

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXIV. ПРОДУКТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ 4- И 6-НИТРОГРАМИНОВ  
 В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

Г. Л. ПАПАЯН и Л. С. ГАЛСТЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

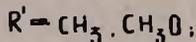
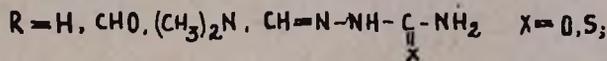
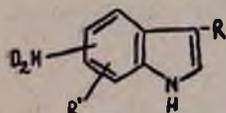
Поступило 18 I 1968

Восстановлением соответствующего нитропроизводного серой в спирто-щелочной среде получен 6-аминограмин (II). В тех же условиях из 4-нитрограмина получено вещество, для которого предложено строение 3,4-дигидро-1Н-пироло-(4,3,2-сд)-индолина (IV).

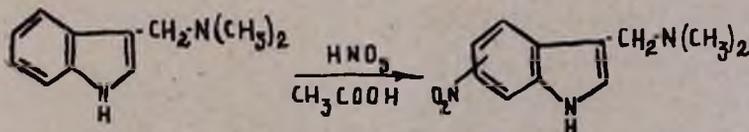
Табл. 2, библиографические ссылки 6.

Индол и многие его производные с нитрогруппой в ароматическом ядре интересны не только в химическом, но и в биологическом отношении.

Особенно ценны соединения с нитрогруппой в бензольном кольце, производные которых показывают противотуберкулезную активность [1], действуют на центральную нервную систему [2], являются антиметаболитами [1].



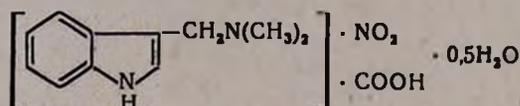
Нам представлялось интересным исследовать продукты нитрования грамина. Впервые Берти и Сеттим [3] показали, что при нитровании грамина образуются соли 4- и 6-нитрограмин.



Разделение свободных оснований производится дробным осаждением. Общий выход составляет ~60%. Наши опыты, проведенные в аналогичных условиях, давали, однако, 35—40%-ные выходы. Выходы значительно увеличивались при обработке фильтрата не спиртом, как указывают названные авторы, а эфиром, который не только ускорял процесс осаждения, но и способствовал выделению большего количества соли. В этих условиях выход составлял 50—55%.

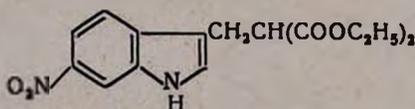
При попытке получения еще дополнительного количества соли, эфирный фильтрат упаривали до небольшого объема. При этом выпал осадок, оказавшийся не солью: не растворялся в холодной воде, но растворялся в незначительном количестве горячей воды и хорошо — в щелочи. При подкислении щелочного раствора вещество выделялось в неизменном виде. Т. пл. 202—203°.

Такое поведение вещества дало основание предполагать, что в молекуле имеется карбоксильная группа, образование которой могло быть следствием ацетилирования уксусным ангидридом при нитровании и последующего окисления азотной кислотой:

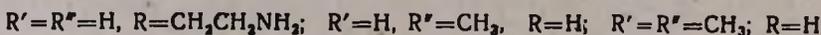
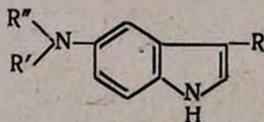


Аналитические данные также соответствовали предполагаемому составу. Однако спектральное исследование не обнаружило карбоксильной группы. Природа этого вещества пока не выяснена.

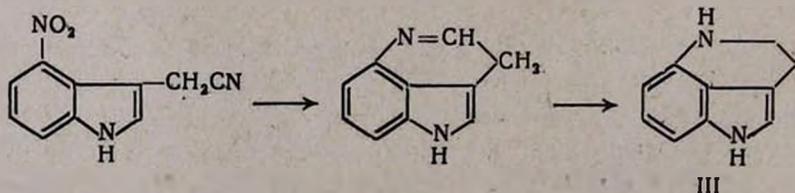
Для исследования биологических свойств из нитрограминов были получены галоидоводородные и четвертичные соли (табл. 1, 2), а из 6-нитрограмина — также замещенный малоновый эфир.



Помимо нитропроизводных большой интерес представляют также аминоксоединения индола, ряд производных которых обладают антисеротонинным действием, усиливающимся при переходе от незамещенного к моно- и, особенно, к двузамещенным аминоксоединениям [4]:

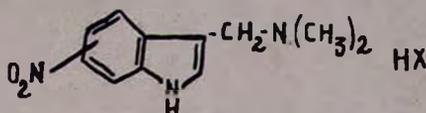


Получаются они восстановлением нитропроизводных в присутствии катализаторов. Примечательным, в этом отношении, является восстановление 4-нитро-3-индолацетонитрила, полученного из 4-нитрограмина, в котором относительно близкое расположение  $\text{NO}_2$  и  $\text{CH}_2\text{CN}$  групп приводит к внутримолекулярной циклизации и образованию циклической системы, схожей со структурой дегидробуфотенина [5].



Описано каталитическое восстановление 5-нитрограмина и его аналогов в соответствующие амины, оказывающие депрессивное действие на центральную нервную систему [2].

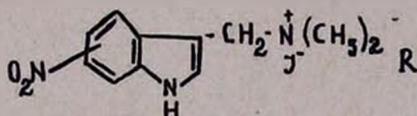
Таблица 1



	X	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, % (Cl, Br)	
					вычислено	найдено
4-NO <sub>2</sub>	Cl	75,0	229—230	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	13,89	14,25
6-NO <sub>2</sub>	Cl	90,5	226—227*	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	13,89	13,58
4-NO <sub>2</sub>	Br	71,8	213—214	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	26,66	25,92
6-NO <sub>2</sub>	Br	88,6	212—213	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	26,66	26,05

\* Лит. т. пл. 229—230° [R. K. Brown, R. A. Garrison, J. Am. Chem. Soc., 77, 3839 (1955)].

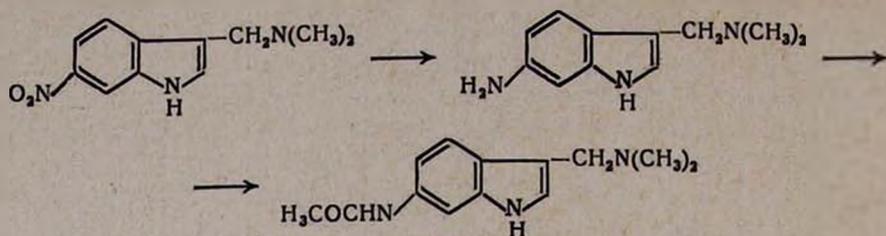
Таблица 2



	R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ N, %	
					вычислено	найдено
4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	66,7	188—189	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,63	11,90
6-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	96,8	210—211*	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,63	11,20
4-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89,6	185—186	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,20	12,01
6-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	89,1	200—201	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	11,20	10,57
4-NO <sub>2</sub>	<i>l</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	62,3	199—200	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	10,63	10,30
6-NO <sub>2</sub>	<i>l</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	70,4	222—223	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	10,63	11,03

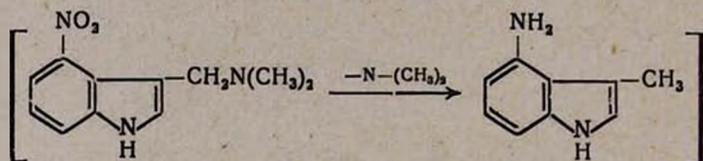
\* Лит. т. пл. 203—205° [R. K. Brown, R. A. Garrison, J. Am. Chem. Soc., 77, 3839 (1955)].

Нами, восстановление 4- и 6-нитрограминов проведено несколькими способами. Из них наиболее интересным по результату оказалось восстановление с помощью серы и едкого натра в ацетон-метанольной среде. 6-Нитрограмин в этих условиях восстанавливался гладко, амин получался с удовлетворительным выходом: он был охарактеризован в виде солей, а также как моноацетильное производное.



Восстановление же 4-нитрограмина сопровождалось некоторыми изменениями в молекуле. По данным анализа в восстановленном веществе недоставало двух атомов углерода, одного азота и водородов. Так как аминотимильные соединения очень чувствительны к нуклеофильным атакам, в данном случае со стороны едкого натра, то вполне допустимо предположение о восстановительном отщеплении диметиламино-группы.

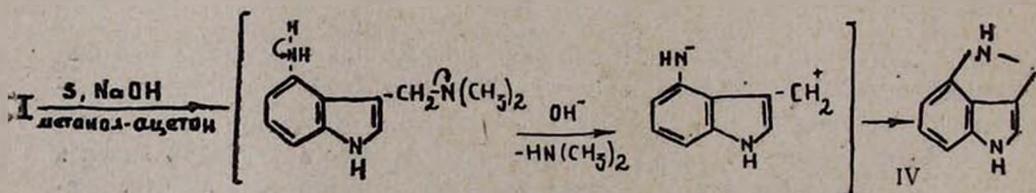
Действительно, выделение диметиламина из реакционной смеси наблюдалось. В результате должен был получиться 4-амино-скатол:



Предлагаемая схема образования аминоскатаола аналогична процессу восстановления грамина в щелочной среде, протекающему с отщеплением диметиламина и превращением грамина в скатол [6]:

Но продукт отщепления диметиламино-группы, мог иметь и другое строение.

Для уточнения строения был снят ИК спектр вещества, который показал характерное поглощение в области  $2930\text{ см}^{-1}$ , присущее метиленовой группе. Наличие метиленовой группы и аналитические данные дают основание принять для продукта восстановления строение новой трициклической системы 3,4-дигидро-1H-пирроло (4,3,2-cd)-индолина.



Стабильность диметиламино-группы в продукте восстановления 6-нитропроизводного, как и 5-нитрограмина [2], вероятно, зависит от природы и положения заместителя в бензольном кольце, а также от выбора условий реакции, т. к. проведенное нами восстановление того же 4-нитрограмина в кислой среде (уксусная, соляная кислоты), Fe,

$\text{SnCl}_2$  или алюмогидридом лития в разных растворителях (ТГФ, диметилформамид) давало нормальный продукт восстановления, но с худшим выходом.

### Экспериментальная часть

**Восстановление 4-нитрограмина.** Смесь 2,2 г (0,01 моля) 4-нитрограмина, 0,75 г (0,023 г-атом) серы, 1,5 г (0,037 моля) едкого натра, 5 мл сухого метанола и 5 мл сухого ацетона нагревают на водяной бане 4—4,5 часа. По охлаждении содержимое колбы экстрагируют бензолом; экстракт несколько раз промывают небольшими количествами холодной воды и сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки бензола продукт кристаллизуется. Перекристаллизованное из смеси спирт—вода вещество плавится при 160—162°. Выход 0,9 г или 61,7%.

Оксалат, т. пл. 143—145°. Найдено %: С 56,70, Н 5,01, N 11,92.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ . Вычислено %: С 56,41, Н 4,42, N 11,96. Аналогично из 0,01 моля (2,2 г) 6-нитрограмина с 65,2%-ным выходом получен 6-аминограмин. Т. пл. 144—145°. Найдено %: С 69,51, Н 8,16, N 22,06.  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$ . Вычислено %: С 69,84, Н 7,93, N 22,22.

Хлоргидрат, т. пл. 78—80°. Найдено %: С 50,05, Н 6,65, N 15,60. Cl 27,19.  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$ . Вычислено %: С 50,38, Н 6,46, N 16,03, Cl 27,09.

**6-Ацетиламинограмин.** Смесь 1,9 г (0,01 моля) 6-аминограмина, 10 мл уксусного ангидрида и 50 мл сухого бензола нагревают на колбонагревателе 10—15 минут. При этом образуется белый осадок. Бензол отгоняют, остаток охлаждают льдом и фильтруют. Продукт перекристаллизовывают из этанол—бензола. Т. пл. 169—171°. Выход 1,8 г или 78,2%. Найдено %: С 67,50, Н 7,65, N 18,90.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ON}_2$ . Вычислено %: С 67,53, Н 7,36, N 18,18.

**Этиловый эфир 6-индолилметилмалоновой кислоты.** Смесь 4,4 г (0,02 моля) 6-нитрограмина, 10 мл малонового эфира, 0,25 г (0,006 моля) едкого натра и 100 мл сухого бензола нагревают в токе азота 10—12 часов. Затем перемешивание продолжают при 20—25° 15—18 часов. Фильтруют, бензол и избыток малонового эфира отгоняют в вакууме. Остаток кристаллизуется. Вещество перекристаллизовывают из смеси метанол—вода. Т. пл. 114—115°. Выход 4,3 г или 65%. Найдено %: С 57,44, Н 5,44, N 8,60.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2$ . Вычислено %: С 57,49, Н 5,35, N 8,38.

\* Бромгидрат, т. пл. 150—152°, цитрат—104—106°, оксалат—120—122°, пикрат—123—125°.

## ԻՆՏԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXIV. ՀԻՄՆԱՅԻՆ ՄԻՋԱՎԱՅՐՈՒՄ 4- և 6-ՆԻՏՐՈԳՐԱՄԻՆՆԵՐԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ ՊՈՂՈՒԿՏՆԵՐԸ

2. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ ԵՎ Լ. Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ

## Ա Վ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Նիտրո խումբ կրող ինդոլը և նրա ածանցյալները հետաքրքիր են ինչպես սինթեզներում կիրառվելու, այնպես էլ կենսաբանական տեսանկյունից:

Այդ շարքի միացություններից մեզ հատկապես հետաքրքրել է գրամինի նիտրոամին ու ստացվող 4- և 6-իզոմերային նիտրոգրամինների վերականգնումը: Աշխատանքի ընթացքում որոշ փոփոխություններ են կատարվել կիրառվող եղանակի մեջ:

Կենսաբանական ստուգումների ենթարկելու նպատակով իզոմեր նիտրոգրամիններից ստացվել են շրոմ լուծելի մի շարք աղեր:

4- և 6- նիտրոգրամինների վերականգնումն իրականացվել է ծծմբի և կծու նատրիումի միջոցով, ացետոն—մեթանոլային միջավայրում: 6-նիտրոգրամինից ստացվել է համապատասխան 6-ամինազրամին, որը բնութագրվել է մի շարք աղերի ձևով, ինչպես նաև նրա մոնոացետիլային ածանցյալի ստացմամբ:

Նույն պայմաններում 4-նիտրոգրամինի վերականգնումով ստացվել է մի նյութ, որի անալիտիկ և սպեկտրալ տվյալները թույլ են տալիս նրան վերագրել 2,4-դեհիդրո-1H-պիրոլա-(4,3,2-cd)ինդոլինային կառուցվածք:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. S. P. Hiremath, S. Siddappa, J. Ind. Chem. Soc., 40 (11), 935 (1963); S. P. Hiremath, S. Siddappa, M. Strsi, Arch. Pharm., 298 (6), 363 (1965) [C. A., 60, 68, 09 (1964)].
2. I. T. DeGraw, V. H. Brown, W. A. Skinner, J. Med. Chem., 9, 140 (1966).
3. G. Berti, A. Settim, Gazz. chem. Ital., 90, 525 (1960).
4. E. Shaw, J. Am. Chem. Soc., 76, 1384 (1954); S. P. Hiremath, S. Siddappa, J. Karnatak Univ., 9—10, 13 (1964—1965); [C. A., 64, 11151 (1966)]. J. J. De Graw, Can. J. Chem., 44, 387 (1966).
5. J. B. Herter, J. Org. Chem., 29, 1158 (1964); I. W. Daly, Tetrah. Let., 1531 (1967).
6. А. П. Теректьев, Н. А. Дзбановский, Н. А. Фаворская, ЖОХ, 23, 2035 (1953); B. Marchand, Chem. Ber., 95, 577 (1962).