

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 58, №3, 2005 Химический журнал Армении

УДК 547.859.3

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ 2'-ОКСО-
(5'-БРОМ)ИНДОЛИН-3'-СПИРО-1-/(1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО)- β -КАРБОЛИНОВ И 3'-СПИРО-1-
/(1,2,3,4,5,10-ГЕКСАГИДРО) ИНДОЛО(2,3-С)/АЗЕПИНОВ

Н. П. ГРИГОРЯН, С. А. ПОГОСЯН и Р. Г. ПАРОНИКЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

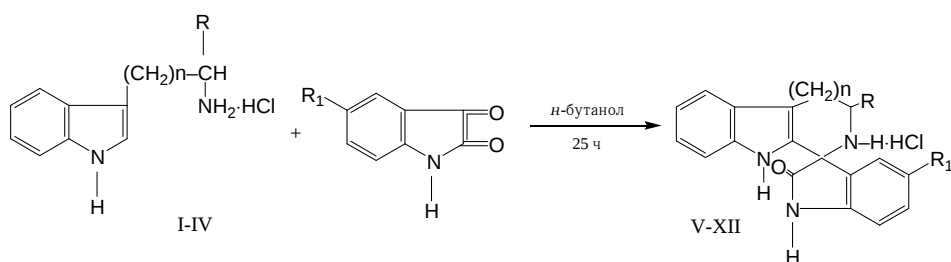
Поступило 20 XII 2004

Конденсацией триптамина, α -метил-, гомо- и α -метилгомотриптаминов с изатинами в *n*-бутаноле получены 2'-оксо-(5'-бром)индолин-3'-спиро-1-/(1,2,3,4-тетрагидро)- и 3-метил - β -карболины, а также 2'-оксо-(5'-бром)индолин-3'-спиро-1-/(1,2,3,4,5,10-гексагидро)индоло(2,3-с)/азепины. Установлено, что гидрохлориды полученных соединений проявляют противосудорожную активность и могут служить полупродуктами для синтеза дигидрохлоридов спиро- β -карболинов и индоло(2,3-с)азепинов.

Табл. 1, библи. ссылок 5.

В литературе известны спиро- β -карболины [1,2] и индолоазепины [3] разного строения.

Целью настоящего исследования является синтез новых спироконденсированных гетероциклических систем, содержащих новое сочетание известных типов связей между карболиновыми (азепиновыми) и индолиновыми ядрами. Для изучения противосудорожной активности спироконденсированных систем на основе индола синтезированы триптамин, α -метил-, гомо- и α -метилгомотриптамины [4,5]. Конденсацией гидрохлоридов последних I-IV с изатинами в *n*-бутаноле при кипячении в течение 25 ч получены спиро- β -карболины и индоло (2,3-с) азепины V-XII. На основе последних получены гидрохлориды.



I-n=1, R=H, II-n=1, R=CH₃, III-n=2, R=H, IV-n=2, R=CH₃, V-n =1, R=R₁=H, VI-n=1, R=H, R₁=Br, VII-n=1, R=CH₃, R₁=H, VIII-n=1, R=CH₃, R₁ =Br, IX-n=2, R=R₁=H, X-n=2, R=H, R₁ =Br, XI-n=2, R= CH₃, R₁=H, XII-n=2, R= CH₃, R₁=Br.

Биологические исследования полученных гидрохлоридов как спиро-β-карболина, так и индолазепина показали, что некоторые из них обладают противосудорожной активностью. Соединения изучали по тестам коразоловых судорог, максимального электрошока, ареколинового тремора и никотиновых судорог. У соединения V выявлена слабая антикоразоловая активность, а у соединения XI – антагонизм с максимальным электрошоком. 50% эффективная доза соединения XI составляет 105(84÷131) мг/кг при 50% летальной дозе – 370(346÷390) мг/кг веса животного.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе “UR-20”, спектры ПМР – на “Varian T-60” с рабочей частотой 60 МГц (внутренний стандарт ТМС). ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”. Проявление – парами йода.

2'-Оксоиндолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-β-карболин(V). Смесь 3,93 г (0,02 моля) гидрохлорида триптамина I и 2,94 г (0,02 моля) изатина в 200 мл *n*-бутанола кипятят 25 ч. Растворитель отгоняют, остаток обрабатывают насыщенным раствором углекислого натрия, экстрагируют этилацетатом и высушивают над сульфатом магния. После отгонки растворителя кристаллы промывают эфиром и перекристаллизовывают из абс. этанола с углем. Получают 4,2 г (70%) соединения V, т.пл. 175-177°C. R_f 0,44 (хлороформ-этанол, 9:1). Масс-спектр, m/z: 289(75), 261(100), 246(12), 233(13), 201(44), 193(31), 182(38), 168(31), 142(93), 115(50).

2'-Оксо-5'-броминдолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-β-карболин(VI). Аналогично из 3,93 г (0,02 моля) гидрохлорида триптамина I и 4,5 г (0,02 моля) 5-бромизатина в 200 мл *n*-бутанола получают 4,72 г (64%) соединения VI, т.пл. 262°C. R_f 0,41 (хлороформ-этанол, 9:1). Спектр ПМР, δ, м. д.: 2,6-3,2м (H, 3-CH₂ и 4-CH₂), 3,4м (H, 2'-NH), 6,6-7,2м (7H, аром.), 9,4м (H, 1-NH и 9-NH).

2'-Оксоиндолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-3-метил-β-карболин (VII). Аналогично из 10,5 г (0,05 моля) гидрохлорида α-метилтриптамина II и 7,35 г (0,05 моля) изатина в 500 мл *n*-бутанола получают 11,5 г (73%) соединения VII, т.пл. 220-222°C. R_f 0,45 (хлороформ-этанол, 8:2). Масс-спектр, m/z: 303(58), 275(60), 260(100), 232(5), 151(8).

2'-Оксо-5'-броминдолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-3-метил-β-карболин (VIII). Смесь 7,78 г (0,037 моля) гидрохлорида α-метилтриптамина II и 8,36 г (0,037 моля) 5-бромизатина кипятят в течение 25 ч в 170 мл *n*-бутанола. Получают 9 г (63,5%) соединения VIII, т.пл. 201-202°C. R_f 0,48 (хлороформ-этанол, 9:1). Спектр ПМР (CDCl₃, DMSO-d₆), d, м.д.: 1,25д (3H, CH₃), 2,7м (2H, 4-CH₂), 3,3м (2H, 2'-NH и 3-CH), 6,8-7,4м (7H, аром), 9,3м (2H, 1-NH и 9-NH). Масс-спектр, m/z: 382(48), 353(80), 340(100), 325(12), 312(6), 289(6), 260(33), 232(14), 204(10), 144(50), 150(12).

2'-Оксоиндолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4,5,10-гексагидро)индола(2,3-с)/азепин (IX). Смесь из 4,21 г (0,02 моля) гидрохлорида гомотриптамина III и 2,92 г (0,02 моля) изатина в 200 мл *n*-бутанола кипятят в течение 25 ч. После перекристаллизации из абс. этанола получают 4 г (66%) соединения IX, т.пл. 268-269°C. R_f 0,68 (хлороформ-этанол, 9:1). Спектр ПМР (пиридин-d₅), d, м.д.: 1,16-4,40м (7H, 2-NH, 3-CH₂ и 4-CH₂, 5-CH₂), 6,84-8,86м (8H, аром), 9,20 у.с (1H, NH), 9,86-10,06м (1H, NH-амид).

2'-Оксо-5'-броминдолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4,5,10-гексагидро)индола(2,3-с)/азепин(X). Аналогично из 4,21 г (0,02 моля) гидрохлорида гомотриптамина III и 4,52 г (0,02 моля) 5-бромизатина в 200 мл *n*-бутанола получают 5,35 г (70%) соединения X, т.пл. 262°C. R_f 0,45. Спектр ПМР (пиридин-d₅), d, м.д.: 1,18-4,60м (7H, 2-NH, 3-CH₂ и 4-CH₂, 5-CH₂), 6,82-8,74м (7H, аром), 9,2у, с (1H NH), 9,70-10,00м (1H NH амид).

2'-Оксоиндолин-3'-спиро-1-(3-метил-1,2,3,4,5,10-гексагидро)индола(2,3-с)/азепин(XI). Аналогично из 4,49 г (0,02 моля) гидрохлорида α-метилгомотриптомина IV и 2,92 г (0,02 моля) изатина, в 200 мл *n*-бутанола получают 4,47 г (70%) соединения XI, т.пл. 219-220°C. R_f 0,64 (хлороформ-этанол, 9:1). Спектр ПМР (пиридин-d₅), d, м.д.: 1,45д(3H 3-CH₃), 1,16-4,50м(6H, 2-NH, 3-CH, 4-CH₂ и 5-CH₂) 6,83-8,83м(8H аром), 9,3у, с(1HNNH), 9,83-10,06м(1HNNH амид). Масс-спектор, m/z: 317(92,9), 289(100), 275(21), 261(24), 260(71), 247(42), 232(20), 219(12), 185(35), 149(50), 144(17).

2'-Оксо-5'-броминдолин-3'-спиро-1-(3-метил-1,2,3,4,5,10-гексагидроиндола(2,3-с)/азепин (XII). Аналогично из 4,49 г (0,02 моля) гидрохлорида α-метилгомотриптамина IV и 4,52 г (0,02 моля) 5-бромизатина получают 5 г (64%) соединения XII, т.пл. 252-253 °C. R_f 0,72 (хлороформ-этанол, 9:1). Спектр ПМР (пиридин-d₅), d, м.д.: 1,48 д (3-CH₃), 1,18-8,83 м (8H, аром), 9,2у.с (1H NH), 9,80-10,00м (1H, NH амид).

Данные элементного анализа и ИК спектроскопии 2'-оксо-(5'-броминдолин)-3'-спиро-1-/(1,2,3,4-тетрагидро)-β-карболина и 2'-оксо-(5'-броминдолин)-3'-спиро-1-/(3-метил-1,2,3,4,5,10-гексагидро)индоло(2,3-с)/азепина (V-XII)

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
		C	H	Br	N		C	H	Br	N
V	1600(C=C, аром), 1700(C=O, амид), 3200-3350(NH амин, NH инд.)	75,30	5,10	–	14,13	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	74,72	5,22	–	14,52
VI	1615(C=C, аром), 1725(C=O, амид), 3270-3350(NH инд., NH амид)	59,45	3,31	22,05	11,00	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}$	58,70	3,83	21,70	11,41
VII	1615(C=C, аром), 1700(C=O, амид), 3180-3330(NH амин, NH инд.)	74,90	6,18	–	14,30	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	75,24	5,61	–	13,85
VIII	1615(C=C, аром), 1720(C=O, амид), 3250-3350(NH инд., NH амид)	59,69	4,21	20,90	10,61	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}$	59,68	4,21	20,94	10,99
IX	1590, 1630(C=C, аром), 1710(C=O, амид), 3100-3350(NH амин, NH инд., NH амид)	74,92	6,38	–	12,84	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	75,24	5,61	–	13,85
X	1620(C=C, аром), 1700(C=O, амид), 3200-3300(NH амин, NH инд., NH амид)	58,86	4,60	19,56	9,78	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}$	59,68	4,21	20,94	10,99
XI	1590, 1620(C=O, аром), 1660(C=O, амид), 3100-3350(NH амин, NH инд., NH амид)	76,20	7,01	–	13,10	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$	75,68	6,03	–	13,24
XII	1590(C=C, аром), 1700(C=O, амид), 3200-3370(NH амин, NH инд., NH амид)	61,51	5,12	20,60	9,7	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$	60,60	4,54	20,20	10,60

Гидрохлориды 2'-оксо- (5'-бром)индолин-3'-спиро-1-/(1,2,3,4-тетрагидро)- β-карболина (3-метил-β-карболина) и 2'-оксо-(5'-бром)индолин-3'-спиро-1-(3-метил-1,2,3,4,5,10-гексагидро)индоло(2,3-с)/азепина. К раствору 0,05 моля спиро-β-карболинов V-VIII и индоло (2,3-с)азепинов IX-XII в 50 мл абс. этанола при перемешивании по каплям прибавляют эфирный раствор хлористого водорода до кислой реакции. Осадок отфильтровывают, несколько раз промывают эфиром и сушат в эксикаторе над пятиокисью фосфора. Получают гидрохлориды с 90-95% выходами.

Данные элементного анализа и ИК спектроскопии синтезированных соединений V-XII приведены в таблице.

2α-ՕՔՍՈ-(5'-ԲՐՈՄ)ԻՆԴՈԼԻՆ-3'-ՍՊԻՐՈ-1-/(1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈ)-β-ԿԱՐԲՈԼԻՆ ԼԻՆԵՐԻ ԵՎ 3'-ՍՊԻՐՈ-1-/(1,2,3,4,5,10-ՀԵՔՍԱԶԻԴՐՈ) ԻՆԴՈԼՈ (2,3-Շ) /ԱԶԵՊԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱՅՆՑՈՒՄՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ն. Պ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ս. Ա. ՊՈԳՈՍՅԱՆ և Ռ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Տրիպտամինի, α-մեթիլ-, հոմո- և α-մեթիլհոմոտրիպտամինների կոնդենսացմամբ իզատինի հետ n-բուտանոլի միջավայրում ստացվել են 2'-օքսո-(5'-բրոմինդոլին)- 3'-սպիրո-1-(1,2,3,4-տետրահիդրո)-β-կարբոլիններ և 2'-օքսո-(5'-բրոմինդոլին)-3'-սպիրո-1-(1,2,3,4,5,10-հեքսահիդրո)ինդոլ(2,3-ս)ազեպիններ: Ցույց է տրված, որ ստացված միացությունների հիդրոքլորիդները ցուցաբերում են հակացնցումային ակտիվություն: Նրանք կարող են ծառայել որպես միջանկյալ նյութեր սպիրո-β-կարբոլինների և ինդոլազեպինների դիհիդրոքլորիդների սինթեզի համար:

SENTHESSES AND ANTI-SPASMODIC ACTIVITY OF HIDROCHLORIDS

2'-OXO-(5'-BROMINDOLIN)-3'-SPIRO-1-(1,2,3,4-TETRAHIDRO)-β- CAR-BOLINS AND INDOLO-ASEPINS

N. P. GRIGORYAN, S. A. POGOSYAN and R. G. PARONIKYAN

By means of condensation of tryptamins, α-methyltryptamins, homotryptamins and α-methylhomotryptamins with izatins in n-butanol are received 2'-oxo-(5'-bromindolin)- 3'-spiro-1-(1,2,3,4-tetrahydro)-β -carbolins, β-carbolins, 3'-methyl-β-carbolins and 2'-oxo-(5'-bromindolin)-3'-spiro-1-(1,2,3,4,5,10-hexahydro)indolo(2,3-c)/azepins. It is established, that hydrochlorids of the received compounds show anti-spasmodic activity. They can serve as a semi-product for syntheses of dihydrochlorids spiro-β-carbolins and indolo (2,3-c) azepins.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hozvath-Dora K., Clauder O., Sander P. // Acta chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, 1973, v. 79, p. 105.
- [2] Corzagco N., Urzua A., Casseis B. // J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 4342.
- [3] Noe E, Seraphin D. // Tetrahedron Lett., 1996, v. 37 (32), p. 5701.
- [4] Young E.H.P. // J. Chem. Soc., 1958, p. 3493
- [5] Nenitzescu C. D., Raileanu D. // Chem. Ber., 1958, v. 91, p. 1141.