

СИНТЕЗ 2-ФЕНИЛПИРРОЛИДИНОВ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ НА ИХ ОСНОВЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

С. П. ГАСПАРЯН, А. О. МАРТИРОСЯН и Г. А. ПАНОСЯН

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: g_sahak@yahoo.com

Поступило 7 II 2014

Конденсацией 5-хлоризатового ангидрида с 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислотой, синтезированной по ранее разработанному методу, получен 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1*H*-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,4]диазепин-5,11-дион. Ацилированием этил-2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетата 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетилхлоридом и 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионилхлоридом с последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях межфазного катализа синтезированы этил-1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетил]- и 1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилаты. Обработкой последних гидразингидратом получены 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-дион и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-а][1,4]диазепин-1,5-дион, соответственно.

Библ. ссылок 12.

Интерес к психоактивным соединениям непрерывно растет, что вызывает необходимость создания новых эффективных медикаментов против различных нарушений деятельности центральной нервной системы. Наиболее употребимыми в медицинской практике препаратами являются транквилизаторы, среди которых производные 1,4-бенздиазепина и родственные им системы занимают ведущее положение. Спектр их фармакологического действия характеризуется многообразием терапевтических эффектов, что позволяет применять эти препараты в различных областях медицины.

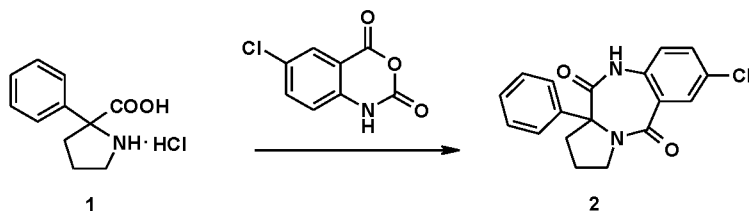
В литературе известны различные методы синтеза производных 1,4-бенздиазепина, которые различаются стратегией синтеза. В число этих

методов входят, в частности, реакции изатового ангидрида и его замещенных аналогов с пролином, эфирами L-пролина и глицина [1-5], восстановительная циклизация N-(*o*-нитробензоил)-L-2-пирролидинальдегида и циклизация amino- или тиаоацеталей [6-9].

В продолжение исследований в этом направлении нами осуществлен синтез 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1*H*-бензо[е]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-5,11-диона (2), 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-1,4-диона (5) и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-1,5-диона (7).

Ранее нами был предложен метод синтеза 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (1) на основе фенилглицина [10]. В настоящей работе конденсацией 1 с 5-хлоризатовым ангидридом в ДМФА получен 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1*H*-бензо[е]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-5,11-дион (2) (схема 1).

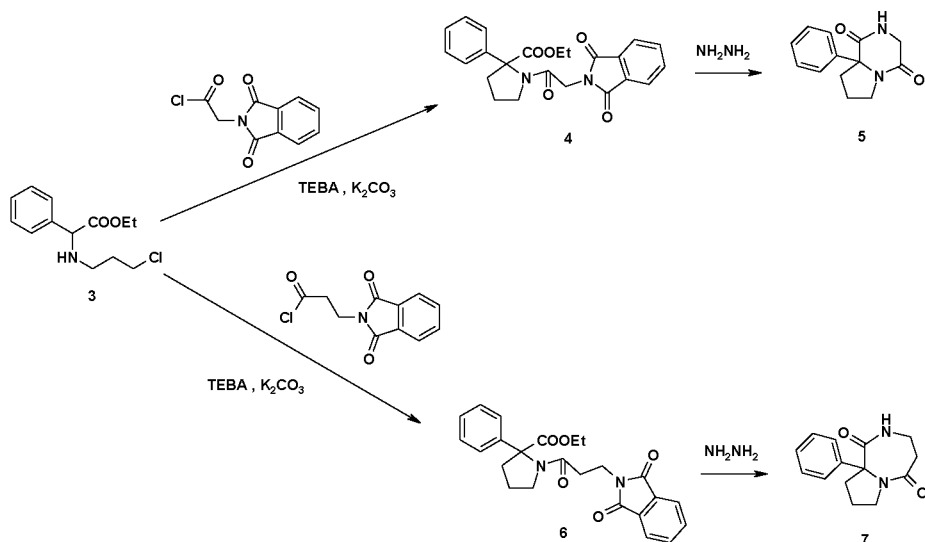
Схема 1



Для синтеза двух других производных пирролидина, в частности, 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-1,4-диона (5) и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-1,5-диона (7), также применен метод [10], но с использованием иных ацилирующих агентов.

Так, ацилирование этил-2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетата (3) 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетилхлоридом и 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионилхлоридом в присутствии карбоната калия и последующая внутримолекулярная циклизация в присутствии хлорида триэтилбензиламмония в качестве межфазного катализатора привели к этил-1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетил]- (4) и 1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилатам (6), соответственно (схема 2).

Схема 2



Дальнейшая обработка соединений **4** и **6** гидразингидратом привела к целевым продуктам — 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4-диону (**5**) и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-а][1,4]диазепин-1,5-диону (**7**).

Таким образом, в результате проведенных исследований нами синтезированы новые конденсированные гетероциклы **2**, **5** и **7** с хорошими выходами. Биологические данные будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Avatar" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C сняты на приборе "Varian Mercury-300VX" при 303K с частотой 300.078 и 75.46 МГц, соответственно. При отнесении сигналов использованы методы двойного резонанса, DEPT и НМРС. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно внутреннего ТМС для растворов ДМСО- d_6 /CCl $_4$ 1/3. Ход реакций и чистоту веществ контролировали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV-254", в системах элюентов ацетон – нонан, 2:1 (а), ацетон – петролейный эфир, 1:2 (б), ацетон – петролейный эфир, 1:1 (в) и ацетон – нонан, 1:1 (г); проявление – парами йода.

Синтез 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1Н-бензо[е]пирроло [1,2-а][1,4]диазепин-5,11-диона (2). Смесь 1.91 г (10 ммоль) 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**1**) [10] и 1.97 г (10 ммоль) 5-хлоризатового ангидрида в 5 мл ДМФА кипятят с обратным холодильником 2 ч. По охлаждении реакционную смесь разбавляют водой, образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой и сушат. Получают 2.2 г (68%) соединения **2**, т.пл. 227°C (с разл.), R_f 0.45 (а). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=O),

1715 (C=O), 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.82-2.00 (м, 3H) и 3.21-3.31 (м, 1H, CH_2CH_2); 3.77-3.88 (м, 1H) и 4.01-4.09 (м, 1H, NCH_2); 6.81 (д, 1H, C_6H_3 , $J = 8.7$); 6.92-6.96 (м, 2H, C_6H_5); 6.99-7.12 (м, 4H, C_6H_5 и C_6H_3); 7.46 (д, 1H, C_6H_3 , $J = 2.5$); 10.64 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 66.45; H 4.35; N 8.81; Cl 10.69. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.16; H 4.63; N 8.57; Cl 10.85.

Синтез этил-1-[2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)ацетил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилата (4). К смеси 2.92 г (10 ммоль) гидрохлорида этил-2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетата (3) в 30 мл 1,2-дихлорэтана и 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 при 10-15°C постепенно прибавляют 2.2 г (10 ммоль) 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)ацетилхлорида [11]. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, а затем 2 ч при 40-45°C, после чего охлаждают, добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана, промывают несколько раз водой и сушат CaCl_2 . Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 1.4 г (10 ммоль) сухого K_2CO_3 , 0.1 г (5 ммоль) хлористого триэтилбензиламмония, 20 мл ацетонитрила, и реакционную смесь перемешивают при 45-50°C в течение 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат CaCl_2 . Растворитель отгоняют, остаток растирают в эфире и образовавшийся осадок фильтруют. Получают 3.2 г (80%) соединения 4, т.пл. 128-129°C (с разл.), R_f 0.36 (б). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1671 (C=O), 1723 (C=O), 1774 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.21 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$); 1.70-1.86 (м, 1H) и 2.05-2.16 (м, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.27 (ddd, 1H, $J = 12.2$, $J = 6.2$, $J = 2.4$) и 2.54 (ddd, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 12.2$, $J = 11.2$, $J = 6.5$); 3.85-4.14 (м, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4.04 (к, 2H, OCH_2 , $J = 7.1$); 4.53 (д, 1H, $J = 16.8$) и 4.69 (д, 1H, NCH_2 , $J = 16.8$); 7.20-7.33 (м, 5H, C_6H_5); 7.80-7.89 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: C 67.59; H 5.35; N 6.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.97; H 5.46; N 6.89.

Синтез 8а-фенилгексгидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4-диона (5). К 4 г (10 ммоль) соединения 4 в 30 мл этанола прибавляют 1 г гидразингидрата и кипятят на водяной бане 2 ч. Этанол удаляют на ротормном испарителе, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат CaCl_2 . После удаления растворителя остаток растирают в эфире и образовавшийся осадок фильтруют. Получают 1.5 г (65%) соединения 5, т.пл. 197-198°C (EtOH), R_f 0.40 (в). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1669 (C=O), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.54-1.70 (м, 1H) и 1.84-1.95 (м, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.25 (ddd, 1H, $J = 12.7$, $J = 6.6$, $J = 2.3$) и 2.51 (ddd, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J = 12.7$, $J = 11.5$, $J = 7.3$); 3.52 (уш.д, 1H, $J = 15.6$) и 3.55 (1H уш.дд, NHCH_2 , $J = 15.6$, $J = 2.5$); 3.60-3.72 (м, 2H, NCH_2); 7.25-7.39 (м, 5H, H Ar); 8.02 (уш.д, 1H, NH, $J = 2.5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.8 (CH_2); 37.9 (CH_2); 45.0 (NCH_2); 45.2 (HNCH_2); 69.6 (C-Ph); 124.3 (2CH); 127.3 (CH); 128.2 (2CH); 139.1 (C_{ipso}); 164.0 (CO); 169.0 (CO). Най-

Дено, %: С 67.57; Н 6.99; N 12.28. C₁₃H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: С 67.81; Н 6.13; N 12.17.

Синтез этил-1-[3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)пропионил]-2-фенил-2-пирролидинкарбоксилата (6). Аналогично синтезу соединения 4 из 2.92 г (10 ммоль) 3 и 2.92 г (10 ммоль) 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-2-изоиндолил)пропионилхлорида [12] получают 3.8 г (90%) соединения 6, т.пл. 92-94°C (EtOH), R_f 0.42 (г). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=O), 1712 (C=O), 1743 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.18 (т, 3H, CH₃, J = 7.1); 1.62-1.77 (м, 1H) и 1.96-2.07 (м, 1H, NCH₂CH₂CH₂); 2.22 (ΔΔΔ, 1H, J = 12.0, J = 6.2, J = 2.5) и 2.46 (ΔΔ, 1H, NCH₂CH₂CH₂, J = 12.0, J = 6.5); 2.73-2.84 (м, 1H) и 2.91-3.02 (м, 1H, NC(O)CH₂); 3.66-3.84 (м, 2H, NCH₂); 3.82-3.97 (м, 2H, NCH₂); 4.01-4.12 (м, 2H, OCH₂); 7.18-7.39 (м, 5H, C₆H₅); 7.78-7.87 (м, 4H, C₆H₄). Найдено, %: С 68.94; Н 5.98; N 6.25. C₂₄H₂₄N₂O₅. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.75; N 6.66.

Синтез 9α-фенилпергидропирроло[1,2-a][1,4] diazepин-1,5-диона (7). Аналогично синтезу соединения 5 из 4.2 г (10 ммоль) 6 получают 1.7 г (70%) соединения 7, т.пл. 220°C (с разл.), R_f 0.53 (а). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1608 (C=O), 1675 (C=O), 3242 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.48-1.64 (м, 1H) и 1.69-1.80 (м, 1H, NCH₂CH₂CH₂); 1.96 (ΔΔΔ, 1H, J = 12.9, J = 6.0, J = 3.1) и 2.96 (ΔΔΔ, 1H, NCH₂CH₂CH₂, J = 12.9, J = 11.6, J = 6.6); 2.35-2.50 (м, 2H, CH₂); 2.67-2.82 (м, 2H, CH₂); 3.65 (ΔΔΔ, 1H, J = 12.2, J = 9.5, J = 7.2) и 3.84 (ΔΔΔ, 1H, NCH₂, J = 12.2, J = 8.3, J = 3.3); 7.18-7.39 (м, 5H, C₆H₅); 8.01 (уш.т, 1H, NH, J = 5.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.6 (CH₂); 34.5 (CH₂); 36.3 (CH₂); 41.8 (NCH₂); 49.3 (HNCH₂); 71.8 (C-Ph); 123.7 (2CH); 126.8 (CH); 128.2 (2CH); 143.2, 168.6 (CO); 170.8 (CO). Найдено, %: С 69.11; Н 6.74; N 11.61. C₁₄H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 68.83; Н 6.60; N 11.47.

2-ՖԵՆԻԼՊԵՐԻՈՒՐՈՒԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ ԿՈՆԳԵՆՍՎԱԾ ՆԵՏԵՐՈՅԻՎՆԵՐԻ ԱՆՆԹԵԶԸ

Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Ա. Ն. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ և Կ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

Նախկինում մշակված եղանակով սինթեզված 2-ֆենիլպիրոլիդին-2-կարբոնաթթվի և 5-քլորիդատով անհիդրիդի կոնդենստը հանգեցրել է 7-քլոր-11α-ֆենիլ-2,3,5,10,11,11α-հեքսահիդրո-1H-բենզո[e]պիրոլ[1,2-a][1,4]դիազեպին-5,11-դիոնի առաջացմանը: Էթիլ-2-(3-քլորպրոպիլամինո)-2-ֆենիլացետատի և համապատասխանաբար 2-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոինդոլի)ացետիլքլորիդի կամ 3-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոինդոլի)պրոպիլոնիլքլորիդի հետ ացիման, ապա հետագա միջֆազային կատալիզի պայմաններում ներմոնոկուլային ցիկլման արդյունքում սինթեզվել են էթիլ-1-[2-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոինդոլի)ացետիլ]- և 1-[3-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոինդոլի)պրոպիլոնիլ]-2-ֆենիլ-2-պիրոլիդինկարբոքսիլատներ: Վերջիններս փոխադրեցովյալը հիդրազինհիդրատի հետ բերել է 8α-ֆենիլհեքսահիդրոպիրոլ[1,2-a]պիրազին-1,4-դիոնի և 9α-ֆենիլպերհիդրոպիրոլ[1,2-a][1,4]դիազեպին-1,5-դիոնի:

SYNTHESIS OF 2-PHENYLPYRROLIDINES AND CONDENSED HETEROCYCLES ON THEIR BASIS

S. P. GASPARYAN, A. H. MARTIROSYAN and H. A. PANOSYAN

The Scientific and Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia
E-mail: g_sahak@yahoo.com

7-Chloro-11a-phenyl-2,3,5,10,11,11a-hexahydro-1*H*-benzo[e]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine-5,11-dione was synthesized by the condensation of 2-phenylpyrrolidine-2-carboxylic acid with 5-chloroisatoic anhydride. By acylation of ethyl 2-(3-chloropropylamino)-2-phenylacetate with 2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)ethanoyl chloride or 3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)propanoyl chloride and subsequent intramolecular cyclization under phase-transfer catalytic conditions were synthesized ethyl-1-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)acetyl]-2-phenyl-2-pyrrolidinecarboxylate and ethyl-1-[3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)propanoyl]-2-phenyl-2-pyrrolidinecarboxylate. Further treatment with hydrazine hydrate resulted in corresponding cyclized products – 8a-phenylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1,4-dione and 9a-phenylperhydropyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine-1,5-dione.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kaneko T., Wong H., Doyl T.W. // Tetrahedron Lett., 1983, v. 24, №47, p. 5165.
- [2] Suggs J.W., Wang Y.S., Lee IC S. // Tetrahedron Lett., 1985, v. 26, №40, p. 4871.
- [3] Tarahaschi M., Onizawa S., Shioda R. // J. Chem. Soc. Jap. and Ind. Chem., 1972, №7, p. 1259.
- [4] Curran T.P., McEnaney P.M. // Tetrahedron Lett., 1995, v. 36, №2, p. 191.
- [5] Schmidt A., Shilabin A.G., Namyslo J.C., Nieger M., Hemmen S. // Eur. J. Org. Chem., 2005, №9, p. 1781.
- [6] Lown J.W., Joshua A.V. // Biochem. Pharmacol., 1979, v. 28, №13, p. 2017.
- [7] Langley D.R., Thurston D.E. // J. Org. Chem., 1987, v. 52, №1, p. 91.
- [8] Courtney S.M., Thurston D.E. // Tetrahedron Lett., 1993, v. 34, №33, p. 5327.
- [9] Bose D.S., Jones G.B., Thurston D.E. // Tetrahedron, 1992, v. 33, №6, p. 751.
- [10] Мартirosян А.О., Гаспарян С.П., Оганесян В.Е., Мнджоян Ш.Л., Алексанян М.В., Никущенко М.Н., Бабаян Г.Ш. // ХГС, 2000, №4, т. 36, с. 488.
- [11] Beilstein, 21, p. 482.
- [12] Beilstein, 21, p. 483.