

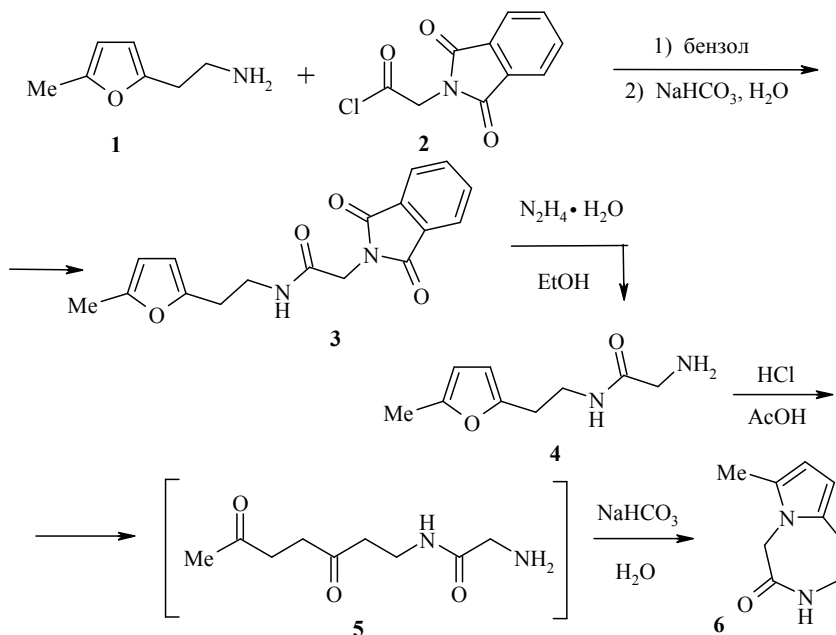
РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ФУРАНА В СИНТЕЗЕ ПИРРОЛО[1,2-*d*][1,4]ДИАЗЕПИНОНА

Ключевые слова: пиррол, пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепинон, фуран, реакция Паая–Кнорра, рециклизация.

Пирролодiazепины являются важным классом гетероциклических со-единений благодаря широкому спектру их фармакологической активности [1–4]. Кроме того, каркас пирролодiazепинона является базовым струк-турным фрагментом природных антрамициновых алкалоидов, проявляю-щих противоопухолевое действие [5]. Все это обуславливает высокий интерес к разработке методов синтеза этих соединений. Однако реакция Паая–Кнорра до сих пор практически не использовалась в синтезе пирролодiazепинонов. Описаны лишь два примера её применения: один – с последовательным замыканием пиррольного и diaзепинового колец [6], а другой – с одновременным формированием обоих циклов [7]. Вероятно, это связано с тем, что синтез подходящих 1,4-дикарбонильных соедине-ний – предшественников пирролодiazепинонов – является многостадий-ным и трудоёмким процессом [7].

Хорошо известно, что производные фурана в присутствии кислот могут служить предшественниками 1,4-дикетонов [8]. Это свойство фурановых соединений позволило нам разработать простой и эффективный метод синтеза пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинонов, основанный на рециклизации *N*-(фурфурил)антраиламидов [9]. Этот процесс представляет собой *one-pot* домино-реакцию, при которой происходит раскрытие фуранового кольца и формирование diaзепинового и пиррольного циклов. Теперь мы сообщаем о применении этой методологии в синтезе пирроло[1,2-*d*][1,4]-дiazепинонов.

Ацилированием фурилэтиламина **1** хлорангидридом 2-фталимидо-уксусной кислоты **2** в бензоле получен амид **3**, обработка которого гидра-зингидратом в этаноле приводила к удалению фталимидной защиты и образованию амина **4**. В результате выдерживания соединения **4** в смеси уксусной и соляной кислот в течение 1 сут при комнатной температуре и последующей обработки реакционной смеси водным раствором NaHCO_3 получено целевое соединение **6**. Очевидно, что реакция протекает через промежуточное образование дикетона **5**.



Выход пирролодiazепинона **6** составляет 21%, что сопоставимо с результатами работы [6], однако, учитывая простоту всех процедур, предложенный нами метод может быть использован в синтезе других пирроло-[1,2-*d*][1,4]дiazепинонов, кроме того в дальнейшем мы планируем провести оптимизацию этого метода.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц соответственно) в растворе CDCl_3 , стандарт – сигналы остаточных протонов растворителя (CDCl_3 , δ 7.25 для ЯМР ^1H и δ 77.0 м. д. для ЯМР ^{13}C). Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Kratos MS-30 методом электронного удара (ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 200 °С).

N-[2-(5-Метил-2-фурил)этил]-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-2-изоиндол-2-ил)-ацетамид (3). К раствору 5 г (40 ммоль) амина **1** в 50 мл бензола прибавляют по каплям при перемешивании 9.9 г (50 ммоль) хлорангидрида **2** в 50 мл бензола в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают ещё 1 ч при комнатной температуре, затем добавляют 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , после чего смесь энергично перемешивают 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, отделяют бензольный слой, а водный экстрагируют бензолом (3 × 30 мл). Объединённые органические фазы промывают водой, сушат безводным Na_2SO_4 и упаривают досуха в вакууме. Остаток и отфильтрованный осадок объединяют и очищают на силикагеле марки КСК (производства ООО Сорбполимер, фракция 5–40 мкм), элюент хлористый метилен–петролейный эфир, 1:1. После пере-кристаллизации из смеси хлористый метилен–петролейный эфир получают 9.86 г (79 %) соединения **3** в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 135–136 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, CH_3); 2.77 (2H, т, *J* = 6.6, CH_2); 3.48–3.56 (2H, м, CH_2); 4.31 (2H, с, CH_2); 5.78 (1H, д, *J* = 3.0, H фуран); 5.90 (1H, уш. с, NH); 5.91 (1H, д, *J* = 3.0, H фуран); 7.71–7.77 (2H, м, H Ar); 7.84–7.91 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4, 27.8, 38.3, 40.7, 105.9, 107.2, 123.5 (2C); 131.9 (2C); 134.2 (2C); 150.7, 151.1, 166.0, 167.7 (2C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 312 [$\text{M}]^+$ (20), 205 (44), 164 (17), 160 (56), 133 (28), 120 (17), 109 (56), 96 (18), 77 (24), 59 (100), 45 (76). Найдено, %: С 65.54; Н 5.11; N 8.82. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.38; Н 5.16; N 8.97.

N-[2-(5-Метил-2-фурил)этил]-2-аминоацетамид (4). К раствору 5 г (16 ммоль) амида **3** в 20 мл этанола добавляют 5 мл гидразингидрата. Реакционную смесь выдерживают 1 ч при комнатной температуре (контроль ТСХ) и упаривают в вакууме досуха. К полученному остатку добавляют 20 мл хлороформа. Нерастворимый твёрдый осадок отфильтровывают и промывают холодным хлороформом (2 × 20 мл). Фильтрат промывают насыщенным водным раствором NaCl , водой, сушат безводным Na_2SO_4 и упаривают досуха в вакууме. Получают 2.51 г (86%) соединения **4** в виде светло-жёлтого масла и используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

7-Метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-4(5H)-он (6). К раствору 1 г (0.55 ммоль) соединения **4** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 3 мл конц. HCl и выдерживают 1 сут при комнатной температуре (контроль ТСХ). Затем реакционную массу выливают в 50 мл воды и нейтрализуют NaHCO_3 до $\text{pH} \sim 7$. Полученный раствор нагревают до кипения и оставляют на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и очищают на силикагеле марки КСК (производства ООО Сорбполимер, фракция 5–40 мкм), элюент бензол. Очищенный раствор упаривают досуха в вакууме, остаток пере-кристаллизуют из смеси ацетон–петролейный эфир. Получают 0.19 г (21%) соединения **6** в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 141–142 °С (т. пл. 137–138 °С [6]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.22 (3H, с, CH_3); 3.05–3.09 (2H, м, CH_2); 3.45–3.50 (2H, м, CH_2); 4.61 (2H, с, CH_2); 5.79 (1H, д, *J* = 3.3, H пиррол); 5.83 (1H,

д, $J = 3.3$, Н пиррол); 6.55 (1Н, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 164 $[M]^+$ (93), 136 (17), 121 (43), 108 (71), 106 (100), 94 (40), 77 (32), 66 (72), 59 (36), 52 (56), 43 (29).

Работа выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009–2013 гг. (мероприятие 1.3.2, государственный контракт 14.740.11.0717).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. Lisowski, F. Fabis, A. Pierre, D.-H. Caignard, P. Renard, S. Rault, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **17**, 403 (2002).
2. S. Massa, M. Artico, A. Mai, F. Corelli, M. Botta, A. Tafi, G. C. Pantaleoni, R. Giorgi, M. F. Coppolino, A. Cagnotto, M. Skorupska, *J. Med. Chem.*, **35**, 4533 (1992).
3. G. V. De Lucca, M. J. Otto, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 1639 (1992).
4. T. Hara, Y. Kayama, T. Mori, K. Itoth, H. Fujimori, T. Sunami, Y. Hashimoto, S. Ishimoto, *J. Med. Chem.*, **21**, 263 (1978).
5. W. Leimgruber, A. D. Batcho, R. C. Czajkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5641 (1968).
6. H. Stetter, P. Lappe, *Liebigs Ann. Chem.*, 703 (1980).
7. H. S. Iden, W. D. Lubell, *Org. Lett.*, **8**, 3425 (2006).
8. G. Piancatelli, M. D'Auria, F. D'Onofrio, *Synthesis*, 867 (1994).
9. A. V. Butin, T. A. Nevolina, V. A. Shcherbinin, I. V. Trushkov, D. A. Cheshkov, G. D. Krapivin, *Org. Biomol. Chem.*, 3316 (2010).

В. А. Щербинин, Т. А. Неволина, А. В. Бутин*

НИИ ХГС Кубанского государственного
технологического университета,
Краснодар 350072, Россия
e-mail: alexander_butin@mail.ru

Поступило 15.11.2010