

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ЗАМЕЩЕННЫХ СПИРО[ХРОМЕН-4,3'-ИНДОЛИНОВ]
И СПИРО[ИНДОЛИН-3,4'-ХИНОЛИНОВ]**

С. А. ПОГОСЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН, Г. М. СТЕПАНЯН и А. Г. ГРИГОРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014 Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: karik 7507@ rambler.ru

Поступило 2 III 2016

Разработан препаративный способ одностадийного синтеза замещенных спиро[хромен-4,3'-индолинов] и спиро[индолин-3,4'-хинолинов] с выходами 55-90%. Установлено, что изатины различного строения региоселективно реагируют одновременно с двумя субстратами, содержащими активную метиленовую группу, по принципу каскадной циклизации, приводя к новым спироконденсированным оксоиндолинам.

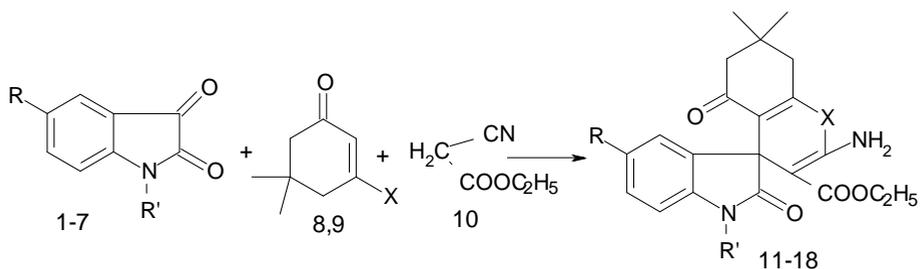
Библ. ссылок 13.

Известно, что производные оксоиндолинов, являющиеся важнейшими интермедиатами в синтезе большого числа индольных соединений и их производных, обладают широким спектром фармакологической активности, а также играют важную роль в жизнедеятельности животных и растений [1-9]. Задачей нашего исследования является целенаправленный синтез новых представителей спирогетероциклических систем, в частности, спиро[хромен-4,3'-индолинов] и спиро[индолин-3,4'-хинолинов].

Известные методы синтеза последних были труднореализуемы как с технической точки зрения, так и в плане достижения максимального экономического эффекта.

В настоящей работе нами разработана усовершенствованная новая домино-реакция синтеза спиросоединений **11-18** кипячением смеси изатинов с С-Н кислотами в присутствии каталитических количеств ос-

нований. Для определения границ применимости нового препаративно-го метода в качестве исходных компонентов были использованы, с одной стороны, различные изатины **1-7**, с другой – содержащие активированные метиленовые группы циануксусный эфир **10** и димедон **8** или тот же циануксусный эфир и 3,3-диметил-5-(фенилимино)циклогексанон **9**. Следует отметить, что трехкомпонентная конденсация изатинов с двумя другими компонентами, содержащими активную метиленовую группу, происходит по принципу каскадной циклизации, региоселективно приводя к образованию спироконденсированных оксоиндолинов **11-18**.



R=H, R'=CH₃ (**1**); R=H, R'=C₂H₅ (**2**); R=R'=H (**3**); R=H, R'=C₃H₇(**4**); R=Br, R'=H (**5**); R=OCH₃, R'=H (**6**); R=H, R'=C₄H₉ (**7**); X=OH(**8**); X=NHC₆H₅ (**9**); R=H, R'=CH₃, X=O (**11**); R=H, R'=C₂H₅, X=NC₆H₅ (**12**); R=R'=H, X=NC₆H₅ (**13**); R=H, R'=C₃H₇, X=NC₆H₅ (**14**); R=Br, R'=H, X=O(**15**); R=OCH₃,R'=H, X=O (**16**); R=H,R'=C₄H₉, X=O (**17**); R=H, R'=C₃H₇, X=O (**18**).

В опытах *in vitro* исследовали влияние соединений **12-18** на активность моноаминоксидазы (MAO). В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ). Соединения изучали в концентрации 1 мкмоль/мл пробы. Активность MAO определяли в 50% гомогенатах мозга [10]. Полученные данные обрабатывали статистически по Стюденту-Фишеру [11].

Исследования антимоноаминоксидазной активности показали, что среди изученных соединений только **12**, **15** и **16** статистически достоверно угнетают активность MAO (69.62 и 44%, соответственно). Остальные соединения не оказывают достоверного ингибирующего влияния на активность MAO.

Антибактериальную активность соединений **11-18** изучали методом "диффузии в агаре" [12] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилакокки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.flexnezi*; 6858, *E. Coli* 0-55). Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. В чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы испытуемых веществ в объеме 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте на-

несения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате. В качестве положительного контроля в тех же условиях использовали лекарственный препарат фуразолидон[13].

Исследования антибактериальной активности показали, что соединение **11** полностью лишено антибактериальной активности. При замене кислорода на фенаминную группу (**13**) или введением бутильной группы (**17**) соединение проявляет активность только в отношении грамположительных микробов, подавляя их рост в зоне диаметром 12.3-15.3 мм. Соединение **16**, в структуру которого введена метоксигруппа, обладает умеренной активностью в отношении всех использованных штаммов ($d = 15.3-16.6$ мм). При других изменениях структуры (введении этильной, пропильной групп и брома) соединения (**15,18,12,14**) проявляют слабую антибактериальную активность ($d = 10.0-13.5$ мм)

Изученные соединения по активности существенно уступают контрольному препарату фуразолидону ($d = 23.3-25.0$ мм).

Следует отметить, что полученные данные и выявленная связь между химической структурой и антибактериальной активностью соединений позволяют продолжать исследования по поиску более активных соединений в данном ряду.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolat Avatar 330 FT-IR" (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ^1H на приборе "Mercury 300", Varian (300.077 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол – этанол, 5:2, проявитель – пары йода. Температуры плавления определены на приборе "Боэциус".

Общая методика синтеза спиро[хромен-4,3'-индолинов] и спиро[индолин-3,4'-хинолинов] (11-18). Смесь 20 ммоль димедона или 20 ммоль 3,3-диметил-5-(фенилимино)циклогексанона, 2 мл ТЭА, 20 ммоль цианкусуного эфира и 20 ммоль соответствующих изатинов **1-7** в 80 мл этанола при перемешивании кипятят 2 ч. Отгоняют 40 мл этанола, смесь охлаждают, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Этиловый эфир 2-амино-1',7,7-триметил-2',5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-спиро[хромен-4,3'-индолин]-карбоновой кислоты (11). Выход 6.5 г (82%). Т.пл. 258-260°C, R_f 0.14. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C аром), 1604 (C=C), 1668 (C=O), 1686 (C=O), 3246, 3368 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.80 (3H, т, $^3J = 7.1$, CH₃); 1.01 и 1.09 (3H и 3H, с, C(CH₃)₂); 2.00 (1H, дд, $^2J = 15.8$, $^4J = 1.0$, CH₂) и 2.14 (1H, дд, $^2J = 15.8$, CH₂); 2.47 (1H, дд, $^2J = 17.4$, $^4J = 1.0$ CH₂); 2.60 (1H д, $^2J = 17.4$, CH₂); 3.15 (3H, с, NCH₃); 3.72 (2H, м, OCH₂); 6.70 (1H, м), 6.79-6.89 (2H, м) и 7.11 (1H, тд, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.6$

C_6H_4); 7.71 (2H, ш, NH_2). Найдено, %: С 66.60; Н 6.15; N 7.03. $C_{22}H_{24}NO_5$. Вычислено, %: С 66.64; Н 6.10; N 7.07.

Этиловый эфир 2'-амино-1-этил-7',7'-диметил-2,5'-диоксо-1'-фенил-5',6',7',8'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-хинолин]-3-карбоновой кислоты (12). Выход 4.80 г (55%). Т.пл. 245-248°C, R_f 0.4. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C аром), 1620 (C=C), 1647(C=O), 1712 (C=O), 32000-3320 (NH, NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.79 (3H, т, $J=7.0$, $\underline{CH_3}CH_2O$); 0.81(3H, с) и 0.92 (3H, с, $C(CH_3)_2$); 1.34 (3H, т, $J=7.1$, NCH_2) и 1.77 (1H, д, $^2J=17.2$ CH_2); 1.86 (1H, д, $^2J=15.8$, CH_2); 2.07 (1H, д, $^2J=15.8$, CH_2); 2.11(1H, д, $^2J=17.2$, CH_2); 3.45-3.91 (4H, м, OCH_2 и NH_2); 6.68 (1H, д, $J=7.7$, C_6H_4); 6.83 (1H, дд, $J=7.7$, 7.3 и 1.3, C_6H_4); 6.86. (2H, ш, NH_2); 7.05-7.11 (2H, м, C_6H_4); 7.45-7.66 (5H, м, C_6H_5) Найдено, %: С 71.70; Н 6.40; N 8.65. $C_{29}H_{31}N_3O_4$. Вычислено, %: С 71.73; Н 6.44; N 8.65.

Этиловый эфир 2'-амино-7',7'-диметил-2,5'-диоксо-1'-фенил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[индолин-3,4'-хинолин]-3-карбоновой кислоты (13). Выход 7.8 г (86%). Т.пл. 316-320°C, R_f 0.5. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C аром), 1620 (C=C), 1647(C=O), 1712 (C=O), 32000-3320 (NH, NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ м.д., $\Gamma\psi$: 0.82 и 0.92 (3H и 3H, с, $C(CH_3)_2$); 0.90 (3H, т, $^3J=7.0$, CH_3); 1.77 (1H, дд, $^2J=17.1$, $^4J=1.3$, CH_2); 1.89 (1H, дд, $^2J=15.7$, $^4J=1.3$, CH_2); 2.08 (1H, д, $^2J=15.7$, CH_2); 2.10 (1H, д, $^2J=17.1$, CH_2); 3.76 (2H, м, OCH_2), 6.66 (1H, м), 6.75 (1H, м) и 6.95-7.01 (2H, м, C_6H_4); 6.80 (2H, ш, NH_2); 7.46 (2H, м) и 7.56-7.65 (3H, м, C_6H_5); 9.80 (1H, с, NH). Найдено, %: С 70.86; Н 5.93; N 9.16. $C_{27}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 70.88; Н 5.95; N 9.18.70; Н 6.40; N 8.65.

Этиловый эфир 2'-амино-1-пропил-7',7'-диметил-2,5'-диоксо-1'-фенил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[индолин-3,4'-хинолин]-3-карбоновой кислоты (14). Выход 7.8 г (78%). Т.пл. 280-282°C, R_f 0.5. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C аром), 1620 (C=C), 1647(C=O), 1712 (C=O), 32000-3320 (NH, NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ м.д., $\Gamma\psi$: 0.78 (3H), т, $J=7.1$, CH_3CH_2); 0.81 (3H, с) и 0.93 (3H, с, $C(CH_3)_2$); 1.08 (3H т, $J=7.4$, CH_3); 1.73-1.85 (3H, м $\underline{CH_2}CH_3$ и C (H), H); 1.87 (1H, д, $J=17.0$, CH_2); 2.06 (1H, д, $J=15.2$, CH_2); 2.11 (1H, д, $J=17.0$, CH_2); 3.33-3.42 (1H м) и 3.61-3.83 (3H, м, NCH_2 и OCH_2); 6.67 (1H, уш. д, $J=7.5$, C_6H_4); 6.82 (1H, тд, $J=7.5$, $J=0.9$, C_6H_4); 6.84 (2H, ш.с, NH_2); 7.03-7.10 (2H, м, C_6H_4); 7.46-7.66(5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 72.15; Н 6.60; N 8.44. $C_{30}H_{33}N_3O_4$ Вычислено, %: С 72.12; Н 6.66; N 8.41.

Этиловый эфир 2-амино-5'-бромо-7,7'-диметил-2',5'-диоксо-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбоновой кислоты (15). Выход 7.78 г (77%). Т.пл. 290-292°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C), 1620 (C=C), 1721(C=O), 3350, 3420 (NH, NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.91 [3H, т, CH_3 CH_2]; 1.05 и 1.10 (по 3H, оба с, Me_2); 2.09 и 2.16 (по 1H, оба д, $J=15.8$, CH_2); 2.52 и 2.57 (по 1H, оба д, $J=17.6$, CH_2); 3.80 (2H, м, OCH_2); 6.63 (1H, д, $J=8.2$, Ar); 6.89 (1H, д, $J=1.7$, Ar); 7.13 (1H, дд, $J=8.2$, $J=1.7$,

Ar); 7.74 (2H, ш, NH₂); 10.18 (1H, с, NH). Найдено, %: С 54.75; Н 4.59; N 6.03; Br 17.30. C₂₁H₂₁BrN₂O₅. Вычислено, % С 54.70; Н 4.59; Br 17.32 ; N 6.07.

Этиловый эфир 2-амино-5'-метокси-7,7-диметил-2',5-оксо-5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбоновой кислоты (16). Выход 7.1 г (86%). Т. пл. 258-260°С, R_f 0.30. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590 (C=C аром), 1620 (C=C), 1647(C=O), 1750 (C=O), 3350 (NH₂), 3410 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.90 [3H т, СН₃СН₂]; 1.04 и 1.10 (по 3H, оба с, Me₂); 2.05 и 2.16 (по 1H, оба д, J=15.8, CH₂); 2.48 и 2.59 (по 1H, оба д, J=17.4 CH₂); 3.66 (3H, м, OCH₃); 6.40 (1H, д, J=2.4, Ar); 6.53 (1H, дд, ¹J=8.2, ²J=2.4, Ar); 6.58 (1H, д, J=8.2, Ar); 7.65 (2H, ш, NH₂); 9.83 (1H, с NH). Найдено, %: С 64.05; Н 5.82; N 6.73. C₂₂H₂₄N₂O₆. Вычислено, % С 64.07; Н 5.87; N 6.79.

Этиловый эфир 2-амино-1'-бутил-7,7-диметил-2',5-диоксо5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбоновой кислоты (17). Выход 6.6 г (75%). Т. пл. 232-233° С, R_f 0.30. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590 (C=C аром), 1620 (C=C), 1647(C=O), 1750 (C=O), 3350 (NH₂), 3410 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.75 [3H т, J=7.1 OCH₂СН₃]; 1.02 (3H, т, J=7.3, CH₃); 1.02 и 1.10 (по 3H, оба с, Me₂); 1.49 (2H, м, CH₂); 1.71 (2H, м, CH₂); 2.01 и 2.15 (по 1H, оба д, J=15.8, CH₂); 2.48 и 2.60 (по 1H, оба д, J=17.5 CH₂); 3.41 (1H, дт, J₁=13.8, ²J=7.4) и 3.61-3.84 (3H, м, OCH₂ и NH₂); 6.69 (1H, уш д, J=7.7, C₆H₄); 6.79 (1H, дд, ¹J=7.3, ²J=1.0, C₆H₄); 6.87 (1H, дд, ¹J=7.3, ²J=1.4, C₆H₄); 7.09 (1H, тд, ¹J=7.5, ²J=1.4, C₆H₄); 7.71 (2H, ш, NH₂). Найдено, %: С 68.45; Н 5.62; N 6.33. C₂₅H₃₀N₂O₅. Вычислено, %: С 68.47; Н 5.52; N 6.39.

Этиловый эфир 2-амино-1'-пропил-7,7-диметил-2',5-диоксо5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолин]-3-карбоновой кислоты (18). Выход 6.8 г (80%). Т. пл. 248-250° С, R_f 0.35. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590 (C=C аром), 1620 (C=C), 1647(C=O), 1750 (C=O), 3350 (NH₂), 3410 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.76 [3H т, J=7.1 OCH₂СН₃]; 1.02 и 1.10 (по 3H, оба с, CH₃); 1.06 (3H, т, J=7.4, CH₃); 1.76 (2H, м, NCH₂СН₂СН₃); 2.01 и 2.15 (по 1H, оба д, J=15.8, CH₂); 2.48 и 2.61 (по 1H, оба д, J=17.5, CH₂); 3.39 (1H, дт, ¹J=13.8, ²J=7.3) и 3.62-3.84 (3H, м, OCH₂ и NH₂), 6.71 (1H, уш.д, J=7.6), 6.80 (1H, уш.д, J=7.3), 6.88 (1H, дд, ¹J=7.1, ²J=1.3), 7.09 (1H, тд, ¹J=7.5, ²J=1.4, Ar, C4', 5', 6', 7'); 7.71 (2H, ш, NH₂); 6.2-3.84 (3H, м, OCH₂ и NH₂); 6.71 (1H, уш д, J=7.6), 6.80 (1H, д NCH₂СН₂СН₃); 2.01 и 2.15 (по 1H, оба д, J=15.8, CH₂); 2.48 и 2.61 (по 1H, оба д, J=17.5 CH₂); 3.39 (1H, дт, ¹J=13.8, ²J=7.4, J=7.3), 6.88 (1H, дд, J₁=7.1, ²J=1.3), 7.09 (1H, тд, ¹J=7.5, ²J=1.4). Найдено, %: С 67.95; Н 6.62; N 6.53. C₂₄H₂₈N₂O₅. Вычислено, % С 67.90; Н 6.65; N 6.59.

ՍՊԻՐՈ[ԽՐՈՄԵՆ-4,3'-ԻՆԴՈՒԼԻՆՆԵՐԻ] ԵՎ ՍՊԻՐՈ[ԻՆԴՈՒԼԻՆ-3,4'-ԽՈՒՆՈՒԼԻՆՆԵՐԻ] ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ս. Ն. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ,
Գ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ա. Գ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ**

Մշակվել են նոր հետերոցիկլիկ համակարգերի սպիրո[խրոմեն-4,3'-ինդոլիններ] և սպիրո[ինդոլին-3,4'-խինոլիններ] սինթեզի մեթոդներ: 3-Օքսոինդոլինդենցիանքացախաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցությամբ դիմեդոնի հետ էթանոլում տրիէթիլամինի ներկայությամբ ստացվում է համապատասխան սպիրո[խրոմեն-4,3'ինդոլ]: Ցույց է տրված, որ սպիրո[խրոմեն-4,3'-ինդոլիններ] և սպիրո[ինդոլին-3,4'-խինոլիններ] ռեգիոսեկելտիվ ստացման առավել դյուրին եղանակ է հանդիսանում իզատինների և 2 ակտիվ մեթիլենային խումբ պարունակող սուբստրատների միաժամանակյա կոնդենսացումը: Ուսումնասիրված է միացությունների հակամանրէային և հակամոնոքսիդազային ակտիվությունը:

**SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY
OF DERIVATIVES OF SPIRO[CHROMENE-4,3'-INDOLINES]
AND SPIRO[INDOLINE-3,4'-QUINOLINES]**

S. A. POGHOSYAN, R. V. PARONIKYAN, G. M. STEPANYAN and A. G. GRIGORYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: karik7505@rambler.ru

A method for the synthesis of derivatives of new heterosystems-spiro[chromene-4,3'-indolines] and spiro[indoline-3,4'-quinolines] has been developed. Interaction of ethyl 3-oxoindolidenecyanacetic ester with dimedone in the presence of triethylamine in the boiling ethanol affords spiro[chromene-4,3'-indoline]. It is shown that the simplest method to form spiro[chromene-4,3'-indoline] and spiro[indoline-3,4'-quinoline] is simultaneous regioselective condensation of the corresponding isatines and 2 active methylene groups contains substrates. Antibacterial and antimonoxydaze properties of the synthesized compounds were studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Тутце Л., Браше Г., Герике К. Домино-реакции в органическом синтезе. М., 2010.
- [2] Раул О.М., Бухарюк С.М., Рехтер М.А. // ХГС, 1985, с. 1131.
- [3] Жунгвету Г.Н. Изатин и его производные. Кишинев, Штиница, 1972, с.228.
- [4] Чупахина Т.А. Курьянов В.О., Чирва В. // Биоорганическая химия, 2004, т.30 (3), с.334.
- [5] Kuryanov V.O., Chupakhina T.A., Zemlyakov A.E. // Russ. J. Biorg. Chem., 2005. v. 31(5), p. 511.
- [6] Ashimori A., Bachand B., Overman D., Poon D.J. // J. Am. Chem. Soc., 1998, v.(36), p. 6477.

- [7] *Ashimori A., Bachand B., Calter M.A.* // J. Am. Chem. Soc., 1988, v. 120(26), p. 64.
- [8] *Subramaniyan G., Raghathan R., Nethayi* // Tetrahedron, 2002, v.58, p. 9075.
- [9] *Погосян С.А. Григорян Н.П., Пароникян Р.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2011, т. 4-5, №8, с. 2022.
- [10] *Маркосян А.И., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Сукасян Р.С., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм.ж. 2010, т. 44, №3, с. 3.
- [11] *Беленький М.Л.*, Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, Л., 1963.
- [12] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н.Миронова и др. М., Медицина, 2012, с. 509.
- [13] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 851.