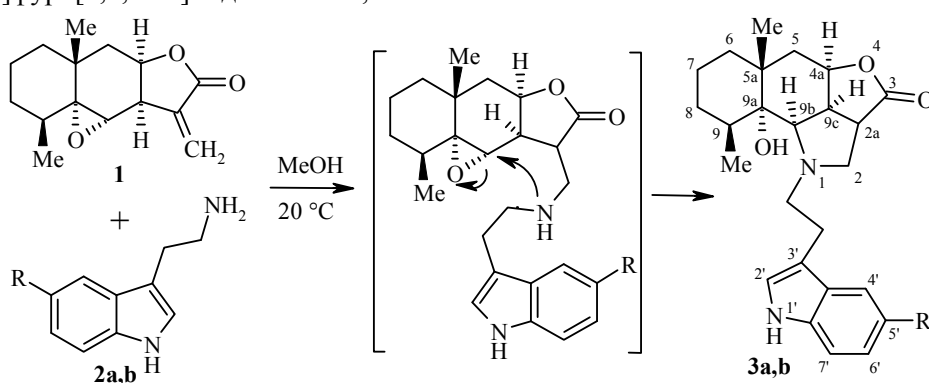


ОБРАЗОВАНИЕ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО АЛАНТОЛАКТОНА

Ключевые слова: 9 α -гидрокси-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-5 α ,9-диметилдодекагидробензо[*g*]фууро[4,3,2-*cd*]индол-3(1*H*)-оны, триптамина, эпоксиалантолактон, реакция Михаэля.

Природные сесквитерпеновые лактоны, содержащие экзоциклическую метиленовую группу в β -положении лактонного цикла, легко реагируют с *N*-нуклеофилами, образуя соединения, обладающие новыми видами биологической активности по сравнению с исходными производными [1]. При проведении реакции 5 α -эпоксиалантолактона (**1**) – вторичного метаболита растений рода *Inula L.* [2] – с производными триптамина **2a,b** мы зафиксировали образование новой гетероциклической системы – гидрированных бензо[*g*]фууро[4,3,2-*cd*]индолонов **3a,b**.



2, 3 a R = H; b R = OMe

По-видимому, первоначально происходит присоединение триптамина по активированной двойной связи (реакция Михаэля), а затем диалкиламиногруппа атакует пространственно наиболее доступный атом углерода оксиранового цикла. Процесс проводят в мягких условиях – эквимольные количества реагентов выдерживают при комнатной температуре в метаноле. Реакция протекает стереоспецифично – образуется только один пространственный изомер. Строение полученных соединений **3a,b** подтверждено на основании спектроскопических методов. Подробные данные об установлении структуры и определении конфигурации нового асимметрического центра C-2a (анализ спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , в том числе двумерных экспериментов COSY и NOESY), а также результаты РСА будут опубликованы в последующей статье.

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker ZFS-113 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance III (500 и 125 МГц, соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС; символы α и β обозначают неэквивалентные геминальные протоны. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на масс-спектрометре Thermo Fisher Exactive (электрораспыление). Удельное вращение измерено на поляриметре PerkinElmer 341.

Соединение **1** получено по методике, описанной в работе [3].

Реакция 5 α -эпоксиалантолактона (1**) с триптаминами** (общая методика). Смесь 248 мг (1 ммоль) эпоксиалантолактона (**1**) и 1 ммоль соответствующего триптамина **2** растворяют в метаноле и перемешивают при комнатной температуре. По завершении реакции (ТСХ) реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток растворяют в ацетонитриле и очищают методом ВЭЖХ.

(4aR,5aR,9S,9aR,9bR,9cS)-9a-Гидрокси-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-5a,9-диметил-додекагидробензо[*g*]фуоро[4,3,2-*cd*]индол-3(1H)-он (3a). Выход 340 мг (54%). Белые кристаллы, т. пл. 235–236 °С (MeOH), $[\alpha]_D^{20} +32^\circ$ ($c = 0.1$; MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1770 (C=O), 3420 (NH), 3570 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16–1.22 (2H, м, H-6 α ,8 α); 1.25 (3H, с, 5a-CH₃); 1.34 (3H, д, $J = 6.8$, 9-CH₃); 1.36–1.44 (1H, м, H-7 α); 1.54 (1H, т. д, $J = 13.4$, $J = 4.1$, H-7 β); 1.61 (1H, д, $J = 15.0$, H-5 α); 1.82–1.94 (2H, м, H-6 β ,8 β); 1.94–2.01 (1H, м, H-9); 2.05 (1H, д. д, $J = 15.0$, $J = 4.3$, H-5 β); 2.24 (1H, т. д, $J = 11.7$, $J = 5.2$, CH α H β CH₂Ind); 2.56 (1H, д. д, $J = 9.8$, $J = 7.4$, H-2 α); 2.57 (1H, д, $J = 10.2$, H-9b); 2.97 (1H, д. д. д, $J = 14.2$, $J = 11.7$, $J = 5.2$, CH α H β Ind); 3.04 (1H, д. д. д, $J = 14.2$, $J = 11.7$, $J = 5.2$, CH α H β Ind); 3.20–3.26 (1H, м, H-2a); 3.31 (1H, т. д, $J = 11.8$, $J = 5.2$, CH α H β CH₂Ind); 3.36–3.45 (1H, м, H-9c); 4.03 (1H, д, $J = 9.8$, H-2 β); 4.76–4.82 (1H, м, H-4a); 6.99 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'); 7.13 (1H, д. д. д, $J = 7.9$, $J = 7.0$, $J = 0.9$, H-6'); 7.20 (1H, д. д. д, $J = 7.9$, $J = 7.0$, $J = 1.2$, H-5'); 7.37 (1H, д. т, $J = 7.9$, $J = 1.2$, H-7'); 7.59 (1H, д. д, $J = 7.9$, $J = 0.9$, H-4'); 7.98 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.6 (C-7); 16.5 (9-CH₃); 21.7 (5a-CH₃); 24.9 (CH₂CH₂Ind); 28.4 (C-8); 35.0 (C-5a); 37.1 (C-6); 38.9 (C-9); 39.6 (C-5); 40.7 (C-9c); 44.9 (C-2a); 56.3 (C-2); 63.0 (CH₂CH₂Ind); 75.5 (C-9a); 76.3 (C-9b); 77.3 (C-4a); 111.1 (C-7'); 114.3 (C-3'); 118.9 (C-4'); 119.3 (C-6'); 121.3 (C-2'); 122.1 (C-5'); 127.7 (C-3a'); 136.2 (C-7a'); 179.1 (C-3). Найдено, m/z : 409.2496 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₂₅H₃₃N₂O₃. Вычислено, m/z : 409.2491.

(4aR,5aR,9S,9aR,9bR,9cS)-9a-Гидрокси-1-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил]-5a,9-диметилдодекагидробензо[*g*]фуоро[4,3,2-*cd*]индол-3(1H)-он (3b). Выход 330 мг (76%). Белые кристаллы, т. пл. 240–241 °С (MeOH), $[\alpha]_D^{20} +16^\circ$ ($c = 0.1$; MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1762 (C=O), 3420 (NH), 3570 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15–1.24 (2H, м, H-6 α ,8 α); 1.25 (3H, с, 5a-CH₃); 1.35 (3H, д, $J = 6.7$, 9-CH₃); 1.37–1.42 (1H, м, H-7 α); 1.54 (1H, т. д, $J = 13.7$, $J = 4.6$, H-7 β); 1.61 (1H, д. д, $J = 14.9$, $J = 2.0$, H-5 α); 1.85–1.90 (1H, м, H-8 β); 1.91–1.94 (1H, м, H-9); 1.95–2.00 (1H, м, H-6 β); 2.05 (1H, д. д, $J = 15.1$, $J = 4.4$, H-5 β); 2.21 (1H, т. д, $J = 11.6$, $J = 5.5$, CH α H β CH₂Ind); 2.54 (1H, д. д, $J = 9.8$, $J = 7.4$, H-2 α); 2.55 (1H, д, $J = 10.2$, H-9b); 2.91 (1H, д. д. д, $J = 14.3$, $J = 11.6$, $J = 5.2$, CH α H β Ind); 2.96 (1H, д. д. д, $J = 14.3$, $J = 11.6$, $J = 5.2$, CH α H β Ind); 3.23 (1H, д. д, $J = 9.9$, $J = 7.5$, H-2a); 3.31 (1H, т. д, $J = 11.6$, $J = 5.5$, CH α H β CH₂Ind); 3.39 (1H, т. д, $J = 10.2$, $J = 7.5$, H-9c); 3.88 (3H, с, OCH₃); 4.03 (1H, д, $J = 9.8$, H-2 β); 4.79 (1H, д. д. д, $J = 7.1$, $J = 4.7$, $J = 2.0$, H-4a); 6.86 (1H, д. д, $J = 8.9$, $J = 2.4$, H-6'); 6.95 (1H, д, $J = 2.1$, H-2'); 7.02 (1H, д, $J = 2.4$, H-4'); 7.25 (1H, д, $J = 8.9$, H-7'); 7.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.6 (C-7); 16.6 (9-CH₃); 21.6 (5a-CH₃); 24.9 (CH₂CH₂Ind); 28.4 (C-8); 35.0 (C-5a); 37.1 (C-6); 38.9 (C-9); 39.5 (C-5); 40.7 (C-9c); 44.9 (C-2a); 56.0 (CH₃O); 59.7 (C-2); 62.8 (CH₂CH₂Ind); 76.3 (C-9b); 77.3 (C-9a); 77.5 (C-4a); 100.7 (C-4'); 111.9 (C-7'); 112.3 (C-6'); 114.1 (C-3'); 122.1 (C-2'); 127.8 (C-3a'); 131.3 (C-7a'); 154.0 (C-5'); 179.1 (C-3). Найдено, m/z : 439.2583 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₂₆H₃₅N₂O₄. Вычислено, m/z : 439.2597.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. J. Lawrence, A. T. McGown, J. Nduka, J. A. Hadfield, R. G. Pritchard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 429 (2001).
2. T. Konishi, Y. Shimada, T. Nagao, H. Okabe, T. Konoshima, *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1370 (2002).
3. С. Г. Клочков, С. В. Афанасьева, А. Н. Пушин, *Химия природ. соединений*, 325 (2006). [*Chem. Nat. Compd.*, **42**, 400 (2006).]

С. Г. Клочков*, С. В. Афанасьева, С. А. Пухов

Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд, 1, Черноголовка 142432, Россия
e-mail: klochkov@iras.ac.ru

Поступило 27.10.2011