

УДК 747.757.831

## СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ТРИПТАМИНА И $\beta$ -ИНДОЛИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В РЯДУ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ

А. П. ГРЯЗНОВ

(Кафедра органической химии)

Разработаны методы синтеза аналогов триптамина и гетероауксина в ряду [2,3-f]- и [3,2-f] пирролохинолинов.

Представляет интерес разработка методов синтеза аналогов важнейших биологически активных веществ индольного ряда — триптамина и  $\beta$ -индолилуксусной кислоты, играющих значительную роль в жизнедеятельности растений и животных [8, 9]. Известен ряд способов получения триптамина и его производных [6], связанных с преобразованием боковой цепи уже построенного индольного ядра [10, 11, 15] и созданием пиррольного цикла с нужным боковым фрагментом [2—4].

Ранее нами исследовалась реакционная способность [2,3-f]- и [3,2-f]-пирролохинолинов [5]. В данной работе описаны способы синтеза пирролохинолиновых аналогов триптамина и гетероауксина, основанные на модификации боковой цепи пиррольного ядра (схема I)<sup>1</sup>.

Первый способ основан на реакции алкилирования цианистого калия соответствующим основанием Манниха с последующим восстановлением образующегося ацетонитрильного производного. В индольном

---

<sup>1</sup> Нумерация атомов выбрана произвольно.

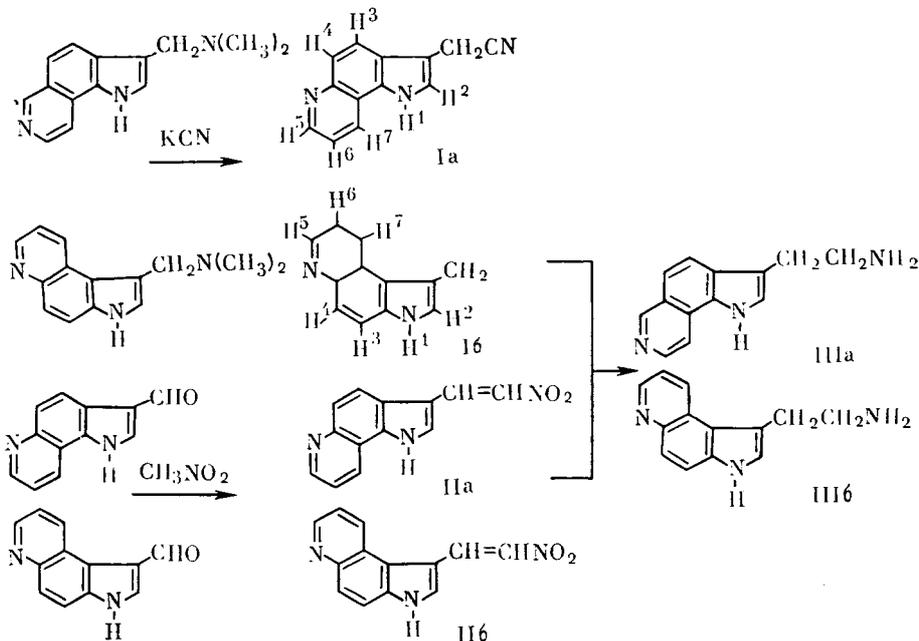


Схема 1.

ряду алкилирование проводят обычно не самими основаниями Манниха, а соответствующими им четвертичными аммонийными солями [10, 14, 15]. Для производных пирролохинолинов этот подход оказался неприемлем, так как при обработке оснований Манниха пирролохинолинового ряда иодистым метилом образуется двойная четвертичная соль, включающая азот пиридинового кольца. В работах [12, 13] приведены результаты алкилирования граминами в виде свободных оснований. Проведенные нами исследования показали, что подобная реакция успешно протекает с изомерными основаниями пирролохинолинов. Для этого смесь 3N,N-диметиламинометил-1H-пирроло[2,3-f]- или 1N,N-диметиламинометил-3H-пирроло[3,2-f] хинолина с цианистым калием в водном диметилформамиде выдерживали 20 ч в среде CO<sub>2</sub>. 3-(1H-Пирроло[2,3-f] хинолил и 1-(3H-пирроло[3,2-f] хинолил)-ацетонитрилы (Ia, I) получены с выходом соответственно 67 и 60 %. Строение соединений (Ia, Iб) доказано с помощью ИК- и ПМР-спектров и подтверждено данными элементного анализа. В ИК-спектрах этих соединений есть полоса поглощения при 2255 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний связи C = N. В спектре ПМР (таблица) имеются сигналы протонов с величиной химических сдвигов 4,22 и 4,38 м.д., которые указывают на наличие CH<sub>2</sub> группы в боковой цепи пиррольного кольца.

Известно, что нитрильные группы в боковой цепи индола восстанавливаются алюмогидридом лития [7], водородом [11] или гидразингидратом в присутствии никеля Ренея [10]. В данной работе восстановление нитрильных производных пирролохинолинов (Ia, Iб) проведено путем нагревания растворов этих соединений в изопропиловом спирте в системе гидразингидрат — никель Ренея, что позволило получить 3(2-аминоэтил)-1H-пирроло[2,3-f]- и 1 (2-аминоэтил)-3H-пирроло[3,2-f]хинолины (IIIa, IIIб) с выходом соответственно 96 и 95 %.

Второй способ синтеза соединений (IIIa, IIIб) также состоит из двух стадий: конденсации изомерных альдегидов с нитрометаном и восстановления нитровинильных производных. Реакция конденсации выполнена традиционным путем. Этанольный раствор 3-формил-1H-пирроло [2,3-f]- или 1-формил-3H-пирроло[3,2-f] хинолина с нитрометаном нагревали при 70—80 °С в течение 2,5 ч в присутствии каталитических

Соединение	NH	H <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>	H <sup>6</sup>	H <sup>7</sup>
Ia	12,21	7,49	4,11	7,93	7,63	8,72	7,49	8,63
Iб	11,71	7,47	4,38	7,81	7,70	8,75	7,50	8,62
IIa	11,87	7,26	Ср. 2,81	7,85	7,53	8,68	7,46	8,68
IIб	11,39	7,23	Ср. 2,97	7,62	7,76	8,65	7,44	8,65
IVa	11,98	7,37	3,71	7,84	7,54	8,71	7,48	8,66
IVб	11,49	7,34	3,97	7,64	7,77	8,68	7,43	8,57

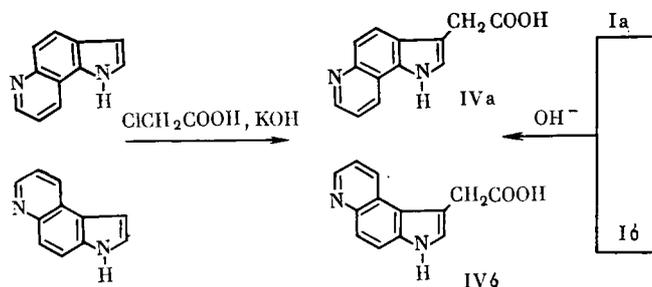
количеств ацетата аммония. После 2-кратной перекристаллизации в бутаноле выделяли 3-(2-нитровинил)-1Н-пирроло[2,3-f]хинолин (IIa) в виде кристаллов оранжевого цвета с выходом 73 % и 1-(2-нитровинил)-3Н-пирроло[3,2-f]хинолин (IIб) в виде кристаллов красного цвета с выходом 62 %.

Нитровинильные производные пирролохинолинов (IIa, IIб) восстанавливаются до аналогов триптамина (IIIa, IIIб) при использовании в качестве восстановителя гидразингидрата в присутствии никеля Ренея. Выходы соединений (IIIa, IIIб) в данной реакции составляют соответственно 90 и 87 %. Этот метод впервые применен для восстановления нитровинильных групп в р-положении пиррольного ядра. Ранее нитровинильные производные индола восстанавливали до триптамина алюмогидридом лития [15].

Строение соединений (IIIa, IIIб) доказано с помощью ИК- и ПМР-спектров и подтверждено данными элементного анализа. Так, в ИК-спектрах соединений (IIIa, IIIб), полученных разными способами, имеется две полосы поглощения в области 3185 и 3270 см<sup>-1</sup>, которые следует отнести к валентным колебаниям алифатической NH<sub>2</sub> группы. В ПМР-спектре (таблица) есть сигналы протонов со значениями химических сдвигов 2,81 и 2,97 м. д., свидетельствующие о наличии CH<sub>2</sub> групп боковой цепи. На идентичность соединений (IIIa, IIIб) полученных разными способами, указывает, кроме того, отсутствие депрессии при плавлении смешанных проб.

Аналоги β-индолилуксусной кислоты в ряду пирролохинолинов удалось синтезировать непосредственно из изомерных незамещенных пирролохинолинов и хлоруксусной кислоты (схема 2) в условиях, описанных в работе [1]. При этом 1Н-пирроло [2,3-f]- или 3Н-пирроло [3,2-f] хинолин нагревали в автоклаве с хлоруксусной кислотой в присутствии едкого калия до 250—260 °С и выдерживали 12 ч. Выход 3-(1Н-пирроло [2,3-f] хинолил) - и 1 - (3Н-пирроло [3,2-f] хинолил) уксусных кислот (IVa, IVб) составил соответственно 44 и 35 %.

С целью подтверждения структуры изомерных кислот (IVa, IVб) был осуществлен их встречный синтез. Для этого ацетонитрильные производные (Ia, Iб) подвергли щелочному гидролизу с последующим воздействием уксусной кислотой. Образовавшиеся кислоты (IVa, IVб) не дают депрессии при плавлении пробы смешения с ранее синтезированными образцами.



## Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-10 в вазелиновом масле и  $\text{KB}_2$ , ПМР-спектры — в  $\text{DMCO-d}_6$  на спектрометре HA-100Д фирмы «Вариан», внутренний стандарт — ГМДС.

3-(1Н-П и р р о л о [2,3-f]х и н о л и л)а ц е т о н и т р и л (Ia). 3,38 г. (0,015 моля) 3N/N-диметиламинометил-1 Н-пирроло [2,3-f] хинолина растворяют при нагревании в 50 мл диметилформамида, пропускают  $\text{CO}_2$  в течение 15 мин и приливают раствор 7,5 г  $\text{K.CN}$  в 15 мл воды. Смесь перемешивают при комнатной температуре 20 ч в среде  $\text{CO}_2$ . Продукты реакции разбавляют водой, выделившийся осадок отфильтровывают, высушивают, растворяют в ацетоне и пропускают через колонку с силикагелем. Элюируют ацетоном, который отгоняют, а осадок перекристаллизовывают из изопропанола. Выход 67 %. Т.пл. 214—215 °С с разложением. ИК-спектр: 2255  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Найдено, %: С 75,21; Н 4,24; N 19,98.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3$ . Вычислено, %: С 75,31; Н 4,38; N 20,29.

1-(3Н-П и р р о л о [3,2-f]х и н о л и л) а ц е т о н и т р и л (1б). Получают аналогично соединению Ia. Выход 1,87 г (60 %). Т. пл. 222 °С с разложением (из изопропанола). ИК-спектр: 2255  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}$ ). Найдено, %: С 75,15; Н 4,30; N 20,35.  $\text{Q3H9N3}$ . Вычислено, %: С 75,31; Н 4,38; N 20,29.

3-(2-Н и т р о в и н и л)-1Н-п и р р о л о [2,3-f]х и н о л и н (IIIa). 3,92 г (0,002 моля) 3-формил-1Н-пирроло[2,3-1]хинолина растворяют при нагревании в 75 мл этанола, добавляют 25 мл нитрометана и 1 г ацетата аммония. Смесь кипятят в течение 2,5 ч. Через 0,5 ч выпадает осадок оранжевого цвета. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. После 2-кратной перекристаллизации из бутанола получают 3,5 г (73 %). Т.пл. 272—273 °С с разложением (из бутанола). ИК-спектр: 1322  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ), 1625  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$  боковой цепи). Найдено, %: С 64,95; Н 4,00; N 14,36.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 65,27; Н 3,76; N 17,74.

1-(2-Н и т р о в и н и л)-3Н-п и р р о л о [3,2-f]хинолин (IIб). Получают аналогично соединению IIIa. Выход кристаллического вещества красного цвета 3 г (62%). Т.пл. 297—298 °С с разложением (из бутанола). ИК-спектр: 1325  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ), 1615  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$  боковой цепи). Найдено, %: С 65,05; Н 3,68; N 17,54.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{J}_2$ . Вычислено, %: С 65,27; Н 3,76; N 17,74.

3-(2-А м и н о э т и л)-1Н-п и р р о л о [2,3-f] хинолин (IIIa). Способ 1. 3,1 г (0,015 моля) 3-(1Н-пирроло[2,3-g]хинолил)ацетонитрила (Ia) растворяют при нагревании в 80 мл изопропанола, добавляют 0,5 г никеля Ренея и прибавляют по каплям в течение 1 ч 60 мл гидразингидрата. Смесь перемешивают еще на протяжении 1 ч. Катализатор отфильтровывают, маточник пропускают через колонку с силикагелем. Элюируют вначале изопропанолом, затем смесью изопропанола и аммиака (9: 1). Растворитель упаривают в вакууме. Получают вещество бледно-желтого цвета в количестве 3,06 г (96 %). Т.пл. 183—184 °С (из изопропанола). ИК-спектр: 3185, 3270  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 3345  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}$ ). Найдено, %: С 73,85; Н 6,05; N 19,90.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$ . Вычислено, %: С 73,94; Н 6,17; N 19,89.

Способ 2. К смеси 40 мл изопропанола и 0,5 г никеля Ренея, нагретой до кипения, добавляют 0,96 г (0,004 моля) образца IIIa и прибавляют по каплям в течение 1 ч 40 мл гидразингидрата. Выдерживают смесь при температуре кипения еще 1 ч. Раствор отфильтровывают от катализатора и большую часть упаривают в вакууме. Выпавший осадок бледно-желтого цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,72 г (90 %). Вещество не дает депрессии при плавлении пробы смешения с образцом IIIa, полученным по способу 1.

1-(2-А м и н о э т и л)-3Н-п и р р о л о [3,2-f] хинолин (IIIб). Получают аналогично соединению IIIa по способу 1. Выход 95 %. Т.пл. 187—188 °С (из изопропанола). ИК-спектр: 3185, 3270  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 3345  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}$ ). Найдено, %: С 74,00; Н 6,10; N 20,00.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$ . Вычислено, %: С 73,94;

Н 6,17; N 19,89. Получают аналогично соединению Ша по способу 2. Выход 87 %. Вещество не дает депрессии при плавлении пробы смешения с образцом ШБ, полученным по способу 1.

3-(1Н-П и р р о л о [2,3-f хинолил) уксусная кислота (IVa). Способ 1. В автоклав загружают 1,68 г (0,01 моля) 1Н-пирроло[2,3-f]хинолина, 1,93 г (0,02 моля) монохлоруксусной кислоты, 4,48 г (0,08 моля) КОН и 10 мл воды. Смесь нагревают до 250—260 °С и выдерживают в течение 12 ч. После охлаждения реакционную массу выливают, автоклав промывают 3 раза водой (по 30 мл). Водные растворы кипятят с углем 1,5 ч. Раствор охлаждают, отфильтровывают и подкисляют уксусной кислотой до pH 5. Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,99 г (46%). Т.пл. 241—242 °С с разложением (из уксусной кислоты). ИК-спектр: 1675 см<sup>-1</sup> (СО). Найдено, % : С 68,85; Н 4,40; N 12,3С. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69,03; Н 4,42; N 12,40.

Способ 2. Смесь 0,414 г (0,002 моля) соединения Ia, 20 мл этанола, 1 г КОН и 6 мл воды кипятят в течение 6 ч. Этанол отгоняют, остаток подкисляют 10 %-ным раствором уксусной кислоты до pH 5. Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,43 г (95 %). Вещество не дает депрессии при плавлении пробы смешения с образцом VIa, полученным по способу 1.

1-(3Н-Пирроло[3,2-f]хинолил)уксусная кислота (IVб). Получают аналогично соединению IVa. Выход 0,79 г (35 %). Т.пл. 253—254 °С с разложением (из воды). ИК-спектр: 1655 см<sup>-1</sup> (СО). Найдено, %: С 68,80; Н 4,25; N 12,40. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69,03; Н 4,42; N 12,40. Получают аналогично соединению IVa по способу 2. Выход 0,41 г (90 %). Вещество не дает депрессии при плавлении пробы смешения с образцом IVб, полученным по способу 1.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко В. Г., Першин Г. Н., Мушулов П. И. и др. Производные индола. Синтез и туберкулоустойчивая активность ω-индолил-3-алкановых кислот. — Хим. фарм. журн., 1970, № 3, с. 15—18.
2. Грандберг И. И., Боброва Н. И. Соли арилгидразонов и бисульфитные производные γ-галогенкарбонильных соединений в синтезе триптамина. — ХГС, 1974, № 8, с. 1085—1092.
3. Грандберг И. И., Зуянова Т. И. Новый метод синтеза 2-замещенных триптамина. — ХГС, 1968, № 5, с. 875—881.
4. Грандберг И. И., Зуянова Т. П., Пржевальский Н. М., Минкин В. И. Электронные и конформационные факторы в реакции синтеза триптамина. — ХГС, 1970, № 6, с. 750—756.
5. Грязнов А. П. Исследование реакционной способности 1Н-пирроло [2,3-f]3Н-пирроло [3,2-f] хинолинов и их производных. — Изв. ТСХА, 1988, вып. 3, с. 185—190.
6. Жунгиету Г. И., Будылин В. А., Кост А. Н. Препаративная химия индола. — Кишинев: Штиинца, 1975.
7. Камзолова Н. Н., Кучерова Н. Ф., Загоревский В. А. Новый синтез и исследование восстановления 1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболинов. — ХГС, 1968, № 4, с. 668—673.
8. Мельников Н. Н. Химия пестицидов. — М.: Химия, 1968.
9. Суворов Н. Н., Федотова М. В., Огарева О. Б., Балышева Е. Г. Новый синтез 6-метокси-триптамина. — ЖОХ, 1960, с. 3118—3123.
10. Суворов Н. Н. Роль производных индола в деятельности центральной нервной системы. — Тр. МХТИ им. Д. И. Менделеева, 1977, вып. 94, с. 99—114.
11. Hireman S. P., Sidappa S. — J. Med. Chem., 1965, vol. 8, p. 142.
12. Heilman H., Opitz G. — Angew. Chem., 1956, Bd. 68, S. 265.
13. Snuder H. R., Eliel E. L. — J. Amer. Chem. Soc., 1948, vol. 70, p. 3770.
14. Thesing J., Schulde F. — Ber., 1952, Bd. 85, S. 324.
15. Vo un g E. H. P. — J. Chem. Soc., 1958, p. 3493.

*Статья поступила 24 марта 1987 г.*

#### SUMMARY

Methods for obtaining analogs of tryptamine and heteroauxine in pyrrolochinoline series have been developed.