

СИНТЕЗ 1- ЗАМЕЩЕННЫХ 7,8-ДИМЕТОКСИ-3,4-ДИГИДРО- И 1,2,3,4 - ТЕТРАГИДРО(5Н)
-2-БЕНЗАЗЕПИНОВ

А. А. АГЕКЯН, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ, Л. П. СОЛОМИНА,
Е. А. АРАКЕЛЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

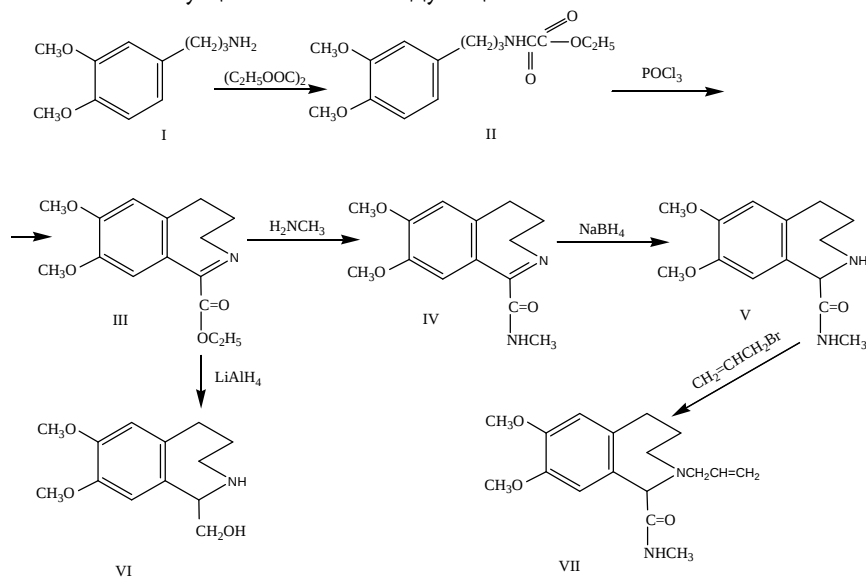
Поступило 15 XII 2003

На основе монодиметоксифенилпропиламида этилового эфира щавелевой кислоты осуществлен синтез 7,8-диметокси-2-бензазепинов, содержащих в первом положении в качестве заместителей карбэтоксильную, амидную и оксиметильную группы.

Библ. ссылок 3.

Ранее нами сообщалось о путях синтеза 2-бензазепинов, содержащих спироциклоалкановые заместители в пятом положении гетероциклического кольца [1,2]. В настоящей работе исследованы возможности получения 2-бензазепинов с различными функциональными группами в первом положении.

Синтез осуществлен по следующей схеме:



В качестве исходного компонента использован 3,4-диметоксифенилпропиламин I, взаимодействием которого с диэтилоксалатом получен амидоэфир II, переведенный в условиях реакции Бишлера-Напиральского [3] в 1-карбэтокси-3,4-дигидро-2-бензазепин III, что доказано наличием в спектре ЯМР двух ароматических протонов вместо трех в исходном соединении II и отсутствием поглощения NH группы в ИК спектре. Реакцией III с метиламином выделен N-метиламид IV, избирательное восстановление которого боргидридом натрия приводит к тетрагидробензазепину V с сохранением функциональной группы в первом положении.

Полностью восстановленный 1-оксиметилтетрагидробензазепин VI получен восстановлением III алюмогидридом лития. Соединения V и VI могут служить стартовыми продуктами для дальнейших синтезов. В частности, взаимодействием V с аллилбромистым получено N-аллильное производное VII.

Чистота и структура доказаны данными физико-химического анализа.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе "UR-20" (в вазелиновом масле), спектры ЯМР – на спектрометре "Varian T-60", внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254", элюент – бензол-ацетон (1:1), пары аммиака, проявитель – пары йода.

Этиловый эфир N-[3-(3,4-диметоксифенил)пропиламид]-шавелевой кислоты II. К кипящему раствору 7,3 г (0,05 моля) диэтилоксалата в 100 мл хлороформа прибавляют по каплям 9,8 г (0,05 моля) амина I в 50 мл хлороформа и кипятят 10 ч. Отгоняют растворитель и маслообразный продукт перегоняют. Выход 7,7 г (70%); т.кип. 225-230°C/1 мм. R_f 0,49. Найдено, %: С 61,22; Н 7,22; N 5,18. $C_{15}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: С 61,01; Н 7,16; N 4,74. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (NH); 1720 (C=O); 1680 (NC=O). Спектр ЯМР 1H (CCl_4), δ , м.д.: 1,2 т (3H, CH_3); 1,8 м (2H, $CCCH_2C$); 2,5 т (2H, CH_2Ar); 3,3 м (2H, CH_2N); 3,7 и 3,79 с (6H, $2CH_3O$); 4,2 д (2H, CH_2O); 6,75 м (3H, аром.); 7,9 м (1H, NH).

Гидрохлорид этилового эфира 7,8-диметокси-3,4-дигидро (5H)-2-бензазепин-1-карбоновой кислоты (III(HCl)). Смесь 12,5 г (0,042 моля) амида II и 35 мл хлорокиси фосфора в 200 мл ацетонитрила кипятят 10 ч. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в ледяной воде и при охлаждении подщелачивают аммиачной водой. Экстрагируют бен-золом, сушат сернокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток растворяют в 100 мл эфира, встряхивают с 10 г окиси алюминия, отфильтровывают и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид. Выход 6,7 г (50,4%); т.пл. 136-138°C (спирт-эфир).

R_f 0,48. Найдено, %: С 56,84; Н 6,86; N 4,18; Cl 10,92. C₁₅H₂₀NO₄Cl. Вычислено, %: С 57,41; Н 6,42; N 4,46; Cl 11,29. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1730 (C=O); 1640 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м.д.: 1,15 т (3Н, СН₃); 1,8 м (2Н, CCH₂C); 2,7 м (2Н, CH₂Ar); 3,0 м (2Н, NCH₂); 3,7 и 3,9 с (6Н, 2CH₃O); 4,0 м (2Н, OCH₂); 6,95 и 7,05 с (2Н, аром.).

N-Метиламид-7,8-диметокси-3,4-дигидро(5Н)-2-бензазепин-1-карбоновой кислоты IV. Смесь 5,5 г (0,02 моля) эфира III и 15 мл насыщенного метиламином (30%) спирта кипятят 3 ч, охлаждают и отфильтровывают выпавшие кристаллы. Выход 4 г (76,9%); т.пл. 108-109°C (спирт). R_f 0,42. Найдено, %: С 63,30; Н 7,27; N 10,33. C₁₄H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 63,34; Н 6,80; N10,63. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3390 (NH); 1690 (C=O); 1630 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м.д.: 2,25 м (2Н, CCH₂C); 2,45 т (2Н, CH₂Ar); 2,75 д (3Н, NCH₃); 3,3 т (2Н, CH₂N); 3,75 и 3,85 с (6Н, 2CH₃O); 6,9 и 7,05 с (2Н, аром.); 8,2 м (1Н, NH). Т.пл. гидрохлорида 178-180°C (спирт).

N-Метиламид 7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро(5Н)-2-бензазепин-1-карбоновой кислоты V. К раствору 2,6 г (0,01 моля) бензазепина IV в 50 мл метанола при температуре 0° небольшими порциями добавляют 1,1 г (0,03 моля) боргидрида натрия. Оставляют на ночь, отгоняют растворитель, остаток растворяют в бензоле, промывают водой, сушат серноокислым натрием, отгоняют растворитель, образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из смеси бензол-эфир (2:1). Выход 1,9 г (73%), т.пл. 123-124°. R_f 0,38. Найдено, %: С 63,85; Н 7,83; N 10,90. C₁₄H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 63,63; Н 7,57; N 10,60. ИК спектр, ν, см⁻¹: 260-3400 (NH, NH); 1660 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1,6 м (2Н, C-CH₂-C); 2,7 м (2Н, ArCH₂); 2,9 д (3Н, NCH₃); 3,1 м (3Н, NHCH₂); 3,80 и 3,83 с (6Н, 2CH₃O); 4,2 м (1Н, CH); 6,65 и 6,78 с (2Н, аром.); 7,4 м (1Н, NH);

1-Гидроксиметилден-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро(5Н)-2-бензазепин VI. К 1,4 г (0,036 моля) алюмогидрида лития в 50 мл абс. эфира прибавляют по каплям 5 г (0,018 моля) бензазепина III в эфире. Смесь кипятят при перемешивании 10 ч, разлагают водой, отфильтровывают, отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход 2,2 г (51,4%); т.пл. 145-146°C. R_f 0,33. Найдено, %: С 65,35; Н 7,80; N 6,20. C₁₃H₁₉NO₃. Вычислено, %: С 65,79; Н 8,07; N 5,90. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3300-3500 (ОН, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1,8 м (2Н, C-CH₂-C); 2,3 м (2Н, CH₂Ar); 3,0 м (2Н, CH₂N); 3,3 м (2Н, CH₂O); 3,80 и 3,85 с (6Н, 2CH₃O); 4,0 м (1Н, CH); 6,6 и 6,75 с (2Н, аром.). Т.пл. гидрохлорида 170-171°C.

Гидрохлорид N-аллил-N'-метиламид-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро- (5Н)-2-бензазепин-1-карбоновой кислоты (VII(HCl)). Смесь 1,3 г (0,005 моля) 2-бензазепина V, 0,6 г (0,005 моля) аллилбромид и 0,5 г (0,005 моля) триэтиламина в 20 мл этанола кипятят 5 ч. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в эфире, промывают водой, сушат серноокислым

натрием, отфильтровывают и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид. Выход 1 г (50%); т.пл. 205-206°C. R_f 0,42. Найдено, %: N 8,45; Cl 10,62. $C_{17}H_{25}N_2O_3Cl$. Вычислено, %: N 8,22; Cl 10,42. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (NC=O); 1630 (C=C). Спектр ЯМР 1H (DMSO), δ , м.д.: 1,6 м (2H, C-CH₂-C); 2,75 д (3H, NCH₃); 2,9 м (4H, CH₂N + CH₂Ar); 3,1 м (2H, CH₂N); 3,75 и 3,8 с (6H, 2CH₃O); 4,4 м (1H, CH); 5,1 м (2H, =CH₂); 5,8 м (1H, =CH); 6,6 и 6,65 с (2H, аром.); 7,5 м (1H, NH).

1-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 7,8-ՂԻՄԵԹՕՔՍԻ-3,4-ՂԻԶԻԴՐՈՆ- ԵՎ 1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՆ (5H)-2-ԲԵՆԶԱԶԵՊԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

**Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Լ. Շ. ՊԻՐԺԱՆՈՎ, Լ. Պ. ՍՈԼՈՄԻՆԱ,
Ե. Ա. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ**

Թրթնջկաթթվի էսթերի դիմեթօքսիֆենիլպրոպիլամիդի հիման վրա իրականացվել է 7,8-դիմեթօքսի-2-բենզազեպինների սինթեզ, որոնք առաջին դիրքում պարունակում են որպես տեղակալիչ կարբեթօքսիլային, ամիդային և օքսիմեթիլային խմբեր:

**SYNTHESIS OF 1-SUBSTITUTED 7,8-DIMETHOXY-3,4-DIHYDRO
AND 1,2,3,4-TETRAHYDRO (5H)-2-BENZAZEPINES**

**A. A. AGHEKYAN, L. Sh. PIRJANOV, L. P. SOLOMINA,
E. A. ARAKELYAN and E. A. MARKARYAN**

On the basis of monodimethoxyphenylpropilamide of oxalic ethyl ester there was carried out syhthesis of 7,8-dimethoxy-2-benzazepines containing in the first position, as substituents, carbethoxy, carbamide and hydroxymethyl groups.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Աղեկյան Ա.Ա., Փիրճյանով Լ.Ս., Մարկարյան Է.Ա.* // Арм. хим. ж., 1980, т. 33, №1, с. 74.
- [2] *Соломина Л.П., Пирджанов Л.Ш., Маркарян Э.А.* // Арм. хим.ж., 1984, т. 37, №4, с. 253.
- [3] *Адамс.* Органические реакции. М., ИЛ., 1953, т. 10, с. 99.