

Д. О. Каджришвили, Е. Н. Гордеев, Ш. А. Самсония, Н. Н. Суворов

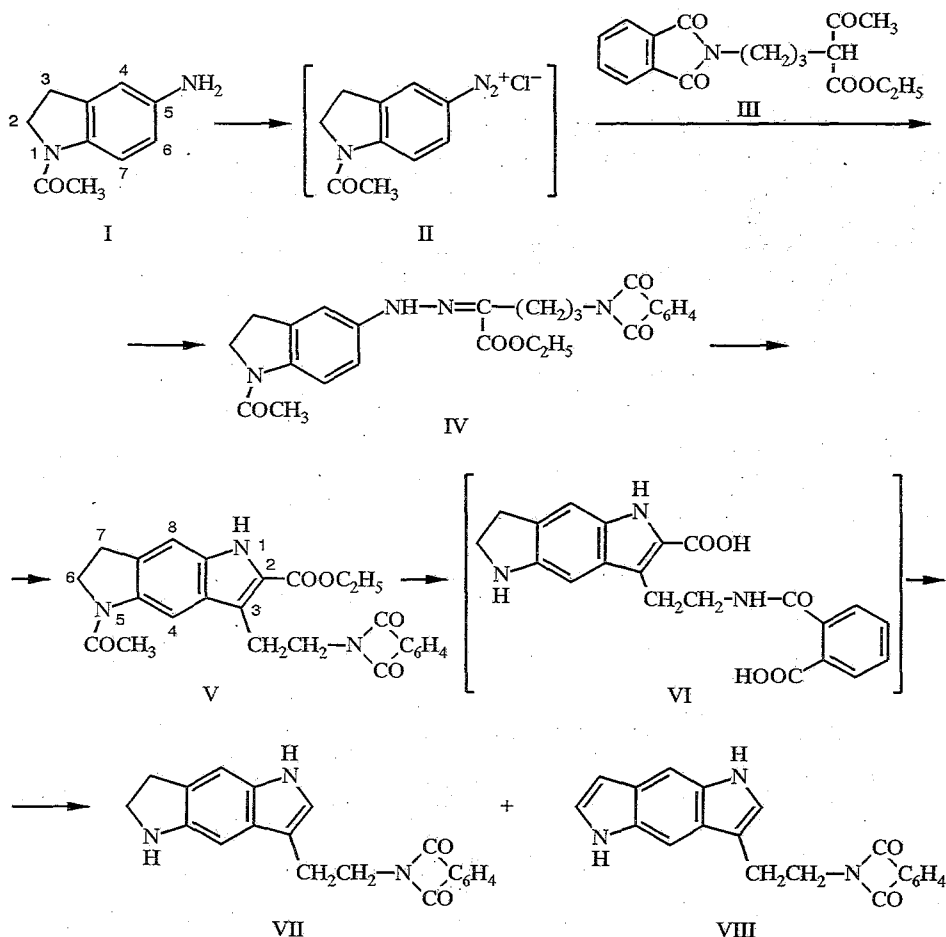
ПИРРОЛОИНДОЛЫ

15*. СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ТРИПТАМИНА — 6,7-ДИГИДРО-3-(2-ФТАЛИМИДОЭТИЛ)-1Н,5Н-ПИРРОЛО[2,3-]ИНДОЛА И 3-(2-ФТАЛИМИДОЭТИЛ)-1Н,5Н-ПИРРОЛО[2,3-]ИНДОЛА

Диазотированием 1-ацетил-5-аминоиндолина и сочетанием полученной соли диазония с этиловым эфиром α -ацетил- δ -фталимидовалериановой кислоты получен 1-ацетил-5-индолинилгидразон этилового эфира α -кето- δ -фталимидовалериановой кислоты. Циклизация гидразона и дальнейший гидролиз, декарбоксилирование и дегидрирование образующегося пирролоиндолина приводят к образованию соответствующих триптаминов.

Цель работы заключается в получении аналога триптамина на основе 1-ацетил-5-аминоиндолина (I).

Описанные в литературе способы получения триптамина и его аналогов можно разделить на две группы: 1) синтез с замыканием индольного цикла

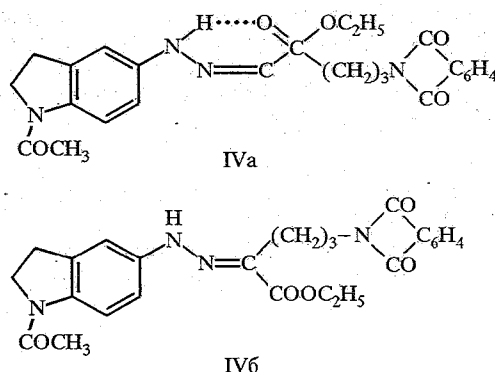


* Сообщение 14 см. [1].

при наличии готовой боковой цепи и 2) синтез из соединений, уже имеющих индольное ядро. В данной работе для получения аналога триптамина мы использовали первый метод синтеза триптамина. Синтез триптамина с замыканием индольного цикла при наличии готовой боковой цепи основан на реакции Э. Фишера [2, 3].

Синтез аналога триптамина на основе 1-ацетил-5-аминоиндолина (I) был осуществлен нами по вышеприведенной схеме.

Диазотированием 1-ацетил-5-аминоиндолина (I) и сочетанием полученной соли диазония II с этиловым эфиром α -ацетил- δ -фталимидова-лериановой кислоты (III) по реакции Джеппа—Клингемана был синтезирован 1-ацетил-5-индолинилгидразон этилового эфира α -кето- δ -фталимидова-лериановой кислоты (IV) в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров IVa и IVб.



В ИК спектрах *син*-изомера IVa полоса поглощения группы NH сдвинута на 70 см^{-1} в область низких волновых чисел по сравнению с полосой поглощения группы NH для *анти*-изомера IVб, что обусловлено наличием внутримолекулярной водородной связи в *син*-изомере (табл. 1). ВМРС вызывает также батохромный сдвиг длинноволнового максимума поглощения в электронных спектрах *син*-изомера IVa на 20 нм по сравнению с

Таблица 1

Некоторые характеристики синтезированных соединений IV, V, VII и VIII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	R_f^*	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$		УФ спектр, $\lambda_{max}, \text{нм}$ ($\lg \epsilon$)	Выход, %
				NH	CO		
IVa	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$	143...144	0,53	3150	1755, 1690 1655, 1620	220 (4,82) 266 (4,31) 370 (4,41)	9
IVб	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$	267...268	0,38	3220	1760, 1700 1685, 1630	220 (4,70) 242 (4,30) 350 (4,37)	68
V	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$	280...281	0,58	3330	1775, 1720 1690, 1650	—	70
VII	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	234...235	0,23	3280 3250	1760, 1700	220 (4,91) 290 (4,46) 303 (4,45)	5
VIII	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	247...248	0,35	3360 3340	1750, 1700	222 (4,80) 232 (4,65) 303 (4,22)	15

* Бензол—ацетон, 3 : 1.

Величины химических сдвигов (δ , м. д.) и КССВ (J , Гц) спектров ПМР соединений IVa,б в CDCl_3

Соединение	2-Н ₂	3-Н ₂	4-Н	6-Н	7-Н	NH	COCH ₃	<u>CH</u> ₃ CH ₂	CH ₃ <u>CH</u> ₂	(CH ₂) ₃	C ₆ H ₄	J , Гц
IVa	4,03 т	3,16 т	7,7 д	7,7 д. д	8,11 д	12,0 ш. с	2,19 с	1,31 т	4,23 к	(а) 2,58 т (б) 2,10 м (с) 3,77 т	7,22 уш. с	$J_{23} = 9,0$; $J_{67} = 7,9$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,0$ $J_{46} = 1,4$
IVб	4,04 т	3,17 т	7,18 д	7,09 д. д	8,09 д	8,9 ш. с	2,19 с	1,35 т	4,27 к	(а) 2,63 т (б) 1,97 м (с) 3,74 т	7,77 уш. с	$J_{23} = 7,7$; $J_{67} = 8,5$; $J_{7,\text{NH}} = 2,0$; $J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 6,9$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7,4$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 6,3$; $J_{46} = 1,4$

Таблица 3

Спектры ПМР соединений V, VII, VIII в DMSO-D_6 (δ , м. д.)

Соединение	1-Н	2-Н	3-Н	4-Н	5-Н	6-Н	7-Н	8-Н	COCH ₃	<u>CH</u> ₂ CH ₃	CH ₂ <u>CH</u> ₃	3-CH ₂	N-CH ₂	C ₆ H ₄	J , Гц
V	11,1 ш. с	—	—	8,11 д	—	4,1 т	3,2 т	7,17 д	2,15 с	4,20 к	1,28 т	3,31 т	3,83 т	7,70 уш. с	$J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 6,1$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,1$; $J_{48} = 0,6$; $J_{67} = 8,0$
VII	10,7 ш. с	6,97 д	—	7,0 д	10,5 ш. с	3,9 т	3,1 т	7,20 д	—	—	—	2,90 т	3,80 т	7,79 уш. с	$J_{12} = 2,5$; $J_{48} = 0,8$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7,0$
VIII	10,2 ш. с	7,05 д	—	7,35 д	10,5 ш. с	7,20 д. д	6,31 д. д	7,45 д	—	—	—	2,92 т	3,87 т	7,80 уш. с	$J_{12} = 2,6$; $J_{48} = 0,7$; $J_{57} = 1,9$; $J_{67} = 3,1$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 8,2$

анти-изомером IVб (табл. 1). На *син*-конфигурацию изомера IVа указывает также проявление сигнала протона группы NH в слабом поле спектра ПМР по сравнению со спектром *анти*-изомера IVб (табл. 2).

Циклизацию гидразона IV проводили с разными циклизующими агентами. Лучшие результаты были получены при использовании смеси уксусной и серной кислот (выход 60...70%), причем различий в циклизации изомерных гидразонов IVа,б не обнаружено.

Омыление образующегося при циклизации 5-ацетил-2-этоксикарбонил-3-(2-фталимидоэтил)-6,7-дигидро-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индола (V) водной щелочью протекает с высоким выходом (91%) с образованием 2-оксикарбонил-3-(2-О-оксикарбонилбензамидоэтил)-6,7-дигидро-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индола (VI). Кислота VI использована в последующих превращениях без дополнительной очистки. Строение ее постулировано на основании предыдущих исследований [3].

Декарбоксилирование и дегидрирование было проведено в одну стадию нагреванием кислоты VI в атмосфере инертного газа в присутствии 10% Pd/C. Из реакционной смеси выделено два соединения: 6,7-дигидро-3-(2-фталимидоэтил)-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (VII) и 3-(2-фталимидоэтил)-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (VIII) (см. табл. 1, 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и чистоту соединений контролировали на пластинках Silufol UV-254. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на спектрометре WP-200 SY, внутренний стандарт TMC.

Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным.

1-Ацетил-5-индолинилгидразон этилового эфира α -кето- δ -фталимидовалериановой кислоты (IV). Раствор диазониевой соли, полученной диазотированием 1 г (6 ммоль) 1-ацетил-5-аминоиндолина (I), при перемешивании медленно приливают к охлажденному до -10 °С раствору 2,1 г (6 ммоль) этилового эфира α -кето- δ -фталимидовалериановой кислоты (III) в 20 мл уксусной кислоты, поддерживая pH 5 добавлением ацетата натрия. Образовавшуюся массу перемешивают в течение 10 ч, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Полученную смесь стереоизомеров делят на кблонке, элюируют хлороформом (табл. 1).

5-Ацетил-2-этоксикарбонил-3-(2-фталимидоэтил)-6,7-дигидро-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (V). Растворяют 1 г (2 ммоль) 1-ацетил-5-индолинилгидразона этилового эфира α -кето- δ -фталимидовалериановой кислоты (IV) в концентрированной уксусной кислоте. Нагревают до 80 °С и добавляют 3...4 капли конц. H₂SO₄. Затем охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Перекристаллизовывают из уксусной кислоты (табл. 1).

3-(2-Фталимидоэтил)-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (VIII) и 6,7-дигидро-3-(2-фталимидоэтил)-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (VII). Суспензию 10 г (0,02 моль) соединения V, 13 г КОН и 100 мл воды при перемешивании кипятят 2...3 ч. Затем реакционную массу охлаждают, фильтруют и подкисляют уксусной кислотой до pH 4...5. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Смесь 8 г (91%) неочищенного соединения VI и 4 г 10% Pd/C нагревают 30 мин при 330 °С в токе аргона. Затем реакционную массу охлаждают, экстрагируют ацетоном и упаривают. Разделение этой смеси на индивидуальные вещества проводят на колонке, элюируют смесью бензол—эфир, 20 : 1 (табл. 1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каджришвили Д. О., Долидзе С. В., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н. // ХГС. — 1990. — № 3. — С. 346.
2. Суворов Н. Н., Сорокина Н. П., Цветкова Г. Н. // ЖОХ. — 1964. — Т 34. — С. 1595.
3. Суворов Н. Н., Гордеев Е. Н., Ванин М. В. // ХГС. — 1974. — № 11. — С. 1496.