

Памяти М.М. Зобачевой и В.М. Берестовицкой

УДК 547.751

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ТРИПТАМИНА С ДИХЛОРЭТОКСИФОСФОРИЛЬНОЙ И ЭТОКСИКАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППАМИ

© 2020 г. З. М. Саркисян*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
ул. Литовская 2, Санкт-Петербург, 194100 Россия

*e-mail: zara-sark@inbox.ru

Поступило в Редакцию 9 апреля 2020 г.

После доработки 12 апреля 2020 г.

Принято к печати 16 апреля 2020 г.

Предложен рациональный метод синтеза функционализированных предшественников триптомамина восстановлением 1- и 2-замещенных 3-нитроэтилиндололов на никелевом катализаторе.

Ключевые слова: индолиламиноэтилфосфонаты, индолиламинопропаноаты, предшественники триптомамина

DOI: 10.31857/S0044460X2009019X

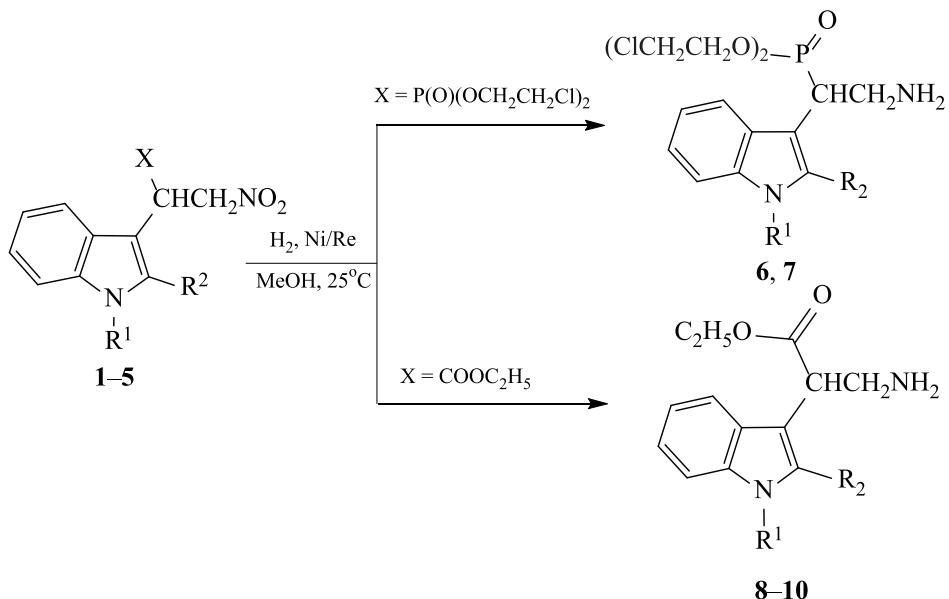
Триптамин и его аналоги, будучи биологически активными веществами, представляют интерес в плане возможности синтеза их предшественников с целью изучения свойств, в том числе как лекарственных препаратов [1]. Так, авторами [2] показано успешное снижение неспецифической цитотоксичности и сохранение ингибиции ферментативной активности 2-[1-(3,4-дихлорбензил)-2-метил-5-(метилтио)-1H-индол-3-ил]-этанамина, а также способность этих соединений связываться с липидом II и оказывать антибактериальное действие при низкой концентрации. С другой стороны, в работе [3] описана антимутагенная активность производных мелатонина, рассматриваемых, в том числе, как замещенные аналоги триптомамина. В доклинических испытаниях была выявлена также нейропротекторная активность новых производных мелатонина для лечения центральной невропатии у крыс, вызванной акриламидом [4]. Кроме того, известны алкалоиды, содержащие фрагмент триптомамина: лизергиновая кислота, стрихнин, клавин и т. д. [5]. Широкое

применение нашли синтетические лекарственные препараты на основе триптомамина. Среди них антидепрессант индолапан, радиопротектор мексамин, иммуностимулятор тимоген [1].

В связи с этим, синтез аналогов триптомамина, обладающих широким спектром биологической активности, представляет несомненный интерес. Важным фактором при получении таких соединений является не только простота аппаратурного оформления процесса, но и достижение минимально затратных с экономической точки зрения и рациональных путей синтеза. Удобным методом в этом плане является гидрирование индолилнитроэтилфосфонатов и -пропаноатов на скелетном щелочном никелевом катализаторе при атмосферном давлении и комнатной температуре в метиловом спирте (схема 1). Исходные индолилнитроэтилфосфонаты 1, 2 и индолилнитропропаноаты 3–5 были получены по методикам, описанным ранее [6–8].

Целевые соединения 6–10 были выделены с помощью колоночной хроматографии с выходом 49–

Схема 1.



1–5

81%. Строение и состав полученных соединений подтверждены методами ИК, ЯМР спектроскопии и данными элементного анализа.

Таким образом, предложен и простой и удобный метод получения аналогов триптомина с фосфонатной и карбоксилатной функциями, которые могут представлять интерес как вещества с потенциальной биологической активностью.

Бис(2-хлорэтил)-2-амино-1-(индол-3-ил)- этилфосфонат (6). Через раствор 0.79 г (0.002 моль) бис(2-хлорэтил)-1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфоната в 17 мл метанола пропускали водород в присутствии никелевого катализатора (1 г никеля в 15 мл абсолютного метанола) при комнатной температуре. Восстановление продолжали до полного поглощения водорода (150 мл). Катализатор отфильтровывали и промывали 3–4 раза горячим метанолом. Фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент – ацетон–метанол (1:1). Выход 0.36 г (49%), коричневое масло, R_f 0.10. ИК спектр, ν , см⁻¹ (CHCl_3): 1230 (P=O); 1030, 1080 (P–O–C); 3000–3400, 3480 (NH₂, NH). Спектр ЯМР ¹H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.25 к (4H, CH_2Cl , $J = 6.0$ Гц), 3.60 к (4H, CH_2OP , $J = 7.0$ Гц), 3.95 с (1H, CH), 4.02 д (2H, CH_2N , $J = 7.5$ Гц), 6.95 с (2H, NH₂), 7.00–7.65 м (4H, Ind), 8.50 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P ($\text{DMSO}-d_6$): δ_p 28.10 м. д. Найдено, %: C 45.93, 45.95; H 5.25,

5.27; N 7.36, 7.38; P 8.20, 8.21. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C 46.03; H 5.21; N 7.39; P 8.18.

Соединения **7–10** получали аналогично.

Бис(2-хлорэтил)-2-амино-1-(1-метилиндол-3-ил)этилфосфонат (7). Выход 0.52 г (68%), светло-зеленые кристаллы, т. пл. 94–95°C (CHCl_3). ИК спектр (CHCl_3), ν , см⁻¹: 1240 с (P=O); 1040, 1078 (P–O–C); 3000–3450 ш (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.75 (3H, NCH_3), 3.65 к (4H, CH_2Cl , $J = 6.0$ Гц), 4.12 к (4H, CH_2OP , $J = 7.0$ Гц), 4.50 с (1H, CH), 4.00–4.85 м (2H, CH_2N), 7.00–7.70 м (4H, Ind), 7.20 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ³¹P ($\text{DMSO}-d_6$): δ_p 26.40 м. д. Найдено, %: C 47.01, 47.07; H 5.96, 5.91; N 7.27, 7.28; P 8.09, 8.08. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C 47.49; H 5.54; N 7.39; P 8.18.

Этил-3-амино-2-(индол-3-ил)пропаноат (8). Выход 1.02 г (63%), коричневое масло, R_f 0.76. ИК спектр (CHCl_3), ν , см⁻¹: 1725 с (C=O), 1015–1190 (C–O–C), 3430–3480 ш (NH₂, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.20 м (3H, CH_3), 3.65–3.85 м (2H, CH_2N), 4.18–4.25 м (2H, CH_2O), 4.55 с (1H, CH), 7.00–7.65 м (4H, Ind), 7.20 с (2H, NH₂), 9.00 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 66.96, 66.93; H 6.28, 6.29; N 11.82, 11.80. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.24; H 6.89; N 12.07.

Этил-3-амино-2-(1-метилиндол-3-ил)пропаноат (9). Выход 1.99 г (81%), коричневое масло,

R_f 0.70. ИК спектр, ν , см⁻¹ (CHCl_3): 1725 с (C=O), 1020–1180 с (C—O—C), 3400 ш (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (CDCl_3): 1.20 м (3H, CH₃), 3.75 м (3H, NCH₃), 3.80 д (2H, CH₂N, J = 4.0 Гц), 4.40 с (1H, CH), 4.18–4.25 м (2H, CH₂O), 7.10–7.70 м (4H, Ind), 7.17 с (2H, NH₂). Найдено, %: C 68.71, 68.72; H 7.11, 7.14; N 10.98, 10.99. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.29; H 7.32; N 11.38.

Этил-3-амино-2-(2-метилиндол-3-ил)пропаноат (10). Выход 0.75 г (76%), желто-коричневое масло, R_f 0.65. ИК спектр, ν , см⁻¹ (CHCl_3): 1720 с (C=O), 1019–1190 с (C—O—C); 3400, 3480 ш (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (CDCl_3): 1.15 м (3H, CH₃), 2.35 с (3H, C_{Ind}CH₃), 3.65 д (2H, CH₂N, J = 4.0 Гц), 4.10–4.22 м (2H, CH₂O), 4.20 с (1H, CH), 7.00–7.60 м (4H, Ind), 7.15 м (2H, NH₂), 8.35 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 67.79, 67.68; H 7.50, 7.62; N 10.83, 10.88. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.29; H 7.32; N 11.38.

Спектры ЯМР ¹H и ³¹P получены на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц). ИК спектры сняты на Фурье-спектрометрах Specord 75-IR или UR-20 в растворе хлороформа (при концентрации 40 мг/мл).

Очистку и абсолютирование используемых в работе растворителей осуществляли по стандартной методике [9]. Для очистки и разделения продуктов реакции наряду с перекристаллизацией применяли метод колоночной хроматографии. В качестве адсорбента использовали силикагель марки Chemapol L 100/200 μ, двуокись кремния (чда) при соотношении вещества-носитель в среднем 1:10 (по весу), элютропный ряд растворителей по Траппе [10]. Индивидуальность полученных продуктов и ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии; значения R_f для аминоэфиров определяли с использованием метода бумажной хроматографии и смеси растворителей ледяная уксусная кислота–дистилированная вода–n-бутанол (5:3:10).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005. Т. 2. 1200 с.
2. *Sosić I., Anderluh M., Sova M., Gobec M., Mlinarič Raščan I., Derouaux A., Amorso A., Terrak M., Breukink E., Gobec S.* // J. Med. Chem. 2015. Vol. 58. N 24. P. 9712. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01482
3. *Elmegeed G.A., Khalil W.K.B., Raouf A.A., Abdellahim M.A.* // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. P. 763. doi 10.1016/j.ejmech.2007.06.003
4. *Ahmed H.H., Elmegeed G.A., El-Sayed E.-S.M., AbdElhalim M.M., Shousha W.G., Shafic R.W.* // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. P. 5452. doi 10.1016/j.ejmech.2010.09.017
5. Общая органическая химия / Под ред. Н.К. Кочеткова. М.: Химия, 1985. Т. 8. С. 556.
6. *Berestovitskaya V.M., Deiko L.I., Sarkissyan Z.M., Vereschagina Y.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2002. Vol. 177. P. 2211. doi 10.1080/10426500290095449
7. *Саркисян З.М., Макаренко С.В., Берестовицкая В.М., Дейко Л.И., Беркова Г.А.* // ЖХОХ. 2003. Т. 73. № 8. С. 1404; *Sarkisyan Z.M., Makarenko S.V., Berestovitskaya V.M., Deiko L.I., Berkova G.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2003. Vol. 73. P. 1328. doi 10.1023/B:RUGC.0000007671.40282.1a
8. *Ишимаева Э.А., Верещагина Я.А., Литвинов И.А., Фаттахова Г.Р., Губайдуллин А.Т., Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С., Саркисян З.М., Александрова С.М.* // XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов. 2003. С. 343.
9. *Гордон А.* Спутник химика. М.: Мир, 1976. С. 96.
10. Органикум. Практикум по органической химии / Под ред. А.Н. Коста. М.: Мир, 1979. Т. 2. 392 с.

Synthesis of Functionalized Tryptamine Analogues with Dichloroethoxyphosphoryl and Ethoxycarbonyl Groups

Z. M. Sarkisyan*

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194100 Russia

* e-mail: zara-sark@inbox.ru

Received April 9, 2020; revised April 12, 2020; accepted April 16, 2020

A rational method for the synthesis of functionalized tryptamine precursors by reduction of 1- and 2-substituted 3-nitroethylindoles on a nickel catalyst was proposed.

Keywords: indolylaminoethylphosphonates, indolylaminopropanoates, tryptamine precursors