

Т. Е. Хоштария, Н. Т. Мирзиашвили, М. И. Сихарулидзе,
Л. Н. Курковская, Н. Н. Суворов, Г. А. Палавандишвили

ПОЛУЧЕНИЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 3Н-ПИРРОЛО[2,3-с]ФЕНОТИАЗИН-11,11-ДИОКСИДА

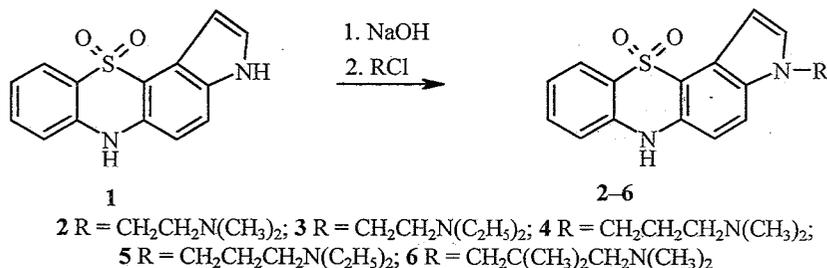
Разработан метод N-алкилирования 3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксида алкилхлоридами в присутствии едкого натра в абс. диметилформамиде.

Ключевые слова: аминазин, дипразин, индол, пирролофенотиазин, фенотиазин, этапипразин.

Как известно, N-алкилиндолы используются для получения аналогов индометацина, обладающего противовоспалительной активностью, а также при проведении разнообразных синтезов в ряду индола. Известна также и высокая фармакологическая активность производных фенотиазина, причем наиболее интересны в этом отношении именно N-алкилпроизводные фенотиазина [1–4]. Среди них обнаружены такие высокоактивные препараты, как аминазин, дипразин, этапипразин и др. [5].

Алкилирование индола осуществляется через его металлизированные производные, причем наибольшее влияние на направление алкилирования оказывает природа металла и растворителя. Увеличение ионного характера связи азот–металл при использовании щелочных металлов (Na, K) [6] и апротонных полярных растворителей [7, 8] благоприятствует N-алкилированию.

Наша задача N-алкилирования 3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксида (1) осложнялась присутствием в его молекуле двух групп NH – тиазинового и пиррольного колец. Оказалось, что большей реакционной способностью обладает группа NH пиррольного кольца.



Попытка введения заместителей в группу NH тиазинового кольца не увенчалась успехом. При температуре 80–100 °С замещение идет только по группе NH пиррольного кольца, а при повышении температуры до

150–170 °С, по данным ТСХ и ЯМР ^1H спектроскопии, наблюдалось появление второго продукта – дизамещенного производного. Однако при этой температуре реакционная масса сильно осмолается, а продукт дизамещения образуется в ничтожно малых количествах. Алкилирование соединения **1** проводили в условиях, описанных для фенотиазина и его производных [9, 10].

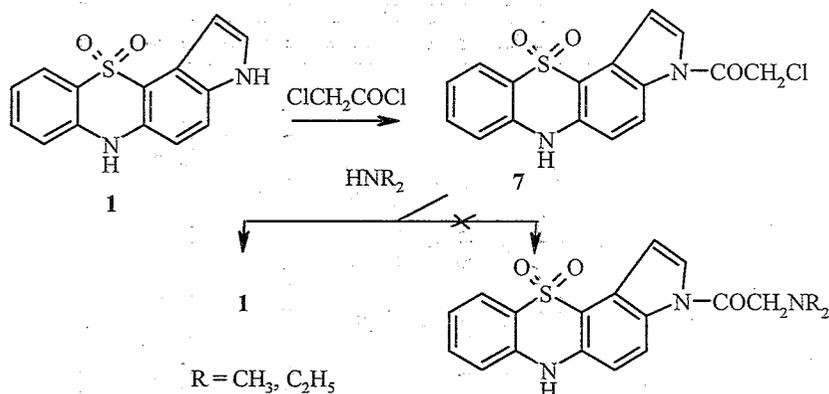
Полученные (диалкиламино)алкильные производные **2–6** не содержат примеси исходного диоксида **1**, всегда присутствующего в реакционной смеси в других методах синтеза независимо от продолжительности реакции, избытка взятого (диалкиламино)алкилхлорида и температуры реакционной массы. В предлагаемом нами методе, в отличие от известных, не используются такие реагенты, как амид натрия, гидрид натрия, а также большие количества апротонных растворителей. Простота проведения реакции позволяет рекомендовать ее для получения N-алкилпроизводных (по пиррольному кольцу) в ряду диоксида **1**.

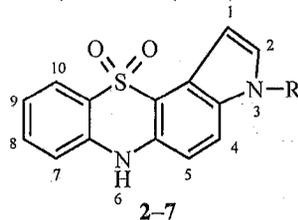
Для изучения биологической активности соединений **2–6**, строение которых установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , они были получены также в виде водорастворимых гидрохлоридов.

В спектрах соединений **2–6** отсутствует сигнал протона 3-Н при атоме азота пиррольного кольца и имеются сигналы групп CH_2 и CH_3 при 4.10–4.26, 2.50–1.80 и 0.90–2.15 м. д. соответственно, что указывает на замещение (диалкиламино)алкильной группой атома водорода именно в пиррольном кольце диоксида **1** (таблица).

Данные элементного анализа и ИК спектров синтезированных соединений не противоречат предлагаемым структурам. В ИК спектрах соединений **2–6** имеется характерная для группы NH полоса поглощения при 3330, 3320, 3350, 3340 и 3310 cm^{-1} соответственно. К сожалению, из-за плохой растворимости продуктов алкилирования **2–6** в этаноле нам не удалось снять их УФ спектры.

При взаимодействии диоксида **1** с хлорацетилхлоридом нами был выделен и охарактеризован продукт N-замещения **7**, на что указывает отсутствие в его спектре ЯМР ^1H сигнала протона 3-Н и появление в области сильных полей характерного для группы CH_2 сигнала при 5.11 м. д.



Химические сдвиги (δ , м. д.) и КССВ (J , Гц) соединений (2–7) в ДМСО- d_6 

| Соединение | R | δ , м. д. | | | | | | | | | J , Гц | |
|------------|--|---|------|------|------|------|-------|------|------|------|----------|--|
| | | R | 1-H | 2-H | 4-H | 5-H | 6-H | 7-H | 8-H | 9-H | | 10-H |
| 2 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\alpha \quad \beta \quad \beta'$ | $\alpha \text{ CH}_2 = 4.15; \beta \text{ CH}_2 = \sim 2.20;$ $\beta' \text{ CH}_3 = 2.15$ | 6.86 | 7.45 | 7.28 | 7.55 | 10.50 | 7.61 | 7.45 | 7.47 | 7.80 | $J_{12} = 2.8$ $J_{45} = 9.0$ |
| 3 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ $\alpha \quad \beta \quad \alpha' \quad \beta'$ | $\alpha \text{ CH}_2 = 4.26; \beta \text{ CH}_2 = \sim 2.50;$ $\alpha' \text{ CH}_2 = 4.35; \beta' \text{ CH}_3 = 0.89$ | 6.85 | 7.48 | 7.31 | 7.74 | 10.42 | * | 7.40 | 7.45 | * | $J_{12} = 2.9$ $J_{45} = 9.1$ |
| 4 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\alpha \quad \beta \quad \gamma \quad \beta'$ | $\alpha \text{ CH}_2 = 4.22;$ $\beta \text{ CH}_2 = \gamma \text{ CH}_2 = 2.10-1.80;$ $\beta' \text{ CH}_3 = 2.12$ | 6.83 | 7.42 | 7.06 | 7.86 | 10.41 | 7.80 | 7.40 | 7.48 | 7.80 | $J_{12} = 2.7$ $J_{45} = 8.8$ |
| 5 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ $\alpha \quad \beta \quad \gamma \quad \alpha' \quad \beta'$ | $\alpha \text{ CH}_2 = 4.25;$ $\beta \text{ CH}_2 = \gamma \text{ CH}_2 = 2.21-1.90;$ $\alpha' \text{ CH}_2 = 4.30; \beta' \text{ CH}_3 = 0.90$ | 6.80 | 7.47 | 7.21 | 7.77 | 10.40 | 7.72 | 7.38 | 7.55 | 7.80 | $J_{12} = 2.7$ $J_{45} = 8.9$ |
| 6 | $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\alpha \quad \beta \quad \gamma \quad \beta'$ | $\alpha \text{ CH}_2 = 4.10; \beta \text{ CH}_3 = 0.89;$ $\gamma \text{ CH}_2 = 2.30; \beta' \text{ CH}_3 = 2.30$ | 6.89 | 7.41 | 7.31 | 7.37 | 10.50 | 7.11 | 7.42 | 7.60 | 7.89 | $J_{12} = 3.3$ $J_{45} = 8.8$ $J_{14} = 0.7$ |
| 7 | $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ β | $\beta \text{ CH}_2 = 5.07$ | 7.14 | 7.98 | 8.49 | 7.28 | 10.80 | 7.54 | 7.39 | 7.60 | 7.89 | $J_{12} = 3.9$ $J_{45} = 9.1$ |

* Сложное наложение сигналов ароматических протонов.

Попытка ввести аминогруппу в боковую цепь соединения 7 оказалась неудачной. При действии на соединение 7 водного раствора диметиламина в слабоосновной среде происходило отщепление хлорацетильной группы с образованием исходного диоксида 1.

Аналогичный результат получен и при действии бензольного раствора диэтиламина. Из реакционной смеси с количественным выходом был выделен только исходный диоксид 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Silulof-254 (бензол-ацетон, 10:1). УФ спектр снят на спектрофотометре Specord UV-vis (в этаноле). ИК спектры сняты на приборе UR-20 с призмами из NaCl и LiF (в вазелиновом масле), скорость сканирования 160 при спектральной ширине щели 4 см. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах CFT-20 Varian с рабочей частотой 80 МГц и WP-200 SY (200 МГц) (внутренний стандарт ТМС).

3-[(Диметиламино)этил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксид (2). Смесь 10 мл абс. ДМФА и 0.14 г (3.5 ммоль) измельченного NaOH перемешивают в течение 15 мин, после чего добавляют 0.2 г (0.7 ммоль) соединения 1 и перемешивают еще 45 мин. В реакционную смесь вносят порциями 0.2 г (1.4 ммоль) гидрохлорида 2-(диметиламино)-этилхлорида и нагревают до 80–100 °С в течение 20 ч.

Выпавшие при охлаждении кристаллы NaCl и избыток NaOH отфильтровывают, растворяют в разбавленном растворе HCl и вновь фильтруют. К фильтрату приливают по каплям 10% раствор NaOH. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Получают 0.15 г (60%) соединения 2. Т. пл. 295–297 °С (разл.). ИК спектр: 3330 cm^{-1} (NH). Найдено, %: С 63.6; Н 5.8; N 12.5; S 9.9. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.3; Н 5.6; N 12.3; S 9.4. Данные спектра ЯМР ^1H приведены в таблице.

Гидрохлорид 3-[(2-диметиламино)этил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксида (2а). Суспендируют 0.3 г (1 ммоль) диоксида 2 в 100 мл абс. этанола, добавляют несколько капель 20% спиртового раствора HCl и перемешивают в течение 1 ч. Осадок, образующийся после добавления абс. эфира, отфильтровывают, промывают абс. эфиром и высушивают в эксикаторе над P_2O_5 . Получают 0.28 г (85%) соединения 2а. Т. пл. 281 °С (разл.). Найдено, %: С 57.4; Н 5.7; N 11.5; S 8.9; Cl 9.9. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 57.2; Н 5.3; N 11.1; S 8.5; Cl 9.4.

3-[(2-Диэтиламино)этил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксид (3) получают из 0.2 г (0.7 ммоль) диоксида 1 и гидрохлорида 2-(диэтиламино)этилхлорида аналогично соединению 2. Выход соединения 3 (63%). Т. пл. 207–208 °С. ИК спектр: 3320 cm^{-1} (NH). Найдено, %: С 64.8; Н 6.0; N 11.5; S 8.9. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.0; Н 6.2; N 11.4; S 8.7. Данные спектра ЯМР ^1H приведены в таблице.

Гидрохлорид 3-[(2-диэтиламино)этил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксида (3а) получают из 0.3 г (1 ммоль) диоксида 3 аналогично соединению 2а. Выход диоксида 3а 0.25 г (75%). Т. пл. 187–188 °С. Найдено, %: С 59.2; Н 6.1; N 10.2; S 8.0; Cl 9.2. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.2; Н 5.9; N 10.4; S 7.9; Cl 8.8.

3-[(3-Диметиламино)пропил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксид (4) получают из 0.2 г (0.7 ммоль) диоксида 1 и 3-(диметиламино)пропилхлорида аналогично соединению 2. Выход соединения 4 0.17 г (65%). Т. пл. 227–228 °С. ИК спектр: 3350 cm^{-1} (NH). Найдено, %: С 64.4; Н 5.7; N 11.5; S 8.8. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.2; Н 5.9; N 11.8; S 9.0. Данные спектра ЯМР ^1H приведены в таблице.

Гидрохлорид 3-[(3-диметиламино)пропил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксида (4а) получают из 0.3 г (1 ммоль) диоксида 4 аналогично соединению 2а. Выход соединения 4а 0.25 г (76%). Т. пл. 197–198 °С (разл.). Найдено, %: С 58.0; Н 5.5; N 10.5; S 8.4; Cl 19.2. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.2; Н 5.6; N 10.7; S 8.2; Cl 9.1.

3-[(3-Диэтиламино)пропил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксид (5) получают из 0.2 г (0.7 ммоль) диоксида 1 и гидрохлорида 3-(диэтиламино)пропилхлорида аналогично соединению 2. Выход диоксида 5 0.15 г (54%). Т. пл. 218–220 °С. ИК спектр: 3340 cm^{-1} (NH). Найдено, %: С 65.9; Н 6.6; N 10.9; S 8.6. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.8; Н 6.5; N 11.0; S 8.4. Данные спектра ЯМР ^1H приведены в таблице.

Гидрохлорид 3-[(3-диэтиламино)пропил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксида (5a) получают из 0.3 г (1 ммоль) диоксида 5 аналогично соединению 2a. Выход соединения 5a 0.26 г (82%). Т. пл. 189–191 (разл.). Найдено, %: С 59.9; Н 6.0; N 10.1; S 7.8; Cl 8.8. $C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: С 60.0; Н 6.2; N 10.0; S 7.6; Cl 8.5.

3-[(3-Диметиламино)-2,2-диметилпропил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксид (6) получают из 0.2 г (0.7 ммоль) диоксида 1 и гидрохлорида 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропилхлорида аналогично соединению 2. Выход диоксида 6 0.25 г (89%). Т. пл. 268–270 °С (разл.). ИК спектр: 3310 cm^{-1} (NH). Найдено, %: С 66.0; Н 6.7; N 11.1; S 8.8. $C_{21}H_{25}N_3O_2S$. Вычислено: С 65.8; Н 6.5; N 11.0; S 8.4. Данные спектра ЯМР 1H приведены в таблице.

Гидрохлорид 3-[(3-диметиламино)-2,2-диметилпропил]-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксида (6a) получают из 0.3 г (1 ммоль) диоксида 6 аналогично соединению 2a. Выход соединения 6a 0.3 г (91%). Т. пл. 249–250 °С (разл.). Найдено, %: С 60.2; Н 6.5; N 9.9; S 7.7; Cl 8.7. $C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: С 60.0; Н 6.2; N 10.0; S 7.6; Cl 8.5.

3-Хлорацетил-3Н-пирроло[2,3-с]фенотиазин-11,11-диоксид (7). Смесь 0.2 г (0.7 ммоль) соединения 1 в 10 мл хлорацетилхлорида кипятят в течение 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и высушивают. Выход диоксида 7 0.2 г (77%). Т. пл. 294–295 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360 (NH), 1735 (C=O). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 207(4.23), 241(3.95), 285(4.30), 339 (4.71). Найдено, %: С 55.2; Н 3.0; N 8.1; S 9.0; Cl 10.5. $C_{16}H_{11}N_2ClO_3S$. Вычислено, %: С 55.4; Н 3.2; N 8.1; S 9.2; Cl 10.2. Данные спектра ЯМР 1H приведены в таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Иванский, в кн. *Химия гетероциклических соединений*, Высш. школа, Москва, 1978, 385.
2. T. Berti, M. Ferrari, C. Lanzani, *Atti Ist. Veneto Sci., Lettere Arti, Classe Sci. Mat. Nat.*, **119**, 333 (1960-61); *Chem. Abstr.*, **58**, 1828 (1963).
3. M. Ferrari, C. Lanzani, *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, **12**, 141 (1962); *Chem. Abstr.*, **59**, 5660 (1963).
4. K. Peiz, M. Rajsner, J. O. Jilik, M. Protiva, *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, **33**, 2111 (1968).
5. М. И. Рубцов, А. Г. Байчиков, *Синтетические химико-фармацевтические препараты*, Медицина, Москва, 1971, 328.
6. B. Carbillio, G. Casnati, A. Pochini, A. Rieca, *Tetrahedron*, **23**, 3771 (1967).
7. G. M. Rubottom, J. C. Chabala, *Synthesis*, 499 (1972).
8. H. Heaney, S. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 499 (1973).
9. Н. Н. Суворов, Ю. И. Смушкевич, В. С. Вележева, В. С. Рожков, С. В. Симаков, *ХТС*, 191 (1976).
10. Д. Н. Плутинский, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1983.

Грузинский технический университет,
Тбилиси 380075
e-mail: ibsg@fti.net.ge

Поступило в редакцию 26.10.99