

В. П. Жестков, В. В. Дружинина, А. В. Рудницких

## ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ N-ФЕНИЛАМИНОПИРРОЛИДОНОВ-2

Гетероциклизация N-фениламинопирролидонов-2 растворами фосгена протекает с образованием дигидропирроло[2,3-*b*]индолов, кислотное расщепление которых приводит к 2-оксотриптаминам или их производным.

Перегруппировка арилгидразидов карбоновых кислот под действием галогенидов фосфора является основным методом синтеза производных 2-аминоиндола [1]. В настоящее время подробно изучена перегруппировка арилгидразидов алкил- и аралкилкарбоновых кислот, а также ряда 1-арил-2-ацилпиразолидинов, представляющих собой карбоциклические аналоги гидразинов [2]. Гетероциклизация арилгидразидов, содержащих циклический фрагмент в амидной части молекулы N-ариламинопирролидонов-2, и реакционная способность продуктов реакции ранее не изучались.

В кратком сообщении [3] нами опубликованы предварительные результаты взаимодействия N-алкил-N-фениламинопирролидонов-2 с хлор-окисью фосфора, в результате которого после обработки реакционных масс были выделены производные 2-оксотриптаминов. Это может быть объяснено расщеплением неустойчивых трициклических структур, родственных эзериновым системам, образование которых логически вытекает из приложения механизма реакции к данным моделям. Ранее нами было показано, что производные хлоругольной кислоты и в частности растворы фосгена в бензоле являются мягкими и эффективными реагентами гетероциклизации [4].

В связи с вышеизложенным представляло интерес изучить взаимодействие N-фениламинопирролидонов-2 с растворами как фосгена, так и хлорокиси фосфора и свойства получаемых при этом веществ.

В настоящей работе объектами исследования являются N-фениламинопирролидоны-2 (Ia—г), метод синтеза которых внутримолекулярным алкилированием арилгидразидов  $\gamma$ -хлормасляной кислоты в присутствии этилата натрия был разработан нами ранее [5].

Гетероциклизация пирролидонов Ia—в под действием растворов фосгена в бензоле приводит к образованию соединений, которым на основании данных физико-химического анализа приписано строение гидрохлоридов дигидропирроло[2,3-*b*]индолов (IIa—в). Так, в масс-спектрах этих соединений присутствуют пики ионов с  $m/z$ , равным  $M+N$  их оснований. В спектрах ПМР наряду с сигналами протонов ароматического и дигидропиррольного циклов и заместителя при атоме азота присутствует сигнал протона в положении 3а молекулы в виде дублета дублетов около 4,8 м. д.

Дигидропирроло[2,3-*b*]индолы (IIa—в) довольно неустойчивы и при выдерживании в водно-спиртовых растворах или кратковременном нагревании в присутствии соляной кислоты превращаются в соответствующие 2-оксотриптамины IIIa—в, соответствующие полученным ранее [3]. При нагревании в этиловом спирте происходит расщепление амидинной группировки трициклических систем и, например, из соединений IIб.в образуются производные 2-этоксииндола IVб.в.

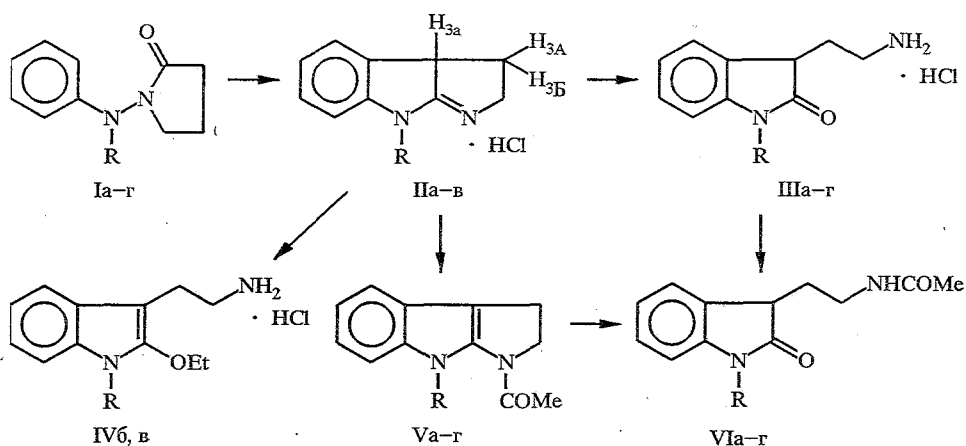
Ацетилирование дигидропирроло[2,3-*b*]индолов IIa—в приводит к соответствующим N-ацетилпроизводным Va—в. В их ИК спектрах присутствуют максимумы поглощения карбонильных групп около  $1650\text{ см}^{-1}$ .

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$ , °C	ИК спектр, $см^{-1}$	Масс-спектр, $m/z$	Спектр ПМР, $\delta$ , м. д., $J$ , Гц	Выход, %
1	2	3	4	5	6	7
Ца	$C_{10}H_{10}N_2 \cdot HCl$	127...130	3600...2700, 1700, 1610	159 [M-HCl+H] <sup>+</sup>	1,7...3,0 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,7...4,2 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 4,8 (д. д, 3а-Н, $J_1 = 14$ , $J_2 = 8$ ), 7...7,7 (4H, м, аром.), 11,6, 13 (NH, уш.)	72
Пб	$C_{11}H_{12}N_2 \cdot HCl$	220 (разл.)	2700...2600, 1700, 1610	173 [M-HCl+H] <sup>+</sup>	1,9...3,0 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,53 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 3,9...4,2 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 4,8 (д. д, 3а-Н, $J_1 = 15$ , $J_2 = 8$ ), 7...7,6 (4H, м, аром.), 12,1 (NH, уш.)	89
Пв	$C_{17}H_{16}N_2 \cdot HCl$	180...182 (разл.)	2600...2500, 1680, 1600	249 [M-HCl+H] <sup>+</sup>	1,9...3,0 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,8...4,3 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 4,7...5,6 (3H, м, 3а-Н, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7...7,6 (9H, м, аром.), 8,5 (NH, уш.)	94
Ща	$C_{10}H_{12}N_2O \cdot HCl$	234...237*	3250...2500, 3140, 1705	176 [M-HCl] <sup>+</sup>	1,9...2,4 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 2,8...3,2 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,7 (м, 3-Н), 7...7,4 (4H, м, аром.), 8,3, 10,6 (NH, уш.)	54
Шб	$C_{11}H_{14}N_2O \cdot HCl$	212...215*	3210...2500, 1710	190 [M-HCl] <sup>+</sup>	2,4...2,8 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,1 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,5 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 3,8 (т, 3-Н, $J = 7$ ), 7,2...7,9 (4H, м, аром.)	57
Шв	$C_{17}H_{18}N_2O \cdot HCl$	222...224	3150...2500, 1710	266 [M-HCl] <sup>+</sup>	2,0...2,4 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 2,9...3,4 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,6 (м, 3-Н), 4,6 (2H, с, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,4...7,4 (9H, м, аром.)	81
Шг	$C_{16}H_{16}N_2O \cdot HCl$	217...219	3150...2500, 1710	252 [M-HCl] <sup>+</sup>	2,0...2,5 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 2,8...3,5 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,9 (м, 3-Н), 6,5...7,8 (9H, м, аром.)	75
IVб	$C_{13}H_{18}N_2O \cdot HCl$	166 (разл.)	3400...2700, 1550	219 [M+H] <sup>+</sup>	1,33 (3H, т, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,0 (4H, уш., 2-CH <sub>2</sub> ), 3,57 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 4,16 (2H, кв, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 6,7...7,6 (4H, м, аром.), 8,35 (NH <sub>2</sub> , уш.)	37
IVв	$C_{19}H_{22}N_2O \cdot HCl$	175 (разл.)	3300...2800, 1620, 1570	295 [M+H] <sup>+</sup>	1,27 (3H, т, $J = 7$ , CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,0 (4H, уш., 2-CH <sub>2</sub> ), 4,14 (2H, кв, $J = 7$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5,27 (2H, с, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,7...7,7 (9H, м, аром.), 8,34 (NH <sub>2</sub> , уш.)	72
Vа	$C_{12}H_{12}N_2O$	214...215	3320, 1640, 1600, 1570	201 [M+H] <sup>+</sup>	2,17 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ), 3,07 (2H, т, $J = 8$ , 3-CH <sub>2</sub> ), 4,47 (2H, т, $J = 8$ , 2-CH <sub>2</sub> ), 6,7...7,6 (4H, м, аром.), 11,2 (NH, уш.)	35
Vб	$C_{13}H_{14}N_2O$	151...153	1650, 1600, 1560	261 [M+EtOH+H] <sup>+</sup> , 215 [M+H] <sup>+</sup>	2,2 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ), 2,72 (2H, т, $J = 8$ , 3-CH <sub>2</sub> ), 3,97 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 4,34 (2H, т, $J = 8$ , 2-CH <sub>2</sub> ), 7...7,1 (4H, м, аром.)	32

1	2	3	4	5	6	7
VВ	$C_{19}H_{18}N_2O$	166...167	3060, 1640, 1610, 1600	337 [M+EiOH+H] <sup>+</sup>	2,17 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ), 3,0 (2H, т, J = 8, 3-CH <sub>2</sub> ), 4,34 (2H, т, J = 8, 2-CH <sub>2</sub> ), 5,78 (2H, с, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,1 (9H, м, аром.)	65
VГ	$C_{18}H_{16}N_2O$	136...137	1650, 1590, 1570	277 [M+H] <sup>+</sup>	1,87 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ), 3,1 (2H, т, J = 7, 3-CH <sub>2</sub> ), 4,57 (2H, т, J = 7, 2-CH <sub>2</sub> ), 6,8...7,6 (9H, м, аром.)	10
VIa	$C_{12}H_{14}N_2O_2$	130...134*	3300, 1700, 1640	218 [M] <sup>+</sup>	—	—
VIб	$C_{13}H_{16}N_2O_2$	117...120	3280, 1700, 1640	232 [M] <sup>+</sup>	1,8...2,5 (5H, м, CH <sub>2</sub> , COCH <sub>3</sub> ), 3,2 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 3,2...3,7 (3H, м, 3-H, CH <sub>2</sub> ), 6,6...7,6 (4H, м, аром.)	72
VIв	$C_{19}H_{20}N_2O_2$	115...117	3310, 1700, 1640	308 [M] <sup>+</sup>	1,9...2,4 (5H, м, CH <sub>2</sub> , COCH <sub>3</sub> ), 3,2...3,7 (3H, м, 3-H, CH <sub>2</sub> ), 4,9 (2H, с, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,5...7,5 (9H, м, аром.)	77
VIг	$C_{18}H_{18}N_2O_2$	115...116	3280, 1700, 1630	294 [M] <sup>+</sup>	1,9 (3H, с, COCH <sub>3</sub> ), 2...2,5 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,3...3,9 (3H, м, 3-H, CH <sub>2</sub> ), 6,6...7,9 (9H, м, аром.)	61

\* Литературные данные: T<sub>пл</sub>, °C: IIIa 235...239 [7], IIIб 193...194 [8], VIa 130...133 [7].



I—VI a R=H, б R=Me, в R=CH<sub>2</sub>Ph, г R=Ph

В масс-спектрах наряду с пиками молекулярных ионов в ряде случаев (соединения Vб,в) появляются пики продуктов их взаимодействия со спиртом в глицириновой матрице ( $M + EtOH + H$ ), вероятно, по типу расщепления трициклических структур IIб,в этанолом. В спектрах ПМР соединений Va—в, в отличие от спектров N-ацетил-2-оксотриптаминов VIa—в (см. ниже), сигналы протонов дигидропиррольного цикла регистрируются в виде двух триплетов ( $J = 8$  Гц) около 3 и 4...4,5 м. д.

Нам не удалось выделить соответствующий пирролоиндол из реакции N-дифениламинопиirroлидона-2 (Iг) с фосгеном, и лишь после ацетилирования неочищенного вещества с небольшим выходом было выделено его N-ацетилпроизводное Vг, что свидетельствует о неоднозначности протекания гетероциклизации. Низкие выходы продуктов ацетилирования Va—в можно объяснить низкой стабильностью как самих пирролоиндолов, так и получаемых веществ, которые, например, при хроматографировании на силикагеле расщепляются на N-ацетил-2-оксотриптамины, идентичные описанным ниже.

Взаимодействие соединений Ia—г с растворами хлорокиси фосфора в диоксане сочетает гетероциклизацию с последующим расщеплением и приводит к смеси веществ, из которой удалось выделить и охарактеризовать гидрохлориды 2-оксотриптаминов IIIa—г. Эти соединения имеют характерные для оксиндолов УФ спектры — поглощение в области 213...218, 253...260 и 280 нм (плечо) [6]. В ИК спектрах гидрохлоридов (IIIa—г) присутствуют уширенные максимумы поглощения солеобразной аммонийной группы около  $3250...2500\text{ см}^{-1}$  и карбонильной группы при  $1700...1710\text{ см}^{-1}$  [6]. В спектрах ПМР мультиплет метинного протона 3-Н находится в области 3,6...3,8 м. д. В масс-спектрах этих веществ присутствуют интенсивные пики молекулярных ионов с величинами  $m/z$ , равными  $M^+$  их оснований. Очевидно, превращения, аналогичные описанному выше для пирролоиндолов II, имели место и при обработке реакционных масс после гетероциклизации в присутствии хлорокиси фосфора спиртами. Мы ввели кислотное расщепление после перегруппировки, что позволило существенно повысить выходы 2-оксотриптаминов.

При ацетилировании 2-оксотриптаминов IIIa—г образуются их моноацетильные производные VIa—г. В ИК спектрах этих соединений появляются полосы поглощения амидной группы NH при  $3280...3310\text{ см}^{-1}$ , а также максимумы поглощения карбонильной группы оксиндольного цикла около  $1700\text{ см}^{-1}$ . В масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов.

Таким образом, гетероциклизация N-фениламинопирролидонов-2 растворами фосгена в бензоле является удобным препаративным методом синтеза гидрохлоридов дигидропирроло [2,3-*b*]индолов, кислотное превращение которых приводит к 2-оксотриптаминам.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры измерены на приборе Spesord IR-75 для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS 487С в ДМСО-*D*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры соединений (IIa—в, IVб,в, Va—г) бомбардировкой ускоренными атомами аргона зарегистрированы на приборе МИ 1201Э в глицериновой матрице, спектры электронного удара для веществ IIIa—г, VIa—г — на приборе МХ-1303 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ в условиях прямого ввода образца. Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют расчетным.

Гидрохлориды дигидропирроло [2,3-*b*]индолов (IIa—в). К 0,02 моль соответствующего пирролидона [5] приливают 18...20 мл раствора фосгена в бензоле (0,04 моль). По окончании вспенивания реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Выпавший осадок дигидрохлорида дигидропирроло [2,3-*b*]индола IIa—в растирают, отфильтровывают и промывают на фильтре сухим эфиром. Вещество сушат в вакууме.

Гидрохлориды 2-оксотриптаминов (IIIa—г). А. К раствору 0,01 моль соответствующего N-фениламинопирролидона-2 (Ia—г) в 20 мл абсолютного диоксана прибавляют 0,02 моль хлорокси фосфора и перемешивают при 60 °С до исчезновения (по ТСХ) исходного вещества (6...40 ч). Реакционную массу упаривают в вакууме, к остатку приливают 10 мл сухого толуола и упаривают в вакууме еще раз. К маслообразному остатку добавляют 10 мл воды, 0,3 г активированного угля и выдерживают при 55...60 °С 0,5 ч, после чего отфильтровывают, уголь промывают 2 мл воды. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают в холодном этаноле. Кристаллический осадок соли 2-оксотриптамина отфильтровывают, промывают на фильтре сухим эфиром (2 × 5 мл) и перекристаллизовывают из спирта.

Б. Смесь 0,001 моль гидрохлорида IIa—г, 5 мл метанола и 5 мл воды оставляют на сутки при комнатной температуре, после чего упаривают, остаток растирают в сухом эфире и отфильтровывают. ИК спектры и температуры плавления полученных веществ совпадают с полученными по способу А для соответствующих гидрохлоридов 2-оксотриптаминов IIIa—г.

N-Ацетил-2-оксотриптамины (VIa—г). К раствору 0,005 моль гидрохлорида 2-оксотриптамина IIIa—г в 15 мл сухого хлороформа при перемешивании и охлаждении до 0...5 °С добавляют по каплям 0,015 моль триэтиламина, затем 0,01 моль уксусного ангидрида и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Реакционную массу разбавляют хлороформом до 100 мл, промывают водой (2 × 100 мл) и сушат над сульфатом натрия. Хлороформ упаривают в вакууме, остаток растирают в гексане, отфильтровывают и сушат на воздухе.

N-Ацетилдигидропирроло [2,3-*b*]индолы (Va—в). К суспензии 0,001 моль гидрохлорида IIa—в в 5 мл сухого хлороформа при охлаждении до 0...5 °С прибавляют 0,05 моль уксусного ангидрида и затем прикапывают 0,01 моль триэтиламина. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 24 ч, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством холодной воды и сушат в вакууме.

При хроматографировании реакционных масс, содержащих продукты ацетилирования на силикагеле с целью их очистки, образуются N-ацетил-2-оксотриптамины, идентичные полученным ранее.

I-Ацетил-8-фенил-2,3-дигидро [1H,8H]пирроло [2,3-*b*]индол (Vг). Смесь 0,01 моль N-дифениламинопирролидона-2 (Iг) и 20 мл раствора фосгена в бензоле (0,04 моль) перемешивают 3 сут при комнатной температуре, после чего упаривают в вакууме, растирают в эфире, многократно его декантируют; остаток ацетируют по вышеприведенной процедуре. Получают пирроло [2,3-*b*]индол Vг.

Гидрохлориды 2-этокситриптаминов (IVб,в). Раствор 0,004 моль соединения IIб,в в 2 мл абсолютного этанола кипятят 0,5...1 ч, после чего охлаждают. Выпавший осадок IVб,в отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Портнов Ю. Н., Голубева Г. Н. // ХГС. — 1985. — № 9. — С. 1155.
2. Портнов Ю. Н., Голубева Г. Н., Кост А. Н. // ХГС. — 1972. — № 1. — С. 51.
3. Жестков В. П., Портнов Ю. Н., Блохина А. В., Воронин В. Г. // IV Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклов: Тез. докл. — Новосибирск, 1987. — С. 210.
4. Жестков В. П., Портнов Ю. Н. // II Всесоюз. конф. по химии, биохимии и фармакологии производных индола: Тез. докл. — Тбилиси, 1991. — С. 12.
5. Жестков В. П., Портнов Ю. Н., Блохина А. В., Воронин В. Г., Дружинина В. В. // ХГС. — 1987. — № 4. — С. 474.
6. Жунгвету Г. И. Оксиндол и его производные. — Кишинев: Штиинца, 1973. — С. 8...10, 108...110, 118, 119.
7. Szabo Pusztay K., Szabo L. // Synthesis. — 1974. — N 9. — S. 276.
8. Harley-Mason J., Ingleby R. F. J. // J. Chem. Soc. — 1958. — N 9. — P. 3639.

*Всероссийский научный центр по  
безопасности биологически активных  
веществ (ВНИЦ БАВ), Ст. Кулава,  
Московской обл., 142450*

*Поступило в редакцию 10.02.95*