

В. П. Жестков, В. Г. Забродняя, А. И. Чернышев

СИНТЕЗ ЭФИРОВ. 1-АЛКИЛ-2-АМИНОИНДОЛИЛ-3-УКСУСНЫХ КИСЛОТ ПО РЕАКЦИИ КОСТА

Взаимодействие эфиров *N*-алкил-*N*-фенилгидразинокарбонилпропионовых кислот с хлорокисью фосфора в диоксане или фосгеном в бензоле приводит к образованию эфиров 1-алкил-2-аминоиндолил-3-уксусных кислот и соответствующих *N*-алкил-*N*-фениламиносукцинимидов.

Перегруппировка арилгидразидов ω -замещенных карбоновых кислот под действием галогенидов фосфора является основным методом синтеза производных 2-аминоиндола, имеющих в положении 3 функционально замещенный алкильный радикал [1]. Однако при попытке синтеза 1-метил-2-аминоиндолил-3-уксусной кислоты взаимодействием *N*-метил-*N*-фенилгидразида ω -карбометоксипропионовой кислоты (Iв) с избытком хлорокиси фосфора был получен лишь продукт внутримолекулярного ацилирования — *N*-метил-*N*-фениламиносукцинимид (IIIа) [2].

Ранее нами было показано, что растворы фосгена в органических растворителях или хлорокиси фосфора в диоксане являются мягкими и эффективными реагентами перегруппировки Коста [3]. Однако взаимодействие арилгидразидов фенилуксусной кислоты с фосгеном приводит к производным бензокарболонов, очевидно, вследствие ацилирования промежуточного 2-аминоиндола избытком реагента с последующей циклизацией [4].

В этой связи представляло интерес синтезировать ряд производных *N*-замещенных фенилгидразинокарбонилпропионовых кислот и изучить их взаимодействие с растворами фосгена и хлорокиси фосфора при различных температурах с целью синтеза весьма интересных в фармакологическом плане 1-алкил-2-аминоиндолил-3-уксусных кислот, являющихся аминопроизводными гетероауксина.

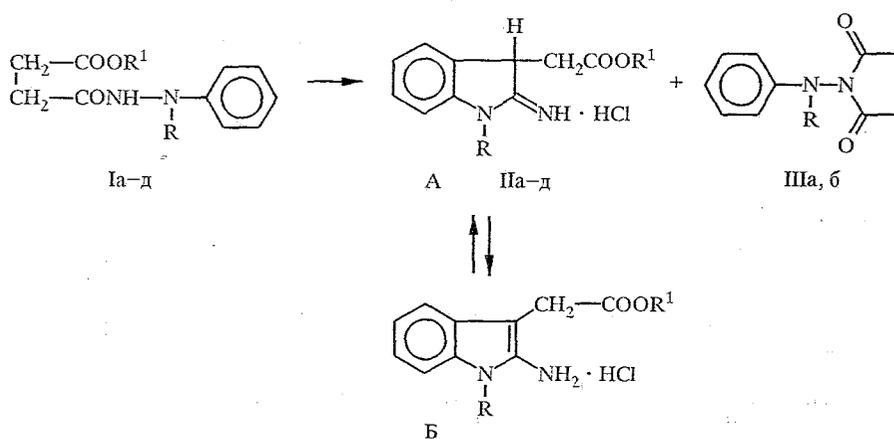
Замещенные фенилгидразинокарбонилпропионовые кислоты Ia,б были получены взаимодействием арилгидразидов с янтарным ангидридом. Они представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества, не растворимые в малополярных органических растворителях и воде (табл. 1). Эфиры кислот Iв—д, имеющие различные по объему заместители при атоме азота и карбоксильной группе, синтезированы ацилированием арилгидразидов хлорангидридами соответствующих ω -алкоксикарбонилпропионовых кислот в присутствии триэтиламина.

Строение синтезированных *N*-замещенных фенилгидразинопропионовых кислот Ia,б и их эфиров Iг,д было подтверждено данными ИК спектроскопии. В масс-спектрах бомбардировки быстрыми атомами (ББА) соединений Ia,б,г,д регистрируются интенсивные пики с $m/z = M_0 + H$ (табл. 1). В спектрах ПМР соединений Ia—д наблюдается по два сигнала протонов амидных фрагментов HNCО. В случае *N*-метильных производных Ia,в регистрируется также по два синглетных сигнала *N*-метильных протонов. Это явление связано с существованием в растворах двух форм молекул Ia—д за счет заторможенного вращения вокруг амидной связи С—N. Отношение площадей сигналов HNCО соответствует соотношению *анти*- и *син*-изомеров (табл. 3). Стерически более выгодным является *анти*-расположение объемных *N*-фенилалкильного фрагмента и остатка пропионовой кислоты

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	ИК спектр, $см^{-1}$	Масс-спектр, m/z	Выход, %
Ia	$C_{11}H_{14}N_2O_3$	145...148	3180, 1700, 1640, 1600	223 (M + H)	91
Iб	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	185...187	3190, 1700, 1640, 1600	299 (M + H)	82
Iг	$C_{18}H_{20}N_2O_3$	75...77	3260, 3200, 1730, 1670, 1600	313 (M + H)	59
Id	$C_{20}H_{24}N_2O_3$	79...80	3190, 1710, 1670	34 (M ⁺)	46
IIa	$C_{11}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$	220...222	3400...2500, 1730, 1720, 1680, 1610	205 (M + H - HCl)	94
IIб	$C_{17}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$	190...193	3300...2500, 1700, 1680, 1600	281 (M + H - HCl)	94
IIв	$C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$	214...216	3200...2700, 1720, 1690, 1610	219 (M + H - HCl)	47
IIг	$C_{18}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$	197...200	3200...2700, 1730, 1690, 1600	295 (M + H - HCl)	52
IIд	$C_{20}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$	208...209	3200...2500, 1720, 1680	322 (M - HCl)	63
IIIб	$C_{17}H_{16}N_2O_2$	128...130	1705, 1590	280 (M ⁺)	74

относительно связи C—N. В случае соединений с N-метильной группой Ia,в соотношение *анти*- и *син*-изомеров составляет 80 : 20. Замена метильной группы на более объемную бензильную в соединениях Iб,г,д приводит к увеличению этого соотношения до 90 : 10. Повышение температуры растворов приводит к уширению и взаимному сближению сигналов HNCO в спектрах соединений Ia—д и CH₃ для вещества Ia,в. Коалесценция сигналов N-метильных протонов в спектрах соединения Ia наблюдается при 353 К.



I, II a R = CH₃, R¹ = H; б R = CH₂C₆H₅, R¹ = H; в R = R¹ = CH₃; г R = CH₂C₆H₅, R¹ = CH₃;
 д R = CH₂C₆H₅, R¹ = *i*-C₃H₇; III a R = CH₃; б R = CH₂C₆H₅

В реакциях гидразинокислот Ia,б с растворами хлорокиси фосфора в диоксане при различных температурах единственными продуктами являлись лишь соответствующие имиды IIIa,б, тогда как с растворами фосгена в бензоле соединения Ia,б практически не реагируют при температурах до 40 °C в течение нескольких суток, вероятно, вследствие их нерастворимости в бензоле. При более высоких температурах фосген из раствора в бензоле быстро улетучивается. Очевидно, гидразинокарбонилпропионовые кислоты

Таблица 2

Гетероциклизация эфиров N-алкил-N-фенилгидразино-карбонилпропионовых кислот

Соединение	Реагент/растворитель	Т, °С	Выход, %	
			Аминоиндол II	Имид III
Iв	POCl ₃ /диоксан	100	—	70
	"	20...22	22	76
	COCl ₂ /бензол	20...22	47	48
	"	40...43	39	57
Iг	POCl ₃ /диоксан	20...22	22	74
	COCl ₂ /бензол	20...22	49	48
	"	42...43	52	38
	COCl ₂ /хлороформ	20...22	37	34
Iд	POCl ₃ /диоксан	60...62	63	28

Iа,б, быстро реагируя с хлорокисью фосфора, образуют соответствующие ацилхлорфосфаты и далее, после внутримолекулярного ацилирования амидного атома азота, сукцинимиды IIIа,б.

Эти данные свидетельствуют также о том, что N-алкил-N-фениламино-сукцинимиды IIIа,б, в отличие от их близких структурных аналогов — N-ариламинопирролидонов-2, образующих в условиях реакции Коста производные 2-оксотриптаминов [5], дальнейшей гетероциклизации не подвергаются.

Таблица 3

Параметры спектров ПМР синтезированных соединений, δ, м. д. (J, Гц)

Соединение	NHCO уш. с	H _{аром.} м	NR ε	OR	CH ₂ CH ₂ м	3-CH ₂ д	3-N τ
Iа анти, син 79 : 21	9,85 9,09	6,6...7,3	3,06 3,09	12,0 (уш.)	2,2...2,6		
Iб анти, син 90 : 10	9,95 9,22	6,6...7,7	4,62	12,0 (уш.)	2,2...2,6		
Iв анти, син 80 : 20	9,89 9,13	6,6...7,3	3,06 3,09	3,60	2,2...2,6		
Iг анти, син 90 : 10	9,93 9,19	6,6...7,7	4,63	3,59	2,2...2,6		
Iд анти, син 88 : 12	9,98 9,20	6,6...7,7	4,63	4,89, септ, 1,17, д (6,3)	2,2...2,6		
IIIб	—	6,6...7,7	4,77	—	2,2...2,6		
IIIа*	—	6,9...7,6	3,50	—		3,35 (4,4)	4,45 (4,4)
IIIб*	—	6,9...7,6	5,38	—		3,50 (4,4)	4,65 (4,4)
IIIв*	—	6,9...7,6	3,50	3,50		3,44 (4,5)	4,51 (4,5)
IIIг*	—	6,9...7,6	5,35	3,47		3,54 (4,4)	4,70 (4,4)
IIIд*	—	6,9...7,6	5,35	4,76, септ, 0,99, д (6,2)		3,44 (4,0)	4,74 (4,0)

* Спектр в ДМСО-D₆ с добавкой трифторуксусной кислоты.

Элементные анализы синтезированных соединений

Соединение	Найдено, %				Вычислено, %			
	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
Ia	59,2	6,5	12,4		59,4	6,3	12,6	
Iб	68,5	6,2	9,4		68,4	6,1	19,4	
Iг	69,9	6,6	9,2		69,2	6,5	9,0	
Iд	71,0	6,8	8,2		70,6	7,0	8,2	
IIa	55,4	5,4	11,3	14,1	54,9	5,4	11,6	14,7
IIб	64,3	5,5	9,2	10,6	64,5	5,4	8,8	11,2
IIв	56,8	5,9	11,8	14,4	56,6	6,0	11,0	13,9
IIг	65,6	5,8	8,3	11,0	65,4	5,8	8,5	10,7
IIд	66,2	5,8	8,1	9,2	66,9	6,5	7,8	9,9
IIб	73,4	5,2	10,1		72,9	5,7	10,0	

В реакциях метиловых эфиров гидразинокарбонилпропионовых кислот Iв,г с растворами хлорокиси фосфора в диоксане при температуре кипения преобладающим являлось образование имидов IIIa,б. Лишь при длительном выдерживании при комнатной температуре с незначительными выходами были выделены гидрохлориды эфиров 2-аминоиндолил-3-уксусных кислот IIв,г (табл. 1, 2). Более высокие выходы эфиров индолилуксусных кислот были получены при проведении гетероциклизации в присутствии фосгена (1,3...1,5 моль/л) в бензоле. В этих условиях аминокислоты IIв,г и имиды IIIa,б образовывались с примерно равными выходами (табл. 1, 2).

При увеличении объема алкоксигруппы в гидразиоэфире (соединение Iд) скорость побочного процесса образования имида снижается и выход соответствующего эфира индолилуксусной кислоты IIд увеличивается до 63%.

Нам не удалось получить аминокислоты индолилуксусные путем щелочного гидролиза соответствующих эфиров. В этих условиях образовалась сложная смесь веществ, вероятно, из-за быстрого окисления оснований 2-аминоиндолил-3-уксусных кислот кислородом воздуха. 1-Алкил-2-аминоиндолил-3-уксусные кислоты IIa,б были получены с хорошими выходами после нагревания их эфиров в концентрированной соляной кислоте (табл. 1).

Гидрохлориды индолил-3-уксусных кислот IIa,б представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества, трудно растворимые в воде и водных растворах кислот. В ИК спектрах этих соединений присутствуют полосы поглощения солеобразной аминогруппы в области $3400...2500 \text{ см}^{-1}$, а также максимумы поглощения карбонильных групп при $1730...1680 \text{ см}^{-1}$. В масс-спектрах ББА соединений IIa—д регистрируются интенсивные пики с $m/z = M + H - HCl$. В спектрах ПМР (табл. 3) наблюдаются уширенные за счет быстрого обмена в шкале времени спектроскопии сигналы метиновых и метиленовых протонов 3-H и 3-CH₂, относящихся к таутомерам А и Б, которые находятся в соизмеримых количествах. Спектры ПМР в присутствии трифторуксусной кислоты характеризуются двумя мультиплетными сигналами. Метинные протоны 3-H наблюдаются в виде триплетов, метиленовые 3-CH₂ — дублетов с вицинальными КССВ 4,4 Гц.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры суспензий синтезированных веществ в вазелиновом масле получены на спектрометре Spereord IR-75. Масс-спектры бомбардировки быстрыми атомами аргона (энергия 5 кВ) соединений в глицериновых матрицах записаны на спектрометре МИ-1201Э. Масс-спектры электронного удара регистрировали на спектрометре МХ-1303 путем прямого ввода образцов в ионизационную камеру испарителя и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры ПМР регистрировали для 2% растворов соединений в ДМСО- D_6 или в смеси ДМСО- D_6 с трифторуксусной кислотой на спектрометре Tesla BS-587A с рабочей частотой 80 МГц при 30 °С, внутренний эталон тетраметилсилан. Контроль за ходом реакций и чистотой получаемых соединений проводили на пластинах Silufol UV-254 в системе хлороформ—пропанол-2, 10 : 1.

N-Алкил-N-фенилгидразинокарбонилпропионовые кислоты (Ia,б). Смесь 0,1 моль соответствующего алкилфенилгидразина и 0,1 моль янтарного ангидрида кипятят в 50 мл абсолютного диоксана 3...4 ч до исчезновения в реакционной массе гидразина. По окончании реакции массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном и сушат на воздухе (табл. 1).

Эфиры N-алкил-N-фенилгидразинокарбонилпропионовых кислот (Iг,д). К раствору 0,1 моль N-бензил-N-фенилгидразина, 0,1 моль триэтиламина в 200 мл сухого толуола при перемешивании и охлаждении льдом добавляют по каплям смесь 0,1 моль хлорангидрида соответствующей ω -алкоксикарбонилпропионовой кислоты и 10 мл толуола, после чего перемешивают 2 ч при 10...12 °С и оставляют на ночь при комнатной температуре. Реакционную массу промывают водой (2 × 100 мл), отфильтровывают и упаривают в вакууме. Остаток растирают в гексане, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси бензола с гексаном (табл. 1).

Взаимодействие N-алкил-N-фенилгидразинокарбонилпропионовых кислот и их эфиров Ia—д с кислотами Льюиса. Смесь 0,01 моль соединений Ia—д и 0,03 моль хлорокиси фосфора в диоксане или фосгена в бензоле (соотношение вещество—растворитель 1 : 10) перемешивают до исчезновения исходного вещества в реакционной массе, после чего упаривают в вакууме. При проведении реакции с хлорокисью фосфора к реакционной массе добавляют 20 мл сухого толуола и упаривают в вакууме досуха повторно, удаляя следы реагента. Остаток растирают в сухом эфире, периодически его декантируя. Кристаллический осадок аминокиндола отфильтровывают, промывают сухим эфиром, перекристаллизовывают из пропанола-2 и сушат в вакууме. Эфирные вытяжки объединяют и упаривают в вакууме. Остаток растирают в небольшом количестве гексана, осадок сукцинимида отфильтровывают и сушат на воздухе (табл. 1, 2).

Гидрохлориды 1-алкил-2-аминоиндолил-3-уксусных кислот (IIa,б). Смесь 0,01 моль соответствующего эфира и 20 мл концентрированной соляной кислоты кипятят под обратным холодильником 2...4 ч до исчезновения эфира в реакционной массе, после чего охлаждают. Выпавший осадок гидрохлорида аминокиндолил-3-уксусной кислоты отфильтровывают, промывают сухим эфиром и сушат (табл. 1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кост А. Н., Забродняя В. Г., Портнов Ю. Н., Воронин В. Г. // ХГС. — 1980. — № 4. — С. 484.
2. Забродняя В. Г. Дис.... канд. хим. наук. — МГУ, 1981.
3. Жестков В. П., Портнов Ю. Н. // Химия, биохимия, фармакология производных индола. II Всесоюз. конф.: Тез. докл. — Тбилиси, 1991. — С. 125.
4. Pat. 4113731 US / Winters G., Di Mola // С. А. — 1979. — Vol. 90. — 72161.
5. Портнов Ю. Н., Жестков В. П., Блохина А. В., Воронин В. Г. // Азотсодержащие гетероциклы. IV Всесоюз. конф.: Тез. докл. — Новосибирск, 1987. — С. 210.