

СИНТЕЗ БЕНЗАЗЕПИНСПИРОЦИКЛОГЕКСАНОВОЙ СИСТЕМЫ

Э. А. МАРКАРЯН и А. А. АГЕКЯН

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

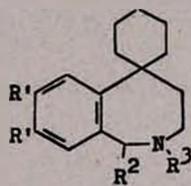
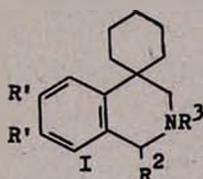
Поступило 31 VII 1973

Исходя из нитрила 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (III), через хлорангидрид (V) и диазокетон (VI) синтезирован замещенный циклогексилэтиламин (X). Последний циклизацией с формальдегидом дает 7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-(5H)-2-бензазепин-5,1'-циклогексан (IIa), из которого получено N-метильное производное (IIб).

Библ. ссылок 6.

Производные изохинолина со спироциклоалканильным заместителем в гетероциклическом кольце I проявляют различную биологическую активность [1,2].

Однако в литературе имеется ограниченное число данных [3,4] относительно синтеза бензазепинспироциклоалкенов II, являющихся структурным гомологом I.

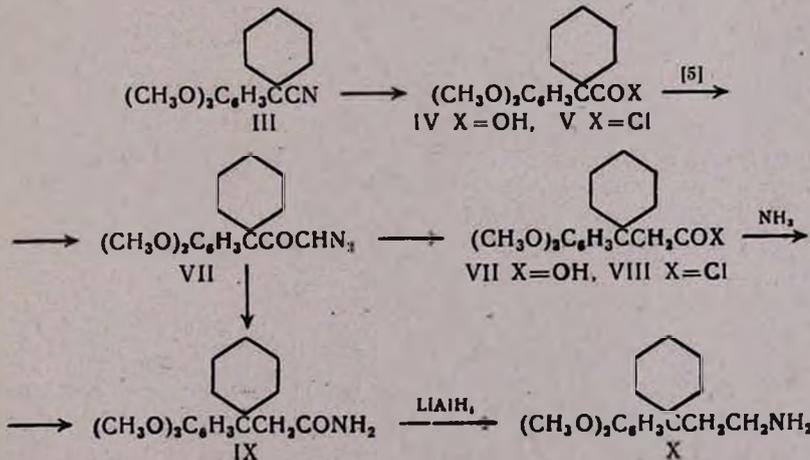


а)  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = R^3 = H$

б)  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_3$

IIa, б

Нами осуществлен синтез II на основе 2-[1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1]этиламина (X), полученного по схеме



Циклизацией X по Пикте-Шпенглеру [6] выделен IIа и метилированием последнего получено N-метильное производное IIб. Следует отметить, что из двух приведенных в схеме путей синтеза IX более целесообразен путь, идущий непосредственно от diaзокетона, т. к. кислота VII получается с низким выходом.

Данные ИК спектров, анализа и ТСХ подтверждают строение и чистоту полученных веществ.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на UR-20 в вазелиновом масле, ТСХ осуществлена на окиси алюминия II степени активности.

*1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновая кислота (IV)*. Смесь 18 г (0,08 моля) III и 12 г (0,2 моля) едкого кали в 100 мл этиленгликоля кипятят 6 час. Охлажденную массу выливают в 75 мл воды и экстрагируют 2 раза по 50 мл эфира. Смесь гликоля и воды подкисляют соляной кислотой, осадок отфильтровывают. Получают 10 г (51,7%) бесцветных кристаллов с т. пл. 118—119°. Найдено %: С 68,48; Н 7,62.  $C_{15}H_{20}O_4$ . Вычислено %: С 68,16; Н 7,40.

*Хлорангидрид 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (V)*. Смесь 10 г (0,04 моля) IV в 100 мл абс. бензола и 6 г (0,05 моля) хлористого тионила кипятят 5 час. После удаления растворителя остаток перегоняют. Получают 7 г (66,0%) хлорангидрида с т. кип. 203—205°/2 мм. Найдено %: Cl 12,09.  $C_{15}H_{19}ClO_3$ . Вычислено %: Cl 12,53.

*Амид 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-уксусной кислоты (IX)*. К раствору 6,3 г (0,12 моля) diaзометана в 100 мл эфира, охлажденному до 5°, при перемешивании и охлаждении добавляют 14 г (0,04 моля) хлорангидрида V в 50 мл эфира. Перемешивают 30 мин. при 0° и 3 часа при комнатной температуре. Получают 11,5 г diaзокетона VI.

К раствору 11,5 г (0,04 моля) diaзокетона VI в 30 мл диоксана прибавляют при 60—70° 50 мл водного аммиака и 10 мл 10% раствора азотно-кислого серебра. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 часа. Охлаждают, прибавляют 50—60 мл воды и экстрагируют 2 раза по 30 мл бензола, экстракт высушивают над серно-кислым натрием и отгоняют растворитель. Получают маслообразное вещество, кристаллизующееся при стоянии. После перекристаллизации из эфира получают 6,2 г (56,4%) амида IX с т. пл. 145—146°;  $R_f$  0,53 (бензол—эфир, 3:1). Найдено %: С 68,73; Н 8,81; N 4,97.  $C_{16}H_{23}NO_3$ . Вычислено %: С 68,28; Н 8,35; N 5,05.

ИК спектр,  $cm^{-1}$ : 1625 ( $N-C \overset{O}{\parallel}$ ); 3400 ( $-NH$ ).

*1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексан-1-уксусная кислота (VII)*. Раствор 4,8 г (0,016 моля) VI в 25 мл диоксана прибавляют по каплям при перемешивании к смеси 0,5 г окиси серебра и 1,3 г безводного углекислого натрия в 50 мл воды при 50—60°. После 1,5-часовой выдержки

при 80—90° и охлаждении фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой, отфильтровывают осадок. Получают 1,2 г (25,5%) кислоты с т. пл. 128—130°. Найдено %: С 69,15; Н 7,81.  $C_{16}H_{22}O_4$ . Вычислено %: С 69,04; Н 7,96.

*Хлорангидрид 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-уксусной кислоты (VIII)* получают аналогично хлорангидриду V. Выделяют вещество с выходом 75,6% и т. кип. 216—219°/1 мм. Найдено %: Cl 11,58.  $C_{16}H_{21}ClO_3$ . Вычислено %: Cl 11,94.

*Амид 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-уксусной кислоты (IX)*. Раствор 5,6 г (0,02 моля) VIII в 50 мл абс. бензола при 0° насыщают аммиаком. Отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают водой и сушат. Получают 4,8 г (85,7%) IX с т. пл. 145—146°, константы которого совпадают с константами IX, полученного вышеописанным способом.

*1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексан-1-этиламин (X)*. К 0,08 моля алюмогидрида лития в 100 мл абс. эфира при перемешивании прикапывают раствор 0,02 моля амида IX в 40 мл тетрагидрофурана. Смесь кипятят 16—18 час., охлаждают, разлагают 40—50 мл подщелоченной воды. Отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают бензолом, фильтрат сушат над едким кали. Отгоняют растворитель и получают 4,5 г (86,5%) X с т. кип. 173—175°/2 мм;  $R_f$  0,57 (эфир). Найдено %: С 72,64; Н 9,24; N 5,01.  $C_{16}H_{25}NO_2$ . Вычислено %: С 72,96; Н 9,56; N 5,31. ИК спектр: 3380  $cm^{-1}$  (—NH). Гидрохлорид гигроскопичен, т. пл. оксалата 85—86° (из спирта).

*7,8-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроспиро-(5H)-2-бензазепин-5,1'-циклогексан (IIa)*. К 1,8 г (0,007 моля) X прибавляют по каплям 1 г 20% формалина. Смесь нагревают 1 час на водяной бане. Экстрагируют бензолом, промывают водой и отгоняют растворитель. Масло растворяют в 1,5 г 20% соляной кислоты и выпаривают доуха на водяной бане. Остаток растворяют в небольшом количестве воды, добавляют раствор едкого кали до сильно щелочной реакции, смесь экстрагируют эфиром. Растворитель отгоняют и получают 0,7 г (35,6%) амина с т. кип. 193—195°/2 мм;  $R_f$  0,51 (эфир—бензол, 1:3). Найдено %: С 74,53; Н 9,37; N 5,19.  $C_{17}H_{25}NO_2$ . Вычислено %: С 74,14; Н 9,15; N 5,08. ИК спектр 3380  $cm^{-1}$  — ширская полоса (ассоциированная NH). Гидрохлорид гигроскопичен, т. пл. оксалата 95—96° (из спирта).

*N-Метил-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроспиро-(5H)-2-бензазепин-5,1'-циклогексан (IIb)*. К 1,5 г (0,005 моля) амина IIa, растворенного в 20 мл абс. эфира, добавляют 0,9 г (0,007 моля) йодистого метила и оставляют на 2 дня. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, растворяют в воде и подщелачивают 5% раствором едкого натра. Экстрагируют 2—3 раза по 50 мл эфира, высушивают над серноокислым натрием, отгоняют растворитель и продукт перегоняют в вакууме.

Получают 0,5 г (35,8%) вещества с т. кип. 200—201°/1 мм;  $R_f$  0,49 (бензол—эфир, 3:1). Найдено %: С 74,38; Н 9,51; N 4,53.  $C_{18}H_{27}NO_2$ . Вычислено %: С 74,69; Н 9,40; N 4,83. В ИК спектре отсутствует полоса по-

глюшения NH. Гидрохлорид гигроскопичен, т. пл. оксалата 102—103° (из спирта).

ԲԵՆԶԱԶԵՊԻՆԱՍՊԻՐՈՑԻԿԼՈՂԵՔՍԱՆԱՑԻՆ ՍԻՍԵՄ  
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻԱՑՈՒԹՅԱՆ ՍԻՆԹԵԶԸ

Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ և Ա. Ա. ԱԳԵԿՅԱՆ

Ելնելով 1-(3,4-դիմեթոքսիֆենիլ)ցիկլոհեքսան-1-կարբոնաթթվի նիտրիլից, V քլորանհիդրիդից և VI դիազոկետոնից սինթեզված է տեղակալված ցիկլոհեքսիլէթիլամին (X): Վերջինս ֆորմալդեհիդի հետ տվել է 6,7-դիմեթոքսի-1, 2, 3, 4-տետրահիդրոսպիրո (5H)-2-բենզազեպին-5,1'-ցիկլոհեքսան (IIa), որից և ստացված է նրա մեթիլ ածանցյալը (IIb):

SYNTHESIS OF BENZOSPIROCYCLOHEXANE

E. A. MARKARIAN and A. A. AGHEKIAN

An amide obtained from acid chloride through tozoketone was reduced to the amine which was then cyclized with formative to the corresponding cyclic amine. The transformations of the latter by methyl iodide was also studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Э. С. Марашян, ХГС, 1971, 637.
2. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Т. М. Мартиросян, Л. П. Соломина, Э. С. Марашян, ХГС, 1971, 1683.
3. T. Olshi, Lakyaki Zasshi, 85, 382 (1969); [С. А., 63, 5604 (1965)].
4. S. Uyeo, H. Shtrai, A. Koshiro, T. Lashiro, K. Kagel, Chem. Pharm. Bull., 14, 1033 (1966); [С. А., 66, 18661 (1967)].
- 5 P. Адамс, Орг. реакции, Изд. ИЛ М., 6, 198 (1953).
6. P. Адамс, Орг. реакции, Изд. ИЛ, М., 10, 69 (1953).