ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

XXIV, № 11, 1971

УДК 547.554+542.96

ЗАМЕЩЕННЫЕ *цис*-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-ОКТАГИДРОНАФТ(1,2-с)АЗЕПИНЫ

А. П. БОЯХЧЯН, Л. Л. ОГАНЕСЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

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

Поступило 20 V 1971

С целью получения новых транквилизаторов синтезированы *цис*-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)азепин и некоторые его производные. Заключение о строении конечных и промежуточных продуктов сделаны на основании спектров ПМР.
Табл. 1, библ. ссылок 9.

Производные изомерных дибензазепинов обладают ценными фармакологическими свойствами. Некоторые соединения этого ряда—имизин [1], сурмонтил [2], тегретол [3]—проявляют психофармакологическую активность.

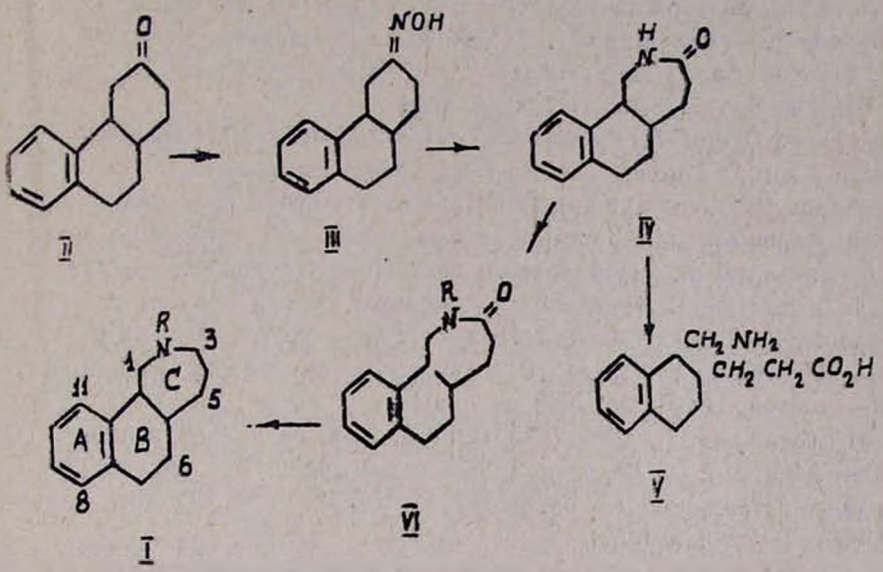
Носителями аналогичной фармакологической активности могут оказаться и трициклические производные азепина иного строения, в частности, соединения, в которых азепиновое кольцо конденсировано с нафталиновым ядром. В литературе имеются сведения о получении изомерных нафтазепинов [4—6], однако о фармакологических свойствах этих соединений нет никаких указаний.

Нами синтезируются трициклические производные азепина с целью последующего изучения их фармакологических свойств; в настоящей статье описываются N-замещенные *цис*-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)азепины (I). Исходным веществом в синтезе соединений I служил описанный ранее [7] *цис*-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен (II). Оксим этого кетона (III), полученный в виде одного из двух возможных изомеров, действием полифосфорной кислоты подвергнут бекмановской перегруппировке в нафтазепинон IV, также оказавшийся индивидуальным веществом.

Кислотным гидролизом последнего получена аминокислота, строение которой должно быть выражено формулой V (см. ниже).

Лактам IV метилирован диметилсульфатом [8], а также алкилирован хлористым бензилом и β-диметиламиноэтилхлоридом [9]. Восстановлением алкилированных лактамов VI алюмогидридом лития получены N-замещенные октагидронафтазепины I. Этильное производное I ($R=C_2H_5$) получено ацетилированием лактама IV и последующим восстановлением ацетильного производного VI ($R=COCH_3$).

При тонкослойном хроматографировании оснований I,-во всех случаях наблюдалось наличие небольшого количества примеси, возможно образовавшейся в результате изомеризации по месту сочленения колец B и C.



Строение оснований I и промежуточных соединений IV, V и VI установлено сравнением ПМР спектров лактама IV и его N-ацетильного производного VI ($R=COCH_3$)*

Сигнал протонов метиленовой группы C-1 в спектре ацетильного производного смещен в слабое поле на 0,22 м. д., что говорит в пользу структуры I, а не другой возможной структуры с обратным расположением лактамной группировки. Поскольку при бекмановской перегруппировке обычно происходит *транс*-обмен, для оксима 3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-*цис*-октагидрофенантрена следует принять пространственно более благоприятное анти-строение III.

Основания I охарактеризованы в виде гидрохлоридов, о результатах фармакологического изучения которых будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

Оксим цис-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена (III). Смесь раствора 5 *г* (0,025 моля) кетона II в 50 *мл* этанола и раствора 2,6 *г* (0,037 моля) солянокислого гидроксиламина и 3,03 *г* (0,037 моля) уксуснокислого натрия в 25 мл воды кипятилась 5 часов. Спирт частично отогнан, прибавлено 100 *мл* воды, выделившееся масло экстрагировано эфиром, эфирный раствор промыт водой и высушен

* Авторы выражают благодарность проф. Р. Г. Костяновскому за ПМР спектральное исследование указанных соединений.

сернокислым натрием. Масло, оставшееся после отгонки растворителя, закристаллизовалось. Перекристаллизацией из водного этанола получено 5,1 *г* (94,8) оксима, плавящегося при 158°. При тонкостойной хроматографировании на окиси алюминия получено одно пятно в различных системах растворителей; R_f 0,73 (гексан — ацетон, 3 : 1), R_f 0,86 (хлороформ — этанол, 9 : 1), R_f 0,66 (гептан — ацетон, 4 : 1). ИК спектр ν 3230—3300 *см*$^{-1}$ (OH). Найдено %: C 78,53; H 8,01; N 6,80. $C_{14}H_{17}NO$. Вычислено %: C 78,14; H 7,90; N 6,51

цис-3-Оксо-(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-октагидронафт(1,2-c)азепин (IV). Смесь 5 *г* (0,023 моля) оксима III и 150 *г* полифосфорной кислоты нагревалась 10—15 минут при 140°. Слегка остывшая масса слита на лед. Образовавшиеся при растирании кристаллы отфильтрованы, промыты на фильтре водой, разбавленным раствором углекислого натрия, вновь водой и высушены. Кипячением с эфиром лактам очищен от остатков непрореагировавшего оксима. Получено 4,1 *г* (82%) лактама IV с т. пл. 216—217° (из метанола). R_f 0,36 (гексан — ацетон, 3 : 1), R_f 0,12 (гептан — ацетон, 4 : 1), R_f 0,68 (хлороформ — спирт, 9 : 1). ИК спектр: ν 1615 (бенз. ядро), 1665 (CO амидн.), 3200 *см*$^{-1}$ (NH амидн.). ПМР спектр: ($CHCl_3$) δ 3,08 м. д. (дублет протонов CH_2 группы при C-1, J = 15 *гц*). Найдено %: C 78,10; H 8,04; N 6,45. $C_{14}H_{17}NO$. Вычислено %: C 78,14; H 7,90; N 6,51.

β-(1-Аминометил-1,2,3,4-тетрагидронафтил-2)пропионовая кислота (V). К раствору 1,5 *г* (0,0069 моля) лактама IV в 50 *мл* этанола добавлено 10 *мл* концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятилась 2 часа. Спирт отогнан, остаток выпарен досуха, несколько раз обработан абсолютным спиртом. После отгонки большей части растворителя гидрохлорид аминокислоты V осажден добавлением абсолютного эфира. Получено 0,8 *г* гидрохлорида с т. пл. 185°. Найдено %: C 62,72; H 7,05; N 4,91; Cl 13,51. $C_{14}H_{20}NO_2Cl$. Вычислено %: C 62,33; H 7,42; N 5,19; Cl 13,17.

цис-2-Метил-3-оксо-(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-октагидронафт-(1,2-c)-азепин (VI, R = CH_3). К раствору 4,2 *г* (0,019 моля) лактама IV в 70 *мл* сухого бензола добавлен по каплям раствор 3,475 *г* (0,027 моля) диметилсульфата в 30 *мл* того же растворителя. Смесь кипятилась 6 часов. После охлаждения прибавлен избыток 50%-ного раствора поташа, бензольный слой отделен, промыт водой и высушен сернокислым натрием. Масло, оставшееся после отгонки бензола, закристаллизовалось при растирании с эфиром. Перекристаллизацией из водного метанола получено 2,3 *г* (52%) белого кристаллического вещества с т. пл. 179—180°. R_f 0,94 (хлороформ — спирт, 7 : 1) R_f 0,50 (гептан — ацетон — спирт, 20 : 20 : 1). ИК спектр: ν 1660 *см*$^{-1}$ (CO амидн.). Найдено %: C 78,15; H 8,27; N 6,05. $C_{15}H_{19}NO$. Вычислено %: C 78,60; H 8,29; N 6,11.

цис-2-Ацетил-3-оксо-(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-октагидронафт-(1,2-c)азепин (*VI*, R = CH_3CO). Смесь 4 *г* (0,018 моля) лактама IV с избытком (25 *мл*) уксусного ангидрида кипятилась 4 часа. После уда-

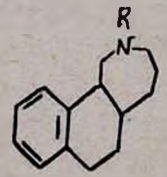
ления уксусного ангидрида в вакууме остаток в колбе закристаллизовался. Перекристаллизацией из петролейного эфира получено 3 г (64%) белых блестящих кристаллов с т. пл. 129—130°. R_f 0,88 (хлороформ — ацетон, 1 : 1), R_f 0,62 (петролейный эфир — ацетон, 1 : 1), R_f 0,56 (гептан — ацетон, 3 : 1). ИК спектр: ν 1620 (бенз. ядро), 1680 (CO амидн.), 1705 *см*$^{-1}$ (CO амидн.). ПМР спектр: ($CHCl_3$) δ 3,3 м. д. (дублет протонов CH_2 группы C-1, J = 15 *гц*). Найдено %: C 75,03; H 6,88; N 5,38. $C_{16}H_{19}NO_2$. Вычислено %: C 74,70; H 7,39; N 5,44.

цис-2-Бензил-3-оксо-(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-октагидронафт-(1,2-с)-азепин (*VI*, R=$C_6H_5CH_2$). К алкоголяту натрия, приготовленному из 0,374 г (0,016 *г-ат*) натрия и 10 *мл* сухого спирта, прибавлено 3,5 г (0,016 моля) лактама IV и 15 *мл* сухого толуола. Избыток спирта отогнан и к остатку прибавлен раствор 2,05 г (0,016 моля) хлористого бензила в 10 *мл* толуола. Реакционная смесь кипятилась 5 часов. После охлаждения к ней прибавлено 100 *мл* воды и маслянистый слой экстрагирован хлороформом. Масло, полученное после удаления растворителя, закристаллизовалось при смешении с петролейным эфиром. Перекристаллизацией из этанола получено 2 г (40,8%) белого кристаллического вещества с. т. пл. 228°. R_f 0,89 (хлороформ — спирт, 9 : 1), R_f 0,43 (гептан — ацетон — спирт, 20 : 20 : 1). ИК спектр: ν 1690 *см*$^{-1}$ (CO амидн.). Найдено %: C 82,50; H 7,47; N 4,82. $C_{21}H_{23}NO$. Вычислено %: C 82,62; H 7,54; N 4,59.

*цис-2-(β-Диметиламиноэтил)-3-оксо-(1*H*)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)азепин* [*VI*, R=$(CH_3)_2NCH_2CH_2$]. Описанным выше способом из 5 г (0,023 моля) лактама IV и 2,47 г (0,023 моля) β-диметиламиноэтилхлорида получен лактам VI [R=$CH_2CH_2N(CH_3)_2$]. Выход составил всего 1,05 г (15,7%) несмотря на то, что продолжительность нагревания была увеличена до 20 часов. Получены белые пластинчатые кристаллы (из этилацетата) с т. пл. 220—221°. R_f 0,635 (хлороформ — этанол, 9 : 1). ИК спектр: ν 1670 (CO амидн.), 1615 *см*$^{-1}$ (бенз. ядро). Найдено %: C 76,01; H 8,98; N 9,23. $C_{18}H_{26}N_2O$. Вычислено %: C 75,52; H 9,09; N 9,79. Гидрохлорид (из эфира), т. пл. 138—140°. Найдено %: Cl 11,14. $C_{18}H_{26}N_2O \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 11,00.

цис-(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-Октагидронафт(1,2-с)азепин (*I*, R=H). К раствору 2,28 г (0,06 моля) алюмогидрида лития в 100 *мл* эфира постепенно прибавлен раствор 6,45 г (0,03 моля) лактама IV в 200 *мл* сухого диоксана. Смесь кипятилась на водяной бане 18 часов, затем разложена 15 *мл* воды. Осадок гидроокисей металлов отфильтрован, несколько раз растерт с небольшими порциями эфира. Соединенный экстракт высушен сернокислым натрием. После отгонки растворителей получено 4,3 г (71%) основания, перегнавшегося при 171—173°/3 *мм*; n_D^{20} 1,5715; d_4^{20} 1,0567; MR_D найдено 62,65, вычислено 62,79. ИК спектр: ν 3300 *см*$^{-1}$ (NH). Найдено %: C 83,58; H 9,70; N 6,59; мол. вес (определен масс-спектрометрически) 201. $C_{14}H_{19}N$. Вычислено %: C 83,58; H 9,45; N 6,96; мол. вес 201. Хроматографирование на окиси алюминия (гептан — ацетон, 3 : 1) дало два пятна:

Таблица



R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	R_f^*	Анализ, % найдено C	Анализ, % найдено H	Анализ, % найдено N	Анализ, % вычислено C	Анализ, % вычислено H	Анализ, % вычислено N	Молекулярная формула	Гидрохлорид: т. пл., °C	Гидрохлорид: Cl, % найдено	Гидрохлорид: Cl, % вычислено
CH_3	73,0	183—185/4	0,78 (0,63)	83,48	9,81	6,43	83,72	9,76	6,51	$C_{15}H_{21}N$	156	14,08	14,11
C_2H_5	67,5	168—171/3	0,73 (0,60)	83,77	10,40	6,14	83,81	10,04	6,11	$C_{16}H_{23}N$	195—196	13,56	13,37
$C_6H_5CH_2$	45,0	200—205/1	0,58 (0,42)	86,30	8,27	4,91	86,59	8,59	4,81	$C_{21}H_{25}N$	65—66	10,44	10,83
$(CH_3)_2NCH_2CH_2$**	93,0	—	—	62,35	8,81	8,01	62,31	8,69	8,11	—	173—174	19,89	20,57

* Окись алюминия, гептан—ацетон; в скобках указаны значения R_f примесей.

** Основание не перегнано, выход и анализы рассчитаны на гидрохлорид.

R_f 0,75 (интенсивное). R_f 0,56 (следы). Гидрохлорид (из эфира), т. пл. 179—180°. Найдено %: Cl 15,27. $C_{14}H_{19}N \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 14,94. Йодметилат (из эфира) т. пл. 198—200°. Найдено %: J 37,73. $C_{14}H_{19}N \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 37,02.

цис-2-Алкил-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)азепины (I). Описанным выше способом, восстановлением N-замещенных лактамов VI алюмогидридом лития (в случае N-ацетильного производного взято 3 моля алюмогидрида лития на 1 моль лактама) получены соответствующие основания, выходы и константы которых приведены в таблице.

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ գիս-(1*H*)-2.3,4,5,5*a*,6,7,11*b*-ՕԿՏԱՀԻԴՐՈՆԱՖԹ(1,2-*c*)ԱԶԵՊԻՆՆԵՐ

Ա. Փ. ՊՈՅԱԼՅԱՆ, Լ. Լ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ ԵՎ Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Դիբենզազեպինի շարքի միացությունները հետաքրքիր ֆարմակոլոգիական հատկություններ ունեն՝ մասնավորապես ցուցաբերում են սեդատիվ ազդեցություն։

Ցույց է տրված, որ նման ֆարմակոլոգիական հատկություններ կունենան և այլ կառուցվածքով տրիցիկլիկ ազեպինները, որոնցում ազեպինային օղակը կոնդենսված է նաֆթալինի կորիզի հետ։

Ներկա հոդվածում նկարագրված է գիս-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-օկտահիդրոնաֆթ(1,2-с)ազեպինի և նրա ածանցյալների սինթեզը։

ЛИТЕРАТУРА

1. *М. Д. Машковский, А. И. Полежаева.* Журнал невр. и псих., 8, 964 (1959).
2. *P. Lambert, J. Guyotet,* Presse Med., 31, 1425 (1961).
3. *M. A. Davis, S. O. Wikthrop, R. A. Thomas, F. Herr, M. Charest, R. Gaudry,* J. Med. Chem., 7, 88 (1964).
4. *G. Schroeter,* Ber., 63B, 1322 (1930).
5. *F. Johnson, W. A. Nasutavicus,* Пат. США 3,205,221 (1965); (C. A., 64, 2114f (1966))
6. *D. H. Jones,* J. Chem. Soc., C, 1969, 1642.
7. *А. П. Бояхчян, Г. Т. Татевосян,* Арм. хим. ж., 22, 955 (1969).
8. *R. E. Benson, Th. L. Cairus,* J. Am. Chem. Soc., 70, 2115 (1948).
9. *П. А. Петюнин, П. А. Безуглый,* ХГС, 1970, 954.