УДК 547.944/945 + 547.94 + 547.235

# ПИРИДИН-АЗЕПИНОВАЯ СТРУКТУРНАЯ МОДИФИКАЦИЯ АЛКАЛОИДА 3,4-ДИГИДРО-НОР-*изо*-ГАРМИНА

© 2019 г. А. А. Зубенко<sup>*a*</sup>, А. С. Морковник<sup>*b*, \*</sup>, Л. Н. Диваева<sup>*b*</sup>, В. Г. Карцев<sup>*c*</sup>, А. А. Анисимов<sup>*d*</sup>, К. Ю. Супоницкий<sup>*e*</sup>

а ГНУ Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт (ГНУ СКЗНИВИ

Россельхозакадемии), 346421, Россия, Ростовская обл., г. Новочеркасск, ул. Ростовское ш. 0

<sup>b</sup> НИИ Физической и органической химии Южного федерального университета,

344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2

\*e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru

с Акционерное общество "ИНТЕР-БИО-СКРИН",

142432, Россия, Московская область, г. Черноголовка, , Институтский просп. 7

<sup>d</sup> ΦГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,

125047, Россия, г. Москва, Миусская пл. 9

<sup>е</sup> ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), 119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова 28

> Поступила в редакцию 20 июня 2018 г. После доработки 9 июля 2018 г. Принята к публикации 24 июля 2018 г.

С использованием двухстадийной реакции, включающей индуцируемую ацилметилгалогенидами пиридин-азепиновую рециклизацию кватернизованной формы исходного субстрата, проведена структурная модификация 3,4-дигидро-нор-*изо*-гармина с заменой гидрированного пиридинового цикла на дигидроазепиновый. Показано, что процесс рециклизации может сопровождаться 1,2-ацильной перегруппировкой, что приводит к образованию наряду с обычными продуктами реакции, 4-ацил-3-метил-9-метокси-1,2-дигидроазепино[4,5-*b*]индолами, их 5-ацилсодержащих изомеров. Проанализированы факторы, влияющие на направление рециклизации и соотношение изомеров.

**Ключевые слова:** 3,4-дигидро-нор-*изо*-гармин, рециклизация, 1,2-ацильная перегруппировка, 4(5)-ацил-3-метил-9-метокси-1,2-дигидроазепино[4,5-*b*]индолы.

DOI: 10.1134/S0514749219010087

Структурная модификация природных соединений представляет собой весьма перспективную область органической химии, прежде всего в плане нахождения новых фармакологически активных веществ и создания на их основе современных лекарственных препаратов [1]. Применительно к алкалоидам с аннелированным 2,3-дигидропиридиновым циклом и их производным интересным ее вариантом является замена этого цикла на дигидроазепиновый, которая может быть осуществлена путем пиридин-азепиновой рециклизации четвертичных солей исходных субстратов.

Эффективными реагентами для такой рециклизации могут служить галогенметильные производные с активированной метиленовой группой, из которых наиболее изучены ацилметилгалогениды, RCOCH<sub>2</sub>Hal [2–8]. Они, однако, обладают особой реакционной способностью, так как могут индуцировать не только обычный RE-вариант реакции, но и более сложную (RE + AR)-рециклизацию с дополнительной стадией скелетной перегруппировки, обусловленной 1,2-С—С-миграцией ацильной группы (RE – ring expansion, AR – acyl rearrangement). Первая из реакций приводит к образованию α-ацилпроизводных конденсированных дигидроазепинов E, а вторая – к их β-ацилизомерам G, причем, обе рециклизации могут протекать и как самостоятельные, и как конкурирующие реакции, дающие смеси продуктов E и G (схема 1).





Более общим путем рециклизации является RE-реакция. Для одной группы субстратов, таких, как 9-бромкотарнин [2, 3] и перхлорат 8,9,11,12-тетраметокси-3,4-дигидронафто[2,1-f]изохинолиния [4, 5], она представляет собой единственный вариант превращения, а для другой, включающей котарнин [6-8] и иодид 3,4-дигидро-β-карболиния [9], реализуется наряду с альтернативным (RE+AR)-вариантом. При двухвариантной рециклизации ее направление в каждом конкретном случае контролируется реагентом, точнее, электронными эффектами его заместителя R. Характер этого электронного контроля таков, что электроноакцепторные заместители R блокируют сопутствующую перегруппировку и ориентируют реакцию в RE-направлении, а электронодонорные, оказывающие противоположное влияниие, переключают реакцию, частично, либо полностью в (RE+AR)-режим.

Начальный этап реакции в обоих случаях одинаков и представляет собой своеобразный ANRORC-процесс, приводящий к образованию псевдоосновных карбинолов **C**, и далее, в качестве продуктов их гетеролиза и ключевых интермедиатов, карбокатионов **D**. Они-то и создают потенциал двухвариантности, поскольку могут образовывать как обычные ацилпроизводные **E**, так и, посредством внутрикарбокатионной 1,2-миграции ацильной группы, их изомеры G.

Весомым аргументом в пользу такого механизма сопутствующей ацильной перегруппировки могут служить данные предварительных квантовохимических исследований, проведенных для рециклизации котарнина [8]. Они показывают, что изомерные карбокатионы типа D и F действительно являются энергетическими минимумами на поверхностях потенциальной энергии и в этом отношении отличаются от некоторых аналогичных по структуре, но более простых ацилсодержащих карбокатионов, которые из-за склонности к безбарьерному отщеплению ацильных карбокатионов, такого рода минимумами не являются [8]. Движущей силой ацильной перегруппировки, служит значительно большая термодинамическая стабильность перегруппированных карбокатионов **F** по сравнению с неперегруппированными изомерами **D**. Из этих данных также следует, что для котарнина переходное состояние (ПС) TS внутрикарбокатионной ацилотропии является весьма низкобарьерным. В целом же основанный на этих результатах квантовохимический прогноз для ацильной перегруппировки рассматриваемых азепиновых систем состоит в том, что уже на уровне ее элементарного ацилотропного акта данная пе-

Реагент	Среда реакции	Продукты	Выход, %
<b>3a</b> <sup>a</sup>	Водн. этанол	<b>4a</b> + <b>5a</b> (4 : 1)	80
3a	CHCl <sub>3</sub>	4a	66
<b>3b</b> б	Водн. этанол	<b>4b + 5b</b> (1 : 1)	77
<b>3</b> b	CHCl <sub>3</sub>	4b	66
3c	Водн. этанол	4c	68
3d	Водн. этанол	4d	95
3e	Водн. этанол	4e	95
3f	Водн. этанол	4f + 5f(2:3)	74
3g	Водн. этанол	5g	42
3h	Водн. этанол	5h	69
5i	Водн. этанол	5i	73

Таблица 1. Характеристики пиридин-азепиновой рециклизации соли 2

а Выходы изомеров определены после хроматографического разделения смеси на колонке с окисью алюминия в хлороформе.

<sup>6</sup> Соотношения изомеров 4b и 5b, 4f и 5f определены методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н по сигналам протонов Н<sup>4</sup> и H<sup>5</sup>.

регруппировка при обычных условиях является весьма малообратимым процессом. Судя по полученным результатам, ярко выраженное влияние заместителей R на направление двухвариантной рециклизации связано с прямым влиянием электронных эффектов этих заместителей на активационные барьеры элементарного ацилотропного акта, т.е. внутрикарбокатионной миграции ацильной группы. Причиной такого влияния является значительно большая зарядовая поляризация ПС ТЅ по сравнению с исходными карбокатионами типа **D**, обусловленная перетоком электронной плотности с мигрирующей ацильной группы на остальную часть карбокатиона. Это находит свое подтверждение и в обсуждаемой далее зависимости расчетных активационных барьеров ацилотропной изомеризации карбокатионных интермедиатов от природы заместителя R для кватернизованной формы субстрата, рассматриваемого в настоящей работе.

Целью данной работы явилось исследование пиридин-азепиновой структурной модификации 3,4-дигидронор-*изо*-гармина (1), как возможного пути к новым производным малоизученной 1,2-дигидроазепино[4,5-*b*]индольной системы [8], а также как объекта для дополнительного анализа факторов, определяющих направление пиридиназепиновых рециклизаций, идущих с участием ацилметилгалогенидов.

Активацию алкалоида 1 по отношению к пиридин-азепиновой рециклизации проводили посредством его кватернизации иодистым метилом, которая протекала с практически количественным образованием соответствующей четвертичной соли 2 [10]. Далее ее вводили в реакцию с ацилметилгалогенидами 3a-3i (R = Ar, Hetaryl). Процесс проводили в типичных для рассматриваемых рециклизаций условиях, а именно, при кипячении раствора эквимольных количеств субстрата и реагента в водном спирте (1 : 3 v/v) в присутствии избытка NaHCO<sub>3</sub>. Как оказалось, данные условия вполне подходят и для соли 2, которая, как и родоначальник ряда 3,4-дигидро-в-карболиниевых субстратов [9], проявляет ярко выраженную двухвариантную реакционную способность, которая, как и в других случаях, эффективно контролируется присутствующим в реагенте заместителем R. Продуктами RE- и (RE+AR)-рециклизаций являются изомерные 4- (4) и 5- (5) ацил-3-метил-9-метокси-1,2-дигидроазепино[4,5-*b*]индолы (схема 2), образующиеся, с суммарными выходами в пределах от 65 до 95 % (табл. 1), несколько большими для RE-реакции, как имеющей более простой механизм.

Структура азепиноиндолов 4 и 5 подтверждена методами РСА и ЯМР  $^{1}$ Н,  $^{13}$ С. В частности, методом РСА были исследованы простейшие изомерные продукты, бензоилпроизводные 4a и 5a (см. рисунок).

Анализ полученных данных показывает, что дигидроазепиновый цикл в обоих изомерах сильно неплоский, причем, по одной и той же причине – из-за значительного вывода атома C<sup>6</sup> из общей плоскости остальных атомов цикла. В соединении **5a** оба атома азота тригонально-гибридизованы, тогда как в его изомере **4a** такую гибридизацию имеет лишь атом N<sup>2</sup>. Явная и, очевидно, достаточно прочная внутримолекулярная H-связь присутствует только в соединении **5a**. Она образована между иминной и карбонильной группами [N<sup>2</sup>–H, 0.92(2) Å; N<sup>2</sup>…O<sup>2</sup>, 2.658(2) Å; H…O<sup>2</sup>, 2.03(2) Å, <NHO, 124.4(12)°] и эффективно "втягивает" бензоильную группу в плоскость  $\pi$ -систе-



R = Ph (a), 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(b), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (f), 1*H*-индол-3-ил (g), 1,2-Me<sub>2</sub>-1*H*-индол-3-ил (h), 1,2-Me<sub>2</sub>-5-MeO-1*H*-индол-3-ил (i).

мы соединения **5**а, чего не происходит в изомере **4**а. На различия в ориентации бензоильной группы также может, впрочем, оказывать влияние и образование центросимметричных H-связанных димеров в кристалле соединения **4**а [N<sup>2</sup>–H<sup>2</sup>...O<sup>2</sup> (–*x*, –*y*, 1–*z*); N–H, 0.91(2) Å; N...O, 2.853(2) Å; H...O, 1.98(2) Å; NHO, 159.7(14)°], в то время как в кристалле соединения **5**а сильные межмолекулярные взаимодействия отсутствуют.

Экспериментальные конформации обоих изомеров близки к расчетным, полученным методом DFT [M05-2X/6-311G(df,pd)], что указывает на внутримолекулярные взаимодействия как на основной фактор, определяющий строение двух молекул в кристаллах. Из этих данных также следует, что каждый из изомеров имеет по одной критической точке связи (КТС), образованной за счет нековалентного связывания. Эти КТС соответствуют вышеуказанной H-связи соединения **5a** (ее расчетная энергия 7.7 ккал/моль) и довольно-таки неожиданной связи водородного типа в структуре **4a** между атомами N1 и H17. Последняя связь имеет



Молекулярная структура изомерных ацилазепиноиндолов **4a** (а) и **5a** (б) в представлении атомов эллипсоидами с 50% вероятностью.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 1 2019

довольно-таки существенную энергию, около 3.0 ккал/моль, хотя, на первый взгляд, должна быть весьма невыгодной из-за большого межъядерного расстояния N...H (2.542 Å) и сильно нелинейного угла C<sup>17</sup>–H<sup>17</sup>–N<sup>1</sup> (108.7°). Собственно ее наличие и обеспечивает перегибридизацию атома N<sup>1</sup> в молекуле **4a** с потерей тригонального состояния.

При определении строения остальных ацилазепиноиндолов 4 и 5 ключевую роль сыграли данные метода ЯМР, который в данном случае ценен тем, что позволяет достаточно легко и надежно определять принадлежность продуктов рециклизации к тому или иному изомерному ряду благодаря присущей α- и β-ацилдигидроазепинам Е и G значительной разнице в химических сдвигах двух ядер циклической =CH-группы азепинового цикла [8].

Наблюдающийся в описываемой рециклизации электронный контроль механизма и направления реакции со стороны заместителей R носит вполне закономерный характер, хотя для 4-фтор-и 4-бром- и 3,4-диметоксифенильной групп ацилметилгалогенидов 3c, 3d, 3f ситуация, на первый взгляд, и кажется несколько нелогичной. Так, для 4-галогенфенильных групп в силу значительной удаленности атомов галогена от реакционного центра ацилотропии логично было бы ожидать значительного затухания влияния –I-эффекта, тем более, что он ослабляется противоположно направленным +М-эффектом указанных атомов. И, тем не менее, в плане влияния на направление реакции явно доминирует именно индуктивный эффект 4-галогенфенильных групп, что, впрочем, согласуется со сравнительными данным по константам о<sub>1</sub> для 4-фторфенильной (0.52) и фенильной групп (0.1) [11]. Столь большая разница в их константах, возможно, отчасти связана с тем, что оба типа электронных эффектов атомов галогена в 4-галогенфенильных группах, как можно предположить, не являются взаимонезависимыми и один из эффектов усиливается за счет ослабления другого. Так или иначе, из-за влияния 4-галогенфенильных групп рециклизация соли 2 4-галогенфенацилгалогенидами 3c, 3d идет с полным блокированием ее (RE + AR)-пути, что делает реакцию селективным RE-процессом. В этом отношении она принципиально отличается от рециклизации субстрата незамещенным фенацилбромидом (3а). Последняя протекает одновременно по двум направлениям, так, что образуется смесь изомеров 4a и 5a с примерным составом 4 : 1, которая была разделена с помощью колоночной хроматографии. При переходе к 3-нитрофенацилбромиду (3e) индуктивное влияние мета-нитрофенильного заместителя снова переключает реакцию в режим чистой RE-рециклизации.

Эти результаты согласуются с данными квантовохимического расчета газофазных свободных энергий активации внутрикарбокатионной ацилотропии для четырех рассмотренных выше систем **2–3а**, **3с–3е**. Из них следует, что именно незамещенная бензоильная группа проявляет наибольшую миграционную способность в карбокатионах типа **D**. Для указанных реакций величины  $\Delta G^{\neq}_{calc}$ составляют: 2.0 (**3a**), 3.3 (**3c**), 3.9 (**3d**) и 4.8 (**3e**) ккал/ моль. Это подтверждает вывод о том, что влияние заместителей R на направление рециклизации связано именно с облегчением ацилотропного процесса, а не является результатом влияния на легкость депротонирования карбокатионов типа **D**.

Аналогичным образом важнейшим фактором индуктивное влияние оказывается и при рециклизации соли **2** 3,4-диметоксифенацилбромидом (**3f**), где благодаря совместному –*I*-эффекту двух атомов кислорода метоксигрупп имеет место неполное блокирование RE-пути энергичным +М-эффектом 4-метоксигруппы. В результате и в этом случае в реакции образуется смесь изомеров, но уже с преобладанием перегруппированного продукта (по данным ЯМР, соотношение с **4f** : **5f** составляет 2 : 3).

Остальные рециклизующие реагенты – 4-изопропилфенацилбромид (**3b**) и 3-галогенацетилиндолы **3g–3i** ведут себя вполне предсказуемым образом. Первый, благодаря слабоэлектронодонорным свойствам изопропилфенильной группы дает смесь азепиноиндолов **4b** и **5b** с несколько большим соотношением неперегруппированного и перегруппированного продуктов (примерно 1 : 1, по данным ЯМР <sup>1</sup>Н), чем в случае фенацилбромида **3a**. Остальные же реагенты **3g–3i** из-за мощного и ничем некомпенсируемого +М-эффекта 3-индолильных групп реагируют с солью **2** исключительно посредством (RE+AR)-рециклизации (см. табл. 1).

Важная особенность соли 2 – рекордно сниженный порог ацильной перегруппировки, что находит свое отражение в том факте, что лишь в случае этой соли перегруппировка частично имеет место и для незамещенного фенацилбромида **3a**. Такое поведение субстрата **2** связано с совместным промотирующим влиянием азепиноиндольного каркаса и метоксигруппы, поскольку аналогичный, но не содержащей этой группы субстрат в тех же самых условиях реагирует с бромидом **3a** без перегруппировки [9].

Соль 2 явилась также первым объектом, на примере которого удалось показать, что пиридин-азепиновую рециклизацию вполне успешно можно проводить и малополярной среде, не склонной к образованию водородных связей. Основными трудностями для такой рециклизации является выбор, как самой этой среды, так и основного катализатора, поскольку обычный катализатор реакции, NaHCO<sub>3</sub>, в данном случае малопригоден из-за его практической нерастворимости в малополярных средах. Как оказалось, эффективной комбинацией для реакции может служить сольвентно-каталитическая пара хлороформ / диизо-пропилэтиламин (DIPEA). Дополнительным осложнением для проведения реакции с солью 2, впрочем, явилась ее низкая растворимость в хлороформе. Для того, чтобы обойти это препятствие, действием водного поташа ее предварительно превращали в псевдоосновную форму и именно с ней, без дополнительной очистки, далее и проводили реакцию. В качестве реагентов были использованы фенацилгалогениды За, Зь, преимуществами которых в данном случае была неселективность их реакции в водно-спиртовой среде. Это давало возможность наиболее легко определить характер возможного влияния малополярной среды на селективность рециклизации. Как оказалось, такое влияние действительно имеет место, причем оно проявляется через относительное замедление (RE+AR)-пути реакции по сравнению с водно-спиртовой средой. Эффект выражен в такой степени, что привел к трансформации обеих неселективных в водно-спиртовой среде реакций в чистые RE-рециклизации (см. табл. 1). Таким образом, полярность среды пиридин-азепиновой рециклизации является еще одним важным параметром, варьирование которого дает еще одну возможность управления селективностью двухвариантных пиридин-азепиновых рециклизаций.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные соединения были предоставлены фирмой InterBioscreen Ltd (Россия) и использованы без дополнительной очистки. Растворители очищены по стандартным процедурам. Спектры <sup>1</sup>Н-ЯМР и <sup>13</sup>С-ЯМР синтезированных соединений зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 600 (600 МГц) в DMSO-*d*<sub>6</sub> при 25°С. Химические сдвиги ядер <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С (б, м.д.) даны относительно остаточных сигналов дейтерорастворителя ( $\delta =$ 2.49 м.д. для протонов и 39.5 м.д. для ядер углерода). Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Melting Point Apparatus (Fisher Scientific) (США). Элементный анализ проведен классическим методом микроанализа. Протекание реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом TCX (пластинки с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> III степени активности, элюент СНСІ3, проявление парами иода во влажной камере).

Экспериментальные интенсивности отражений измеряли на дифрактометре SMART APEX2 CCD  $[\lambda(MoK_{\alpha}] = 0.71073$  Å, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Обработку исходных массивов измеренных интенсивностей проводили с использованием программного пакета АРЕХ2 [12]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по  $F^2_{hkl}$ . Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и уточняли с использованием модели наездника, за исключением водородов при атомах азота, положения которых локализовали из разностного синтеза электронной плотности и затем уточняли в изотропном приближение. Расшифровку и уточнение структур проводили по программам OLEX и SHELXTL [13,14]. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджской базе структурных данных (СССС) № 1580670 и 1580671 для 4а и 5а, соответственно. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов приведены в табл. 2.

Квантовохимическая оптимизация геометрии изомерных молекул **4a**, **5a** проводилась для трехмерных координат атомов, полученных методом РСА в приближении M052X/6-311G(df,pd), которое успешно использовалось для описания стро-

#### ЗУБЕНКО и др.

Параметр	<b>4</b> a	5a
Брутто-формула	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Молекулярная масса	332.39	332.39
Цвет кристалла	светло-оранжевый	темно-желтый
Форма кристалла	призмы	призмы
Размеры кристалла, мм	0.34  imes 0.28  imes 0.20	$0.26 \times 0.18 \times 0.14$
Т, К	120(2)	200(2)
Кристаллическая система	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$	P-1
a, Å	9.4789(4)	7.2378(5)
b, Å	28.6215(11)	10.3213(7)
<i>c</i> , Å	6.3992(2)	11.9551(9)
α, град	90	90.628(2)
β, град	101.4010(10)	93.036(2)
ү, град	90	104.3940(10)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1701.85(11)	863.57(11)
Ζ	4	2
<i>d</i> <sub>выч</sub> , г см <sup>-3</sup>	1.297	1.278
Коэффициент поглощения µ, мм <sup>-1</sup>	0.084	0.083
F(000)	704	352
Интервал сканирования по $\theta$ , град	2.19-28.00	1.70–29.31
Число измеренных отражений	32502	17774
Число независимых отражений	4116	4703
R <sub>int</sub>	0.0209	0.0233
Количество уточняемых параметров	232	232
Количество отражений с $I \ge 2\sigma(I)$	3796	3807
Полнота массива отражений, %	100	99.6
GOOF	1.041	1.033
Сходимость уточнения $(R_1(F))^a$ по отражениям с $I \ge 2\sigma(I)$	0.0382	0.0424
Сходимость уточнения по всем отражениям ( $wR_2(F^2)^b$	0.0998	0.1189
Остаточный минимум/максимум, <i>e</i> /Å <sup>3</sup>	0.365/-0.197	0.320/-0.199

**Таблица 2.** Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурного эксперимента для соединений 2415 и 2415<sup>а</sup>

<sup>a</sup>  $R_1 = \sum |F_0 - |F_c|| / \sum (F_0)$ ; <sup>b</sup>  $wR_2 = (\sum [w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_0^2)^2]^{1/2}$ 

ения азотсодержащих гетероциклических систем и ранее [15-17]. Полученное распределение электронной плотности анализировали в рамках топологической теории "Атомы в молекулах" по программе AIMALL [18, 19]. Энергии найденных внутримолекулярных невалентных взаимодействий оценивали по корреляции между энергией и плотностью потенциальной энергии в критической точке связи (КТС) [20, 21]. Адекватность данного подхода была продемонстрирована ранее на примерах различных типов взаимодействий [22–24].

Расчеты активационных энергий  $\Delta G^{\neq}_0$  для внутрикарбокатионной ацилотропии выполнены методом B3LYP/6-31<sup>\*\*</sup> с использованием программного комплекса Firefly 8.0 [25]. Валидация энергетических минимумов и переходных состояний проводилась с помощью расчета гессианов.

**6-Метокси-2-метил-4,9-дигидро-3***H*-пиридо-[**3,4-***b*]индол-**2-**ия иодид (**2**). Раствор 2.01 г (10 ммоль) 6-метокси-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[**3**,4-*b*]индола (**1**) в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 1.56 г (0.67 мл, 11 ммоль) CH<sub>3</sub>J кипятили 1 ч, охлаждали и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Для очистки соединения **2** его обрабатывали ацетоном. Выход 3.3 г (97%), т.пл. 227–230°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.50 с (2H, CH<sub>2</sub>, наложение на остаточные сигналы ДМСО), 3.70 с (1H, NCH<sub>3</sub>), 3.80 с (1H, OCH<sub>3</sub>),

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 1 2019

4.04 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 9.0 Гц), 7.10 д.д (1H, H<sup>8</sup>, *J* 9.1, 2.5 Гц), 7.16 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 2.5 Гц), 7.46 д.д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 9.1, 0.45 Гц), 8.94 с (1H, H<sup>1</sup>), 12.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 18.95, 46.12, 50.36, 55.38, 100.36, 114.53, 121.11, 121.22, 124.06, 125.49, 137.03, 154.66, 154.90. Найдено, %: C 45.26; H 4.20; I 37.46; N 8.36. С<sub>13</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 45.63; H 4.42; I 37.09; N 8.19.

Общая методика синтеза 9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-4(5)-ил) метанонов 4а-4f и 5а, 5b, 5f-5i. Метод А. Смесь 1.37 г (4 ммоль) 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-ЗН-пиридо[3,4-b]индол-2-ия иодида (2), 4 ммоль ацетилметилгалогенида 3 и 1.2 г (14 ммоль) NaHCO<sub>3</sub> в 15 мл EtOH и 5 мл H<sub>2</sub>O кипятили при перемешивании 1-3 ч, контролируя протекание реакции с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах с окисью алюминия в хлороформе. По окончании реакции смесь обрабатывали 30 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (3 × 20 мл), высушивали перекристаллизовывали ИЗ подходящего И растворителя. В этих условиях соль 2 с 2-бром-1фенилэтан-1-оном. 2-хлор-1[4-(пропан-2-ил)фенил] этан1-оном и 2-бром-1-(3,4-диметоксифенил)этан-1-оном образует смесь изомеров 4 и 5.

Общая методика синтеза 9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-5ил)метанонов 4а, 4b. Метод Б. К нагретой до 35°С суспензии 1.5 г (12 ммоль) 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*Н*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ия иодида 2 в 20 мл H<sub>2</sub>O добавляли 5 мл насыщенного раствора К<sub>2</sub>СО<sub>2</sub> и перемешивали 30 мин при 35°С. Образующийся осадок 6-метокси-2,9-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*Н*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ола отфильтровывали, промывали водой и тщательно высушивали при комнатной температуре. Выход 0.75 г (74%), т.пл. 191-195°С. Далее его вводили в реакцию без дополнительной очистки. Смесь 0.93 г (4 ммоль) 6-метокси-2,9-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ола, 0.57 г (0.77 мл, 4.5 ммоль) ди-изо-пропилэтиламин (DIPEA) и 4 ммоль ацетилметилгалогенида **За, Зb** в 15 мл CHCl<sub>3</sub> кипятили 1.5 ч, охлаждали, добавляли 50 мл петролейного эфира, образующийся осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и водой. Выход 4а -66%, **4b** – 65%.

(9-Метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-*b*]индол-4-ил)(фенил)метанон (4а) и (9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-*b*]индол-5-ил)(фенил)метанон (5а). По методу A из 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ия иодида и 2-бром-1-фенилэтан-1-она получали смесь изомеров 4а и 5а, которую разделяли на колонке с  $Al_2O_3$  III степени активности в хлороформе,  $R_f$  4а – 03, 5а – 06.

(9-Метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-4-ил)(фенил)метанон (4a). Выход 64%, красные кристаллы, т.пл. 211-213°С (EtOAc). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 2.58 с (3Н, Ме), 2.98–2.99 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.14 т (2H, CH<sub>2</sub>, J 4.4 Гц), 3.74 с (1H, OCH<sub>3</sub>), 6.17 с (1H, H<sup>5</sup>), 6.69 д.д (1H, Н<sup>8</sup>, *J* 8.7, 2.3 Гц), 6.95 д (1Н, Н<sup>10</sup>, *J* 2.4 Гц), 7.12 д (1Н, Н<sup>7</sup>, Ј 8.6 Гц), 7.48–7.50 м (2Н, Н<sup>3',5'</sup>), 7.59 т (1Н, Н<sup>4</sup>', Ј 7.6 Гц), 7.77 д (2Н, Н<sup>2', 6'</sup>, Ј 8.2 Гц), 10.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 24.70, 41.02, 51.00, 55.29, 99.62, 108.51, 111.32, 111.99, 114.94, 128.29, 128.64, 129.04, 131.24, 132.17, 132.84, 138.48, 145.13, 153.25, 193.70. Найдено, %: С 75.49; Н 6.19; N 8.16. С<sub>21</sub>Н<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 75.88; H 6.06; N 8.43.

В условиях метода **Б** получен только изомер **4a** с выходом 66%.

(9-Метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-*b*]индол-5-ил)(фенил)метанон (5а). Выход 16%, желтые кристаллы, т.пл. 161–163°С (ЕtOAc : MeCN 6 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 3.05 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 4.5 Гц), 3.08 с (3H, Me), 3.54 (т, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* 4.5 Гц), 3.10 с (1H, OCH<sub>3</sub>), 6.59 д.д (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.6, 2.4 Гц), 6.87 д (1H, H<sup>10</sup>, *J* 2.3 Гц), 7.18 с (1H, H<sup>4</sup>), 7.31 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.7 Гц), 7.41–7.48 м (5H, H<sup>2'-6'</sup>), 11.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 24.79, 48.03, 53.26, 55.27, 98.49, 102.26, 108.74, 109.78, 111.75, 127.24, 128.24, 128.27, 129.15, 129.61, 132.51, 141.63, 153.13, 155.76, 194.29. Найдено, %: C 75.54; H 5.89; N 8.24. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 75.88; H 6.06; N 8.43.

(4-Изопропилфенил)(9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-*b*]индол-4ил)метанон (4b) Получен по методу Б из 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*H*-пиридо[3,4-*b*] индол-2-ия иодида и 2-хлор-1-[4-(пропан-2-ил) фенил]этан-1-она с выходом 66%. Бежевые кристаллы, т.пл. 206–208°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 1.23 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.61 с (3H, N–Me), 2.97–3.02 м (3H, CH, CH<sub>2</sub>), 3.17 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 4.4 Гц), 3.77 с (1H, OCH<sub>3</sub>), 6.15 с (1H, H<sup>5</sup>), 6.71 д.д (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.7, 2.5 Гц), 6.97 д (1H, H<sup>10</sup>, *J* 2.4 Гц), 7.14 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.7 Гц), 7.38–7.39 м (2H, H<sup>3',5'</sup>), 7.74–7.76 м (2H, H<sup>2', 6'</sup>), 10.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 23.48, 24.77, 33.43, 41.03, 51.09, 55.30, 99.59, 107.61, 111.25, 111.79, 114.59, 126.27, 128.66, 129.41, 131.17, 132.95, 136.08, 145.29, 153.15, 153.23, 193.25. Найдено, %: С 76.64; H 6.71; N 7.12. С<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 76.98; H 7.00; N 7.48.

(4-Фторфенил)(9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-4-ил)метанон (4с). Получен по методу А из 6-метокси-2-метил-4.9-дигидро-3*Н*-пиридо[3.4-*b*]индол-2-ия иодида и 2-бром-1-[4-фторфенил]этан-1-она 68%. Оранжевые кристаллы, т.пл. 227-229°С (DMF : СН<sub>3</sub>СN 1 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 2.59 с (3Н, N-Me), 3.01-3.02 м (2Н, СН<sub>2</sub>), 3.17 т (2Н, CH<sub>2</sub>, J 4.4 Гц), 3.77 с (1H, OCH<sub>3</sub>), 6.20 с (1H, H<sup>5</sup>), 6.72 д.д. (1Н, Н<sup>8</sup>, *J* 8.7, 2.4 Гц), 6.98 д (1Н, Н<sup>10</sup>, J 2.4 Гц), 7.16 д (1H, H<sup>7</sup>, J 8.7 Гц), 7.33–7.36 м (2H, Н<sup>3', 5'</sup>), 7.87–7.90 м (2Н, Н<sup>2', 6'</sup>), 10.73 с (1Н, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 24.60, 41.02, 50.90, 55.29, 99.62, 108.42, 111.33, 112.03, 115.01, 115.23, 115.39, 128.61, 131.23, 131.87, 131.93, 132.78, 134.93, 134.95, 144.92, 153.25, 163.56, 165.22, 192.23. Найдено, %: N 7.69. С<sub>21</sub>Н<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: N 8.00.

(4-Бромфенил)(9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-4-ил)метанон (4d). Получен по методу А из 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*Н*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ия 2-бром-1-[4-бромфенил]этан-1-она. иолила И Выход 95%, красные кристаллы, т.пл. 218-220°С (CH<sub>3</sub>CN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 2.60 с (3Н, N-Me), 3.00–3.02 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.15 т (2H, CH<sub>2</sub>, J 4.4 Гц), 3.77 с (1H, OCH<sub>3</sub>), 6.23 с (1H, H<sup>5</sup>), 6.73 д.д (1Н, Н<sup>8</sup>, *J* 8.7, 2.4 Гц), 6.98 д (1Н, Н<sup>10</sup>, J 2.5 Гц), 7.16 д (1H, H<sup>7</sup>, J 8.7 Гц), 7.72 с (4H, H<sup>2'</sup>, 3', 5', 6'), 10.74 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 24.57, 40.98, 50.88, 55.28, 99.64, 109.45, 111.38, 112.22, 115.36, 125.99, 128.58, 131.03, 131.32, 132.68, 137.57, 144.71, 153.27, 192.63. Найдено, %: C 61.10; H 4.28; Br 19.60; N 6.49. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61.33; Н 4.66; Br 19.43; N 6.81.

(9-Метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-*b*]индол-4-ил)(3-нитрофенил)метанон (4е). Получен по методу А из 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*Н*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ия иодида и 2-бром-1-[3-нитрофенил]этан-1-она. Выход 95%, красные кристаллы, т.пл. 188–190°С (DMF:CH<sub>3</sub>CN 1 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 2.62 с (3H, N-Me), 3.03-3.04 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 т (2H, CH<sub>2</sub>, J 4.5 Гц), 3.77 с (1H, OCH<sub>2</sub>), 6.35 с (1H, Н<sup>5</sup>), 6.74 д.д (1Н, Н<sup>8</sup>, *J* 8.7, 2.4 Гц), 7.00 д (1Н, Н<sup>10</sup>, J 2.5 Гц), 7.18 д (1Н, Н<sup>7</sup>, J 8.7 Гц), 7.81 т (1Н, H<sup>4</sup>', J 8.1 Гц), 8.20–8.21 с (1H, H<sup>5</sup>'), 8.44–8.46 м (1H, H<sup>6</sup>), 8.50–8.51 м (1H, H<sup>2</sup>), 10.78 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 24.47, 40.98, 50.70, 55.30, 99.72, 111.13, 111.54, 112.65, 116.11, 123.48, 126.30, 128.55, 130.10, 131.47, 132.46, 135.20, 139.83, 144.17, 147.50, 153.33, 191.39. Найдено, %: С 66.52; Н 4.80; N 11.00. С<sub>21</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Вычислено, %: C 66.83; H 5.07; N 11.13.

(3,4-Диметоксифенил)(9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-4ил)метанон (4f) и (3,4-диметоксифенил)(9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-b] индол-5-ил)метанон (5f). Получены в виде смеси по методу А из 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*Н*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ия иодида И 2-бром-1-[3,4-диметоксифенил]этан-1-она с обшим выходом 74% в виде ярко желтых кристаллов. Соотношение изомеров 4f: 5f 2 : 3 (табл. 1). В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н сигнал протона Н<sup>5</sup> для соединения 4f находится при 6.11 м.д., а сигнал протона H<sup>4</sup> для изомера **5f** – 7.25 м.д.

(1Н-Индол-3-ил)(9-метокси-3-метил-1,2,3,6тетрагидроазепино[4,5-b]индол-5-ил)метанон (5g). Получены по методу А из 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*Н*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ия иодида и 2-бром-1-(1Н-индол-3)этан-1-она. Выход 42%, бежевые кристаллы, т.пл. 173-175°С (EtOAc). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 3.08–3.10 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 3.16 с (3H, N–Me), 3.57–3.58 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 с (1H, OCH<sub>3</sub>), 6.60 д.д (1H, H<sup>8</sup>, J 8.6, 2.4 Гц), 6.88 д (1Н, Н<sup>10</sup>, *J* 2.4 Гц), 7.14–7.19 м (2Н, Н<sup>5',6'</sup>), 7.32 д (1Н, Н<sup>7</sup>, J 8.6 Гц), 7.47–7.48 м (1Н, Н<sup>7</sup>), 7.58 с (1H, H<sup>4</sup>), 7.78 с (1H, H-2'), 8.04 д (1H, H<sup>4</sup>', J7.7 Гц), 11.15 с (1H, NH), 11.66 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР 13С, б, м.д.: 25.13, 47.02, 52.93, 55.28, 98.48, 103.63, 108.27, 109.36, 111.51, 111.86, 116.88, 120.47, 121.05, 122.15, 126.83, 127.67, 129.14, 131.21, 133.31, 136.42, 152.61, 153.06, 188.94. Найдено, %:

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 1 2019

С 74.18; Н 5.38; N 11.06. С<sub>23</sub>Н<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74.37; Н 5.70; N 11.31.

(1,2-Диметил-1*H*-индол-3-уl)(9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-b]индол-5-ил)метанон (5h). Получены по методу А из 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*Н*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ия иодида и 2-бром-1-(1,2-диметил-1Ниндол-3-этан-1-она. Выход 69%, бежевые кристаллы, т.пл. 200–203°С (ЕtOAc). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 2.52 с (3H, N-Me), 3.07 с (3H, C-CH<sub>3</sub>), 3.11 т (2Н, СН<sub>2</sub>, J 4.6 Гц), 3.60 уш.т (2Н, СН<sub>2</sub>), 3.74 с (3Н, N-Me), 3.76 с (1H, OCH<sub>3</sub>), 6.60 д.д (1H, H<sup>8</sup>, J 8.6, 2.4 Гц), 6.89 д (1Н, Н<sup>10</sup>, Ј 2.4 Гц), 7.08 т (1Н, Н<sup>5</sup>', J 7.5 Гц), 7.15 т (1Н, Н<sup>6</sup>', J 7.6 Гц), 7.33 д (1Н, Н<sup>7</sup>, J 8.6 Гп), 7.37 с (1Н, Н<sup>4</sup>), 7.48 д (1Н, Н<sup>4</sup>, J 8.2 Гп), 7.61 д (1H, H<sup>7</sup>, J 7.9 Гц), 11.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 12.04, 25.02, 29.52, 47.27, 53.08, 55.28, 98.42, 103.85, 108.13, 109.39, 109.63, 111.58, 113.93, 119.41, 120.20, 121.00, 126.96, 127.51, 129.05, 133.15, 136.03, 140.32, 153.08, 154.18, 189.67. Найдено, %: С, 75.00; Н, 6.11; N, 10.32. С<sub>25</sub>Н<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 75.16; Н, 6.31; N, 10.52.

(5-Метокси-1,2-диметил-1Н-индол-3-ил)-(9-метокси-3-метил-1,2,3,6-тетрагидроазепино[4,5-*b*]индол-5-ил)метанон (5і). Получены по методу А из 6-метокси-2-метил-4,9-дигидро-3*Н*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ия иодида и 2-бром-1-(5-метокси-1,2-диметил-1*Н*-индол-3-этан-1-она. Выход 73%, бежевые кристаллы, т.пл. 217-222°С (EtOAc). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 2.50 с (3Н, N-Ме, наложение на остаточные сигналы ДМСО), 3.10–3.11 м (5Н, С–СН<sub>2</sub>, СН<sub>2</sub>), 3.60 уш.т (2Н, СН<sub>2</sub>), 3.70 c (3H, N-CH<sub>2</sub>), 3.72 c (1H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 c (3H, ОСН<sub>3</sub>), 6.60 д.д (1Н, Н<sup>8</sup>, J 8.6, 2.4 Гц), 6.78 д.д (1Н, Н<sup>6</sup>, *J* 8.8, 2.5 Гц), 6.88 д (1Н, Н<sup>10</sup>, *J* 2.4 Гц), 7.13 д (1H, H<sup>4</sup>, J 2.4 Гц), 7.33 д (1H, H<sup>7</sup>, J 8.6 Гц), 7.35 с (1Н, Н<sup>4</sup>), 7.37 д (1Н, Н<sup>7</sup>, *J* 8.8 Гц), 11.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 12.19, 25.08, 29.62, 47.17, 53.06, 55.16, 55.29, 98.43, 101.55, 103.66, 108.09, 109.35, 110.36, 110.82, 111.57, 113.79, 127.50, 127.55, 129.08, 131.19, 133.18, 140.86, 153.09, 153.95, 154.32, 189.66. Найдено, %: С 72.49; Н 6.18; N 10.06. С<sub>26</sub>Н<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 72.71; H 6.34; N 9.78.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ, проект №16-03-00828 "Новые ре-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 1 2019

циклизации и скелетные перегруппировки в ряду природных полуаминалей и их аналогов в синтезе перспективных биологически активных веществ" и проводилась с использованием оборудования ЦКП "Молекулярная спектроскопия" Южного федерального университета.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2415 и 2415а было проведено с использованием оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Hong Yao, Junkai Liu, Shengtao Xu, Zheying Zhu and Jinyi Xu, *Expert Opinion on Drug Discovery*. **2016**, *12*, 121.
- Зубенко А.А., Диваева Л.Н., Морковник А.С., Карцев В.Г., Дробин Ю.Д., Сербиновская Н.М., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А., Лященко Л.А. Биоорг. химия. 2017, 43, 311. [Zubenko A.A., Divaeva L.N., Morkovnik A.S., Kartsev V.G., Drobin Y.D., Serbinovskaya N.M., Fetisov L.N., Bodryakov A.N., Bodryakova M.A., Lyashenko L.A. Russ. J. Bioorg. Chem. 2017, 43, 311.]
- Зубенко А.А., Диваева Л.Н., Морковник А.С., Карцев В.Г., Дробин Ю.Д., Сербиновская Н.М., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А., Лященко Л.А., Клименко А.И. Биоорг. химия. 2017, 43, 555. [Zubenko A.A., Divaeva L.N., Morkovnik A.S., Kartsev V.G., Drobin Y.G., Serbinovskaya N.M., Fetisov L.N., Bodryakov A.N., Bodryakova M.A., Lyashenko L.A., Klimenko A.I. Russ. J. Bioorg. Chem. 2017, 43, 555.]
- Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Kartsev V.G., Suponitsky K.Yu., Klimenko A.I. *Mendeleev Commun.* 2018, 28, 320.
- Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Kartsev V.G., Kuzmina L.G., Borodkin G.S., Klimenko A.I. *Mendeleev Commun.*, 2018, 28, 58.
- 6. Kartsev V.G., Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6988.
- Zubenko A.A., Kartsev V.G., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Alexeenko D.V., Borodkin G.S., Suponitsky K.Y., Klimenko A.I. *Tetrahedron Lett.* 2017, *58*, 1233.
- Zubenko A.A., Kartsev V.G., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Suponitsky K.Yu. *ChemistrySelect*, 2016, *1*, 2560.

- 9. Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Kartsev V.G., Borodkin G.S., A.I. Klimenko, *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 83.
- 10. Pachter I.J., Mohrbacher R.J., Zacharias D.E. J. Am. Chem. Soc., **1961**, 83, 635.
- 11. Shatenshtein A.I. Adv. Phys. Org. Chem., 1963, 1, 187.
- APEX2, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2009.
- Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. Puschmann, H. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339.
- 14. Sheldrick G.M. Acta Cryst. 2008, A64, 112.
- Dalinger I.L., Shakhnes A.Kh., Monogarov K.A., Suponitsky K.Yu., Sheremetev A.B. *Mendeleev Commun.*, 2015, 25, 429.
- Sheremetev A.B., Korolev V.L., Potemkin A.A., Aleksandrova N.S., Palysaeva N.V., Hoang T.H., Sinditskii V.P, Suponitsky K.Yu. *Asian J. Org. Chem.*, 2016, *5*, 1388.
- 17. Gidaspov A.A., Bakharev V.V., Suponitsky K.Yu., Niki-

tin V.G., Sheremetev A.B., RSC Adv., 2016, 6, 104325.

- 18. Bader R.F.W. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, **1990**.
- 19. Keith T.A. **2014**, *AIMAll*, Version 14.11.23. TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA.
- Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Chem. Phys. Lett. 1998, 285, 170.
- 21. Espinosa E., Alkorta I., Rozas I., Elguero J., Molins E. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *336*, 457.
- 22. Lyssenko K.A. Mendeleev Commun. 2012, 22, 1.
- 23. Suponitsky K.Yu., Burakov N.I., Kanibolotsky A.L., Mikhailov V.A., J. Phys. Chem. A, 2016, 120, 417.
- Дмитриенко А.О., Карноухова В.А., Потемкин А.А., Стручкова М.И., Кряжевских И.А., Супониц-кий К.Ю. *Химия гетероцикл. соединений.* 2017, 53, 532. [Dmitrienko A.O., Karnoukhova V.A., Potemkin A.A., Struchkova M.I., Kryazhevskikh I.A., Suponitsky K.Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017, 53, 532.]
- Granovsky A.A. http://classic.chem.msu.su/gran/ gamess/index.html.

# Pyridine-Azepine Structural Modification of 3,4-Dihydro-nor-*iso*-harmine

A. A. Zubenko<sup>a</sup>, A. S. Morkovnik<sup>b, \*</sup> L. N. Divaeva<sup>b</sup>, V. G. Kartsev<sup>c</sup>, A. A. Anisimov<sup>d</sup>, and K. Yu. Suponitsky<sup>e</sup>

<sup>a</sup> North-Caucasian Zonal Scientific Veterinary Institute, 346406, Russia, Rostov region, Novocherkassk, ul. Rostov sh. 0 <sup>b</sup> Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, 344090, Russia, Rostov-on-Don, pr. Stachki 194/2

\*e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru

- <sup>c</sup> "InterBioScreen Ltd.," 142432, Russia, Moscow region, Chernogolovka, Institutskiy prosp. 7
- <sup>d</sup>D. Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia (D. Mendeleyev University, MUCTR),

125047, Russia, Moscow, Miusskava pl. 9

e A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds RAS (INEOS RAS),

X-ray Crystallography Center, 119334, Russia, Moscow, ul. Vavilova 28

Received June 20, 2018 Revised June 26, 2018 Accepted July 4, 2018

The structural modification of 3,4-dihydro-nor-*iso*-harmine with replacement of the hydrogenated pyridine ring by dihydroazepine is described. Two-step reaction sequence involving the acylmethyl halide-induced pyridine-azepine recyclization of the quaternized form of the substrate, was used for carrying out this modification. 4-Acyl-3-methyl-9-methoxy-1,2-dihydroazepino [4,5-*b*] indoles or their 5-acyl isomers were formed as final modification products. For the formation of latter unsual 1,2-acyl rearrangement is responsible. The most important factors influencing the direction of the two-directed recyclization and the ratio of isomeric products are considered.

**Keywords:** 3,4-dihydro-nor-*iso*-hramine, recyclization, 1,2-acyl rearrangement, 4(5)-acyl-3-methyl-9-methoxy-1,2-dihydroazepino[4,5-*b*]indoles