

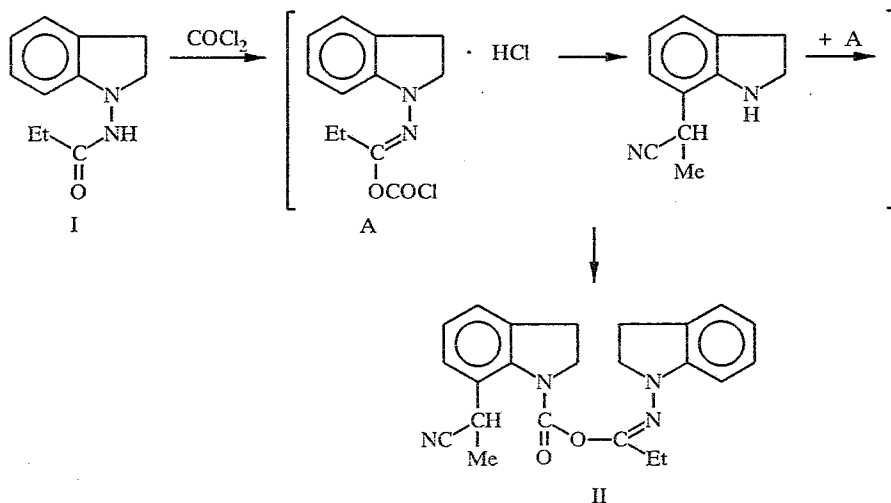
В. П. Жестков, В. Н. Барина, Ю. Н. Портнов,
А. И. Чернышев

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ N-ПРОПИОНИЛАМИНОИНДОЛИНА

Взаимодействие N-пропиониламиноиндолина с раствором фосгена в бензоле приводит к образованию 1-[(индолин-1-ил)имино]пропилового эфира 7-(1-цианозтил)индолин-1-карбоновой кислоты. Строение соединения подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

Взаимодействие N-ациламинотетрагидрохинолинов с хлорокисью фосфора в условиях реакции Коста приводит к соответствующим трициклическим производным, содержащим фрагмент 2-аминоиндола [1], тогда как из N-ациламиноиндолинов в аналогичных условиях образуются производные 7-цианоиндолина — аналоги орто-аминобензилцианидов [2]. Это может быть обусловлено термодинамической нестабильностью соответствующей трициклической системы либо достаточно жесткими условиями реакции и применяемым реагентом — хлорокисью фосфора. Ранее нами было показано, что производные хлоругольной кислоты, в частности фосген, являются мягкими и эффективными реагентами перегруппировки Коста [3]. В этой связи представляло интерес изучить взаимодействие N-пропиониламиноиндолина (I) с фосгеном. В работе [4] описаны синтез и физико-химические характеристики соединения I.

Спектры ЯМР ^1H соединения I в ДМСО- D_6 и CDCl_3 , полученные нами, свидетельствуют о наличии в растворах двух форм молекул этого вещества — Z(анти)- и E(син)-изомеров за счет затрудненного вращения вокруг связи N—C амидного фрагмента. Спектр ЯМР ^{13}C соединения I в CDCl_3 представляет собой набор удвоенного числа сигналов резонанса атомов углерода молекулы. Отнесение сигналов спектра проведено на основании значений химических сдвигов с учетом литературных данных [4], знаков сигналов резонанса в спектре, записанном в условиях сортировки метильных, метиленовых, метиновых и четвертичных атомов углерода (техника J-модуляции), а также попарным сопоставлением интенсивностей сигналов, относящихся к идентичным атомам углерода молекул изомеров. Парное сопоставление интенсивностей сигналов, относящихся к аналогич-



ным атомам углерода, показывает, что *Z*- и *E*-изомеры существуют в растворе в соотношении ~45 : 55. Отнесение сигналов и подробное обсуждение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C *Z*- и *E*-изомеров соединения I описано нами ранее [5].

Реакция соединения I с фосгеном при 45 °С проходит достаточно быстро, и через 2...2,5 ч в реакционной массе, по данным ТСХ, исходное вещество отсутствует. Продуктом реакции является малополярное и легкоподвижное в условиях ТСХ вещество, отличающееся по подвижности от соответствующего *орто*-аминобензилцианида, полученного известным путем [2]. После соответствующей обработки реакционной массы и хроматографической очистки это вещество было выделено с выходом около 80%. На основании физико-химических методов анализа ему было приписано строение 1-[(индолин-1-ил)имино]пропилового эфира 7-(1-цианоэтил)индолин-1-карбоновой кислоты (II).

В спектре ЯМР ^1H раствора продукта реакции II регистрируются сигналы протонов этильной группы при 1,34 и 2,69 м. д., метильных и метинового протонов фрагмента CH_3CH при 1,64 и 4,38 м. д. О наличии двух фрагментов индолина говорит присутствие двух сигналов при 4,38 и 3,74 м. д., относящихся к α -метиленовым протонам дигидропиррольных колец и протонов двух β -метиленовых фрагментов дигидропиррольных циклов при δ 3,11 м. д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения II содержит 23 сигнала углерода в соответствии с предложенной структурой (7 сигналов четвертичных углеродов, 7 — метиновых углеродов, относящихся к двум ароматическим кольцам, 1 сигнал углерода нитрильной группы, 2 сигнала α - и 2 — β -метиленовых звеньев дигидропиррольных колец, 2 сигнала углеродов фрагмента CH_3CH и 2 сигнала углеродов, относящихся к этильной группе). Грубое отнесение сигналов спектров ЯМР ^{13}C и ^1H соединения II приведено в экспериментальной части. Отнесение основано на значениях химических сдвигов и знаков сигналов резонанса в спектре *J*-модуляции. Однозначность отнесения сигналов метиленовых $\text{CH}_2\text{N}(2)$, $\text{CH}_2\text{N}(2')$ и метинового CHCH_3 углеродов подтверждена экспериментами с селективной развязкой спин-спинового взаимодействия данных углеродов с соответствующими протонами.

Таким образом, взаимодействие аминоиндолина I с фосгеном не приводит к трициклической структуре. Очевидно, и в нашем случае интермедиат А претерпевает перегруппировку с раскрытием цикла, превращаясь в бензилцианид, который быстро ацилируется хлоркарбонатом А, образуя достаточно устойчивое соединение II.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектр снят на приборе Spесord IR-75 в виде суспензии в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре WH-90 (Bruker) с рабочей частотой 90 (^1H) и 22,62 (^{13}C) МГц для 2% (^1H) и 10% (^{13}C) растворов в CDCl_3 при 30 °С. Химические сдвиги измерены относительно внутреннего эталона ТМС (^1H , δ , 0,00) и растворителя CDCl_3 (^{13}C , δ , 77,00 м. д.). Регистрация спектров ЯМР ^{13}C в режиме *J*-модуляции проводилась с импульсной последовательностью $90^\circ - \tau - 180^\circ$, $\tau = 0,007$ с $\sim 1/1$.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Данные элементного анализа на С, Н, N полученного соединения соответствуют вычисленным значениям.

Взаимодействие *N*-пропиониламино-2,3-дигидроиндола с фосгеном. Смесь 0,4 г (0,02 моль) *N*-пропиониламино-2,3-дигидроиндола [4], 0,04 моль фосгена и 20 мл бензола нагревают при температуре 45 °С 2,5...3 ч. Реакционную массу упаривают, остаток очищают на колонке с силикагелем L 40/100 в системе бензол—ацетон, 5 : 1. Выход 1-[(индолин-1-ил)имино]пропилового эфира 7-(1-цианоэтил)индолин-1-карбоновой кислоты 0,38 г (85%). ИК спектр: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1780, 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1630, 1600 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 158,58, 153,18,

147,92, 138,82, 136,56, 135,21, 134,24 м. д. (с, C=O, C=N, C⁽⁹⁾, C^(9'), C⁽⁸⁾, C^(8'), C⁽⁷⁾), 131,54, 129,81, 128,44, 128,00, 127,36, 127,21, 125,31 (д, C⁽⁴⁾, C^(4'), C⁽⁵⁾, C^(5'), C⁽⁶⁾, C^(6'), C^(7')), 122,01 м. д. (с, C≡N), 55,02, 44,14 м. д. (т, C⁽²⁾H₂, C^(2')H₂), 35,21, 29,19, 20,40 м. д. (т, C⁽³⁾H₂, C^(3')H₂, CH₂CH₃), 28,44 м. д. (д, CHCH₃), 19,94 м. д. (к, CH₃CH), 9,71 м. д. (к, CH₃CH₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,34 (3H, т, CH₃CH₂, J = 7,5 Гц); 2,69 (2H, к, CH₃CH₂, J = 7,5 Гц); 1,64 (3H, д, CH₃CH, J = 7,1 Гц); 4,38 (1H, к, CH₃CH, J = 7,1 Гц); 4,38 (2H, т, 2-Н, J = 7,5 Гц); 3,74 (2H, т, 2'-Н, J = 7,5 Гц); 3,11 (4H, т, 3-Н, 3'-Н, J = 7,5 Гц); 7,10...7,80 м. д. (7H, м, Ar).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шорина Н. В., Голубева Г. А., Свиридова Л. А., Торочешников В. Н. // ХГС. — 1990. — № 3. — С. 337.
2. Шорина Н. В., Голубева Г. А., Свиридова Л. А., Торочешников В. Н., Садовой А. В. // ХГС. — 1990. — № 9. — С. 1185.
3. Жестков В. П., Портнов Ю. Н. // Химия, биохимия и фармакология производных индола: II Всесоюз. конф. — Тбилиси, 1991. — С. 79.
4. Шорина Н. В., Голубева Г. А., Свиридова Л. А., Торочешников В. Н. // ХГС. — 1990. — № 3. — С. 332.
5. Жестков В. П., Баринаева В. Н., Портнов Ю. Н., Чернышев А. И. // Бюл. Всерос. науч. центра по безопасности биологически активных веществ. — 1993. — № 2. — С. 52.

Всероссийский научный центр по
безопасности биологически активных
веществ, Старая Купавна, Московская обл.
142450

Поступило в редакцию 11.01.95