

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

ОСНОВАНИЯ ИНДОЛОПИРИДОАЗЕПИНОВОГО СТРОЕНИЯ

А. Г. ТЕРЗЯН, Л. А. МАНУЧАРОВА и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

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

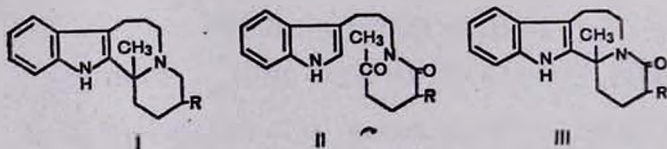
Поступило 11 IX 1975

Описан синтез 3-алкил-13b-метил-1,2,3,4,6,7,8,13-октагидро-13bH-индоло(2,3-с)пиридо(1,2-а)азепинов.

Табл. 3, библи. ссылок 1.

Ранее был описан синтез 13b-метил-1,2,3,4,6,7,8,13-октагидро-13bH-индоло(2,3-с)пиридо(1,2-а)азепина и его 3-метилгомолога [1]. С целью изучения их фармакологических свойств в настоящем сообщении описывается синтез новых оснований I этого ряда, полученных по схеме работы [1].

Конденсации γ -(индоллил-3)пропиламина с α -алкил- γ -ацетилмасляных кислот в гомотриптамиды II проводилась кипячением бензольных растворов эквимольных количеств компонентов. Гомотриптамиды циклизовались в лактамы III кипячением их этанольных растворов, содержащих небольшое количество концентрированной соляной кислоты.



Строение лактамов подтверждено ИК спектрами и отрицательной цветной реакцией Эрлиха. Лактамы восстановлены в основания I алюмогидридом лития (АГЛ) в эфирно-тетрагидрофурановом растворе. Строение I подтверждено с помощью спектров ПМР, в которых обнаружен сигнал протонов ангулярной метильной группы при C-13b и отсутствует сигнал протона при α -углеродном атоме индольного ядра. Основания I охарактеризованы в виде гидрохлоридов. Основания I (R =алкил) содержат два центра ассиметрии (C-3 и C-13b). Тонкослойная хроматография показала, что все они образуются в виде двух диастереомеров.

В ИК спектрах оснований I в области 2700—2800 см^{-1} обнаружены больмановские полосы поглощения, которые дают основание предпо-

жить *транс*-сочленение пиридоазеинового фрагмента в одном или обоих диастереомерах.

Биологическое испытание гидрохлоридов I показало, что они обладают слабо выраженным возбуждающим действием на ЦНС.

Экспериментальная часть

Гомотриптамиды α-алкил-γ-ацетилмасляных кислот II. Раствор 4,35 г (0,025 моля) гомотриптамина в 100 мл сухого бензола кипятили с обратным холодильником, соединенным с колбой через водоотделитель, до полного удаления влаги, затем прибавляли 0,025 моля ε-нолактона и смесь кипятили 1,5 часа. Триптамиды выделялись в виде масел или полукристаллических осадков. От реакционной смеси полностью отгоняли бензол, остаток растворялся в хлороформе, раствор последовательно промывали разбавленной щелочью, водой, разбавленной соляной кислотой, снова водой и высушивали над сульфатом магния. Концентрированный раствор пропускали через окись алюминия. После отгонки растворителя остаток выдерживали в вакуум-эксикаторе, затем растирали с эфиром или петролевым эфиром до кристаллизации (табл. 1).

ИК спектр, ν , см^{-1} : C=O 1720, C=O амид. 1645—1670, NH 3280—3320.

Таблица 1

Гомотриптамиды II

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R_f
			C	H	N	C	H	N	
C ₂ H ₅	94,9	71—72	72,46	8,15	8,65	72,61	8,28	8,91	0,54
C ₃ H ₇	99,1	89—92	73,23	8,45	8,21	73,17	8,53	8,53	0,59
C ₄ H ₉	92,8	75—79	74,23	8,13	8,11	73,68	8,77	8,18	0,57

* Хлороформ : ацетон = 8,5 : 1,5.

3-Алкил-4-оксо-13в-метил-1,2,3,4,6,7,8,13-октагидро-13вН-индоло (2,3-а)пиридо(1,2-а)азепины III. Смесь 0,01 моля гомотриптамида, 2 мл соляной кислоты и 125 мл этанола кипятили 24 часа. Часть этанола отгоняли, выпавшие из охлажденного раствора кристаллы лактама III отфильтровывали. Фильтрат при перемешивании выливали в воду, выделялась основная масса продукта, окрашенная в светло-розовый цвет. Кристаллы тетрациклического лактама после фильтрации промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из спирта (с углем). Лактамы не давали окрашивания с солянокислым раствором *п*-диметиламинобензальдегида (табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : C=O амидн. 1640, NH 3280.

Таблица 2

Лактамы III

R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R _f
			C	H	N	C	H	N	
C ₂ H ₅	51,8	224—226	77,00	7,45	10,08	77,03	8,10	9,46	0,86
C ₃ H ₇	88,1	188—192	77,08	8,28	8,58	77,41	8,58	9,03	0,89
C ₄ H ₉	62,3	216—217	77,60	8,11	8,46	77,77	8,64	8,64	0,87

* Хлороформ : ацетон = 8,5 : 1,5.

3-Алкил-13в-метил-1,2,3,4,6,7,8,13-октагидро-13вН-индоло(2,3-с)пиридо(1,2-а)азепины I. К раствору 3,8 г (0,1 моля) АГЛ в 100 мл сухого эфира при перемешивании прибавляли 0,02 моля лактама в 200 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь при перемешивании кипятили 16—18 час., затем охлаждали и разлагали осторожным прибавлением 10% раствора едкого натра. Раствор декантировали, осадок несколько раз промывали эфиром, тетрагидрофураном, из соединенного эфирно-тетрагидрофуранового раствора отгоняли растворители, после чего остаток растворялся в эфире. Эфирный раствор обрабатывали разбавленной соляной кислотой, кислый раствор промывали эфиром, подщелачивали едким кали и вновь обрабатывали эфиром. От высушенного над едким кали раствора отгоняли большую часть эфира, сконцентрированный раствор очищали пропуская через фильтр с окисью алюминия. После полного удаления эфира основания I получались в виде желтоватых густых масел, образующих кристаллические гидрохлориды (табл. 3).

ИК спектр, ν , см⁻¹: NH 3430—3485, больмановские полосы 2700—2800.

Таблица 3

Оснoвания

I R	Выход, %	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида, °C	R _f	Т. пл. йодметилата, °C
		C	H	N	C	H	N			
C ₂ H ₅	89,5	80,61	9,32	10,36	80,85	9,22	9,93	219—220	0,84/0,73	177—178,5
C ₃ H ₇	61,6	81,51	10,0	9,39	81,08	9,46	9,46	235—238	0,86/0,43	151—153
C ₄ H ₉	73,0	81,24	9,79	8,73	81,29	9,68	9,03	157—159	0,84/0,57	164—165

* Даны значения R_f обоих стереоизомеров; хлороформ : ацетон = 8 : 1.

ԻՆԴՈԼԻ ԱՆԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

3-ԱԼԿԻԼ-13b-ՄԵԹԻԼ-1,2,3,4,6,7,8,13-ՕԿՏԱԷԴՐՈԼ-13bH-ԻՆԴՈԼԱ
(2,3-c) ՊԻՐԻԴՈԼ (1,2-a) ԱԶԵՊԻՆՆԵՐ

Ա. Գ. ԹԵՐԶԻԱՆ, Լ. Ա. ՄԱՆՈՒՉԱՐՈՎԱ և Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍԻԱՆ

Սինթեզված են մի քանի տեղակալված օկտահիդրոինդոլա -(2,3c)պիրիդա(1,2-a)ազեպիններ, նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայի տվյալները հիմք են տալիս ասելու, որ այդ միացությունները կարող են լինել երկու ստերեո-մերների խառնուրդներ:

Սինթեզված նյութերի աղերի դեղաբանական ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ նրանք օժտված են թույլ զրգռող ազդեցությամբ:

INDOLE DERIVATIVES

3-ALKYL-13b-METHYL-1,2,3,4,6,7,8,13-OCTAHYDRO-13bH-INDOLO-(2,3-c)-
PYRIDO(1,2-a) AZEPINES

A. G. TERZIAN, L. A. MANUCHAROVA and G. T. TATEVOSSIAN

Several substituted octahydroindolo(2,2-c)pyrido(1,2-a)azepines have been synthesized. Thin-layer chromatography has shown the presence of two picks, on the basis of which it may be said that these compounds are mixtures of two stereomers. Pharmacological investigations of the salts of the synthesized compounds showed that they possess weak stimulating action on CNS.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Г. Терзян, С. П. Авакян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 24, 509 (1971).