 10 švirkštais iš kairiojo skilvelio ir 20 kartų praskiedžiami buferiniu tirpalu iš 140 mM NaCl, 10 mM natrio citrato ir 5 mM gliukozės (pH 7,4), esant 0°C. Praskiestas kraujas laikomas ledo vonioje. 0,75 ml kraujo dalys supilamos į 4 ml kiuvetę, kurioje yra 10 μL
- 15 DMSO arba 10 μL antioksidanto, ištirpinto DMSO. Kiuvetė 1 minutę lengvai sukama, o po to į ją įvedama 0,75 ml 0,9% NaCl arba H₂O, energingai lašinant iš pipetės. Optinis tankis, esant 656 nm registruojamas spektrofotometru Beckman-DU-70. Nesant stabilizuojančios me-
- 20 džiagos ir pripilant vandens, optinis tankis per 15 sekundžių sumažėja iki 0,8. Pridėjus NaCl vietoj H₂O, optinis tankis - 2,2, nepriklausomai nuo laiko. Didė-

- jant stabilizuojančių cheminių medžiagų koncentracijai, optinio tankio mažėjimas, pridėjus vandens, susilpnėja. Procentinė apsauga nuo osmolizės gaunama iš lygties $|E(2,2-0,8) - A/2,2-0,8| \times 100\%$, kur $A=2,2$ minus optinio tankio sumažėjimas, pridėjus vandens, esant žinoms cheminės medžiagos koncentracijoms. Procentinė apsauga po to pažymima grafike, kelių cheminės medžiagos, kuria apdirbama, koncentracijų atžvilgiu.
- 10 Raudonųjų kraujo kūnelių apsauginio indekso reikšmė (AI- RKK) yra linijinės regresijos kreivės nuolydis, išreiškiamas kaip procentinė apsauga nuo osmolizės μM apsauginės medžiagos. 2 lentelėje pateikiamos skirtingos AI- RKK reikšmės skirtingiems indenoindolams ir
- 15 α -tokoferoliui.

2 lentelė

Junginys	AI - RKK (% M)
8-metoksi-THII	0,21
izo-THII	0,38
THII	0,41
9-Metil-THII	0,48
5-Metil-THII	0,64
α -Tokoferolis	0,10

- 20 3. Hepatocidų apsauga nuo citotoksinių MNNG efektų.

- Apsauginis indenoindolų efektas prieš MNNG sukeltą citotoksiškumą tiriamas žiurkių hepatocitams. Hepatocitai gaunami iš žiurkių patinų Sprague-Dawley, apdirbant kolagenaze pagal Zahlten ir Stratman originalų aprašymą (Zahlten, R. N. ir Stratman, F. W., Arch Biochem. Biophys. 163, 600 (1988) ir modifikuotą Reitman et al (Reitman, F.A., Shertzer, H. G. ir
- 25

Berger, M.L., Biochem. Pharmacol, 37, 31 83 (1988).
 Ląstelių gyvybingumui padidinti centrifūguojama
 0,508 g/ml Percoll (Pharmacia AB. Uppsala, Švedija) 137 mM
 NaCl, 8,1 mM Na₂HPO₄ ir 1,5 mM KH₂PO₄ (pH 7,4) tirpale.
 5 Numatomos apsauginės medžiagos į ląsteles supilamos
 DMSO tirpaluose, be to galutinė DMSO koncentracija
 neviršija 5 µl/ml ląstelių suspensijos. MNNG pridedamas
 iki 0,5 mM koncentracijos, etanolio tirpale, kur
 galutinė etanolio koncentracija 1%, atskirai etanolis
 10 neveikia. Gyvybingumas nustatomas ląstelių, kurios
 neįsileido 0,2% tripano mėlynojo, procentu. Apsauginė
 indenoindolų ir α-tokoferilacetato įtaka citotoksiš-
 kumui pateikiama 3 lentelėje. Dydžiai yra junginių kon-
 centracijos per 1 valandą, kuri reikalinga MHHG užmušti
 15 50% gyvybingų ląstelių.

3 lentelė

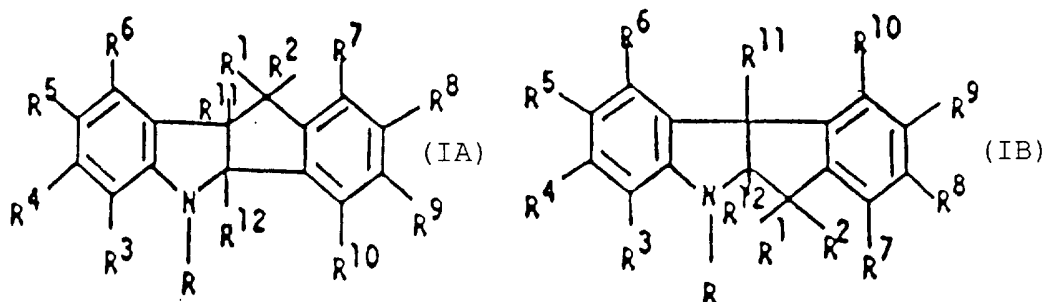
Junginys	IC ₅₀ (µM)
izo-THII	2,0
THII	2,0
5-Metil-THII	2,0
α-Tokoferil-acetatas	161

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Indenoindolo junginys, kurio formulė IA arba IB

5

10



arba

15

kur R yra vandenilis, alkilo grupė arba COR^{15} ,

R^1 , R^2 , R^{11} ir R^{12} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės,

20

R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, halogeno, žemesnio alkilo grupės arba žemesnio alkoksi grupės, mono- arba di- žemesnio alkilamino grupės, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

25

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi grupės, mono- arba di- žemesnio alkilamino grupės, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

30

R^{13} , R^{14} ir R^{15} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės,

su sąlyga, jei:

35

1) R IA formulėje yra metilas, tai bent vienas iš R^1 ir R^{12} radikalų nėra vandenilis,

- 2) R yra vandenilis, o R^{11} yra etilas IA formulėje, tai bent vienas iš $R^1 - R^{10}$ radikalų nėra vandenilis; ir jo enantiomeraį ir druskos.
- 5 2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame bent vienas iš $R^3, R^5, R^7, R^9, R^{11}$ ir R^{12} pakaitų yra žemesnė alkilo grupė, geriau metilas, etilas arba izopropilas.
- 10 3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame bent vienas iš R^5 ir R^8 pakaitų yra mono- arba di- žemesnė alkilamino grupė, geriau etilamino arba dietilamino grupė.
- 15 4. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame bent vienas iš R^5 ir R^8 pakaitų yra hidroksilas arba žemesnė alkoksigrupė, geriau metoksilas.
- 20 5. Junginys pagal bet kurią iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R, R^1, R^2, R^4, R^6 ir R^{10} yra vandenilis.
- 25 6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidroindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-6,8-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- 30 dolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-5,8-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- 35 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metilindeno|1,2-b|indolas

- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4b,6,8,9b-tetrametilindeno
|1,2-b|-indolas
- 5 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-izopropilindeno|1,2-b|in-
dolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metoksi-5-metilindeno|1,2-b|
indolas
- 10 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metoksiindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-10,10-dimetilindeno|1,2-b|in-
dolas
- 15 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-9b-metilindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4b,9b-dimetilindeno|1,2-b|in-
dolas
- 20 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4b,5,9b-trimetilindeno|1,2-b|in-
dolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetilindeno
|1,2-b|indolas
- 25 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-2-metoksi-1,3-dimetil-8-izo-
propil|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4b-metilindeno|1,2-b|indolas
- 30 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-2-hidroksi-1,3-dimetil-8-izo-
propilindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-2-hidroksi-1,3-dimetilindeno
|1,2-b|indolas
- 35

- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4b,8,9b-trimetilindeno|1,2-b|indolas
- 5 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-izopropil-4b,9b-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-izopropil-4b-metilindeno|1,2-b|indolas
- 10 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-2,8-dimetoksi-1,3-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4b,5,8,9b-tetrametilindeno|1,2-b|indolas
- 15 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-tret-butilindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metoksi-7,9-dimetilindeno|1,2-b|indolas
- 20 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metoksi-6-metilindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-dietilamino-5-etilindeno|1,2-b|indolas
- 25 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-2-dietilaminoindeno|1,2-b|indolas
- 30 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-tret-butil-4b-metilindeno|1,2-b|indolas
- cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-fluoroindeno|1,2-b|indolas
- 35 cis-5,5a,6,10b-tetrahidroindeno|2,1-b|indolas

cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-9-metoksiindeno|2,1-b|indolas
arba

5 cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-9-izopropilindeno|2,1-b|in-
dolas.

7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis yra

10 cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-4,6-dimetil-8-metoksiindeno
|1,2-b|indenolas

cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-7-metil-9-metoksiindeno|2,1-b|
indenolas
15 arba

cis-4b,5,9b,10-tetrahidro-8-metoksi-4b,6,9b-trimetil-
indeno|1,2-b|indolas.

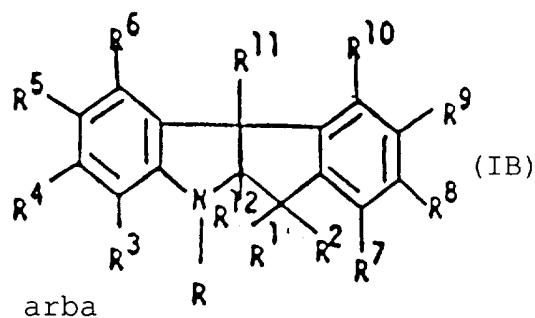
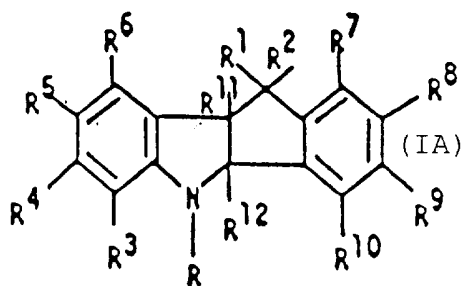
20 8. (-)Cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-7-metil-9-metoksiindeno
|2,1-b|indolas.

9. (+)Cis-5,5a,6,10b-tetrahidro-7-metil-9-metoksiindeno
|2,1-b|indolas.
25

10. Junginys, kurio formulė IA arba IB

30

35



kur R yra vandenilis, alkilo grupė arba COR^{15} ,

R^1 , R^2 , R^{11} ir R^{12} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnės alkilo grupės,

5

R^3 , R^4 , R^5 ir R^6 nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, halogeno, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkilo grupės, mono- arba di- žemesnio alkilamino grupės, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

10

R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi grupės arba mono- arba di- žemesnio alkilamino grupės, NH_2 arba $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

15

R^{13} , R^{14} ir R^{15} nepriklausomai pasirinkta iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės,

20

su sąlyga, jei R yra COR^{15} , tai bent vienas iš R^3 - R^{10} pakaitų yra hidroksilas arba mono- arba di- žemesnio alkilamino grupė, jo enantiomerai ir farmaciškai tinkamos jo druskos, skirti žmogaus arba gyvūno gydymui.

25

11. Junginys pagal 10 punktą, skirtas išėminės arba reperfuzinės ligų, trombozės ir embolizmo gydymui.

12. Junginys pagal 10 punktą, skirtas navikų gydymui arba profilaktikai.

30

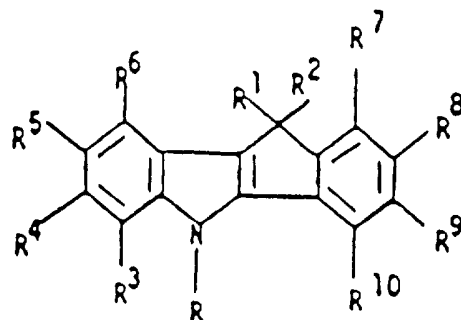
13. Junginys pagal 10 punktą, skirtas Parkinsono ligos, Alzheimerio ligos arba senėjimo gydymui.

14. Junginys pagal 10 punktą, skirtas aterosklerozės gydymui.

35

15. Junginys pagal 10 punktą, skirtas alerginių/uždegiminių procesų gydymui, tokių kaip bronchinė astma ir reumatinis artritas.
- 5 16. Junginys pagal 10 punktą, skirtas pažeidimų, sukeltų chemikalų, radiacijos, priešnavikinių arba imuninę sistemą slopinančių medžiagų, gydymui.
- 10 17. Junginys pagal bet kurią iš 10-16 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad jo IA ir IB formulė pažymėta bet kuriame iš 1-9 punktų.
- 15 18. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš aktyvaus komponento ir nešiklio arba inertinio skiediklio, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus komponentas yra junginys pagal bet kurią iš 1-9 punktų, jo enantiomeras arba farmaciškai tinkama druska.
- 20 19. Junginio, kurio formulė IA arba IB pagal bet kurią iš 1-9 punktų panaudojimas gamyboje medikamentų išeminės arba reperfuzinės ligų, trombozių, embolizmo, aterosklerozės, Parkinsono ligos, Alcgeimerio ligos, senėjimo, navikų susidarymo, alerginių arba uždegiminių būsenų, kaip bronchinė astma ir reumatinis artritas ir
25 pažeidimų, sukeltų chemikalų, radiacijos, priešnavikinių ir imuninę sistemą slopinančių medžiagų, gydymui.
- 30 20. Junginio, kurio formulė IA arba IB pagal bet kurią iš 1-9 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
a) redukuoja 5,10-dihidroindeno[1,2-b]indolą (DHII), kurio formulė XI,

5



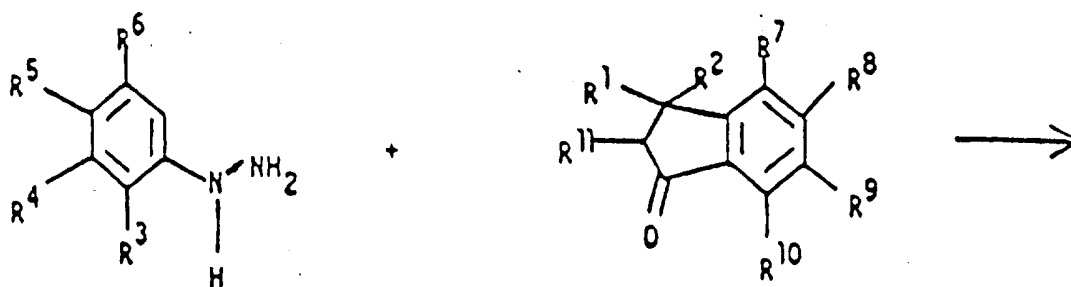
XI

10

kurioje R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ ir R¹⁰ yra tokie, kaip pažymėti IA formulėje, jeigu būtina, iki redukavimo N-alkilinant izo-DHII, arba po to N-alkilinant izo-THII R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R yra pažymėtas I formulėje,

b) vykdo II formulės fenilhidrazino ir III formulės 2-pakeisto-1-indanono indolizavimo reakciją pagal Fišerį, po to redukuojant indoleninus (IV)

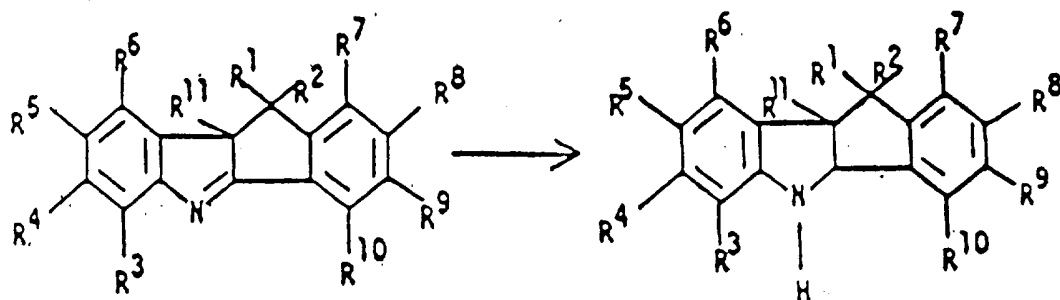
25



II

III

30



35

IV

V

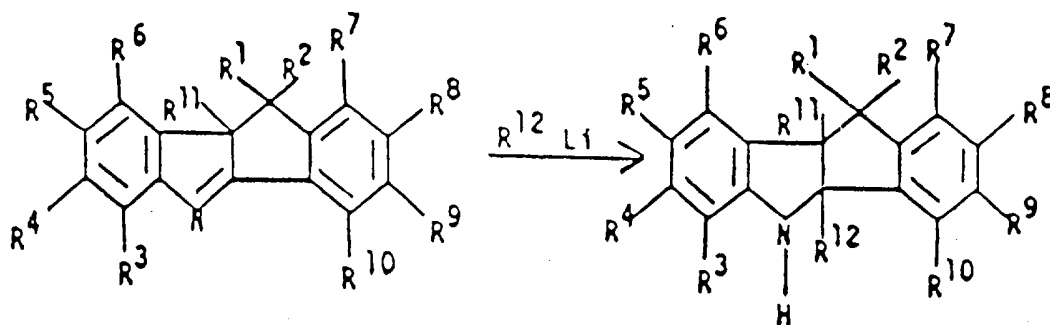
kur $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ ir R^{11} yra tokie, kaip pažymėti IA formulėje, ir, jeigu būtina, po to N-alkilinant R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R yra toks, kaip pažymėtas IA formulėje,

5

c) (IV) formulės indoleninai reaguoja su alkililičiu ($R^{12}Li$)

10

15



IV

VI

20

kur $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ ir R^{12} yra tokie, kaip pažymėti IA formulėje, ir, jeigu būtina, po to N-alkilinant R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R yra toks, kaip pažymėtas IA formulėje,

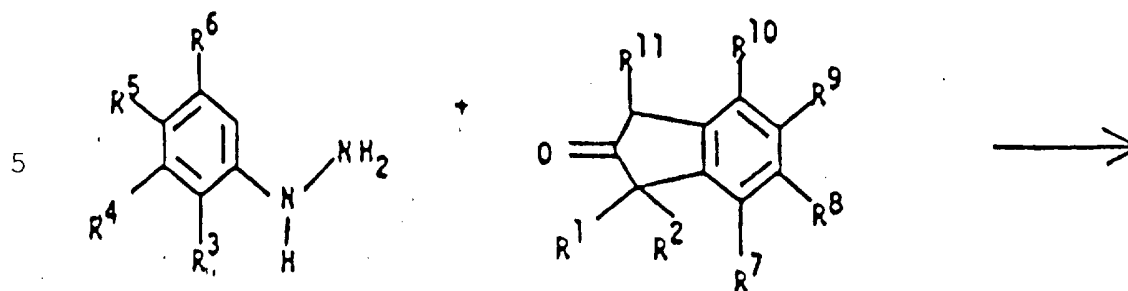
25

d) redukuoja 5,6-dihidroindeno[2,1-b]indolą (izo-DHII) ir, jeigu būtina, prieš redukavimą N-alkilina izo-DHII, arba R-sulfatu, kur R yra toks, kaip pažymėtas I formulėje,

30

e) gauna 10b-pakeistus-5,5a,6,10b-tetrahidroindeno[2,1-b]indolus (IX) ir analogus, (II) formulės fenilhidrazinams reaguojant su indan-2-onais, turinčiais C-3 padėtyje pakeistas grupes pagal Fišerio indolizavimo reakciją, o po to tarpiniam junginiui reaguojant su redukuojančia medžiaga

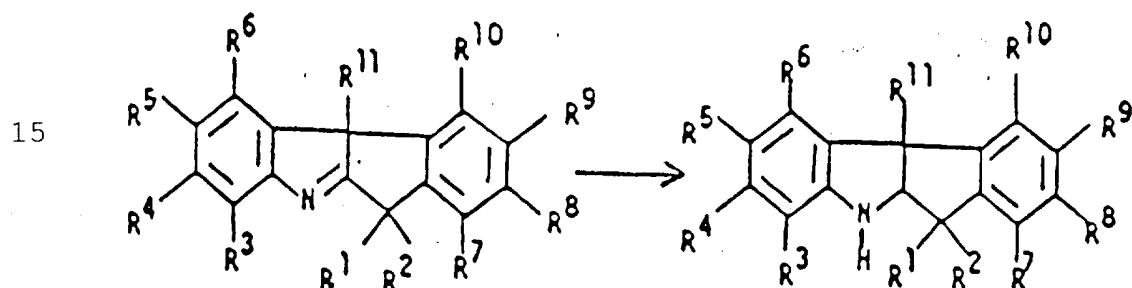
35



10

II

XII



20

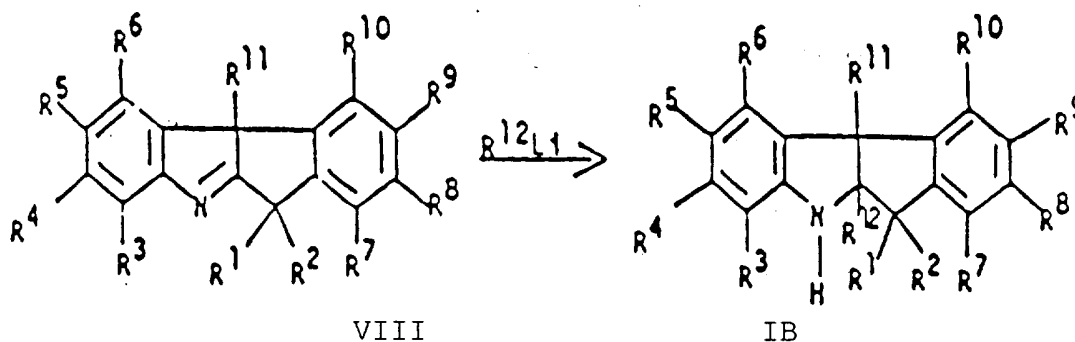
VIII

IX

25 kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} ir R^{11} yra tokie, kaip pažymėti IB formulėje, arba, jei būtina, po to N-alkilinant R-halogenų arba R-sulfatų, kur R yra toks, kaip pažymėtas IB formulėje,

30 f) gauna 5a,10b-pakeistus-5,5a,6,10b-tetrahidroindenol[2,1-b]indolus ir analogus, (VIII) formulės indoleninams reaguojant su alkililichiu $R^{12}Li$

35



kur $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ ir R^{12} yra tokie, kaip pažymėti IB formulėje, arba, jeigu būtina, po to N-alkilinant R-halogenidu arba R-sulfatu, kur R yra toks, kaip pažymėtas IB formulėje,

5

g) gauna 5-alkil THII arba 6-alkil izo-THII, kur $R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ yra tokie, kaip pažymėti I formulėje, kai atitinkamas 5-alkil-DHII arba 6-alkil-izo-DHII N-alkilinamas R-halogenidu arba R-sulfatu,

10

h) gauna 5-alkil-THII arba 6-alkil-izo-THII, kur $R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ yra tokie, kaip pažymėti I formulėje, kai redukuojamas atitinkamas 5-acil-THII arba 6-acil-izo-THII,

15

i) gauna THII arba izo-THII, kur R^3-R^6 ir/arba R^7-R^{10} yra mono- arba di- žemesnio alkilamino grupė, o R, R^1, R^2, R^{11} ir R^{12} yra tokie, kaip pažymėti I formulėje, kai atitinkami 5-acil-THII arba 6-acil-izo-THII nitro-junginiai redukuojami, o po to N-alkilinami ir pasirinktinai hidrolizuojami rūgštimi,

20

j) gauna THII arba izo-THII, kur R^3-R^6 ir/arba R^7-R^{10} pakaitai yra hidroksilas, o R, R^1, R^2, R^{11} ir R^{12} yra tokie, kaip pažymėti I formulėje, kai vykdomas eterinis atitinkamų alkoksi- pakeistų THII arba izo-THII junginių dealkilinimas,

25

k) gauna THII ir izo-THII, kur R^{12} yra žemesnio alkilo grupė, o R, R^1-R^{11} tokie, kaip pažymėti I formulėje, kai atitinkami 4b-nepakeisti analogai metalinami, o po to alkilinami R^{12} -halogenidu arba R^{12} -sulfatu ir pabaigoje hidrolizuojami.

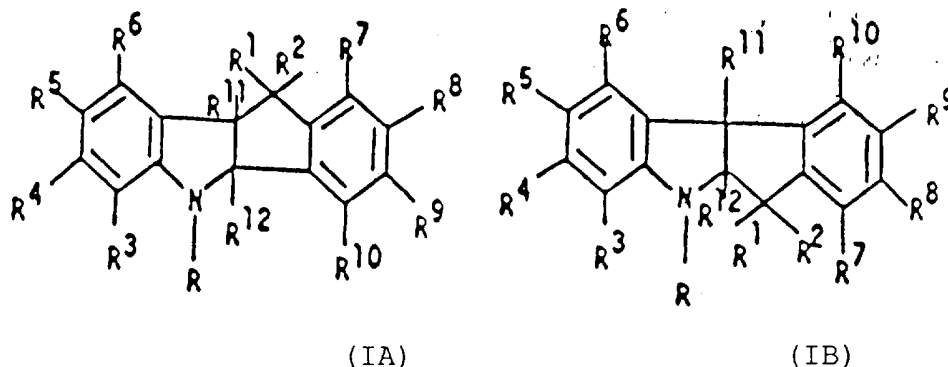
30

35

21. Kompozicija b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra jautrus oksidavimui junginys ir IA arba IB formulės junginys,

5

10



15

arba

20

25

30

kurioje R yra vandenilis, alkilo grupė arba COR¹⁵; R¹, R², R¹¹ ir R¹² nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnės alkilo grupės, R³, R⁴, R⁵ ir R⁶ nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, halogeno, žemesnio alkilo, žemesnio alkoksi grupės, mono- arba di- žemesnio alkilamino grupės, NH₂ arba NR¹³COR¹⁴, R⁷, R⁸, R⁹ ir R¹⁰ nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, hidroksilo, žemesnio alkilo grupės, žemesnio alkoksi grupės arba mono- arba di- žemesnio alkilamino grupės, NH₂ arba NR¹³COR¹⁴,

R¹³, R¹⁴ ir R¹⁵ nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio arba žemesnio alkilo grupės,

su sąlyga, jei R yra COR¹⁵, tai bent vienas iš R³ - R¹⁰ pakaitų yra hidroksilas arba mono- arba di- žemesnio alkilamino grupė, arba jo enantiomerai ir druskos.

35

22. Kompozicija pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n-
t i tuo, kad jos sudėtyje yra IA arba IB formulės
junginys pagal bet kurią iš 1-9 punktų.

- 5 23. Jautraus oksidavimui junginio stabilizavimo būdas,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtam junginiui
sudaro kontaktą su IA arba IB formulės junginiu pagal
21 punktą arba 22 punktą.