

ХИМИЯ

Известия ТСХА, выпуск 2, 2002 год

УДК 547.754.07

ПРОИЗВОДНЫЕ ПО АМИНОГРУППЕ 1-БЕНЗИЛ-2-МЕТИЛТРИПТАМИНА

Н. Л. НАМ, И. И. ГРАНДБЕРГ, В. И. СОРОКИН

(Кафедра органической химии)

С целью поиска новых физиологически активных соединений синтезирован ряд ацильных производных по аминокетонной группе 1-бензил-2-метилтриптамина.

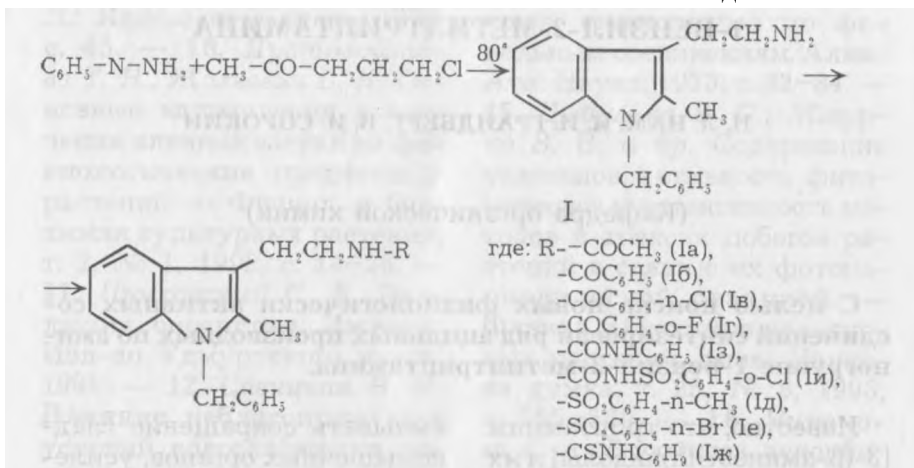
Известно, что триптамины [3-(β -аминоэтил)индолы] и их производные обладают крайне разнообразным действием на биологические объекты [3-7, 9, 10]. Большой интерес представляют данные о действии триптамина на центральную нервную систему [8]. Ряд авторов выдвинули гипотезу о существовании триптаминовых рецепторов в центральной нервной системе [11], а позднее [12] было доказано наличие триптаминовых рецепторов в различных отделах спинного и головного мозга. Особенности действия триптаминов на центральную нервную систему являются их способность

вызывать сокращение гладкомышечных органов, усиление действия снотворных препаратов, повышение артериального давления, понижение сопротивляемости организма к действию ионизирующей радиации и т. д. Наиболее изученным в настоящее время является серотонин (5-окситриптами́н). Он обладает исключительно сильным и многосторонним действием на организм. Хорошо известен и даже выпускается фармакологической промышленностью N-ацетил-5-метокситриптами́н (мелатонин), являющийся регулятором сна у человека. В настоящее время синтези-

ровано большое количество физиологически активных производных триптамина, замещенных как в бензольной части индольного ядра, так и имеющих заместители у атомов аминогруппы и при α- и Р-углеродных атомах боковой цепи. Тем не менее исследо-

вания и поиск новых препаратов продолжают.

На базе разработанной нами ранее реакции [1] мы получили 1-бензил-2-метилтриптамин (I) и далее синтезировали ряд его ацильных производных по аминогруппе обычными методами.



Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе Perkin-Elmer-577 в КВг, УФ-спектры зарегистрированы на спектрофотометре Specord-M в СН₃ОН. ПМР-спектры сняты в ДМСО-d₆ на приборе Bruker-WM-250. Хроматографию проводили на пластинках силифол, проявление — йодом.

1-Бензил-2-метилтриптамин

В 2-литровую колбу, снабженную мощным обратным холодильником, помещают

800 мл метанола, 100 мл воды, 235 г (1 моль) хлоргидрата α-бензилфенилгидразина, 136 г (1 моль) трехводного ацетата натрия и нагревают до кипения. К смеси прибавляют раствор 121 г (1 моль) у-хлорпропилметилкетона в 100 мл метанола [1] со скоростью, чтобы смесь энергично кипела. Реакционную смесь нагревают до кипения еще 6 ч и затем отгоняют растворитель на ротационном испарителе. Остаток растворяют в смеси 1200 мл воды и 30 мл концентрированной HCl и экстрагируют

от нейтральных примесей дважды 300 мл эфира. Водный раствор фильтруют, подщелачивают раствором 80 г плавленого едкого натра в 300 мл воды. Выделившийся триптамин экстрагируют дважды горячим бензолом по 350 мл, и бензольные вытяжки разгоняют в вакууме. Получено 214 г (81%) триптамина с $T_{\text{кип.}}$ 176—179°/1 мм, закристаллизовывается при стоянии, $T_{\text{пл.}}$ 54°C (из смеси бензол-гексан) [2].

1-Бензил-2-метил-N-ацетилтриптамин (1а)

Смесь 0,015 моля (3,96 г) 1-бензил-2-метилтриптамина и 0,025 моля (2,55 г) уксусного ангидрида нагревали на водяной бане в колбе с обратным холодильником в течение 0,5 ч, затем добавили 30 мл воды и нагрели до кипения. После охлаждения слили воду с густого масла, залили заново водой и оставили на ночь в холодильнике. Закристаллизовавшееся масло перекристаллизовывали из смеси бензол-гексан. Получено 3,52 г (77%) продукта, $T_{\text{пл}}$ 120-122°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3350, 1640, 1550.

УФ-спектр $\lambda_{\text{нм}}$ ($\lg \epsilon$): 226 (4,62), 278 (3,88), 286 (3,94), 294 (3,90).

ПМР-спектр: 1,6 м.д., с. (CH_3CO); 2,3 м.д., с. (2- CH_2); 2,85 м.д., т. (α - CH_2); 3,25 м.д., д.т. (β - CH_2); 5,35 м.д., с. (N-

CH_2); 7,65 м.д., с. (NH); 7,0—7,5 м.д., м. (аром.).

R_f 0,38, бензол:ацетон (3:1).

Найдено, %: С 78,13; Н 7,49; N 9,17; $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$.

Вычислено, %: С 78,43; Н 7,19; N 9,15.

1-Бензил-2-метил-N-бензоилтриптамин (1б)

К 0,01 моля (2,64 г) 1-бензил-2-метилтриптамина в 10 мл абс. пиридина медленно прикапывали при хорошем размешивании 0,01 моля (1,41 г) хлористого бензоила. Смесь оставляли на сутки. Добавляли 30 мл воды и подкисляли разбавленной HCl до слабкокислой среды. С выпавшего густого масла сливали воду, масло смешивали с 20 мл воды и нагревали до 80°C в течение 5—10 мин при тщательном размешивании. Затем смесь охлаждали и воду декантировали. Масло растворяли в минимальном количестве бензола (примерно 6 мл) и добавляли 5 мл гексана. Оставляли на сутки в холодильнике. В расслоившуюся, но не закристаллизовавшуюся смесь добавляли 15 мл эфира. Через 1 ч все закристаллизовывалось. Получено 2,9 г (79%) продукта, $T_{\text{пл}}$ 124-125°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3220, 1625, 1530.

УФ-спектр, λ , нм ($\lg \epsilon$): 227 (4,68), 278 (3,89), 286 (3,91), 294 (3,87).

ПМР-спектр: 2,3 м.д., с. (CH₃); 2,9 м.д., т. (α-CH₂); 3,5 м.д., т. (β-CH₂); 5,4 м.д., с. (N-CH₁); 8,4 м.д., с. (NH); 7,0-7.7 м.д., м. (ароматика).

R_f 0,73, бензол : ацетон (3:1).

Найдено, %: С 81,50; Н 6,74; N 7,60; QsH[^]O.

Вычислено, %: С 81,52; Н 6,52; N 7,61.

1-Бензил-2-метил-[^](п-хлорбензоил)триптамин (1в)

К раствору 0,01 моля (2,64 г) триптамина в 10 мл абс. пиридина прикапывали медленно при хорошем размешивании 0,01 моля (1,75 г) п-хлорбензоилхлорида.

Смесь оставляли на сутки. Далее нагревали на кипящей водяной бане в течение 0,5 ч, охлаждали, добавляли 10% HCl до исчезновения запаха пиридина. Осадок отфильтровывали, промывали водой, гидрокарбонатом натрия, снова водой. Перекристаллизовывали из смеси бензол-петролейный эфир. Получено 3,06 г (76%) продукта, T_{пл} 139-141°C.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3200, 1600, 1450.

УФ-спектр, λ, нм (lg s): 229 (4,74), 278 (3,96), 286 (3,99).

ПМР-спектр: 2,3 м.д., с. (CH₃); 2,9 м.д., т. (α-CH₂); 3,5 м.д., т. (β-CH₂); 5,4 м.д., с. (N-CH₂); 8,45 м.д., с. (NH); 7,0-7.7 м.д., м. (аром.).

R_f 0,73, бензол : ацетон (5:1).
Найдено, %: С 74,38; Н 5,86; N 6,89; C₂₅H₂₃N₂OCl.

Вычислено, %: С 74,44; Н 5,71; N 6,95.

1-Бензил-2-мстил-М-(о-фторбензоил)триптамин (1г)

Синтезирован аналогично (1в) из 0,01 моля (2,64 г) 1-бензил-2-метил-триптамина и 0,01 моля (1,59 г) о-фторбензоилхлорида, получено 3,54 г (92%) продукта с T_ш, 98-99°C.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3250, 1650, 1520.

УФ-спектр, λ, нм (lg s): 226 (4,72), 276 (3,98), 284 (3,98), 294 (3,98).

ПМР-спектр: 2,3 м.д., с. (CH₃); 2,9 м.д., т. (α-CH₂); 3,5 м.д., т. (β-CH₁); 5,35 м.д., с. (N-CH₂); 7,9 м.д., с. (NH); 7,0-7,75 м.д., м. (аром.).

R_f 0.70, бензол : ацетон (5:1).

Найдено, %: С 77,65; Н 6,16; N 7,22; C₂₅H₂₃N₂FO.

Вычислено, %: С 77,72; Н 5,96; N 7,25.

1-Бензил-2-метил-N-(п-толилсульфонил)триптамин (1д)

Синтезирован аналогично (1в) из 0,01 моля (2,64 г) 1-бензил-2-метил-триптамина и 0,01 моля (1,91 г) п-толилсульфохлорида. Получено 2,4 г (54%) продукта, T_{пл} 135—136°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3200, 1590, 1310, 1140.

УФ-спектр, λ , нм ($\lg \epsilon$): 226 (4,81), 276 (3,98), 286 (4,03), 294 (3,99).

ПМР-спектр: 2,25 м.д., с. (CH_3); 2,4 м.д., с. (2-CH_3); 2,9 м.д., т. ($\alpha\text{-CH}_2$); 2,8 м.д., т. ($\beta\text{-CH}_2$); 5,3 м.д., с. (N-CH_2); 6,9-7,65 м.д., м. (аром.); 10,1 м.д., с. (HNSO_2).

R_f 0,67, бензол : ацетон (7:1).

Найдено, %: С 72,69; Н 6,55; N 6,73; $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

Вычислено, %: С 71,77; Н 6,22; N 6,70.

1-Бензил-2-метил-(1 β -п-бромфенилсульфонил)-триптамин (1e)

Синтезирован аналогично (1в) из 0,01 моля (2,64 г) 1-бензил-2-метилтриптамина и 0,01 моля (2,56 г) п-бромсульфонилхлорида. Получено 2,27 г (47%) продукта, $T_{\text{пл}}$ 94-95°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3240, 1580, 1325, 1150.

УФ-спектр, λ , нм ($\lg \epsilon$): 228 (4,71), 278 (3,94), 286 (3,97), 294 (3,92).

ПМР-спектр: 2,25 м.д., с. (CH_3); 2,85 м.д., т. ($\alpha\text{-CH}_2$); 3,0 м.д., т. ($\beta\text{-CH}_2$); 5,3 м.д., с. (N-CH_2); 6,85-7,3 м.д., м. (аром.); 10,1 м.д., с. (NHSO_2).

R_f 0,70, бензол : ацетон (7:1).

Найдено, %: С 59,62; Н 4,95; N 5,73; $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Br}$.

Вычислено, %: С 59,63; Н 4,76; N 5,80.

1-Бензил-2-метил-N-(фенилкарбамино)-триптамин (1ж)

Смесь 0,01 моля (2,64 г) триптамина и 0,01 моля (1,35 г) фенилизотиоцианата в 15 мл абс. толуола нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Выпавший осадок фильтровали, сушили, перекристаллизовывали из смеси бензол-петролейный эфир. Получено 3,24 г (81%) продукта, $T_{\text{пл}}$ 138-139°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3120, 1580, 1240.

УФ-спектр, λ , нм ($\lg \epsilon$): 226 (4,57), 268 (4,22), 293 (3,94).

ПМР-спектр: 2,35 м.д., с. (CH_3); 2,9 м.д., т. ($\alpha\text{-CH}_2$); 3,7 м.д., т. ($\beta\text{-CH}_2$); 5,35 м.д., с. (N-CH_2); 9,3 м.д., с. (NH); 7,0-7,7 м.д., м. (аром.).

R_f 0,6, бензол : ацетон (5:1).

Найдено, %: С 75,2; Н 6,27; N 10,53; $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$.

Вычислено, %: С 74,8; Н 6,26; N 10,36.

1-Бензил-2-метил-N-(фенилкарбамино)-триптамин (1з)

Синтезирован аналогично (1ж) из 0,01 моля (2,64 г) триптамина и 0,01 моля (1,19 г) фенилизоцианата. Получено 2,81 г (73%) продукта, $T_{\text{пл}}$ 172-173°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3280, 1650, 1340, 1150.

УФ-спектр, λ , нм ($\lg \epsilon$): 230 (4,67); 268 (3,82); 277 (3,92); 284 (3,95); 293 (3,86).

ПМР-спектр: 2,3 м.д., с. (CH₃); 2,9 м.д., т. (α-CH₂); 3,45 м.д., т. (β-CH₂); 5,4 м.д., с. (N-CH₂); 6,0 м.д., с. (NH-Ph); 8,25 м.д., с. (NH-CO); 6,9—7,6 м.д., м. (аром.).

R_f 0,57, бензол : ацетон (5 : 1).

Найдено, %: С 78,3; Н 6,53; N 10,97; C₂₆H₂₅N₃O.

Вычислено, %: С 78,00; Н 6,61; N 10,80.

1-Бензил-2-метил-^α(о-хлорфенилсульфонил-карбамидо)триптамин (1и)

Синтезирован аналогично (1ж) из 0,01 моля (2,64 г) триптамина и 0,01 моля (1,86 г) о-хлорфенилсульфонилоцианата. Получено 3,4 г (70,5%) продукта, T_{пл.} 186 — 187°C.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3280, 1650, 1340, 1150.

УФ-спектр, λ, нм (lg ε): 225 (4,64); 269* (3,77); 275 (3,87); 282 (3,92); 294 (3,85).

ПМР-спектр: 2,3 м.д., с. (CH₃); 2,82 м.д., т. (α-CH₂); 3,2 м.д., т. (β-CH₂); 5,35 м.д., с. (N-CH₂); 6,35 м.д., с. (NH-CO); 10,6 м.д., с. (NH-SO₂); 6,9-8,1 м.д., м. (аром.);

R_f 0,6, бензол : ацетон (5 : 1).

Найдено, %: С 62,21; Н 5,15; N 8,63; C₂₅H₂₄N₃O₃SO₂.

Вычислено, %: С 62,2; Н 4,98; N 8,71.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грандберг И. И., Зуянова Т. И. — ХГС, 1968, с. 875. —
2. Грандберг И. И., Афонина Н. И., Зуянова Т. И. — ХТС. 1968, с. 1038. —
3. Barlow R. B., Khan J. — Brit. J. Pharmacol, 1959, vol. 14, p. 99. —
4. Domer F. R., Longo V. G. — Arch. Int. Pharmac, 1962, vol. 136, p. 204. —
5. Erspamer V. — Science, 1955, vol. 121, p. 281. —
6. Erspamer V. — Nature, 1952, vol. 170, p. 281. —
7. Feldberg W., Smith A. N. — Brit. J. Pharmacol, 1957, vol. 12, p. 251. —
8. Gaddum J. H. — Physiol, 1953. vol. 119, p. 363. —
9. Maxwell D. R., Gray W. R., Taylor E. M. — Brit. J. Pharmacol, 1961, vol. 17, p. 310. —
10. Rand M., Reid G. — Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci, 1952, vol. 30, p. 153. —
11. Tedeshi D. H., Tedeshi R. E., Fellows E. J. — J. Pharmacol Exp. Pherap, 1959, vol. 126, p. 223. —
12. Vane J. R., Collier H. O., Come S. I. — 1961. Nature, 1961, t. 121, s. 1068.

SUMMARY

In order to find new physiologically active compounds a number of acil derivatives by aminogroup 1-benzil-2-methyl-triptamin were synthesized.