ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 53, №3-4, 2000 Химический журнал Армении

УДК 547.856.1

НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-АМИНО-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,2-ДИГИДРОСПИРО(НАФТАЛИН-2,1'-ЦИКЛОГЕКСАНА)

А. И. МАРКОСЯН, Р. А. КУРОЯН и С. В. ДИЛАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

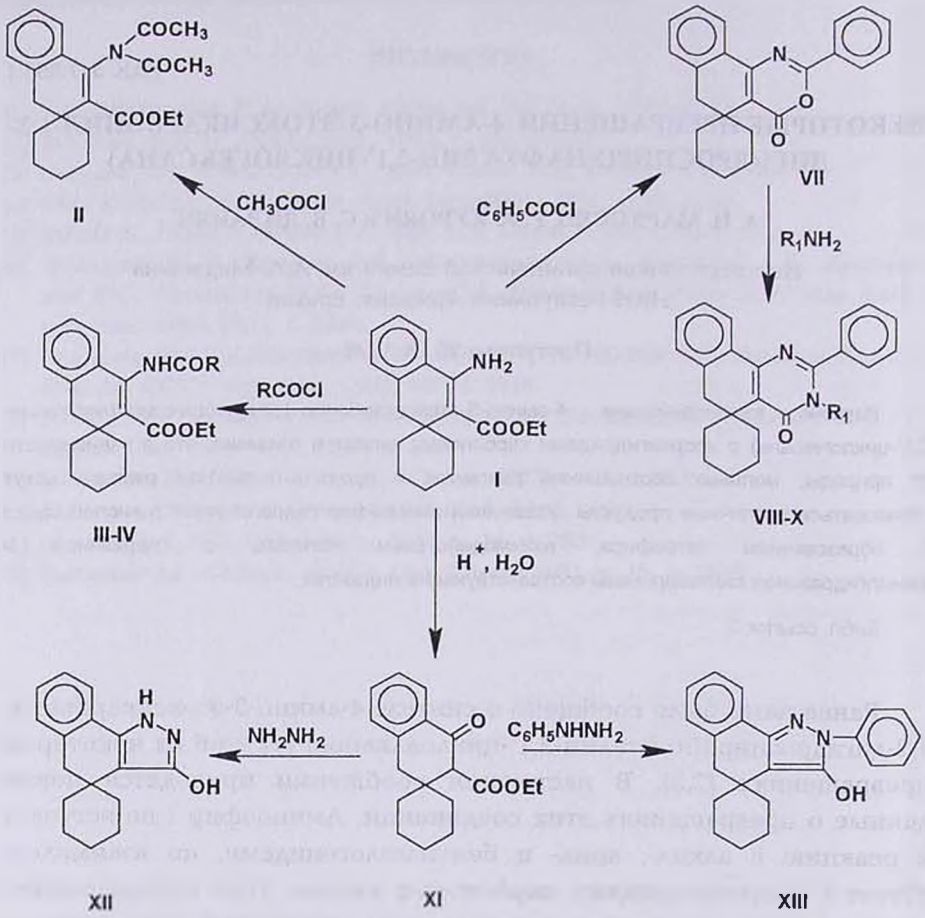
Поступило 25 IX 1998

Изучено взаимодействие 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексана) с хлорангидридами карбоновых кислот и показано, что в зависимости от природы, мольных соотношений реагентов и продолжительности реакций могут образоваться различные продукты. Указанный аминоэфир гидролизуется в кислой среде с образованием кетоэфира, взаимодействием которого с гидразином и фенилгидразином синтезированы соответствующие индазолы.

Библ. ссылок 3.

Ранее нами было сообщено о синтезе 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов) [1] и об их некоторых превращениях [2,3]. В настоящем сообщении приводятся новые данные о превращениях этих соединений. Аминоэфир I не вступает в реакцию с алкил-, арил- и бензилгалогенидами, но взаимодействует с хлорангидридами карбоновых кислот. При использовании эквимолярного количества ацетилхлорида образуется смесь моно- и диацетилированных продуктов, в то время как использование его двойного количества приводит к образованию исключительно диацетилпроизводного II. Использование как эквимолярного количества, так и избытка хлорангидридов пропионовой, масляной и фенилуксусной кислот приводит к амидам III-VI. Проведением реакции с эквимолярным количеством бензоилхлорида получен монозамещенный продукт VI. Использование двойного количества бензоилхлорида и увеличение продолжительности реакции от 8 до 20 ч привело к бензоксазину VII, конденсацией которого с гидразингидратом, этаноламином и пропаноламином получены бензо[h]хиназолины VIII-X. Как уже отмечалось, аминоэфир I имеет

слабо выраженные основные свойства, в присутствии органических или минеральных кислот подвергается гидролизу, образуя кетоэфир XI, который при перегонке частично расщепляется до соответствующего кетона. Конденсация кетоэфира XI с гидразином и фенилгидразином приводит к индазолам XII и XIII, соответственно.



III. R=C_2H_5
IV. R=C_3H_7
V. R=$CH_2C_6H_5$
VI. R=C_6H_5

VIII. $R_1=NH_2$
IX. $R_1=CH_2CH_2OH$
X. $R_1=CH_2CH_2CH_2OH$

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе "UR-20" (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ^1H — на спектрометрах "Varian T-60" и "Bruker AM-300", масс-спектр — на приборе "MX-1320" с прямым вводом

образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 *эВ*. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254"; проявитель – пары йода.

4-Диацетиламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан) (II). Смесь 5,7 *г* (0,02 *моля*) аминоэфира I, 3,14 *г* (0,04 *моля*) хлористого ацетила и 60 *мл* бензола кипятят с обратным холодильником 8 *ч*. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (2:1). Получают 5 г (68%) диацилпроизводного II. Т.пл. 76-77°С. R_f 0,6 (этилацетат-нонан, 1:1). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1600 (С=С аром.): 1640 (С=С): 1680 (С=О амид): 1710 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 6,83-7,4 м(4H, C_6H_4), 4,23 кв (2H, J=7 *Гц*, OCH_2), 3,03 с(2H, 1-CH_2), 2,33 с(6H, $(COCH_3)_2$), 1,28-2,0 м(10H, 2',3',4',5',6'-CH_2), 1,27 т (3H, J=7 *Гц*, $OCH_2\underline{CH_3}$). Найдено, %: С 71,36; Н 7,49; N 3,61. $C_{22}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: С 71,52; Н 7,37; N 3,79.

4-Пропиониламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан) (III). Аналогично из 5,7 *г* (0,02 *моля*) аминоэфира и 1,9 *г* (0,02 *моля*) хлорангидрида пропионовой кислоты получают 3 *г* (44%) амида III. Т. пл. 128-130°С. R_f 0,48 (этилацетат-нонан, 3:2). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1600 (С=С аром.), 1640 (С=С), 1665 (С=О амид), 1710 (С=О), 3220 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 7,0-7,3 м(4H, C_6H_4); 4,2 кв(2H, J=7 *Гц*, OCH_2), 2,8 с (2H, 1-CH_2), 1,0-2,5 м(18H, 2',3',4',5',6'-CH_2, $OCH_2\underline{CH_3}$, $CO\underline{CH_2CH_3}$). Найдено, %: С 73,65; Н 8,23; N 3,91. $C_{21}H_{27}NO_3$. Вычислено, %: С 73,87; Н 7,97; N 4,10.

4-Бутириламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан) (IV). Аналогично из 5,7 *г* (0,02 *моля*) аминоэфира и 2,2 *г* (0,02 *моля*) хлорангидрида масляной кислоты получают 5 *г* (71%) амида V. Т.пл. 146-148°С. R_f 0,50 (этилацетат-нонан, 3:2). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1600 (С=С аром.), 1630 (С=С), 1665 (С=О амид), 1710 (С=О), 3100-3250 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 7,0-7,4 м(4H, C_6H_4), 4,17 кв(2H, J=7,5 *Гц*, $O\underline{CH_2}CH_3$), 2,83 с (2H, 1-CH_2), 0,8-2,5 м (20H, 2',3',4',5',6'-CH_2, $OCH_2\underline{CH_3}$, $CO\underline{CH_2CH_2CH_3}$). Найдено, %: С 74,44; Н 8,25; N 3,75. $C_{22}H_{29}NO_3$. Вычислено, %: С 74,33; Н 8,22; N 3,94.

4-Фенацетиламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан) (V). Аналогично из 5,7 *г* (0,02 *моля*) аминоэфира I и 3,1 *г* (0,02 *моля*) хлорангидрида фенилуксусной кислоты получают 5,6 *г* (70%) амида V. Т.пл. 173-175°С. R_f 0,54 (этилацетат-нонан, 1:1). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1605 (С=С аром.), 1635 (С=С), 1660 (С=О амид), 1710 (С=О), 3150-3270 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 6,73-7,5 м (9H, C_6H_4, C_6H_5), 4,1 т(2H, J=7 *Гц*, $O\underline{CH_2}CH_3$), 3,6 с (2H, $\underline{CH_2}C_6H_5$), 2,8 с (2H, 1-CH_2), 1,0-2,35 м (13H, 2',3',4',5',6'-CH_2:

$OCH_2\underline{CH_3}$). Найдено, %: C 77,60; H 7,06; N 3,65. $C_{26}H_{29}NO_3$. Вычислено, %: C 77,39; H 7,24; N 3,47.

4-Бензоиламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан) (VI). Аналогично из 5,7 *г* (0,02 *моля*) аминоэфира и 2,8 *г* (0,02 *моля*) хлористого бензоила получают 5,7 *г* (73%) амида VI. Т. пл. 185-187°C. R_f 0,59 (эфир-бензол, 1:5). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1600 (C=C аром.), 1635 (C=C), 1665 (C=O амид), 1700 (C=O), 3370 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 8,23 ш.с. (1H, NH), 7,03-8,1 м (9H, C_6H_4, C_6H_5), 4,2 кв (2H, J=7 *Гц*, OCH_2), 2,9 с (2H, 1-CH_2), 1,2-1,87 м (10H, 2',3',4',5',6'-CH_2), 1,13 т(3H, J=7 *Гц*, $OCH_2\underline{CH_3}$). Найдено, %: C 77,18; H 6,80; N 3,77. $C_{25}H_{27}NO_3$. Вычислено, %: C 77,09; H 6,98; N 3,60.

4-Фенил-4-оксо-5,6-дигидроспиро(бензо[h]-1,3-бензоксазин-5,1'-циклогексан) (VII). Смесь 5,7 *г* (0,02 *моля*) аминоэфира I, 5,6 *г* (0,04 *моля*) хлористого бензоила и 50 *мл* бензола кипятят с обратным холодильником 20 *ч*. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 6,4 *г* (92%) бензоксазина VII. Т.пл. 180-182^{0}C. R_f 0,48 (бензол-гексан, 1:3). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1610 (C=C аром.), 1720 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 7,13-8,5 м (9H, C_6H_4, C_6H_5), 3,07 с (2H, 6-CH_2), 1,2-2,73 м (10H, 2',3',4',5',6'-CH_2). Найдено, %: C 80,60; H 6,02; N 4,28. $C_{23}H_{21}NO_2$. Вычислено, %: C 80,44; H 6,16; N 4,08.

3-Амино-2-фенил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан) (VIII). Смесь 3,4 *г* (0,01 *моля*) бензоксазина VII, 1 *г* (0,02 *моля*) гидразингидрата и 20 *мл* абс. этанола кипятят с обратным холодильником 7 *ч*. Охлаждают, выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из толуола. Получают 2,3 *г* (64%) хиназолина VIII. Т.пл. 242-244°C. R_f 0,51 (этилацетат-нонан, 1:1). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1595 (C=C аром.), 1635 (C=O), 3190, 3270 (NH_2). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-D_6), δ, м.д.: 7,25-8,15 м(9H, C_6H_4, C_6H_5), 5,8 с (2H, NH_2), 3,07 с(2H, 6-CH_2), 1,15-2,7 м(10H, 2',3',4',5',6'-CH_2). Найдено, %: C 77,39; H 6,45; N 11,86. $C_{23}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: C 77,28; H 6,49; N 11,76.

3-(2-Оксиэтил)-2-фенил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан) (IX). Смесь 3,4 *г* (0,01 *моля*) бензоксазина VII и 10 *мл* аминоэтанола кипятят с обратным холодильником 14 *ч*. Охлаждают, прибавляют 50 *мл* воды. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из диоксана. Получают 1,8 *г* (45%) хиназолина IX. Т.пл. 230-232°C. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1600 (C=C аром.), 1640 (C=O), 3410 (OH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-D_6), δ, м.д.: 7,25-8,03 м (9H, C_6H_4, C_6H_5), 4,65 с (1H, OH), 4,0 т (2H, OCH_2), 3,55 т (2H, NCH_2), 3,09 с (2H, 6-CH_2), 1,15-2,7

м (10H, 2',3',4',5',6'-CH_2). Найдено, %: C 77,42; H 6,99; N 7,41. $C_{25}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: C 77,69; H 6,78; N 7,26.

3-(3-Оксипропил)-2-фенил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан) (X). Аналогично из 3,4 *г* (0,01 *моля*) бензоксазина VII и 10 *мл* аминопропанола получают 2 *г* (50%) хиназолина X. Т. пл. 207-208°C. R_f 0,59 (этилацетат-хлороформ, 1:1). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1605 (C=C аром.), 1645 (C=O), 3450 (OH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-D_6), δ, м.д.: 7,25-8,05 м (9H, C_6H_4, C_6H_5), 4,27 с (1H, OH), 3,9 т (2H, OCH_2), 3,28 т (2H, NCH_2), 3,09 с (2H, 6-CH_2), 1,1-2,7 м (12H, 2',3',4',5',6'-CH_2, $NCH_2\underline{CH_2}$). Найдено, %: C 78,07; H 7,25; N 7,07. $C_{26}H_{28}N_2O_2$. Вычислено, %: C 77,97; H 7,05; N 6,99.

4-Оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан)(XI). Смесь 14,3 *г* (0,05 *моля*) аминоэфира I, 20 *мл* этанола, 50 *мл* воды и 20 *мл* соляной кислоты перемешивают при комнатной температуре 15 *ч*. Охлаждают, прибавляют 30 *мл* воды. Экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток выдерживают в вакууме 4-5 *мм.* в течение 1 *ч* при 45-50°C. Получают 12 *г* (84%) кетоэфира XI. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 7,07-8,01 м (4H, C_6H_4), 4,1 кв (2H, J=7 *Гц*, OCH_2), 3,5 с(1H, 3-CH), 3,2 и 2,66 AB (2H, J=16 *Гц*, 1-CH_2), 1,17-1,9 м (10H, 2',3',4',5',6'-CH_2), 1,1 т(3H, J=7 *Гц*, $OCH_2\underline{CH_3}$).

3-Окси-1H-4,5-дигидроспиро(бензо[g]индазол-4,1'-циклогексан) (XII). Смесь 5,7 *г* (0,02 *моля*) кетоэфира XI, 1 *г* (0,02 *моля*) гидразингидрата и 20 *мл* абс. этанола кипятят с обратным холодильником 15 *ч*. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают этанолом и перекристаллизовывают из диоксана. Получают 2,1 *г* (41%) индазола XII. Т.пл. 268-270°C. R_f 0,53 (этилацетат-нонан, 3:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1600 (C=C аром.), 1650 (C=N), 3285 (NH, OH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-D_6), δ, м.д.: 7,1-7,6 м (4H, C_6H_4), 4,4 ш.с. (1H, OH), 2,9 с (2H, 5-CH_2), 1,1-2,15 м (10H, 2',3',4',5',6'-CH_2). Масс-спектр m/z (I%): 255(22), 254(100), 212(10), 211(5), 198(71), 197(18), 185(9), 181(5), 171(8), 141(7), 115(9). Найдено, %: C 75,71; H 7,29; N 11,18. $C_{16}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: C 75,56; H 7,13; N 11,01.

2-Фенил-3-окси-4,5-дигидроспиро(бензо[g]индазол-4,1'-циклогексан)(XIII). Аналогично из 5,7 *г* (0,02 *моля*) кетоэфира XI и 2,2 *г* (0,02 *моля*) фенилгидразина получают 3,1 *г* (47%) индазола XIII. Т.пл. 145-146°C. R_f 0,48 (этилацетат-нонан, 1:3). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1600 (C=C аром.), 1650 (C=N), 3340 (NH). Найдено, %: C 79,83; H 7,00; N 8,68. $C_{22}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: C 79,97; H 6,71; N 8,48.

4-ԱՄԻՆՈ-3-ԷԹՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼ-1,2-ԴԻՀԻԴՐՈՍՊԻՐՈ(ՆԱՎԹԱԼԻՆ-2,1'-ՑԻԿԼՈՀԵՔՍԱՆ) ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ռ. Հ. ԿՈՒՐՈՅԱՆ և Ս. Վ. ԴԻԼԱՆՅԱՆ

Ուսումնասիրված է 4-ամինո-3-էթօքսիկարբոնիլ-1,2-դիհիդրոսպիրո(նավթալին-2,1'-ցիկլոհեքսանի) փոխազդեցությունը կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ և ցույց է տրված, որ կախված ռեագենտի բնույթից, մոլային հարաբերությունից և ռեակցիայի տևողությունից, կարող են առաջանալ տարբեր արդյունքներ: Նշված ամինոէսթերը հիդրոլիզվում է թթվային միջավայրում առաջացնելով կետոէսթեր, որի փոխազդեցությամբ հիդրազինի և ֆենիլհիդրազինի հետ սինթեզվում են համապատասխան ինդազոլներ:

SOME TRANSITIONS OF 4-AMINO-3-ETHOXYCARBONYL-1, 2-DIHYDROSPIRO (NAPHTHALEN-2, 1'-CYCLOHEXAN)

A. I. MARKOSYAN, R. A. KUROYAN and S. V. DILANYAN

Variation of reagents nature and their ratio as well as the reaction time allows to synthesis the different products during the reaction between the 4-amino-3-ethoxycarbonyl-l,2-dihydrospiro(naphthalene-2,1'-cyclohexane) and chloroanhydride of carbonic acids. The mixture of mono- and diacetylated products have been obtained using the equimolar quantities of acetilchloride and aminoester. However, the double quantities of acetylation agents results the diacetyled derivative exclusively. In the case of 1:1 *mol/mol* proportion of aminoesters and chloroanhydride or excess chloroanhydride of propionic, butyric, benzoic and phenilacetic acids the corresponding amides formation are achieved. The formation of benzoxazine derivative is taking place using the double quantities of benzoilchloride and increasing the reaction time from 8 to 20 *hours*. The condensation of benzoxazine with hydrazine hydrate, ethanolamine and propanolamine results the benzo[h]quinazolines. The hydrolysis of abovementioned aminoester in acid medium and condensation of resulting ketoester with hydrazyne hydrate and phenylhydrazine leads to benzo[g]indazoles.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Куроян Р.А., Маркосян А.И., Оганесян А.Ш., Оганесян М.Г.* // Арм. хим. ж., 1989, т. 42, №9, с. 527.

[2] *Маркосян А.И., Диланян С.В., Куроян Р.А., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 1995, т. 29, №4, с. 32.

[3] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Ширханян Л.А.* // ХГС, 1996, №4, с. 530.