ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXVI, № 1, 1973

УДК 542.91+547.836/547.891.2

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

А. П. БОЯХЧЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

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

Поступило 3 IV 1972

Описан синтез *транс*-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)азепина и некоторых его производных. Заключения о строении промежуточных и конечных продуктов сделаны на основании ИК и ПМР спектров.

Рис. 3, табл. 1, библ. ссылок 15.

В одном из предыдущих сообщений [1] был описан синтез производных *цис*-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)азепина, полученных с целью изучения их фармакологических свойств. С этой же целью синтезированы описываемые ниже *транс*-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)азепины (I).

Исходным веществом в синтезе оснований I служил *транс*-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен (II). И в этом случае насыщенный кетон *транс*-строения был синтезирован из соответствующего α,β-ненасыщенного кетона—3-кето-1,2,3,9,10,10а-гексагидрофенантрена (III). Восстановлением III натрием в кипящем амиловом спирте получен соответствующий спирт, разделенный на две неравные фракции хроматографированием на окиси алюминия (рис. 1).

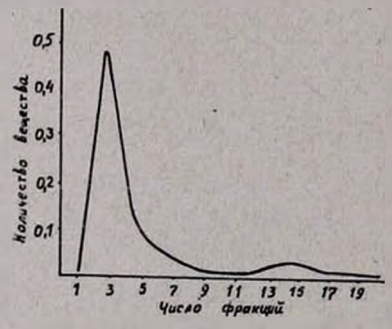


Рис. 1. Кривая хроматографирования на окиси алюминия смеси изомерных 3-окси-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантренов.

Известно, что би- и трициклические α,β-ненасыщенные кетоны типа $\Delta^{1,9}$-окталона-2 восстанавливаются щелочными металлами в спирте или в жидком аммиаке с преимущественным образованием насыщенных спиртов с наиболее устойчивым пространственным строением — *транс*-сочленением смежных колец и экваториальной гидроксильной группой [2—8]. Экваториальная ориентация гидроксильной группы в основном изомере IV полученного спирта подтверждается наличием полос поглощения 1060 и 3629 $см^{-1}$ в ИК спектре [9, 10]. Чистота этого продукта проверена газохроматографически (рис. 2а).

Вторая фракция продукта восстановления, полученная в незначительном количестве, по-видимому, является пространственным изомером спирта IV с *цис*-сочленением колец B/C; если бы эта примесь была изомером с аксиальной гидроксильной группой, она должна была элюироваться раньше экваториального изомера [11].

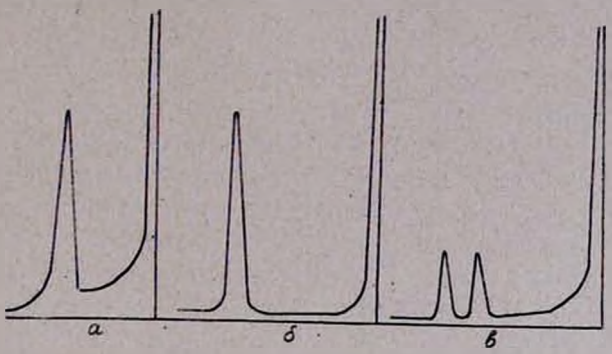
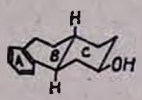


Рис. 2. Хроматограммы: а—*транс*-3-окси-1,2,3,4,4а,9.10, 10а-октагидрофенантрена; б — кеталя *транс*-3-кето-1,2, 3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена; в — искусственной смеси кеталей *цис*- и *транс*-изомеров 3-кето-1,2,3,4,4а, 9.10,10а-октагидрофенантрена. Температура колонки 240°, фаза—апиезон L на целите 545, газ-носитель гелий.

Таким образом, пространственное строение спирта IV должно быть выражено следующей конформационной формулой:



Экваториальная гидроксильная группа находится в *цис*-положении к атому водорода при С-10а и в *транс*-положении к водороду при С-4а.

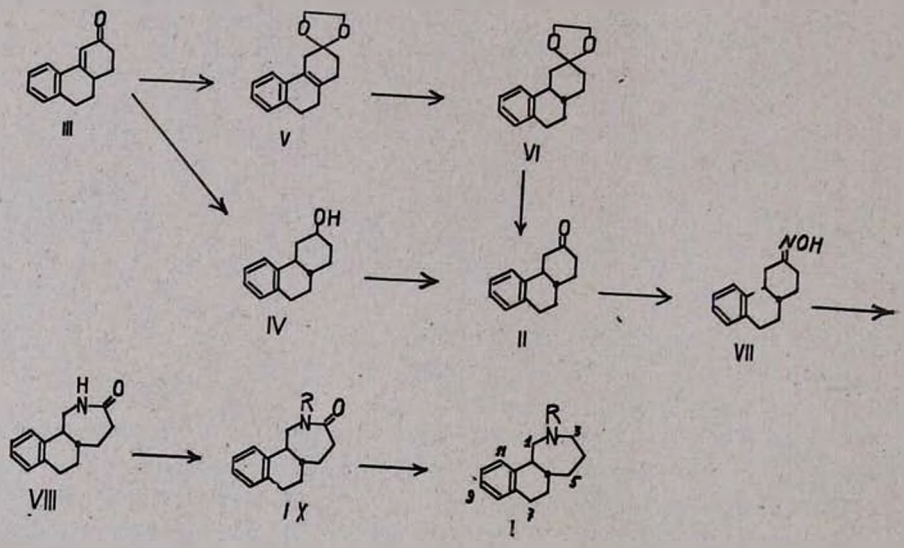
Окислением спирта IV хромовым ангидридом в уксусной кислоте с 40%-ным выходом получен насыщенный кетон II, имеющий то же пространственное строение циклического скелета, что и спирт IV.

Более удовлетворительные выходы того же кетона получены следующим путем. Кетализацией ненасыщенного кетона III получен описанный ранее кеталь V [12]. Восстановлением ненасыщенного кеталя натрием в бутиловом спирте получен насыщенный кеталь VI с *транс*-сочленением гидроароматических колец [13—15]. Индивидуальность последнего подтверждена газохроматографически (рис. 2б). Кислотным гидролизом кеталя VI получен хроматографически чистый кетон II, идентичный с описанным выше образцом.

Оксим VII, полученный кипячением спиртового раствора кетона II с солянокислым гидроксиламином, оказался веществом индивидуальным, а не смесью изомеров. Действием полифосфорной кислоты он подвергнут бекмановской перегруппировке в нафтазепинон VIII, строение кото-

рого установлено сравнением ПМР спектров этого соединения и его N-ацетильного производного (IX, R=CH_3CO), полученного кипячением лактама VIII с уксусным ангидридом*; 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 группы. Поскольку при бекмановской перегруппировке происходит *транс*-обмен, для оксима VII, как и в случае оксима с *цис*-сочленением колец B/C [1], следует принять пространственно более благоприятное анти-строение.

Лактам VIII метилирован диметилсульфатом, а также алкилирован хлористым бензилом и β-диметиламиноэтилхлоридом. Восстановлением алкилированных лактамов и ацетильного производного алюмогидридом лития получены N-замещенные *транс*-(1H)-3,3,4,5,5a,6,7,11b-октагидронафт(1,2-c)азепины I (см. схему). Хроматографически чистые основания I охарактеризованы в виде гидрохлоридов, о результатах фармакологического изучения которых будет сообщено отдельно.



Экспериментальная часть

транс-3-Окси-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен (IV). К кипящему раствору 19,8 *г* (0,1 моля) кетона III в 800 *мл* амилового спирта небольшими порциями прибавлено 69 *г* (3 *г-ат*) натрия. Загустевшая смесь нагревалась при 150° 2 часа. Затем к слепка остывшей массе прибавлены вначале этанол, потом вода до полного растворения осадка. Амиловый спирт отогнан с паром, остаток экстрагирован эфиром, эфирный раствор промыт водой и высушен сернокислым натрием. Оставшееся после отгонки растворителя масло перегнано в вакууме при 168—174°/2 *мм*. Полу-

* Авторы выражают благодарность К. С. Лусараряну за снятие спектров ПМР.

чено 15,95 *г* (78,9%) вещества. Хроматографирование в тонком слое окиси алюминия дало два пятна с $R_{f_1} = 0{,}71$ и $R_{f_2} = 0{,}48$ (хлороформ — спирт, 3 : 1).

Навеска в 1,4846 *г* пропущена через колонку с окисью алюминия. Элюирование производилось смесью хлороформ—спирт, 3:1. Собирались фракции по 10 *мл*. Во фракциях 1—12 получено 1,3807 *г* (93% от навески) чистого спирта IV, дающего один пик при газожидкостной хроматографии (рис. 2а). Т. кип. 171—172°/2 *мм*; n_D^{25} 1,5742; d_4^{25} 1,1062; MR_D найдено 59,24, вычислено 60,37. Найдено %: С 83,03; Н 9,09. $C_{14}H_{16}O$. Вычислено %: С 83,16; Н 8,91. ИК спектр: ν 1060 и 3629 (экв. ОН-группа), 1600 и 3020 $см^{-1}$ (бенз. ядро).

Во фракциях 13—19 содержалось 0,0974 *г* изомерного спирта, который ближе не исследовался (рис. 1).

Этиленкеталь транс-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена (VI). Восстановлением 11 *г* (0,045 моля) кеталя V [12] в 300 *мл* бутилового спирта 30 *г* (1,3 *г-ат*) натрия описанным выше способом получено 10,35 *г* (93%) вязкого прозрачного масла, перегнавшегося при 197—200°/2 *мм*; n_D^{20} 1,5592; d_4^{20} 1,1235; MR_D найдено 70,22, вычислено 69,17. Найдено %: С 78,53; Н 8,29. $C_{16}H_{20}O_2$. Вычислено %: С 78,68; Н 8,19.

Масло закристаллизовывалось при стоянии в холодильнике. Белые кристаллы из метанола, плавящиеся при 89°. Смешанная проба с описанным ранее [12] кеталем *цис*-строения плавилась с депрессией (83°). Чистота вещества проверена газохроматографически (рис. 2б); на рис. 2в приведена хроматограмма искусственной смеси *цис*- и *транс*-изомерных кеталей.

транс-3-Кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен (II). а) К раствору 5,1 *г* (0,025 моля) спирта IV в 40 *мл* ледяной уксусной кислоты при охлаждении водой и перемешивании прибавлен раствор 2 *г* (0,013 моля) хромового ангидрида в 60 *мл* того же растворителя. Охлаждаемая водой и время от времени перемешиваемая смесь оставлена на ночь. На следующий день после получасового нагревания на водяной бане и охлаждения смесь разбавлена водой и экстрагирована эфиром. Эфирный раствор промыт два раза водой, разбавленной щелочью и высушен. Оставшееся после отгонки растворителя масло перегнано в вакууме при 173—175°/3 *мм*. Получено 2 *г* (40%) густого масла; n_D^{20} 1,5740; d_4^{20} 1,1095, MR_D найдено 59,56, вычислено 58,86. При растирании с петролейным эфиром масло закристаллизовалось. Белые блестящие пластинки, плавящиеся при 67°. Найдено %: С 84,06; Н 8,16. $C_{14}H_{16}O$. Вычислено %: С 84,00; Н 8,00.

На рис. 3 приведены хроматограммы *транс*-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена (а) и искусственной смеси *цис-транс*-изомерных кетонов (б).

Семикарбазон (из спирта), т. пл. 217°. Найдено %: N 16,56. $C_{15}H_{19}NO$. Вычислено %: N 16,34.

б) Смесь 10,35 *г* (0,05 моля) кеталя VI, 50 *мл* метанола и 13 *мл* 3 *н* раствора соляной кислоты кипятилась 1 час, затем к остывшей смеси прибавлено 200 *мл* воды, выделившееся масло экстрагировано эфиром. Эфирный раствор промыт несколько раз водой и высушен сернокислым натрием. Масло, оставшееся после отгонки растворителя, перегнано в вакууме при 170—171°/2 *мм*. Получено 6,9 *г* (81%) кетона, плавящегося при 67° и не дающего депрессии точки плавления с кетоном, описанным выше. Найдено %: С 83,82; Н 8,26. $C_{14}H_{16}O$. Вычислено %: С 84,00; Н 8,00.

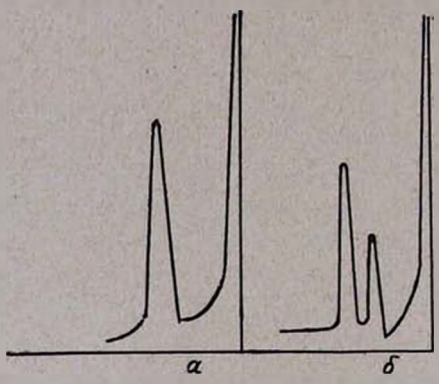


Рис. 3. Хроматограммы: а — *транс*-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена: б — искусственной смеси *цис-* и *транс*-изомеров 3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена. Условия см. рис. 2.

Оксим транс-3-кето-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрена (VII). Смесь 4,5 *г* (0,023 моля) кетона II, 2,33 *г* (0,033 моля) солянокислого гидроксиламина, 2,7 *г* (0,033 моля) уксуснокислого натрия, 45 *мл* этанола и 23 *мл* воды кипятилась с обратным холодильником 5 часов. Затем реакционная смесь оставлена на ночь. Осевшие кристаллы отфильтрованы, промыты на фильтре водой и высушены. Получено 3,5 *г* (73%) белого порошка с т. пл. 139—141°. Хроматографирование в тонком слое окиси алюминия дало одно пятно из различных растворителей: $R_f = 0{,}78$ (гептан—ацетон, 1:3), 0,55 (петролейный эфир—ацетон, 1:1), 0,73 (хлороформ—спирт, 9:1). Найдено %: С 78,37; Н 8,03; N 6,82. $C_{14}H_{17}NO$. Вычислено %: С 78,14; Н 7,90, N 6,51. ИК спектр: ν 3100—3200 $см^{-1}$ (ОН-группа).

транс - 3 - Оксо - (1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11в-октагидронафт(1,2-с)азепин (VIII). Смесь 4,8 *г* (0,022 моля) оксима VII и 150 *г* полифосфорной кислоты нагревалась 10—15 мин. при 140°. Слегка остывшая масса слита на лед. Выделившееся масло экстрагировано этилацетатом, раствор промыт водой, разбавленной щелочью, вновь водой и высушен безводным сернокислым натрием. Образовавшиеся после отгонки растворителя кристаллы очищены кипячением с абсолютным эфиром. Получено 3 *г* (62,5%) лактама с т. кип. 167°. $R_f = 0{,}25$ (гексан — ацетон, 3 : 1), 0,65 (хлороформ—спирт, 9 : 1). ИК спектр: ν 1625 (бенз. ядро), 1680 (СО-амидн.), 3225 $см^{-1}$ (NH-амидн.). ПМР спектр, ($CHCl_3$): δ 3,08 м. д. (дублет

протонов CH_2-группы при С-1, $J = 15$ *гц*). Найдено %: С 78,05; Н 8,25; N 6,50. $C_{14}H_{17}ON$. Вычислено %: С 78,14; Н 7,90; N 6,51.

транс-2-Метил-3-оксо-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)-азепин (IX, R=CH₃). К раствору 3 *г* (0,014 моля) лактама VIII в 50 *мл* абсолютного бензола добавлен раствор 2,48 *г* (0,02 моля) диметилсульфата в 20 *мл* того же растворителя. Смесь кипятилась 6 часов. После охлаждения прибавлен избыток 50%-ного раствора поташа, бензольный слой отделен, промыт водой и высушен. Полученное после отгонки бензола масло закристаллизовалось при растирании с петролейным эфиром. Перекристаллизацией из метанола получено 2 *г* (62,7%) белого кристаллического вещества, плавящегося при 143°. R_f =0,87 (хлороформ—спирт, 9:1), 0,45 (гептан—ацетон—спирт, 20:20:1).

ИК спектр: ν 1670 (СО-амидн.), 1510 и 3050 *см*$^{-1}$ (бенз. ядро). Найдено %: С 78,87; Н 8,32; N 5,87. $C_{15}H_{19}NO$. Вычислено %: С 78,60; Н 8,29; N 6,11.

транс-2-Ацетил-3-оксо-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)-азепин (IX, R=CH_3CO). Смесь 2 *г* (0,009 моля) лактама VIII с избытком уксусного ангидрида (20 *мл*) кипятилась 5 часов. После удаления в вакууме уксусного ангидрида остаток в колбе закристаллизовался. Перекристаллизацией из петролейного эфира получено 1,8 *г* (75%) белых блестящих пластинок с т. пл. 82—83°. R_f =0,73 (хлороформ—спирт, 9 : 1), 0,49 (гептан—ацетон, 3 : 1). ИК спектр: ν 1610 (бенз. ядро), 1685 (СО-амидн.); 1718 *см*$^{-1}$ (СО-амидн.). ПМР спектр, ($CHCl_3$): δ 3,3 м. д. (дублет протонов CH_2-группы при С-1, $J = 15$ *гц*). Найдено %: С 74,20; Н 7,32; N 5,24. $C_{16}H_{19}O_2N$. Вычислено %: С 74,70; Н 7,39; N 5,44.

транс-2-Бензил-3-оксо-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)-азепин (IX, R=$C_6H_5CH_2$). К алкоголяту, приготовленному из 0,24 *г* (0,01 *г-ат*) натрия и 10 *мл* абсолютного этанола, прибавлен раствор 2,2 *г* (0,01 моля) лактама VIII в 10 *мл* сухого толуола. Смесь нагревалась полчаса на водяной бане, избыток спирта отогнан и к остатку прибавлен раствор 1,3 *г* (0,01 моля) хлористого бензила в 10 *мл* сухого толуола. Реакционная смесь кипятилась 5 часов. После охлаждения к смеси прилито 70 *мл* воды, выделившийся слой экстрагирован хлороформом и последний высушен. Хлороформ частично удален, к остатку при перемешивании прилит петролейный эфир. Осевшие кристаллы отфильтрованы, перекристаллизованы из этанола. Получено 1,5 *г* (48%) кристаллов кремового цвета с т. пл. 173—175°. R_f = 0,80 (хлороформ—спирт, 9 : 1) 0,39 (гептан—ацетон, 3 : 1); ИК спектр: ν 1680 (СО-амидн.), 1500 и 3060 *см*$^{-1}$ (бенз. ядро). Найдено %: С 82,90; Н 7,80; N 5,04. $C_{21}H_{23}NO$. Вычислено %: С 82,62; Н 7,54; N 4,59.

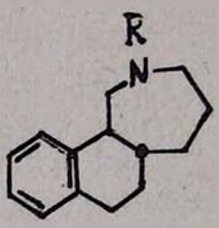
транс-2-(β-Диметиламиноэтил)-3-оксо-(1Н)-2,3,4,5,5а,6,7,11b-октагидронафт(1,2-с)азепин (IX, R = $(CH_3)_2NCH_2CH_2$). Описанным выше способом из 3 *г* (0,014 моля) лактама VIII и 2 *г* (0,018 моля) диметиламиноэтилхлорида получено 1,2 *г* (26,6%) гидрохлорида аминолактама (IX, R = $(CH_3)_2NCH_2CH_2$). Гидрохлорид переведен в основание,

плавящееся при 126°. $R_f = 0{,}32$ (хлороформ—спирт, 9 : 1). ИК спектр: ν 1600 (бенз. ядро), 1670 $см^{-1}$ (CO-амидн.). Найдено %: C 75,32; H 9,15; N 9,69. $C_{18}H_{26}N_2O$. Вычислено %: C 75,52; H 9,09; N 9,73.

Гидрохлорид (из эфира), т. пл. 90°. Найдено %: Cl 11,35. $C_{18}H_{27}N_2OCl$. Вычислено %: Cl 11,00.

транс-2H- и 2-Алкил(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-октагидронафт(1,2-c)-азепины (I). К раствору 0,02 моля алюмогидрида лития в абсолютном эфире постепенно прибавлялся раствор 0,01 моля лактама VIII или замещенного лактама IX в сухом диоксане. В случае ацетильного производного (IX, $R = CH_3CO$) взято 0,03 моля алюмогидрида на 0,01 моля лактама. Смесь кипятилась 12 часов, затем разлагалась водой. Осадок гидроокисей металлов отфильтровывался, хорошо растирался несколько раз с небольшими порциями эфира. Соединенный экстракт высушивался. После удаления большей части растворителей прибавлением эфирного раствора хлористого водорода осаждался гидрохлорид основания, очищавшийся переосаждением. Все основания представляют собой вязкие некристаллизующиеся масла. Чистота полученных оснований проверена хроматографически в тонком слое окиси алюминия. Температуры плавления, выходы и данные анализа помещены в таблице.

Таблица



R	Выход, %	R_f*	Гидрохлорид: т. пл., °C	Анализ: найдено, % C	H	N	Cl	Молекулярная формула	вычислено, % C	H	N	Cl
H	76	0,59	126	70,47	8,30	5,66	15,32	$C_{14}H_{20}NCl$	70,73	8,42	5,93	14,98
CH_3	80	0,67	56	71,27	9,02	5,39	13,94	$C_{15}H_{22}NCl$	71,57	8,74	5,56	14,11
C_2H_5	86	0,64	85	73,09	9,05	5,08	13,18	$C_{16}H_{24}NCl$	72,31	9,03	5,27	13,37
$C_6H_5CH_2$	79	0,44	103	76,98	7,95	4,02	10,38	$C_{21}H_{26}NCl$	76,94	7,93	4,27	10,84
$(CH_3)_2NCH_2CH_2$	83	0,48	68	62,43	8,87	8,27	20,03	$C_{18}H_{30}N_2Cl_2$	62,60	8,69	8,11	20,58

* Окись алюминия, гептан—ацетон, 3 : 1.

N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ տրանս-(1*H*)-2,3,4,5,5*a*,6,7,11*b*-ՕԿՏԱՀԻԴՐՈՆԱՎԹ-(1,2-*c*) ԱԶԵՊԻՆՆԵՐ

Ա. Փ. ԲՈՅԱԽՉՅԱՆ և Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Պսիխոֆարմակոլոգիական հատկություններ ունեցող նոր միացություններ ստանալու նպատակով սինթեզվել են տրանս-(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-օկտահիդրոնավթ(1,2-c)ազեպինը և նրա մի քանի ածանցյալները։ Միջանկյալ և վերջնական միացությունների կառուցվածքի մասին եզրակացությունները արված են ԻԿ և ՊՄՌ սպեկտրների հիման վրա։

N-SUBSTITUTED *trans*-(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-OCTAHYDRONAPHTH(1,2-c)AZEPINES

A. P. BOYAKHCHIAN and G. T. TATEVOSSIAN

With the intention to obtain new tranquillizers *trans*-(1H)-2,3,4,5,5a,6,7,11b-octahydronaphth(1,2-c)azepine and some of its derivatives have been synthesized.

Structures of intermediates and final products have been established on the basis of IR and NMR spectral data.

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. П. Боякчян, Л. Л. Оганесян, Г. Т. Татевосян*, Арм. хим. ж., 24, 1000 (1971).
2. *A. R. Pinder, R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1952, 1224.
3. *W. B. Rennfrow, J. W. Cornforth*, J. Am. Chem. Soc., 75, 1347 (1953).
4. *W. S. Johnson, B. Banister, B. M. Blum, A. D. Kemp, R. Pappo. E. Rogler, J. Szmuszkovicz*, J. Am. Chem. Soc., 75, 2275 (1953).
5. *D. H. Barton, C. H. Robinson*, J. Chem. Soc., 1954, 3045.
6. *D. K. Banerjee, S. Chatterjee, S. P. Battacharia*, J. Am. Chem. Soc., 77, 408, (1955).
7. *J. M. Cornforth, O. Kander, J. E. Pike, R. Robinson*, J. Chem. Soc., 1956, 3348.
8. *M. J. T. Robinson*, Tetrahedron, 1, 49 (1957).
9. *A. Fürst, H. H. Kuhn, R. Skotoni, H. H. Gunthard*, Helv. Chim. Acta, 35, 951, (1952).
10. *I. L. Allsop, A. R. Cole, D. E. White, R. L. S. Willx*, J. Chem. Soc., 1956, 4868.
11. *D. H. Barton*, Experimentia, 6, 316 (1950).
12. *А. П. Боякчян, Г. Т. Татевосян*, Арм. хим. ж. 22, 955 (1969).
13. *K. E. Farenholtz, A. Capomaggi, M. Lurie, M. Goldberg, R. W. Kiersted*, J. Med. Chem., 9, 304 (1966).
14. *P. N. Rao, E. J. Jacob, L. R. Axelrod*, J. Chem. Soc. (C) 1971, 2855.
15. *P. N. Rao, B. E. Edwards, L. R. Axelrod*, J. Chem. Soc., (C) 1971, 2863.