

СИНТЕЗ БЕНЗАЗЕПИНСПИРОЦИКЛОПЕНТАНОВОЙ СИСТЕМЫ

А. А. АГЕҚЯՆ, Л. Ш. ПИՐДЖАՆՈՎ և Յ. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

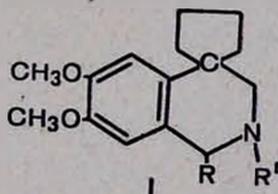
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мяджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 11 I 1977

Синтезированный различными путями 2-[1'-(3'',4''-диметоксифенил)циклопентан]этиламин (VIII) циклизацией по Пикте-Шпенглеру переведен в 7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-спиро-(5Н)-5-циклопентан-2-бензазепин (Ia). Реакцией VIII с хлористым ацетилом и последующей циклизацией полученного амиды XIII по Бишлеру-Напиральскому синтезировано 1-метильное производное Ia.

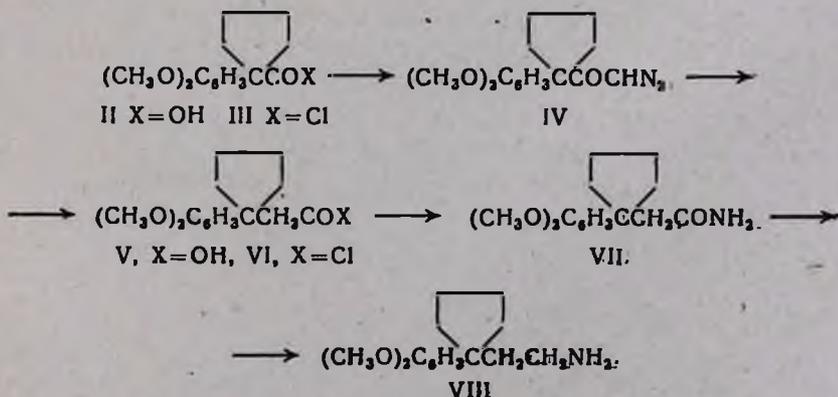
Библ. ссылок 4.

В предыдущей статье был описан синтез замещенного спироциклогексан-2-бензазепина из циклогексанфенилэтиламина [1]. Продолжая работы в этой области, мы исследовали различные варианты синтеза: 7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-(5Н)-2-бензазепинов, имеющих спироциклопентановое кольцо в положении 5 (I).



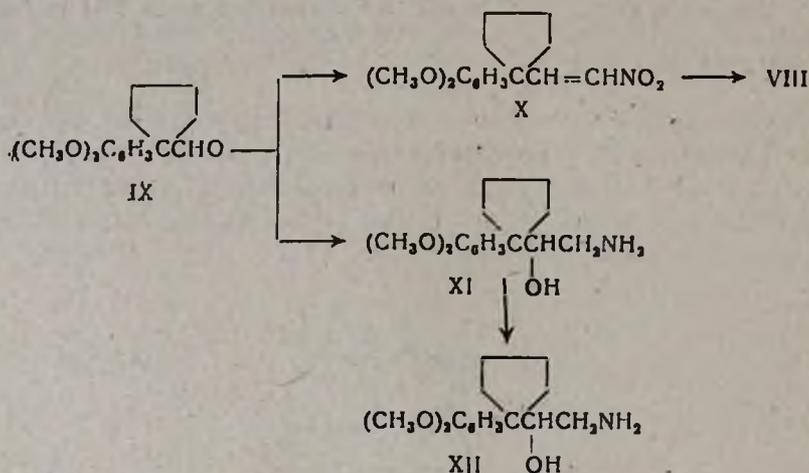
а. R=H; R'=H б. R=H; R'=CH₃ в. R=CH₃; R'=H

Синтез I осуществлен на основе 2-[1'-(3'',4''-диметоксифенил)циклопентан]этиламина (VIII), полученного разными путями.



В качестве исходного компонента использована диметоксифенилциклопентанкарбоновая кислота (II). В литературе [2] описано ее получение нагреванием смеси нитрила, едкого кали и метанола в автоклаве при 150° в течение 24 час. (выход 77%). В настоящей работе II получена с 91% выходом щелочным омылением нитрила в этиленгликоле в течение 7 час. Полученный из кислоты хлорангидрид III [2] переведен в диазкетон IV, который использован как для синтеза кислоты V, так и амида VII. Ввиду того, что выход V низкий (33%), наиболее целесообразным оказался путь, позволяющий получить амид VII непосредственно из диазкетона. Восстановлением амида VII выделен 2-[1'-(3,"4"-диметоксифенил)циклопентан]этиламин (VIII).

Другой вариант синтеза амина заключается в конденсации альдегида IX с нитрометаном [3] с последующим восстановлением полученного нитровинильного производного X.



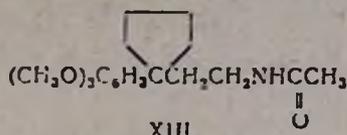
В результате конденсации альдегида с нитрометаном была получена смесь двух продуктов: нитровинильного производного X и оксинитропроизводного XI. В ИК спектре смеси наблюдаются полосы поглощения при 3500—3550 и 1685 cm^{-1} , соответствующие OH и C=C связям. Так как смесь не удалось разделить, мы восстановили ее АГЛ. В результате получены два продукта, которые удалось разделить благодаря их различной растворимости в эфире.

Следует отметить, что из приведенных выше вариантов синтеза наиболее целесообразным оказался последний, позволяющий получить амин VIII с меньшим числом стадий и с большим выходом.

Циклизацией амина VIII с формалином по Пиктэ-Шпенглеру [4] получен бензазепин Ia, переведенный действием иодистого метила в N-метильное производное Ib.

В ПМР спектре VIII обнаруживаются сигналы, соответствующие трем ароматическим протонам в области 6,24—6,82 м.д., в спектре же I в этой же области наблюдается наличие двух протонов.

Конденсацией амина VIII с хлористым ацетилом получен амид XIII



Циклизацией последнего по Бишлеру-Напиральскому и восстановлением боргидридом натрия выделен соответствующий бензазепин Ib.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на UR-20 в вазелиновом масле. Хроматография осуществлена на силуфол, подвижная фаза—бутанол—уксусная кислота—вода, 5:3:3, проявитель—пары иода.

1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентан-1-карбоновая кислота (II). Смесь 33 г (0,14 моля) нитрила 3,4-диметоксифенилциклопентанкарбоновой кислоты и 22 г (0,4 моля) едкого кали в 150 мл этиленгликоля кипятят 7 час. Охлажденную массу выливают в 100 мл воды и экстрагируют 2 раза по 50 мл эфира. Водно-гликолевый слой подкисляют соляной кислотой, осадок отфильтровывают. Выход 32,6 г (91,4%), т. пл. 140—141° (из бензола) [2].

1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентан-1-диазокетон (IV). Смесь 6,3 г (0,15 моля) диазометана в 200 мл эфира и 13,4 г (0,05 моля) хлорангидрида 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (III) оставляют на ночь при комнатной температуре. Отгоняют растворитель в вакууме при 30°. Выход 10,5 г (76,6%), т. пл. 93—94° (из эфира), R_f 0,60 (силуфол, бензол-этилацетат, 4:1). Найдено %: N 10,45. C₁₅H₁₈N₂O₃. Вычислено %: N 10,26. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1720 (C=O).

1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентан-1-уксусная кислота (V). Раствор 10 г (0,36 моля) диазокетона IV в 20 мл диоксана прикапывают к смеси 1,2 г окиси серебра и 3,3 г безводного углекислого натрия в 50 мл воды при 50—60°. После 2-часовой выдержки при 80—90° и охлаждения фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой, отделяют осадок. Выход 3,2 г (33%), т. пл. 118—120°. R_f 0,42. Найдено %: C 68,26; H 7,71. C₁₅H₂₀O₄. Вычислено %: C 68,14; H 7,63.

Хлорангидрид 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-уксусной кислоты (VI). Смесь 2 г (0,0075 моля) кислоты V и 1,5 г (0,012 моля) хлористого тионила в 20 мл бензола кипятят 6 час. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 1,3 г (61,9%), т. кип. 213—215°/1 мм. Найдено %: Cl 12,25. C₁₅H₁₈O₃Cl. Вычислено %: Cl 12,58.

Амид 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-уксусной кислоты (VII). А. К раствору 3,7 г (0,013 моля) диазокетона IV в 15 мл диоксана прибавляют при 50—60° 20 мл 20% водного аммиака и 3 мл 10% раствора азотнокислого серебра. Смесь кипятят с обратным холодильником 3 часа. Охлаждают и экстрагируют 2 раза по 15—20 мл бензола, экстракт высушивают над сернокислым натрием и отгоняют раство-

ритель. Остаток перегоняют в вакууме. Выход 2 г (57,1%), т. кип. 150—153°/0,8 мм, R_f 0,76. Найдено %: С 68,17; Н 8,18; N 5,08. $C_{15}H_{21}NO_3$. Вычислено %: С 68,42; Н 8,04; N 5,32. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (N—C=O), 3200—3500 ($NH_{\text{ассоц}}$).

Б. Раствор 1,4 г (0,005 моля) хлорангидрида VI в 10 мл бензола при 0° насыщают аммиаком, промывают водой и сушат над сернокислым натрием. После отгонки растворителя перегоняют. Выход 0,9 г (52,3%), т. кип. 150—153°/0,8 мм, константы совпадают с константами VII, описанного в А.

2-[1'-(3'',4''-Диметоксифенил)циклопентанэтиламин (VIII)]. А. К 2,7 г (0,072 моля) АГЛ в 100 мл абс. эфира прикапывают 5 г (0,018 моля) амида VII в 40 мл бензола. Смесь кипятят 18—20 час., охлаждают, разлагают 15—20 мл 5% раствора едкого натра, отфильтровывают осадок. Фильтрат сушат над едким кали и отгоняют растворитель. Выход 3 г (63,8%), т. кип. 135—137°/0,6 мм, R_f 0,68. Найдено %: С 72,39; Н 9,11; N 5,80. $C_{15}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 72,25; Н 9,29; N 5,61. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200—3600 (ассоц. NH_2). Т. пл. гидрохлорида 196—197° (из спирта).

Б. К раствору 4 г (0,017 моля) альдегида IX и 1 г (0,017 моля) нитрометана в 10 мл метанола прикапывают при 10—15° 1,7 мл 40% раствора едкого натра. К выпавшему белому осадку прибавляют 10—15 мл холодной воды. Образовавшийся раствор прикапывают к разбавленной соляной кислоте (3 мл соляной кислоты в 5 мл воды). Экстрагируют эфиром, высушивают над сернокислым натрием и отгоняют растворитель. Получают 3 г смеси с т. кип. 185—190°/1 мм. Затем эту смесь восстанавливают по методу А.

После отгонки растворителя к остатку прибавляют 3 мл эфира и выпавший осадок аминок спирта отделяют. Выход 0,2 г (4,5%), т. пл. 124—125° (из бензола). R_f 0,39 (силуфол, бутанол—уксусная кислота—вода; 10:1:3). Т. пл. гидрохлорида 182—183° (из спирта). Найдено %: N 5,05; Cl 12,00. $C_{15}H_{24}ClNO_2$. Вычислено %: N 4,64; Cl 11,74. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (NH) и 3390—3410 (OH).

Из эфирного слоя перегонкой получают 2,1 г (50%) VIII, константы которого совпадают с константами амина, описанного в А.

7,8-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидро Spiro - (5H) - 5-циклопентан-2-бензазепин (Ia). Смесь 2 г (0,008 моля) амина VIII и 1,1 г 20% формалина кипятят 2 часа. По охлаждении экстрагируют 20—30 мл бензола, промывают водой и отгоняют растворитель. Масло растворяют в 1,7 мл 20% соляной кислоты и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 3 мл воды, добавляют 40% раствор едкого кали до сильно щелочной реакции, смесь экстрагируют 20—30 мл эфира, высушивают и отгоняют растворитель. Выход 0,8 г (38,2%), т. кип. 114—116°/0,6 мм, R_f 0,54. Найдено %: С 73,67; Н 8,95; N 5,25. $C_{15}H_{23}NO_2$. Вычислено %: С 73,53; Н 8,87; N 5,36. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400 (NH). Т. пл. гидрохлорида 213—214° (из спирта).

N-Метил-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроспиро-(5H)-5-циклопентан-2-бензазепин (Iб). К 0,5 г (1,9 ммоль) Ia, растворенного в 5 мл абс. эфира, добавляют 0,36 г (2,6 моля) иодистого метила и оставляют 2 дня. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, растворяют в воде, подщелачивают 5% раствором едкого натра. Экстрагируют 2—3 раза по 10 мл эфира, высушивают над серноокислым натрием и отгоняют растворитель. Выход гидрохлорида Iб 0,4 г (66,7%). т. пл. 220—223° (спирт-эфир). R_f 0,59. Найдено %: Cl 11,08; N 4,28. $C_{17}H_{26}ClNO_2$. Вычислено %: Cl 11,39; N 4,49. В ИК спектре отсутствует полоса поглощения NH.

N-Ацетил-2-(3,4-диметоксифенилциклопентан)этиламин (XIII). К раствору 2 г (0,008 моля) амина VIII и 0,6 г (0,008 моля) пиридина в 15 мл бензола прибавляют 0,65 г (0,008 моля) хлористого ацетила. Смесь кипятят 5 час. Раствор отфильтровывают, промывают 5% соляной кислотой до кислой реакции, 10% раствором бикарбоната натрия до щелочной реакции и водой. Высушивают над серноокислым натрием и отгоняют растворитель. Выход 1,5 г (65,2%), т. кип. 203—204°/1 мм. R_f 0,76. Найдено %: C 70,12; H 9,05; N 4,25. $C_{17}H_{25}NO_3$. Вычислено %: C 70,00; H 8,64; N 4,80. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (NC=O); 3300—3500 (NH_{свободн}).

Гидрохлорид 1-метил-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроспиро-(5H)-5-циклопентан-2-бензазепина (Iв). Смесь 2 г (0,007 моля) амида XIII в 20 мл толуола и 7 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора кипятят 6 час. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в метаноле и при 0° добавляют 2 г боргидрида натрия. Оставляют на ночь, отгоняют метанол, остаток обрабатывают смесью бензол-вода. Водный слой экстрагируют 2 раза по 10 мл бензола и сушат над серноокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток растворяют в эфире и добавляют эфирный раствор хлористого водорода. Выход гидрохлорида Iв 1 г (47,1%), т. пл. 177—179°; R_f 0,48 (бумажная хроматография; бутанол—уксусная кислота—вода, 10:1:3). Найдено %: Cl 11,12; N 4,13. $C_{17}H_{26}ClNO_2$. Вычислено %: Cl 11,36; N 4,52. ИК спектр осн., ν , cm^{-1} : 3380 (NH).

ԲՆԵԶԱԶԵՊԻՆՈՍՊԻՐՈՑԻԿԼՈՊԵՆՏԱՆԱՅԻՆ ՍԻՍՏԵՄ
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ա. ԱՂԵԿՍԱՆ, Լ. Շ. ԳԻՐԶԱՆՈՎ Է Է. Վ. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

Տարբեր եղանակներով սինթեզված 2[1'-(3'',4''-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտիլ]էթիլամինը (VIII) Պիկտե-Շպենգլերի ցիկլամաբ վերափոխված է 7,8-դիմեթօքսի-1,2,3,4-տետրահիդրոսպիրո-(5H)-5-ցիկլոպենտիլ-2-բենզազեպինի (Ia):

VIII-ի փոխազդեցութիւնը ազոտիլըրիդի հետ և ստացված ամիդի (XIII) ցիկլամաբ Բիշլեր-Նապիրալսկու եղանակով սինթեզված է I-ի 1-մեթիլածանցյալը (Ib):

SYNTHESIS OF COMPOUNDS CONTAINING
A BENZAZEPINOSPIROCYCLOPENTANE SYSTEM

A. A. AGHEKIAN, L. Sh. PIRJANOV and E. A. MARKARIAN

2-[1'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)-cyclopentyl]ethylamine (VIII), synthesized by various methods, has been converted into 7,8-dimethoxy, 1,2,3,4-tetrahydrospiro-(5H)-5-cyclopentyl-2-benzazepine (Ia) by the Pictet—Spengler cyclization method.

Reaction of VIII with acetyl chloride and subsequent cyclization of the obtained amide XIII by the Bischler—Napieralski reaction has produced the 1-methyl derivative (Ib) of I.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян, А. А. Агекян, Арм. хим. ж., 27, 687 (1974).
2. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, ХГС, 1973, 679.
3. Синт. орг. преп., ИЛ, М., 1, 1953, стр. 308.
4. Р. Адамс, Органические реакции, ИЛ, М., 10, 1953, стр. 69.