

agent, *cis*- or *trans*-decahydroindolo(3,2-*a*)quinolizines or a mixture of the two is produced.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Р. К. Шахатуни, Ф. Р. Широян, Д. З. Партев, Арм. хим. ж., 31, 857 (1978).
2. G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skonlnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton, J. L. Lonson, J. Am. Chem. Soc., 96, 812 (1974).
3. J. G. Berger, F. Davidson, G. E. Langford, J. Med. Chem., 1977, 20, 600.
4. J. G. Berger, N. J. Fruport, Пат. 2457305 (ФРГ); С. А., 1975, 83, 114363; J. G. Berger, Пат. 4174453 (США); С. А., 1980, 92, 76481с (1980).
5. L. Dalby, G. Gubble, J. Heterocyclic chem., 3, 124 (1966).
6. Valda M. Ruff, Acta chim. Hung., 1964, 40, 295; Н. Н. Камзолова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ХГС, 1967, 696.
7. Н. Н. Новикова, И. Д. Силенко, Н. Р. Кучерова, С. Г. Розенберг, В. А. Загоревский, ХГС, 1967, 1070.
8. F. A. L. Anet, J. M. Muchowski, Chem. and Ind., 81 (1963).

Армянский химический журнал, т. 36, № 5, стр. 317—323 (1983 г.)

УДК 547.752+547.891.2

### ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

#### LXIX. СИНТЕЗ 1-ФЕНИЛ(ЦИКЛОГЕКСЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-5Н-ИНДОЛО(2,3-с)АЗЕПИНОВ И ИХ НЕЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

А. К. ДУРГАРЯН, А. С. МЕЛИҚ-ОГАНДЖАНЫАН, С. А. ПОГОСЯН,  
Э. М. АРЗАНУНЦ, И. С. САРКИСЯН и Э. В. КАЗАРЯН

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

Поступило 29 XII 1981

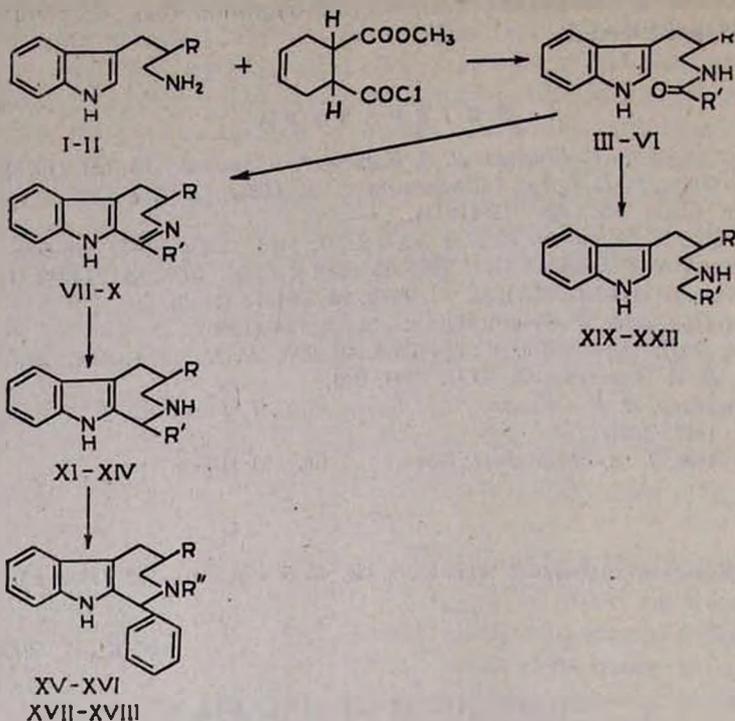
Циклизацней амидов III—VI получены производные дигидроиндолазепинов VII—X, далее переведенные в соответствующие тетрагидроиндолазепины XI—XVI. Получены также N-замещенные азепины XVII, XVIII. Восстановлением амидов III—VI получены нециклические аналоги—вторичные амины XVIII—XIX.

Табл. 5, библиограф. ссылок 4.

Гидрированные в семичленном кольце ди- и трициклические производные азепина нашли применение в производстве фармацевтических препаратов, некоторые из соединений этого ряда применяются в медицинской практике [1].

Ранее нами уже сообщалось о синтезе и свойствах индоло(2,3-с)-изоиндолазепинов пентациклического строения [2]. Некоторые соединения этого ряда показали высокую анальгетическую активность.

В продолжение этих исследований нами осуществлен синтез новых индоло(2,3-с)азепинов XI—XVII с фенильным или 2'-циклогексенильным заместителями в положении 1.



При конденсации гомотриптаминов I, II с хлорангидридами бензойной или метилового эфира циклогексен- $\Delta^4$ -*цис*-1,2-дикарбоновой кислот получены с высокими выходами гомотриптамыды III—VI, строение которых подтверждено ИК спектрами.

Восстановлением амидов III—VI алюмогидридом лития (АГЛ) получены вторичные амины XIX—XXII. В ИК спектре аминов XIX—XXII отсутствует полоса поглощения амидного карбонила. В тех случаях, когда при восстановлении вещества образуется гидроксильная группа (XXI, XXII), она обнаруживается при  $3250\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ . Циклизацией амидов III—VI по Бишлер-Напиральскому выделены 1,2-дигидроазепины VII—X, в ИК спектрах которых  $\text{C}=\text{N}$  появляется при  $1660\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ .

Восстановлением соединений VII—X избытком боргидрида натрия (БГН) синтезированы индолазепины XI—XIV. Отсутствие полосы поглощения  $\text{C}=\text{N}$  в этих соединениях свидетельствует о полном восстановлении этой связи.

При реакции азепинов XI—XIV ( $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ) с хлорангидридом уксусной кислоты получены продукты ацилирования азепинов XV—XVI, восстановление которых АГЛ приводит к *N*-замещенным третичным аминам XVII, XVIII азепинового ряда.

Чистота синтезированных соединений проверена ТСХ, структуры подтверждены данными элементного анализа, ИК и масс-спектрометрически.

В экспериментах на беспородных белых мышах массой  $18\text{--}22\text{ г}$  и крысах ( $150\text{--}180\text{ г}$ ) изучено влияние соединений на поведение и темпе-

ратуру животных. Соединения вводили подкожно в дозах 10, 50 и 100 мг/кг.

В малых дозах соединения (XI, XXII) не влияют на поведение и температуру мышей и крыс, в больших вызывают понижение температуры у мышей в среднем на 1,5°, однако гипотермическое действие кратковременное.

Введенные мышам в дозе 10 мг/кг за 1 ч до внутрибрюшинной инъекции резерпина (1,5 мг/кг) соединения XI—XXII не влияют существенно на эффекты алкалоида.

При экспериментальной стафилококковой инфекции белых мышей, вызванной штаммом smith, соединения (X и XIV, R=CH<sub>3</sub>) в дозе 100 мг/кг несколько повышают (на 20%) выживаемость зараженных животных по сравнению с контрольными—не лечеными; при инфекции, вызванной штаммом 4—0, они более активны и дают 40% выживаемости.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20. Масс-спектры получены на приборе МХ-1303. ТСХ проведена на пластинках силуфол UV-254 в системе хлороформ—ацетон (9 : 1) для III—V, а для остальных соединений—на окиси алюминия II степени активности, система хлороформ—ацетон (9,5 : 0,5). Проявитель—пары йода.

2-Метил-3-(3'-индолил)пропиламид (II, R=CH<sub>3</sub>). К раствору 6,5 г (0,17 моля) АГЛ в 130 мл эфира при перемешивании прибавляют 15,6 г (0,08 моля) амида 2-метил-3-индолилпропионовой кислоты [3] в 50 мл тетрагидрофурана. Смесь кипятят 18 ч, охлаждают и разлагают 15% раствором едкого натра. Эфирно-тетрагидрофурановый раствор отфильтровывают. После удаления растворителя остаток растворяют в эфире, обрабатывают 10% раствором соляной кислоты. Водный слой подщелачивают, экстрагируют эфиром и высушивают над едким кали. После отгонки эфира образуются кристаллы кремового цвета. Перекристаллизация из эфира. Получают 10,4 г (69%) амина. Т. пл. 163—164°. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C аром.), 3360 (NH<sub>2</sub>), 3420 (NH). Т. пл. гидрoхлорида 141—143° (разл., этанол—эфир). Найдено %: С 76,01; Н 8,55; N 14,97; Cl 15,30. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>Cl. Вычислено %: С 76,56; Н 8,55; N 14,87; Cl 15,83.

N-[ $\gamma$ -(Индолил-3')пропил]амиды бензойной или  $\Delta^4$ -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (III—VI). К смеси 0,01 моля гомотриптамина (I, II) и 6 мл пиридина в 200 мл бензола при перемешивании прикапывают 0,011 моля хлорангидрида бензойной или монометилового эфира  $\Delta^4$ -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты [4]. Смесь кипятят 2 ч, охлаждают, добавляют 100 мл 5% раствора соляной кислоты и перемешивают до полного растворения осадка. После отделения водного слоя бензойный слой обрабатывают водой, 5% раствором едкого натра и высушивают над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют и вещество высушивают в эксикаторе. Перекристаллизация из эфира (табл. 1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1640—1650 (C=O амидн.), 1740—1755 (C=O сл. эфирн.).

N-[γ-(Индолил-3')пропил]амиды бензойной (III, IV) или Δ<sup>4</sup>-циклогексен-цие-1,2-дикарбоновой кислоты (V, VI)

Соединение	R	R'	Выход, %	R <sub>f</sub>	Т. пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>
						C	H	N	C	H	N	
III	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95	0,65	119—121	78,0	6,60	10,00	77,65	6,50	10,06	1610, 1650, 3400
IV	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	81	0,66	—	77,80	7,20	9,19	77,77	7,21	9,54	1610, 1650, 3400
V	H	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	0,55	90—98	71,08	7,40	8,70	70,59	7,05	8,22	1240, 1640, 1740, 3390
VI	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95	0,88	78—80	71,24	8,02	8,00	71,08	7,3	7,8	1240, 1645, 1740, 3400

*m/e*: III 278, IV 292, V 340, VI 354.

*1-Фенил(циклогексенил)-4-алкил-3,4-дигидро-5H-индоло(2,3-с)азепины (VII—X)*. 0,01 моля III—VI в 150 мл абс. бензола и 8 г хлорокиси фосфора кипятят 2 ч. После отгонки растворителя и избытка POCl<sub>3</sub> остаток разлагают насыщенным раствором углекислого натра и экстрагируют этилацетатом. После высушивания над сульфатом натрия и отгонки части растворителя пропускают через слой окиси алюминия. Гидрохлориды осаждают из эфирных растворов (табл. 2).

*1-Фенил(циклогексенил)-4-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-5H-индоло(2,3-с)азепины (XI—XIV)*. К раствору 0,01 моля гидрохлоридов VII—X в 100 мл абс. метанола при охлаждении и перемешивании прибавляют 0,1 моля БГН. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Избыток боргидрида разлагают ледяной уксусной кислотой и отгоняют метанол. Остаток экстрагируют хлороформом и высушивают над хлористым кальцием. После отгонки растворителя образуются кристаллы (табл. 3).

*1-Фенил-2-ацетил-4-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-5H-индоло(2,3-с)азепины (XV—XVI)*. К 0,15 моля хлорангидрида уксусной кислоты прикапывают 1,2 г пиридина и 0,008 моля азепина XI—XII в 150 мл бензола. Смесь перемешивают 6 ч при комнатной температуре и 2 ч слабо нагревают. Бензольный слой обрабатывают 10% раствором едкого натра, водой, 10% раствором соляной кислоты и высушивают над сульфатом натрия. Концентрированные растворы пропускают через слой окиси алюминия (табл. 4).

*1-Фенил-2-этил-4-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-5H-индоло(2,3-с)азепины (XVII—XVIII)*. К раствору 0,04 моля АГЛ в 150 мл эфира прикапывают раствор 0,004 моля азепина XV—XVI в 100 мл ТГФ. После вышеуказанной обработки (соед. II) вещество пропускают через слой окиси алюминия. Гидрохлориды осаждают из эфирных растворов (табл. 4).

*N-Бензил(циклогексенил),N-[(β-метил-γ-индолил-3')пропил]амины (XIX—XXII)*. К раствору 0,1 моля АГЛ в 150 мл абс. эфира прикапывают 0,012 моля амидов III—VI. Смесь кипятят 18 ч. После обработки большую часть эфира отгоняют и пропускают через слой окиси алюминия. Константы приведены в табл. 5.

Таблица 2

## 1-Фенил(циклогексенил)-3,4-дигидро-5Н-индоло(2,3-с)азепины (VII—X)

Соединение	R	R'	Выход, %	R <sub>f</sub>	Т. пл. основания (гидрохлорида), °С	Найдено, %				Вычислено, %				ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$
						C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
VII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	77	0,79	165—170 (194—196)	72,41	5,70	9,11	12,21	72,84	5,77	9,43	11,94	1620, 1660, 3350
VIII	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	0,76	181—182 (190—192)	73,25	7,00	8,81	11,71	72,93	6,76	8,95	11,34	1610, 1670, 3360
IX	H	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	77	0,76	83—85 (95—97)	67,07	6,57	7,63	10,08	66,94	6,41	7,80	9,90	1235, 1615, 1640, 1660, 3380—3400
X	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	91	0,8	192—195 (235—240)	67,77	6,45	8,42	10,47	67,63	6,73	7,50	9,52	1230, 1615, 1660, 3360—3400

Таблица 3

## 1-Фенил(циклогексенил)-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-индоло(2,3-с)азепины, (XI—XIV)

Соединение	R	R'	Выход, %	R <sub>f</sub>	Т. пл. основания (гидрохлорида), °С	Найдено, %				Вычислено, %				ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$
						C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
XI	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	0,75	210—212 (181—183)	73,16	6,04	9,21	11,90	72,60	6,09	9,40	11,90	1610, 3360
XII	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	0,72	100—102 (209—211)	72,63	7,20	8,51	11,20	72,79	6,75	8,94	11,32	1610, 3380
XIII	H	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	75	0,8	183—186 (200—202)	66,44	7,09	7,79	10,07	66,57	6,93	7,77	9,85	1230, 1620 3390—3400
XIV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	52	0,81	(225—230)	68,10	8,07	8,27	9,66	67,27	7,26	7,47	9,46	1230, 1625, 3400

Таблица 4

1-Фенил-2-ацетил-4-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-индоло(2,3-с)азепины (XV—XVI) и  
1-фенил-2-этил-4-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-индоло(2,3-с)азепины (XVII—XVIII)

Соедине- ние	R	R'	R''	Выход, %	R <sub>f</sub>	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %				ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>
							C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
XV	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	60	0,71	167—169	78,69	6,58	9,20		78,91	6,62	9,20		1650, 3360
XVI	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	73	0,78	128—130	79,21	6,59	8,56		79,21	6,96	8,79		1650, 3380
XVII*	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	60	0,82	172—173	73,67	7,00	8,57	10,20	73,48	7,09	8,57	10,84	1640, 3400
XVIII*	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	65	0,80	198—205	73,46	7,18	7,98	10,62	73,98	7,39	8,21	10,40	1640, 3410

\* Приведены константы гидрохлоридов.

Таблица 5

N-Бензил(циклогексенил-), N-[β-метил, γ-(индолил-3')пропил]амины (XXI—XXII)

Соедине- ние	R	R'	Выход, %	R <sub>f</sub>	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %				ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>
						C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
XIX	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	0,65	160—162	70,96	6,90	9,41	11,40	71,46	7,36	9,31	11,78	1600, 3250, 3400
XX	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87	0,61	98—100	72,84	7,10	8,85	10,86	72,46	7,36	8,99	11,26	1600, 3260, 3390
XXI*	H	HOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67	0,32	175—178	76,38	8,47	9,32		76,51	8,72	9,39		1610, 1650, 3200, 3300, 3410
XXII*	CH <sub>3</sub>	HOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72	0,40	180—185	61,33	7,20	5,90		61,19	7,24	5,55		1620, 1650, 3200—3300, 3400

\* Приведены константы цитратов. m/e: XIX 264, XX 278, XXI 296, XXII 310.

