ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXVII, № 4, 1974

УДК 547.752

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XLVI. АЗЕПИНО(4,5-b)ИНДОЛЫ

Л. С. ГАЛСТЯН и Г. Л ПАПАЯН

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

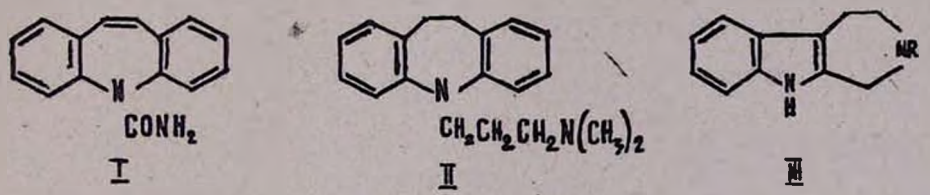
Поступило I VI 1973

Циклизацией 1-бензилтриптамидов α-галоидфенилалкилкарбоновых и хлоруксусной кислот получены замещенные в азепиновом и индольном циклах производные азепиноиндолов.

Табл. 3, библ. ссылок 7.

Конденсированные с ароматическим ядром азепиновые соединения представляют биологический интерес.

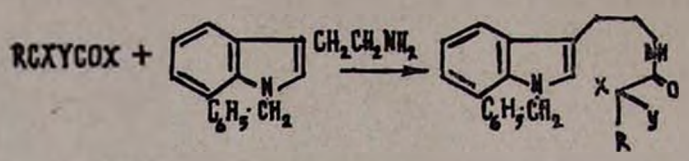
Некоторые соединения этого ряда, например, производные дибензазепина—5-карбамоил-5Н-дибенз-[b,f]-азепинтегретол [1], применяются как противоэпилептическое средство, а тофранил [2]—как противолучевое и психоаналептическое. Фармакологической активностью обладает также ряд азепиновых производных индола, среди которых имеются соединения с противокашлевым [3] и угнетающим ЦНС [4] свойствами.



Нами синтезированы азепиноиндолы по методу [5] с некоторыми изменениями. Цель работы—синтез замещенных в азепиновом и индольном циклах азепиноиндолов циклизацией α-галоидацильных производных замещенного триптамина и изучение влияния заместителей на способность триптамидов циклизоваться в трициклическую систему и на фармакологические свойства образующихся соединений.

Аминным компонентом в синтезе был выбран 1-бензилтриптамин, являющийся антисеротониновым препаратом [6], а ацилирующим аминоэтильную группу агентом—галоидангидриды α-галоидфенилалкилкарбоновых кислот и кислот жирного ряда.

Синтез проведен по схеме

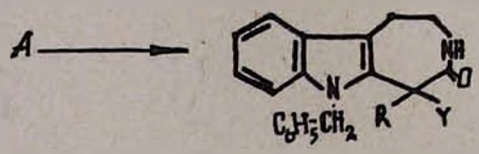


I, $R=C_6H_5$, $Y=H$, $X=Br$; II, $C_6H_5CH_2$, H, Br; III, $C_6H_5COCH_2$, H, Br; IV, $R=Y=C_6H_5$, $X=Cl$; V, $R=Y=H$, $X=Cl$.

Необходимые бромангидриды α-бромфенилалкилкарбоновых кислот получены по методу Гелля-Фольгарда-Зелинского [7], а хлорангидрид α-хлордифенилуксусной кислоты—хлорированием бензиловой кислоты хлористым тионилом.

Применение хлорангидрида монохлоруксусной кислоты и получение из него соответствующего триптамида имело целью определить роль ароматического ядра в циклизации триптамида в азепиновое производное, т .к. незамещенные в азепиновом цикле азепиноиндолы получаются бекмановской перегруппировкой соответствующих оксимов и другими путями [3,4].

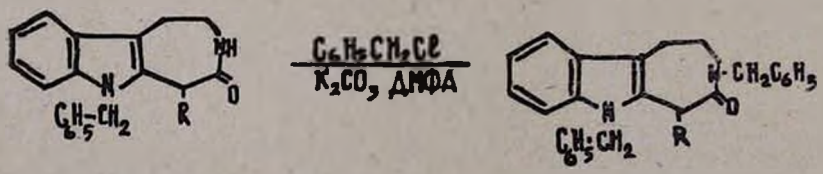
Триптамиды, полученные с 51—96% выходом—кристаллические вещества с четкой температурой плавления, чистота и индивидуальность определены ТСХ на окиси алюминия II степени активности и анализом. Циклизация триптамидов проведена ортофосфорной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты. С увеличением молекулярного веса кислотного остатка в соединениях VI—IX выход оксоазепиноиндолов падает с 78,5 до 58%. Самый низкий выход у соединения с $R=Y=H$ (41%).



VI, $R=C_6H_5$, $Y=H$; VII, $R=C_6H_5CH_2$, $Y=H$; VIII, $R=C_6H_5COCH_2$, $Y=H$; IX, $R=Y=C_6H_5$; X, $R=Y=H$.

Чистота и индивидуальность полученных оксоазепиноиндолов определены ТСХ и анализом. В ИК спектре обнаружены полосы поглощения для NH- и CO- групп (1650 и 3230 $см^{-1}$).

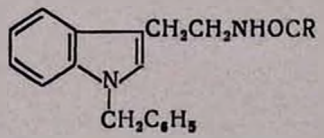
Полученные по способу [6] соединения бензилированы по лактамному азоту и получены 3,6-дибензил-5-замещенные азепиноиндолы с выходом 57—71%.



XI, $R=C_6H_5$; XII, $C_6H_5CH_2$; XIII, $C_6H_5COCH_2$; XIV, $(C_6H_5)_2$; XV, H.

№ соединения	R	Выход, %	Т. пл., °С
I	C_6H_5CHBr	72,0	152—154
II	$C_6H_5CH_2CHBr$	96,5	108—109
III	$C_6H_5COCH_2CHBr$	68,0	167—168
IV	$(C_6H_5)_2CCl$	56,5	133—135
V	CH_3Cl	63,0	98—101

Таблица 1



Молекулярная формула	Анализ, %							
	C		H		N		Hal	
	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
$C_{25}H_{23}N_2OBr$	67,44	67,11	5,41	5,14	6,12	6,26	18,14	17,89
$C_{26}H_{25}N_2OBr$	68,12	67,68	5,80	5,42	5,60	6,07	17,51	17,35
$C_{27}H_{25}N_2O_2Br$	65,85	66,26	5,01	5,11	5,49	5,73	16,10	16,35
$C_{31}H_{27}N_2OCl$	78,08	77,74	6,08	5,64	5,40	5,85	7,20	7,42
$C_{18}H_{19}N_2OCl$	70,20	69,83	5,80	5,82	8,65	8,57	11,01	10,87

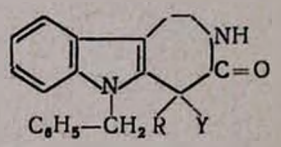
Таким образом, наличие заместителя у пиррольного азота в триптамине в смысле пространственного фактора или утяжеления молекулы заметно не препятствовало циклизации триптамидов в азепиноиндолы. Возможность алкилирования лактамного азота позволяет получить азепиноиндолы с одинаковыми или разными группами в положениях 3 и 6.

Экспериментальная часть

1-Бензилтриптамид α-бромалкилфенилкарбоновых кислот (I—V). К 0,01 моля бензольного раствора 1-бензилтриптамина при перемешивании в токе азота прибавляли 0,01 моля бензольного раствора галоидангидридов α-галоидалкилфенилкарбоновых кислот. Смесь нагревали 2 часа при 75—80° и медленно добавляли 1,5 *г* порошка окиси кальция. После охлаждения смесь отфильтровывали, к фильтрату добавляли петролейный эфир, осадок отфильтровывали, триптамиды очищали растворением в бензоле и осаждением петролейным эфиром (табл. 1).

5-Замещенные 1,2,3,4,5,6-гексагидро-4-оксоазепино [4,5-b]-6-бензилиндолы (VI—X). К 0,01 моля 1-бензилтриптамида α-галоидалкилфенилкарбоновой кислоты, растворенного в 45 *мл* ледяной уксусной кислоты, в течение 10—15 мин. прикапывали 22,3 *мл* 2 *н* ортофосфорной кислоты. Смесь нагревали 1 час при 120°. После охлаждения смесь экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой и высушивали над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывали петролейным эфиром (табл. 2).

Таблица 2

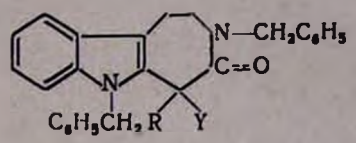


№ соединения	R	Y	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, % C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
VI	C_6H_5	H	78,5	193—194	$C_{25}H_{22}N_2O$	81,42	81,97	6,49	6,00	7,21	7,65
VII	$C_6H_5CH_2$	H	70,3	87—88	$C_{26}H_{24}N_2O$	81,64	82,10	6,34	6,31	7,43	7,37
VIII	$C_6H_5COCH_2$	H	62,0	134—136	$C_{27}H_{24}N_2O_2$	79,90	79,41	6,34	5,88	6,51	6,86
IX	C_6H_5	C_6H_5	58,0	100—102	$C_{31}H_{26}N_2O$	83,50	84,16	6,60	5,88	6,91	6,33
X	H	H	41,0	128—130	$C_{19}H_{18}N_2O$	78,38	78,62	5,95	6,21	9,24	9,65

5-Замещенные 1,2,3,4,5,6-гексагидро-3-бензил, 4-оксоазепино-[4,5-b]-6-бензилиндолы (XI—XV). Смесь 0,01 моля VI—X, 1,25 *мл* хлористого бензила, 1,4 *г* сухого поташа и 10 *мл* диметилформамида нагревали при энергичном перемешивании 6—8 час. После охлаждения добавляли

ледяную воду, экстрагировали бензолом. Экстракт промывали водой. После высушивания и отгонки растворителя вещество перекристаллизовывали петролейным эфиром (табл. 3).

Таблица 3



№ соединения	R	Y	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, % C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
XI	C_6H_5	H	62,0	109—111	$C_{32}H_{28}N_2O$	84,21	84,20	6,27	6,14	5,94	6,14
XII	$C_6H_5CH_2$	H	54,1	96—97	$C_{33}H_{30}N_2O$	85,04	84,25	6,82	6,38	6,14	5,96
XIII	$C_6H_5COCH_2$	H	74,0	131—132	$C_{34}H_{30}N_2O_2$	82,31	81,93	6,40	6,00	5,34	5,62
XIV	C_6H_5	C_6H_5	58,5	102—103	$C_{38}H_{32}N_2O$	85,14	85,71	6,64	6,00	5,61	5,26
XV	H	H	56,8	75—76	$C_{26}H_{24}N_2O$	81,95	82,10	6,19	6,31	7,82	7,37

ԻՆԴՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XLVI. ԱԶԵՊԻՆԱ-[4,5-b]-ԻՆԴՈԼՆԵՐ

Լ. Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Հ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ

1-Բենզիլտրիպտամինի և α-հալոգենաֆենիլալկիլկարբոնաթթուների հալոգենանհիդրիդների մոնոքլորքացախաթթվի քլորանհիդրիդի փոխազդմամբ ստացվել են համապատասխան տրիպտամիդներ (I—V), որոնք օրթոֆոսֆորական թթվի ներգործմամբ ենթարկվել են ներմոլեկուլային ցիկլացման, 5-տեղակալված 1,2,3,4,5,6-հեքսահիդրո-4-օքսոազեպինալ[4,5-b]-6-բենզիլինդոլների (VI—X) գոյացումով։ Վերջիններս դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում պոտաշի ներկայությամբ բենզիլքլորիդի հետ փոխազդելով լակտամային ազոտի հաշվին առաջացրել են համապատասխան բենզիլածանցյալներ (XI—XV)։

INDOLE DERIVATIVES

XLVI. AZEPINO [4,5-b] INDOLES

L. S. GALSTIAN and H. L. PAPAYAN

By the interaction of 1-benzyltryptamine with α-halophenylalkylcarboxylic acids and monochloroacetic acid chloride, the corresponding

tryptamides have been obtained. It has been shown that cyclization of tryptamides by means of orthophosphoric acid produces 1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-oxy-5-substituted azepino [4,5-b]-6-benzylindoles.

ЛИТЕРАТУРА

1. *M. Boeduelle, G. Lormeu*, Therapie 31, 1123 (1966), *M. Lorge*, Schweiz. med Wschr., 93, 1042 (1963); *А. И. Полежаев, М. Д. Машковский*, Фарм. токсикол., 32, 270 (1969).
2. *G. Schneider* (Cecile Oskar Vogt-Inst. Hirnforsch., Neustadt/Schwarzwald, Ger.); [C. A., 68, 43217X (1968)].
3. Фр. пат., 1,524,830 (1968); [C. A., 72, 21675a (1970)].
4. *J. B. Hester, A. H. Tang, H. H. Keasling, W. Veldkamp*, J. Med. Chem., 11, 101 (1968); *J. B. Hester, A. D. Rudzik, H. H. Keasling, W. Veldkamp*, J. Med. Chem., 13, 1 (1970).
5. *K. Freter*, Lieb. Ann., 721, 101 (1969).
6. *A. Kalir, S. Szara*, J. Med. Chem., 9, 793 (1966).
7. *C. Hell*, Ber., 14, 891 (1881); *J. Volhard*, Lieb. Ann, 242, 141 (1887); *Н. Д. Зелинский*, Ber., 20, 2026 (1887).