

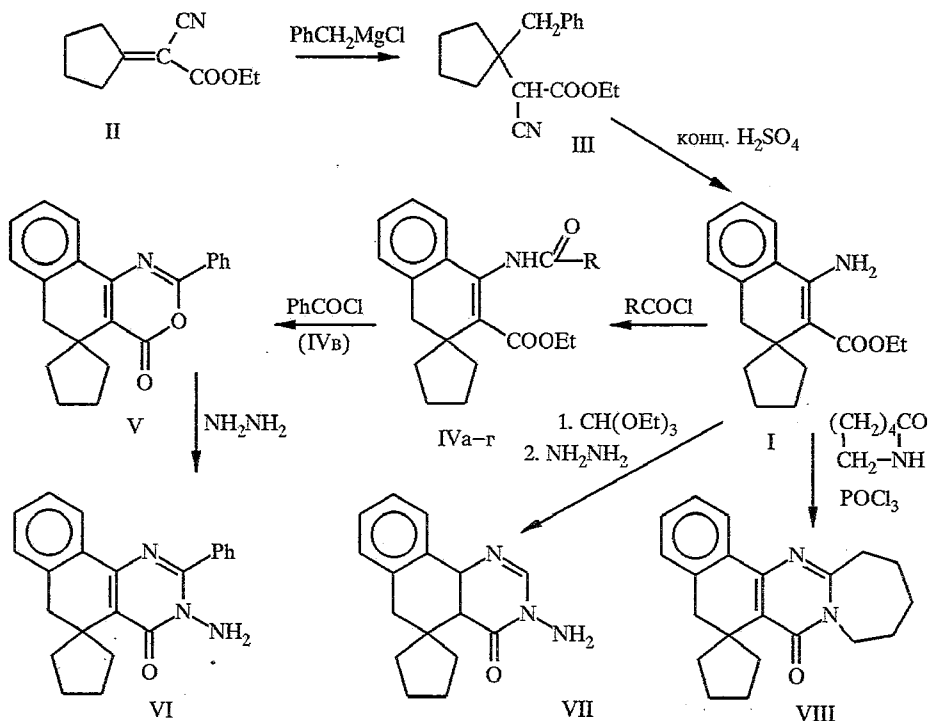
А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, С. В. Диланян

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-АМИНО-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,2-ДИГИДРОСПИРО(НАФТАЛИН-2,1'-ЦИКЛОПЕНТАНА)

Присоединением бензилмагнийхлорида к циклопентилиденциануксусному эфиру синтезирован 1-бензил-1-(цианоэтоксикарбонилметил)циклопентан, циклизация которого привела к 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентану). Ацилированием полученного аминоэфира хлорангидридами карбоновых кислот синтезированы соответствующие амиды, а в результате его взаимодействия с ортомуравьиным эфиром, избытком бензоилхлорида (с последующей обработкой в обоих случаях гидразингидратом), капролактамом и гидразингидрат — производные тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана).

Разработанный нами метод синтеза 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексана) [1], который далее был подвергнут ряду интересных превращений [2, 3], позволил продолжить исследования в области синтеза аминоэфиров. В настоящем сообщении описаны получение и превращения нового β-аминоэфира-4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентана) (I).

Соединение I синтезировано исходя из циклопентилиденциануксусного эфира (II). Взаимодействие последнего с бензилмагнийхлоридом протекает исключительно по этиленовой связи с образованием 1-бензил-1-(цианоэтоксикарбонилметил)циклопентана (III). Циклизация цианоэфира III в концентрированной серной кислоте приводит к целевому продукту I.



IV_a R = Et, б R = Pr, в R = Ph, г R = CH₂Ph

Аминоэфир I является слабым нуклеофилом и не вступает в реакцию нуклеофильного замещения с алкилгалогенидами, бензилхлоридом, пропаргилбромидом. Он гладко реагирует в кипящем бензоле с хлорангидридами пропионовой, масляной, бензойной и фенилуксусной кислот с образованием соответствующих амидов (IVa—г). При ацилировании аминоэфира I избытком бензоилхлорида и увеличении продолжительности реакции до 25 ч амид IVb подвергается внутримолекулярной циклизации и превращается в бензоксазин V. В результате кипячения последнего с гидразингидратом получено производное 3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентана) (VI). Исходя из эфира I синтезированы также другие производные этой тетрациклической системы. Так, при его взаимодействии с ортомуравьиным эфиром с последующей конденсацией промежуточно образовавшегося этоксиметиленового соединения с гидразингидратом синтезирован амин (VII). Из аминоэфира I и капролактама в присутствии хлорокиси фосфора получено пентациклическое производное (VIII).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 (в вазелиновом масле), спектры ПМР — на спектрометре Varian T-60, внутренний стандарт ТМС или ГМДС. Масс-спектры получены на спектрокопе МХ-1320 с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель пары иода.

1-Бензил-1-(цианэтоксикарбонилметил)циклопентан III. К эфирному раствору бензилмагнийхлорида, полученному из 14,4 г (0,6 моль) магния и 76 г (0,6 моль) бензилхлорида в 300 мл абс. эфира, при перемешивании и температуре 25...30 °С добавляют по каплям раствор 70 г (0,39 моль) эфира II в 250 мл эфира. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 5 ч, затем при 10...15 °С добавляют к ней по каплям 250 мл 10% соляной кислоты и перемешивают при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме, получают 87 г (82%) продукта III. $T_{\text{кип}}$ 195 °С/9 мм, n_D^{20} 1,5210. ИК спектр: 1605 (C=C аром.), 1740 (C=O), 2260 см^{-1} (C≡N). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,13 (3H, т, $J = 7$ Гц, OCH₂CH₃); 1,36...1,90 (8H, м, 4CH₂); 2,71 (2H, с, CH₂Ph); 3,37 (1H, с, CH); 4,1 (2H, к, $J = 7$ Гц, OCH₂); 6,93...7,40 м. д. (5H, м, Наром). Найдено, %: C 75,39; H 7,68; N 5,00. C₁₇H₂₁NO₂. Вычислено, %: C 75,24; H 7,80; N 5,16.

4-Амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентан) (I). К 15 г (0,055 моль) цианоэфира III при перемешивании и температуре 2...7 °С добавляют по каплям 30 мл конц. серной кислоты. Смесь перемешивают при 10...15 °С 7 ч, затем выливают на лед. Выпавшую массу отделяют, обрабатывают раствором аммиака, экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток кристаллизуется. Кристаллы промывают 70% спиртом и сушат на воздухе. Получают 7 г (74%) аминоэфира I. $T_{\text{пл}}$ 80...82 °С. ИК спектр: 1600 (C=C аром.); 1640 (C=C); 1710 (C=O); 3300, 3450 см^{-1} (NH₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,33 (3H, т, $J = 7$ Гц, OCH₂CH₃); 1,10...2,16 (8H, м, 4CH₂); 2,70 (2H, с, 1-CH₂); 4,13 (2H, к, $J = 7$ Гц, OCH₂); 6,37 (2H, ш. с, NH₂); 7,00...7,60 м. д. (4H, м, Наром). Найдено, %: C 75,11; H 7,95; N 5,28. C₁₇H₂₁NO₂. Вычислено, %: C 75,24; H 7,80; N 5,16.

4-Ациламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентаны) (IVa—г). Смесь 5,4 г (0,02 моль) аминоэфира I, 0,02 моль хлорангидрида и 30 мл бензола кипятят с обратным холодильником 4 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают, получают продукт IV.

Амид IVa. Выход 79%. $T_{\text{пл}}$ 148...150 °С (этанол—вода, 2 : 1). R_f 0,49 (этилацетат—нонан, 2 : 1). ИК спектр: 1605 (C=C аром.), 1655 (C=O амид), 1700 (C=O), 3230 см^{-1} (11H). Спектр ПМР (CCl₄): 0,80...2,20 (13H, м, 4CH₂, СОС₂H₅); 1,30 (3H, т, $J = 7$ Гц, OCH₂CH₃); 2,30 (2H, с,

1-CH₂); 4,20 (2H, к, J = 7 Гц, OCH₂); 6,80...7,40 (4H, м, H_{аром}); 8,40 м. д. (1H, ш. с, NH). Найдено, %: C 73,20; H 7,93; N 4,42. C₂₀H₂₅NO₃. Вычислено, %: 73,37; H 7,70; N 4,28.

Амид IVб. Выход 80%. T_{пл} 147...149 °C (этанол—вода, 2 : 1). R_f 0,59 (этилацетат—нонан, 2 : 1). ИК спектр: 1605 (C=C аром.); 1660 (C=O амид); 1700 (C=O); 3220 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (CD₃OD): 0,86...2,53 (15H, м, 4CH₂, СОС₃H₇); 1,30 (3H, т, J = 7 Гц, OCH₂CH₃); 2,76 (2H, с, 1-CH₂); 4,23 (2H, к, J = 7 Гц, OCH₂); 7,20 м. д. (4H, м, H_{аром}). Найдено, %: C 74,01; H 8,16; N 4,27. C₂₁H₂₇NO₃. Вычислено, %: C 73,87; H 7,97; N 4,10.

Амид IVв. Выход 27%. T_{пл} 169...171 °C (этанол—вода, 2 : 1). R_f 0,55 (эфир—бензол, 1 : 3). ИК спектр: 1610 (C=C аром.); 1650 (C=O амид); 1705 (C=O); 3230 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,23 (3H, т, J = 7 Гц, OCH₂CH₃); 1,40...2,23 (8H, м, 4-CH₂); 2,80 (2H, с, 1-CH₂); 4,23 (2H, к, J = 7 Гц, OCH₂); 7,00...8,17 (9H, м, H_{аром}); 8,6 м. д. (1H, ш. с, NH). Найдено, %: C 76,90; H 6,96; N 3,65. C₂₄H₂₅NO₃. Вычислено, %: C 76,77; H 6,71; N 3,73.

Амид IVг. Выход 54%. T_{пл} 165...167 °C (этанол—вода, 2 : 1). R_f 0,40 (этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1600 (C=C аром.); 1650 (C=O амид); 1700 (C=O); 3230 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,17 (3H, т, J = 7 Гц, OCH₂CH₃); 1,58 (8H, м, 4-CH₂); 2,50 (2H, с, 1-CH₂); 3,57 (2H, с, CH₂Ph); 4,07 (2H, к, J = 7 Гц, OCH₂); 6,97 (4H, м, H_{аром}); 7,20 (5H, м, H_{аром}); 7,37 м. д. (1H, ш. с, NH). Найдено, %: C 76,90; H 7,17; N 3,88. C₂₅H₂₇NO₃. Вычислено, %: C 77,08; H 6,99; N 3,60.

4-Оксо-2-фенил-5,6-дигидроспиро(бензо)[h]-3,1-бензоксазин-5,1'-циклопентан) (V). Смесь 5,4 г (0,02 моль) аминоэфира I, 5,6 г (0,04 моль) бензоилхлорида и 30 мл бензола кипятят с обратным холодильником 25 ч. После отгонки бензола остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 3,8 г (58%) бензоксазина V. T_{пл} 139...141 °C. R_f 0,52 (этилацетат—нонан, 1 : 3). ИК спектр: 1605 (C=C аром.); 1720 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР (ацетон-D₆): 1,23...2,53 (8H, м, 4-CH₂); 2,83 (2H, с, 6-CH₂); 6,93...8,56 м. д. (9H, м, H_{аром}). Найдено, %: C 80,03; H 5,87; N 4,36. C₂₂H₁₉NO₂. Вычислено, %: C 80,22; H 5,81; N 4,25.

3-Амино-4-оксо-2-фенил-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо)[h]хиназолин-5,1'-циклопентан) (VI). Смесь 3,3 г (0,01 моль) оксазина V, 1 г (0,02 моль) гидразингидрата и 10 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 7 ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси диоксан—вода, 2 : 1. Получают 1,8 г (52%) аминокхиназолина VI. T_{пл} 188...190 °C. R_f 0,61 (этилацетат—нонан, 2 : 1). ИК спектр: 1600 (C=C аром.); 1640 (C=O); 3200, 3280 см⁻¹ (NH₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,17...2,60 (8H, м, 4-CH₂); 2,87 (2H, с, 6-CH₂); 5,17 (2H, с, NH₂); 7,00...8,40 м. д. (9H, м, H_{аром}). Найдено, %: C 77,07; H 6,05; N 12,39. C₂₂H₂₁N₃O. Вычислено, %: C 76,94; H 6,16; N 12,24.

3-Амино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо)[h]хиназолин-5,1'-циклопентан) (VII). Смесь 4,1 г (0,015 моль) аминоэфира I, 10,4 г (0,07 моль) ортомуравьиного эфира, 5...6 капля уксусного ангидрида и 20 мл бензола кипятят с обратным холодильником 7 ч. Отгоняют растворитель и избыток ортомуравьиного эфира, к остатку добавляют 4 г (0,08 моль) гидразингидрата и 20 мл абс. этанола. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом и перекристаллизовывают из бензола. Получают 2 г (50%) хиназолина VII. T_{пл} 210...211 °C. R_f 0,45 (эфир—бензол, 2 : 1). ИК спектр: 1605 (C=C аром.); 1640 (C=O); 3180, 3310 см⁻¹ (NH₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,10...2,50 (8H, м, 4-CH₂); 2,83 (2H, с, 6-CH₂); 4,87 (2H, ш. с, NH₂); 7,00...8,17 (4H, м, H_{аром}); 8,27 м. д. (1H, с, CH). Масс-спектр, m/z (I, %): M⁺ 267(100), 238(41), 236(12), 225(52), 224(27), 221(34), 209(13), 196(37), 182(12), 180(11), 167(10), 166(14), 152(12), 141(11), 128(10), 114(12), 95(11). Найдено, %: C 72,02; H 6,60; N 15,64. C₁₆H₁₇N₃O. Вычислено, %: C 71,89; H 6,41; N 15,72.

7-Оксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1H,7H-спиро(бензо)[h]азепино[2,1-b]хиназолин-9-1'-циклопентан) (VIII). К раствору 2,5 г (0,022 моль) капролактама в 10 мл сухого дихлорэтана при температуре 5...10 °C добавляют 2 мл хлорокси фосфора. Температуру реакционной смеси поднимают до 35...40 °C, перемешивают 10 мин, затем добавляют раствор 5,7 г (0,021 моль) аминоэфира I в 15 мл дихлорэтана. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 6 ч, затем охлаждают, добавляют раствор 2,5 г ацетата натрия в 15 мл воды и кипятят еще 20 мин. Органический слой отделяют, водный экстрагируют дихлорэтаном. Объединенные экстракты и органический слой промывают водой, сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол—вода, 3 : 1. Получают 1 г (15%) азепина VIII. T_{пл} 128...130 °C. R_f 0,52 (этилацетат—гексан, 1 : 2). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1655 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,10...2,50 (14H, м,

7-CH₂); 2,77 (2H, с, 9-CH₂); 3,00 (2H, м, 1-CH₂); 4,27 (2H, м, N-CH₂); 7,00...8,20 м. д. (4H, м, Наром). Масс-спектр, m/z (I, %): M⁺ 320(100), 292(18), 291(54), 279(12), 278(71), 277(21), 236(7), 235(6), 224(6), 180(5), 140(5), 139(6), 96(6). Найдено, %: 78,89; H 7,57; N 8,93. C₂₁H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 78,71; H 7,55; N 8,74.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Оганисян А. Ш., Оганисян М. Г. // Арм. хим. журн. — 1989. — Т. 42, № 8. — С. 527.
2. Маркосян А. И., Диланян С. В., Куроян Р. А., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. // Хим. - фарм. журн. — 1995. — Т. 29, № 4. — С. 32.
3. Маркосян А. И., Куроян Р. А., Диланян С. В., Ширханян Л. А. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 530.

*Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна
НАН Республики Армения,
Ереван 375014*

Поступило в редакцию 08.10.97