

А. В. Варламов, Д. Г. Грудинин, А. А. Еганов, А. И. Чернышев,
А. Н. Левов

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ТЕТРАГИДРОСПИРО[БЕНЗ-2-АЗЕПИНЦИКЛОГЕКСАНОВ]
ИЗ 1-ЦИАНО- И 1-КАРБАМОИЛ-5-МЕТИЛ-4,5-ДИГИДРО-
3Н-СПИРО[БЕНЗ-2-АЗЕПИН-3,1'-ЦИКЛОГЕКСАНОВ]

Осуществлено замещение нитрильной группы в 1-цианодигидроспиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексане] на гидроксиламинную и гидразинную. На основе 1-циано- и 1-гидразинопроизводных получены тетрагидроспиро{1,2,3- и 1,2,4-триазоло[5,1-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексаны}. Установлено, что 1-карбамоилдигидроспиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] в условиях реакции Гофмана превращается в спиро{диазиридино[3,1-*a*]бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан}, а боргидридом натрия восстанавливается до тетрагидропроизводного.

Ключевые слова: диазиридинобенз-2-азепинциклогексан, спиробенз-2-азепинциклогексаны, триазолобенз-2-азепинциклогексаны.

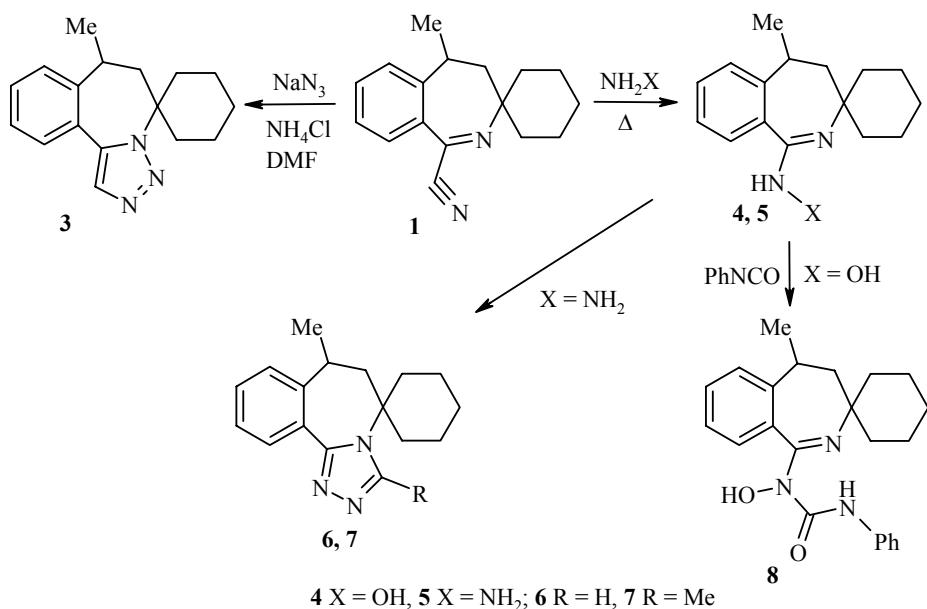
Ранее при взаимодействии цианида калия с N-оксидом 4,5-дигидро-5-метил-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] был получен [1] 5-метил-1-циано-4,5-дигидро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] **1** с выходом 30%. Это соединение представляло интерес в качестве синтона для построения новых интересных в биологическом плане производных спиро[бенз-2-азепинциклогексана], поэтому нами осуществлена оптимизация процесса его получения. Установлено, что если в реакции с нитроном бензазепино-вого ряда в абсолютном спирте в качестве источника цианид-ионов использовать ацетонциангидрин, то выход нитрила **1** можно повысить до 84%. При использовании в качестве растворителя 95% этанола основным продуктом реакции становится соответствующее 1-карбамоильное производное **2** (выход 90%).

Изучение превращений 1-замещенных дигидроспиробенз-2-азепинциклогексанов **1** и **2** и явилось предметом настоящего сообщения.

При взаимодействии соединения **1** с азидом натрия вместо ожидаемого 1-тетразолилзамещенного спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексана] [2] получен с выходом 55% спиро{1,2,3-триазоло[5,1-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексан} **3**.

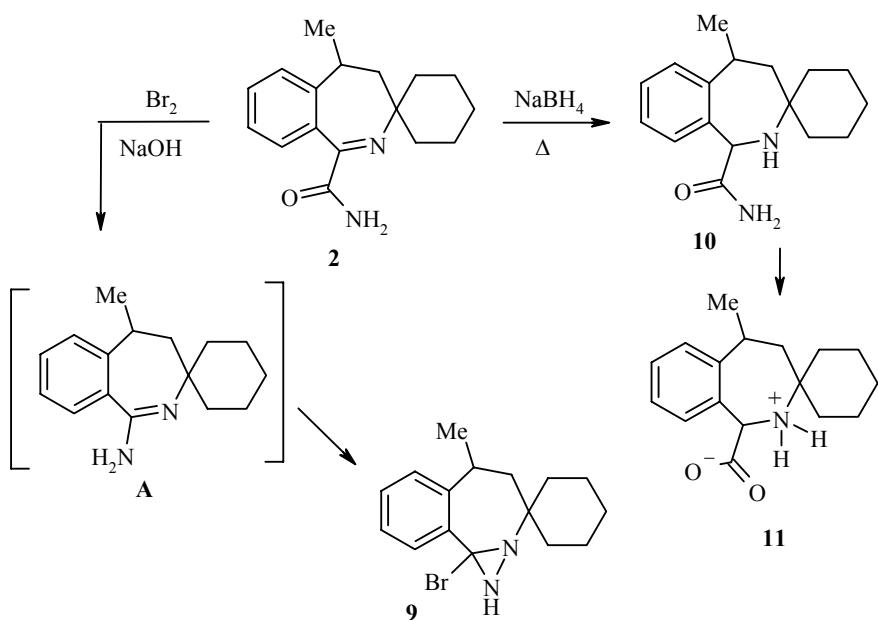
При кипячении нитрила **1** с гидроксиламином или гидразином в абсолютном этаноле происходит нуклеофильное замещение группы CN, соответственно, на гидроксиламинную и гидразинную с образованием 1-замещенных производных **4** и **5**. Такая региональность реакции обусловлена большим дефицитом электронов в положении C₍₁₎, что вызвано влиянием двух электроноакцепторных группировок и легкостью отрыва нитрильной группы. Следует заметить, что соединение **1** не реагирует

с амидом натрия в кипящем абсолютном бензole. 1-Гидразинопроизводное **5** действием ортомуравиного эфира или уксусного ангидрида в кипящем толуоле превращено в спиро{1,3,4-триазоло[5,1-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексаны} **6** и **7** соответственно. Взаимодействие соединения **4** с фенилизоцианатом протекает по более нуклеофильному атому азота гидроксиаминной группы с образованием N-гидроксимочевины **8**.



1-Карбамоильный спиробенз-2-азепинциклогексан **2** в условиях реакции Гофмана превращается в 9*b*-бром-5-метил-4,5-дигидро-3Н-спиро{диазидино[3,1-*a*]бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан} (**9**). По аналогии с превращением амидинов в условиях реакции Гофмана [3] можно утверждать, что образование соединения **9** протекает через 1-аминозамещенное производное А. Боргидрид натрия в присутствии CoCl_2 избирательно восстанавливает иминную связь в соединении **2**, давая 1-карбамоилтетрагидро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] **10**, при кислом гидролизе которого получена аминокислота **11**.

В масс-спектрах соединений **2–11** имеются пики молекулярных ионов различной интенсивности, соответствующие их брутто-формулам. Распад ионов $[\text{M}]^+$ этих соединений связан с элиминированием радикала от $\text{C}_{(1)}$, расщеплением циклогексанового и бензазепинового фрагментов [1, 4]. ИК спектры аминов **2, 4, 5, 8** характеризуются наличием полосы валентных колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ в области $1614\text{--}1648\text{ cm}^{-1}$. Полосы валентных колебаний связанных водородной связью групп OH , NH_2 и NH в соединениях **2, 4, 5, 8** и **9** наблюдаются в области $3121\text{--}3428\text{ cm}^{-1}$. Появление в ИК спектре аминокислоты **11** группы полос в области $2380\text{--}2650\text{ cm}^{-1}$ однозначно указывает на существование ее в цвиттер-ионной форме. Полоса валентных колебаний группы CO в уреиде **8** наблюдается при 1728 , в аминокислоте **11** – при 1654 cm^{-1} . В ИК спектре карбамоилзамещенного **2** наблюдается одна полоса валентных колебаний CO при 1691 cm^{-1} , а в спектре его гидрированного производного **10** – две полосы при 1694 и 1654 cm^{-1} .



В спектрах ЯМР ^1H соединений **2–10** наблюдаются сигналы всех протонов бенз-2-азепинового фрагмента с КССВ и химическими сдвигами, соответствующими их положению в молекуле. Сигналы протонов в спектрах ЯМР ^1H кислоты **11** сильно уширены. В качестве реперных сигналов можно отнести дублет протонов группы 5-CH_3 при 1.37, уширенный мультиплет протона H-5 при 3.22 и уширенный синглэт протона H-1 при 4.97 м. д. Спектры ЯМР ^1H триазолобенз-2-азепинов **3** и **6** характеризуются наличием в слабопольной части синглетных сигналов от протонов H-1 и H-3 при 7.76 и 8.38 м. д. соответственно. В спектре триазола **7** при 2.47 м. д. наблюдается синглэт протонов группы 3-CH_3 .

В спектре ЯМР ^1H соединения **10** имеется сигнал протона H-1 при 4.79 м. д. В спектрах карбамоильных производных **2** и **10** наблюдается по два уширенных сигнала протонов группы NH_2CO при 5.34, 7.67 и 5.70, 7.85 м. д., соответственно, что обусловлено затрудненностью вращения вокруг амидной связи.

Таким образом, нами впервые синтезированы триазолы, конденсированные со спиробенз-2-азепинциклогексановым фрагментом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометрах Specord UR-75 и UR-20 в таблетках KBr, вазелиновом масле или CCl_4 . Масс-спектры получали на приборе Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем излучении 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Bruker WP-200 (200 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254 (проявление в парах иода), для колоночной хроматографии – силикагель L 100/250 и Woelm 32/63, а также оксид алюминия I ст. акт. по Брокману. Температуру плавления определяли в стеклянных капиллярах и не корректировали.

7-Метил-6,7-дигидро-5Н-спиро{1Н-1,2,3-триазоло[5,1-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексан} (3). Раствор 0.5 г (2 ммоль) цианоимина **1**, 0.39 г (6 ммоль) NaN_3 и 0.32 г (6 ммоль) NH_4Cl в 20 мл сухого ДМФА кипятят 11 ч (контроль ТСХ). По окончании реакции в вакууме

отгоняют ДМФА. К остатку прибавляют 50 мл воды, экстрагируют CH_2Cl_2 (3×30 мл), сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки хлористого метиlena хроматографируют на оксиде алюминия. Последовательно выделяют: 1) 0.1 г светло-желтого масла – сложной смеси неидентифицируемых соединений (элюент гексан); 2) 0.29 г (55%) соединения **3**, светло-желтое масло (элюент этилацетат–гексан, 1:10), $R_f 0.56$ (этилацетат–гексан, 1:1). ИК спектр (вазелиновое масло), v , cm^{-1} : 3401 (=C–H), 1561 (C=CH–N=N–N, скелетн.), 1114 (=C–H, пл., деф.), 848 и 828 (=C–H, непл., деф.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 267 [$\text{M}]^+$ (39), 252 (2), 239 (4), 238 (13), 226 (6), 225 (13), 224 (19), 210 (10), 198 (7), 197 (15), 196 (30), 185 (17), 184 (46), 183 (7), 182 (14), 173 (19), 172 (72), 170 (11), 168 (15), 156 (9), 155 (12), 144 (26), 143 (52), 142 (17), 141 (27), 131 (10), 130 (23), 123 (38), 128 (68), 127 (27), 117 (31), 116 (89), 115 (100), 103 (13), 102 (14), 95 (16), 91 (27), 89 (13), 83 (11), 81 (11), 79 (13), 77 (27), 67 (19), 65 (14), 63 (12), 57 (17), 55 (33), 54 (13), 53 (24), 51 (17), 43 (11), 42 (14), 41 (77), 39 (50). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.76 (1Н, с, H-1); 7.45–7.25 (4Н, м, аром.); 2.85 (1Н, к. д. д, $J_{7,\text{Me}} = 7.0$, $J_{6\text{e},7} = 4.9$, $J_{6\text{a},7} = 11.0$, H-7); 2.41 (1Н, д, д, $J_{6\text{a},6\text{e}} = 14.0$, $J_{6\text{e},7} = 4.9$, H-6e); 2.03 (1Н, д, д, $J_{6\text{a},6\text{e}} = 14.0$, $J_{6\text{a},7} = 11.0$, H-6a); 1.33 (3Н, д, $J_{7,\text{Me}} = 7.0$, 7-CH₃); 2.7–2.6, 2.10–1.05 (10Н, м, циклогекс.). Найдено, %: С 76.73; Н 7.98; N 15.61. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 76.40; Н 7.87; N 15.73.

1-(N-Гидроксиламино)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (4). Раствор 0.45 г (1.8 ммоль) цианоимина **1**, 0.13 г (1.8 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.25 г (1.8 ммоль) карбоната калия в 25 мл абсолютного этанола кипятят 1 ч (контроль ТСХ). По окончании реакции горячий раствор фильтруют через воронку Шотта, осадок промывают абсолютным этанолом (10 мл). Остаток после отгонки спирта хроматографируют на силикагеле, элюент этилацетат–гексан, 1:1. Выделяют 0.23 г (50%) соединения **4**, белые кристаллы с т. пл. 169–171.5 °C, $R_f 0.46$ (этилацетат–гексан, 1:1). ИК спектр (KBr), v , cm^{-1} : 3428 (OH), 3134 (NH), 1621 (C=N). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 258 [$\text{M}]^+$ (100), 243 (14), 241 (31), 229 (3), 226 (7), 216 (10), 215 (61), 202 (12), 199 (8), 197 (17), 183 (10), 182 (11), 175 (9), 162 (6), 161 (19), 159 (12), 146 (29), 145 (42), 144 (46), 143 (13), 130 (37), 129 (14), 117 (12), 116 (14), 115 (13), 104 (8), 103 (16), 98 (93), 91 (9), 77 (20), 57 (11), 55 (14), 43 (15), 42 (12), 41 (33), 40 (16), 39 (16). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.08 (1Н, уш. с, NH); 7.6–7.5, 7.4–7.3, 7.25–7.15 (4Н, м, аром.); 5.56 (1Н, уш. с, NOH); 3.38 (1Н, к. д. д, $J_{5,\text{Me}} = 7.0$, $J_{4\text{e},5} = 5.5$, $J_{4\text{a},5} = 11.6$, H-5); 1.94 (1Н, д, д, $J_{4\text{a},4\text{e}} = 13.4$, $J_{4\text{e},5} = 5.5$, H-4e); 1.56 (1Н, д, д, $J_{4\text{a},4\text{e}} = 13.4$, $J_{4\text{a},5} = 11.6$, H-4a); 1.32 (3Н, д, $J_{5,\text{Me}} = 7.0$, 5-CH₃); 1.7–0.75 (10Н, м, циклогекс.). Найдено, %: С 74.57; Н 8.74; N 10.49. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.42; Н 8.53; N 10.85.

1-(N-Гидразино)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (5). Раствор 1.00 г (4 ммоль) цианоимина **1**, 0.42 г (4 ммоль) гидразина гидрохлорида и 1.10 г (8 ммоль) карбоната калия в 20 мл абсолютного этанола кипятят 2 ч (контроль ТСХ). По окончании реакции отгоняют спирт, к остатку прибавляют 50 мл воды и экстрагируют хлороформом (3 × 30 мл). Экстракт сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки растворителя кристаллизуют из гексана. Получают 0.56 г (55%) соединения **5**, светло-желтые кристаллы с т. пл. 67–69 °C, $R_f 0.79$ (этанол). ИК спектр (вазелиновое масло), v , cm^{-1} : 3374, 3294, 3161 (NH + NH₂), 1648 (C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 257 [$\text{M}]^+$ (89), 242 (9), 241 (18), 228 (5), 226 (29), 214 (45), 201 (8), 200 (6), 185 (5), 171 (6), 170 (7), 161 (6), 160 (30), 159 (9), 146 (18), 145 (35), 144 (25), 143 (12), 131 (15), 130 (49), 129 (15), 128 (24), 117 (13), 116 (19), 115 (19), 104 (9), 103 (20), 98 (100), 91 (11), 86 (10), 81 (9), 77 (26), 67 (8), 57 (31), 56 (22), 55 (18), 43 (28), 42 (20), 41 (59), 39 (22). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.50, 7.40–7.15 (4Н, м, аром.); 5.10 (1Н, уш. с, NH); 4.19 (2Н, уш. с, NH₂); 3.32 (1Н, к. д. д, $J_{5,\text{Me}} = 7.0$, $J_{4\text{e},5} = 5.5$, $J_{4\text{a},5} = 11.9$, H-5); 1.93 (1Н, д, д, $J_{4\text{a},4\text{e}} = 13.4$, $J_{4\text{e},5} = 5.5$, H-4e); 1.58 (1Н, д, д, $J_{4\text{a},4\text{e}} = 13.4$, $J_{4\text{a},5} = 11.9$, H-4a); 1.31 (3Н, д, $J_{5,\text{Me}} = 7.0$, 5-CH₃); 1.8–0.9 (10Н, м, циклогекс.). Найдено, %: С 74.55; Н 8.79; N 10.59. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 74.71; Н 8.95; N 10.34.

7-Метил-6,7-дигидро-5Н-спиро{1,2,4-триазоло[3,4-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексан} (6). Раствор 0.23 г (0.9 ммоль) гидразина **5** и 0.42 мл (2.7 ммоль) ортомуравыиного эфира в 15 мл абсолютного толуола кипятят 4 ч (контроль ТСХ). По окончании реакции отгоняют толуол, остаток очищают на оксиде алюминия (элюент этилацетат). Получают 0.14 г (61%) соединения **6**, белые кристаллы с т. пл. 123–124 °C, $R_f 0.12$ (этилацетат). ИК спектр (вазелиновое масло), v , cm^{-1} : 3121 (=C–H), 1521 (C=N–N=C–N, скелетн.), 1194 (=C–H, пл., деф.), 861 и 848 (=C–H, непл., деф.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 267 [$\text{M}]^+$ (38), 252 (5), 239 (2), 238 (9), 226 (1), 225 (10), 224 (24), 210 (6), 196 (24), 184 (40), 173 (31), 172

(40), 171 (11), 170 (24), 156 (11), 143 (10), 131 (18), 130 (17), 129 (30), 128 (30), 117 (12), 116 (23), 115 (66), 103 (22), 102 (13), 91 (14), 89 (14), 81 (11), 77 (31), 67 (24), 65 (12), 56 (9), 55 (38), 54 (12), 53 (23), 51 (17), 44 (36), 43 (33), 42 (19), 41 (100), 40 (53), 39 (54). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.38 (1Н, с, H-3); 7.85, 7.50–7.25 (4Н, м, аром.); 2.91 (1Н, д. д. к, $J_{6e,7} = 5.5$, $J_{6a,7} = 11.2$, $J_{7,Me} = 7.0$, H-7); 2.26 (1Н, д. д. $J_{6a,6e} = 13.8$, $J_{6a,7} = 11.2$, H-6e); 2.07 (1Н, д. д. $J_{6a,6e} = 13.8$, $J_{6e,7} = 5.5$, H-6a); 1.34 (3Н, д, $J_{7,Me} = 6.7$, 7-CH₃); 2.15–1.15 (10Н, м, циклогекс.). Найдено, %: C 76.11; H 7.60; N 16.10. C₁₇H₂₁N₃. Вычислено, %: C 76.40; H 7.87; N 15.73.

3,7-Метил-6,7-дигидро-5Н-спиро{1,2,4-*a*]бенз-2-азепин-5,1'-циклогексан} (7). Раствор 0.5 г (1.9 ммоль) соединения 5 в 2 мл уксусного ангидрида кипятят 2 ч (контроль по ТСХ). Избыток ангидрида отгоняют в вакууме, прибавляют 10 мл воды и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат сульфатом магния. Остаток (0.45 г) после отгонки эфира очищают на оксиде алюминия, элюент этилацетат. Получают 0.21 г (38%) соединения 7, белые кристаллы с т. пл. 134–135 °C (гептан–этилацетат), R_f 0.10 (этилацетат). Mass-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 281 [M]⁺ (9), 266 (6), 252 (5), 239 (35), 238 (18), 224 (4), 211 (6), 210 (17), 200 (6), 198 (25), 187 (62), 186 (100), 185 (9), 184 (17), 172 (6), 171 (7), 145 (7), 144 (6), 131 (22), 130 (11), 129 (19), 116 (14), 115 (18), 104 (9), 103 (22), 91 (13), 90 (6), 78 (10), 77 (22), 67 (13), 65 (7), 57 (14), 54 (11), 42 (18), 41 (24), 40 (18), 39 (14). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.55–7.20 (4Н, м, H-8–11); 3.57 (1Н, к. д. д, $J_{7,Me} = 6.7$, $J_{6a,7} = 8.2$, $J_{6e,7} = 5.8$, H-7); 2.47 (3Н, с, 3-CH₃); 2.26 (1Н, д. д, $J_{6a,6e} = 13.4$, $J_{6e,7} = 5.8$, H-6e); 2.07 (1Н, д. д, $J_{6a,6e} = 13.4$, $J_{6a,7} = 8.2$, H-6a); 1.93–1.40 (10Н, м, циклогекс.); 1.19 (3Н, д, $J_{7,Me} = 6.7$, 7-CH₃). Найдено, %: C 76.96; H 8.07; N 14.72. C₁₈H₂₃N₃. Вычислено, %: C 76.87; H 8.20; N 14.93.

1-(N-Фенилкарбамоилгидроксиламино)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-спиро[бенз-2-азепин-3,1'-циклогексан] (8). При нагревании растворяют 0.33 г (1.3 ммоль) гидроксиламина 4 в 10 мл абсолютного бензола. К теплому (40–50 °C) раствору приливают 0.17 мл (1.6 ммоль) фенилизоцианата. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 6 ч. Бензол отгоняют, остаток кристаллизуют из гексана. Получают 0.48 г (98%) соединения 8, белые кристаллы с т. пл. 173–179 °C (с разл.), R_f 0.68 (этилацетат–гексан, 1:1). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 3374 (OH), 3254, 3188, 3121 (NH), 1728 (C=O), 1614 (C=N), 1021 (N–O). Mass-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 259 (20), 258 [M–PhNCO] (100), 243 (10), 242 (8), 241 (28), 227 (5), 226 (17), 216 (7), 215 (41), 202 (8), 200 (8), 199 (16), 198 (5), 197 (15), 185 (7), 183 (10), 182 (8), 175 (6), 172 (8), 164 (8), 161 (14), 159 (11), 146 (32), 145 (39), 144 (38), 132 (8), 131 (17), 130 (45), 129 (18), 128 (38), 120 (12), 119 [PhNCO] (98), 117 (13), 116 (14), 115 (15), 103 (17), 98 (50), 93 (24), 91 (57), 77 (23), 64 (28), 55 (12), 51 (14), 41 (28), 39 (24). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.77 (1Н, уш. с, NH); 7.6–7.4, 7.4–7.2, 7.15–7.00 (9Н, м, аром.); 5.78 (1Н, уш. с, NOH); 3.33 (1Н, к. д. д, $J_{5,Me} = 7.0$, $J_{4e,5} = 5.5$, $J_{4a,5} = 11.9$, H-5); 2.01 (1Н, д. д, $J_{4a,4e} = 13.4$, $J_{4e,5} = 5.5$, H-4e); 1.60 (1Н, д. д, $J_{4a,4e} = 13.4$, $J_{4a,5} = 11.9$, H-4a); 1.36 (3Н, д, $J_{5,Me} = 7.0$, 5-CH₃); 1.65–0.70 (10Н, м, циклогекс.). Найдено, %: C 73.50; H 7.49; N 11.12. C₂₃H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: C 73.21; H 7.16; N 11.14.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Варламов, Д. Г. Грудинин, А. И. Чернышев, А. Н. Левов, Н. И. Головцов, Р. С. Борисов, *XTC*, 376 (2001).
2. J. R. Maxwell, D. A. Wasdahl, A. C. Wolfson, V. I. Stenberg, *J. Med. Chem.*, 1984, **27**, 1565 (1984).
3. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Москва, Химия, 1985, **8**, с. 700.
4. А. В. Варламов, Ф. И. Зубков, К. Ф. Турчин, А. И. Чернышев, Р. С. Борисов, *XTC*, 1360 (2001).

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru

Поступило в редакцию 23.10.2003