

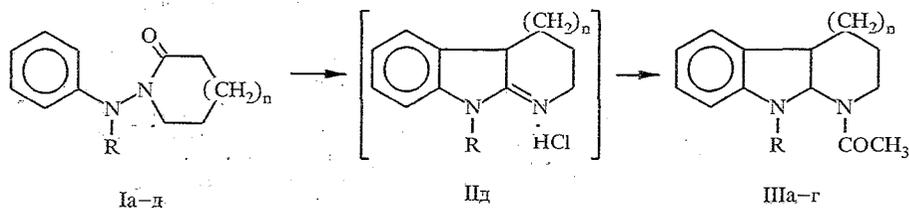
В. П. Жестков, В. В. Дружинина, А. В. Рудницких

СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ N-ФЕНИЛАМИНОЛАКТАМОВ

Внутримолекулярным алкилированием N-фенилгидразидов δ-хлорвалериановой и ε-хлоркапроновой кислот получены соответствующие N-фениламинолактамы. Их реакция с хлорокисью фосфора приводит к образованию соответствующих конденсированных трициклических систем тетрагидро-α-карболинов и азепино[2,3-b]индола.

Ранее нами было показано, что взаимодействие N-ариламинопирролидонов-2 с хлорокисью фосфора по реакции Коста приводит к производным 2-оксотриптамина, вероятно, в результате деградации промежуточно возникающей неустойчивой конденсированной структуры дигидропирроло[2,3-b]индола [1]. Распространение этой реакции на N-ариламинолактамы с большим размером цикла, как следует из ее механизма, может привести к образованию высших гидрированных конденсированных систем, содержащих фрагмент 2-аминоиндола. В этой связи представляло интерес синтезировать N-фениламинолактамы с размером цикла 6 и 7 и изучить их превращения в условиях реакции Коста.

Синтез N-фениламинопиперидонов-2 Ia—г был проведен по схеме, разработанной нами для получения N-ариламинопирролидонов-2 [2], а именно, внутримолекулярным алкилированием фенилгидразидов δ-хлорвалериановой кислоты под действием этилата натрия. Эти условия оказались неприемлемыми к синтезу лактама с размером цикла 7 — N-метил-N-фениламинопергидроазепинона-2 (Iд). Попытки провести внутримолекулярное алкилирование в присутствии этилата натрия не привели к желаемому результату и после длительного нагревания в этих условиях наблюдалось лишь замещение галогена на этоксигруппу, сопровождаемое сильным осмолением. N-Метил-N-фениламинопергидроазепинон-2 (Iд) был получен циклизацией соответствующего гидразида ε-хлоркапроновой кислоты избытком гидроксида натрия в ДМФА.



I, IIIa—г n = 1, а R = H, б R = CH₃, в R = CH₂C₆H₅, г R = C₆H₅;

I, II д R = CH₃, n = 2

N-Фениламинолактамы Ia—г растворимы в органических растворителях и нерастворимы в воде. В их ИК спектрах присутствуют максимумы поглощения карбонильной группы в области 1635...1660 см⁻¹. В масс-спектрах этих соединений наблюдается интенсивный пик молекулярного иона.

Взаимодействие N-фениламинопиперидонов-2 Ia—г с хлорокисью фосфора в диоксане проводили до их исчезновения в реакционной массе по

ТСХ (10...50 ч при 60 °С, 15...30 сут при комнатной температуре). Однако нам не удалось выделить продукты перегруппировки как в виде солей, так и в виде оснований после подщелачивания. В связи с этим полученные соединения были идентифицированы в виде 1-ацетилтетрагидро- α -карболинов IIIа—г (табл. 1). В их ИК спектрах присутствует полоса поглощения карбонильной группы около 1645...1675 см⁻¹. Соединение IIIа, кроме того, имеет максимум поглощения NH индольного цикла около 3350⁻¹. В спектрах

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} °С	ИК спектр, см ⁻¹	Масс-спектр, m/z	Спектр ПМР, δ , м. д., J, Гц	Выход, %
Ia	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	117...118	3260, 1635, 1600	190 (M ⁺)	1,6...2,1 (4H, м, 2CH ₂), 2,2...2,7 (2H, м, CH ₂ CO), 3,3...3,8 (2H, м, CH ₂ -N), 6,5...7,4 (5H м, аром.)	58
Iб	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	Масло	1660, 1595	204 (M ⁺)	1,6...2 (4H, м, 2CH ₂), 2,1...2,5 (2H, м, CH ₂ CO), 3,0 (3H, с, N-CH ₃), 3,1...3,6 (2H, м, CH ₂ -N), 6,4...7,5 (5H, м, аром.)	93
Iв	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O	105...106	1655	280 (M ⁺)	1,4...1,9 (4H, м, 2CH ₂), 2,2...2,6 (2H, м, CH ₂ CO), 2,8...3,6 (2H, м, CH ₂ -N), 4,7 (2H, м, CH ₂ C ₆ H ₅), 6,4...7,5 (10H, м, аром.)	86
Iг	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O	117...118	1660	260 (M ⁺)	1,6...2 (4H, м, 2CH ₂), 2,3...2,6 (2H, м, CH ₂ CO), 3,3...3,8 (2H, м, CH ₂ -N), 6,8...7,5 (10H, м, аром.)	85
Id	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	Масло	1680, 1605	218 (M ⁺)	1,5...2 (6H, м, 3CH ₂), 2,1...2,5 (2H, м, CH ₂ CO), 3,1 (3H, с, N-CH ₃), 3,2...3,6 (2H, м, CH ₂ -N), 6,5...7,3 (5H, м, аром.)	70
Ид	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂	238...240	2750 (ушир), 1695, 1655	201 (M-HCl +H ⁺)	1,07...2,7 (6H, м, 3CH ₂), 3...3,8 (5H, м, CH ₂ -N, N-CH ₃), 7...7,6 (4H, м, аром.), 11,2 (NH, ушир.)	52
IIIа	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O	167...169	3350, 1645, 1615	214 (M ⁺)	1,7...2,4 (2H, м, CH ₂), 2,2 (3H, с, CH ₃ CO), 2,7 (2H, т, 4-CH ₂ , J = 8), 3,7 (2H, т, CH ₂ -N, J = 8), 7...7,6 (4H, м, аром.), 10,6 (NH, ушир.)	37
IIIб	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O	133...135	1675, 1620, 1580	228 (M ⁺)	1,7...2,2 (2H, м, CH ₂), 2,1 (3H, с, CH ₃ CO), 2,5...2,9 (4H, м, 4-CH ₂), 3,2...3,9 (5H, м, N-CH ₃ , CH ₂ -N), 6,9...7,3 (4H, м, аром.)	62
IIIв	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O	125...130	1660, 1610	304 (M ⁺)	1,6...2,4 (2H, м, CH ₂), 2,2 (3H, с, CH ₃ CO), 2,9 (4H, т, 4-CH ₂ , J = 7), 3,2...4 (2H, м, CH ₂ -N), 5,3 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅), 6,8...7,7 (9H, м, аром.)	7
IIIг	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O	125...126	1675, 1620, 1600	290 (M ⁺)	1,7 (3H, с, CH ₃ CO), 1,9...2,3 (2H, м, CH ₂), 3,0 (2H, т, 4-CH ₂ , J = 8), 3,6...4,4 (2H, м, CH ₂ -N), 6,8...8,1 (19H, м, аром.)	24

ПМР присутствует синглет протонов ацетильной группы около 1,7...2,2 м. д. Сигналы протонов метиленовых групп проявляются в виде трех мультиплетов интенсивностью в две протонные единицы: при 1,6...2,4, 2,5...3 и 3,2...4,4 м. д. В масс-спектрах N-ацетилтетрагидрокарболинов присутствуют пики молекулярных ионов.

Мы провели дегидрирование соединения IIIб в присутствии палладиевого катализатора, в результате чего после хроматографической очистки был выделен N-метил- α -карболин, идентичный по своим свойствам заведомому образцу, описанному в литературе [3], что является дополнительным доказательством строения соединений IIIа—г.

Перегруппировка N-метил-N-фениламинопергидроазепинона-2 (Iд) под действием хлорокиси фосфора приводит к гидрохлориду соответствующего тетрагидроазепино[2,3-*b*]индола IIд. В спектре ПМР этого соединения сигналы протонов метиленовых групп насыщенного цикла проявляются в виде двух мультиплетов при 1,1...2,7 и 3,0...3,8 м. д. В масс-спектре присутствует пик молекулярного иона основания.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Spereord IR-75 для суспензии в вазелиновом масле. Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Tesla BS-487С в ДМСО-*D*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе МХ-1303 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Масс-спектр бомбардировки ускоренными атомами аргона для соединения IIд получен на приборе МИ 1201Э в глицериновой матрице. Контроль за ходом реакции и чистотой получаемых соединений проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ—пропанол-2, 2 : 1. Для хроматографии применяли силикагель Silpearl.

Данные элементных анализов синтезированных веществ соответствуют расчетным.

N-Фениламинопиперидоны-2 (Iа—г). К смеси 0,05 моль соответствующего арилгидразина и 0,05 моль триэтиламина или пиридина в 50 мл сухого хлороформа при охлаждении до 0...5 °С прибавляют по каплям 0,05 моль хлорангидрида δ -хлорвалериановой кислоты. Реакционную

Т а б л и ц а 2

Элементные анализы синтезированных соединений

Соединение	Найдено, % Вычислено, %		
	С	Н	N
Iа	<u>69,5</u>	<u>7,4</u>	<u>14,4</u>
	69,5	7,4	14,7
Iб	<u>70,8</u>	<u>7,7</u>	<u>13,6</u>
	70,6	7,9	13,7
Iв	<u>76,9</u>	<u>6,9</u>	<u>9,8</u>
	77,1	7,2	10,0
Iг	<u>77,4</u>	<u>7,0</u>	<u>10,2</u>
	76,7	6,8	10,5
Iд	<u>71,7</u>	<u>8,7</u>	<u>12,6</u>
	71,4	8,3	12,8
IIд	<u>66,0</u>	<u>7,6</u>	<u>11,7</u>
	66,0	7,2	11,8
IIIа	<u>73,0</u>	<u>7,0</u>	<u>13,0</u>
	72,8	6,6	13,1
IIIб	<u>73,8</u>	<u>6,8</u>	<u>12,5</u>
	73,7	7,1	12,3
IIIв	<u>78,7</u>	<u>6,7</u>	<u>9,1</u>
	78,9	6,6	9,2
IIIг	<u>78,6</u>	<u>6,2</u>	<u>9,7</u>
	78,6	6,2	9,7

массу перемешивают при комнатной температуре 4...8 ч до исчезновения по ТСХ исходного гидразина, после чего разбавляют до 100 мл хлороформом и промывают водой (2 × 100 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток растирают в гексане, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси бензола с гексаном. При необходимости вещество хроматографируют на колонке, элюируя хлороформом.

К раствору этилата натрия, приготовленному из 0,01 г-а натрия и 30 мл абсолютного этанола добавляют 0,01 моль соответствующего фенилгидразида δ-хлорвалериановой кислоты и перемешивают при 60...65 °С до его исчезновения по ТСХ. Реакционную массу подкисляют уксусной кислотой до pH 5...6, разбавляют 100 мл воды и экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл). Объединенный экстракт сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток растирают в гексане, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси бензола с гексаном (таблица).

N-Метил-N-фениламинопергидроазепинон-2 (Iд). К раствору 0,01 моль N-метил-N-фенилгидразида ε-хлоркапроновой кислоты, полученного по вышеприведенной процедуре, в 15 мл абсолютного ДМФА порциями прибавляют 0,03 моль суспензии гидрида натрия в 5 мл ДМФА, после чего перемешивают 6 ч при 60 °С до исчезновения в реакционной массе исходного гидразида по ТСХ. По окончании реакции добавляют уксусную кислоту до pH 5...6, затем разбавляют водой до 100 мл и экстрагируют хлороформом (3 × 20 мл). Объединенный экстракт промывают водой (3 × 20 мл), сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя хлороформом, фракцию азепинона упаривают в вакууме (табл. 1).

N-Ацетилтетрагидро-α-карболины (IIIа—г). К раствору 0,01 моль соответствующего фениламинопиперидона Ia—г в 20 мл абсолютного диоксана прибавляют 0,02 моль хлорокиси фосфора, после чего перемешивают при 60 °С до исчезновения исходного вещества по ТСХ (10...50 ч). Реакционную массу упаривают в вакууме, к остатку добавляют 10 мл этанола, 0,2 г активного угля и кипятят 20 мин. Уголь отфильтровывают, промывают на фильтре 2 мл этанола. Фильтрат упаривают в вакууме с 10 мл толуола, удаляя следы спирта. К маслообразному остатку приливают 30 мл сухого хлороформа, охлаждают до 0...5 °С и при перемешивании прикапывают 0,03 моль триэтиламина, затем 0,02 моль уксусного ангидрида. Реакционную массу перемешивают 2 ч при комнатной температуре, после чего разбавляют до 100 мл хлороформом, промывают водой (2 × 100 мл) и сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя хлороформом. Фракцию ацетилкарболина упаривают, остаток растирают в гексане и отфильтровывают (табл. 1).

Гидрохлорид 10-метил-3,4,5,5а-тетрагидро-2H-азепино[2,3-*b*]индола (IIд). К раствору 0,35 г (1,5 ммоль) N-метил-N-фениламинопергидроазепинона-2 (Iд) в 5 мл абсолютного диоксана добавляют 0,3 мл (3,3 ммоль) хлорокиси фосфора и перемешивают 12 ч при 60 °С. Реакционную массу упаривают в вакууме, к остатку прибавляют 15 мл сухого толуола и упаривают еще раз, удаляя следы хлорокиси фосфора. К остатку прибавляют 10 мл этанола, 0,1 г активного угля и кипятят 20 мин. Уголь отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток растирают в сухом эфире, отфильтровывают и сушат в вакууме (табл. 1).

N-Метил-α-карболин. К суспензии 50 мг 10% палладия на угле в 5 мл цимола прибавляют 100 мг соединения IIIб, кипятят 4 ч. Катализатор отфильтровывают, раствор хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя сначала бензолом, удаляя цимол, затем смесью бензол—ацетон, 1 : 1. Фракцию, обладающую сильной флюоресценцией на силуфоле в УФ свете, упаривают, остаток сушат в вакууме. Получают 55 мг вещества с $T_{пл} 51...53$ °С. По литературным данным $T_{пл} 53$ °С [3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жестков В. П., Дружинина В. В., Рудницких А. В. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 325.
2. Блохина А. В., Воронин В. Г., Дружинина В. В., Жестков В. П., Портнов Ю. Н. // ХГС. — 1987. — № 4. — С. 474.
3. Abramovitch K., Hey D., Mully R. // J. Chem. Soc. — 1954. — N 11. — P. 4263.