

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Известия ТСХА, выпуск 5, 2012 год

УДК 547.751.04

СИНТЕЗ ТРИПТАМИНОВ ПО ГРАНДБЕРГУ ДЛЯ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ

Р.К. ЛАИПАНОВ, Г.П. ТОКМАКОВ, П.Д. ДЕНИСОВ, Н.М. ПРЖЕВАЛЬСКИЙ

(РГАУ-МСХА имени К. А. Тимирязева)

С помощью реакции Грандберга синтезированы новые 2-метилтриптамины, содержащие различные заместители в арильном ядре, с целью дальнейшего их использования в мультикомпонентных реакциях для получения потенциально биологически активных пиридонов 6 и пиранопиридонов 7 с триптаминовым фрагментом.

Ключевые слова: мультикомпонентные реакции, пиранопиридоны, триптамины, пиридины, арилгидразины, реакция Грандберга, цитотоксичность.

Авторы недавно разработали трехкомпонентный метод синтеза пиранопиридонов 3 из пиридинов 1, малодинитрила и ароматических альдегидов 2 нагреванием смеси в этаноле в присутствии триэтиламина [6, 7]. В результате реакции образовывались пирано[3,2-с]пиридоны 3 с хорошим выходом (рис. 1). Ряд производных 3 показал заметную цитотоксическую активность [7].

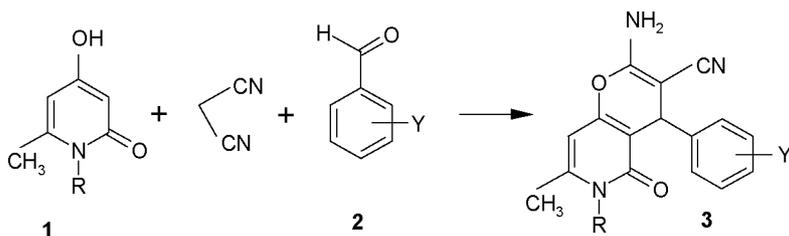


Рис. 1. Схема мультикомпонентного синтеза пиранопиридонов 3

В качестве исходного соединения для получения пиридинов 1 был выбран 4-гидрокси-6-метил-2-пиран-2-он 4, который при взаимодействии с аминами 5 легко приводил к 4-гидрокси-6-метилпиридином-2 1 (рис. 2).

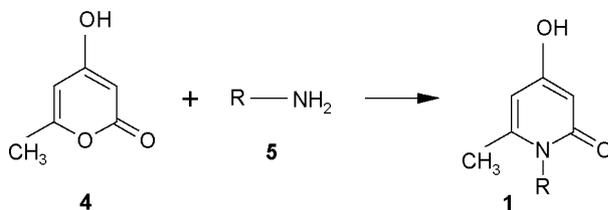


Рис. 2. Схема синтеза пиридинов 1

Продолжая исследования с целью расширения области при-

менения разработанного метода, авторы решили использовать в качестве амина 5 триптамина **10**, чтобы далее получить пиридины **6** и пиранопиридины **7**.

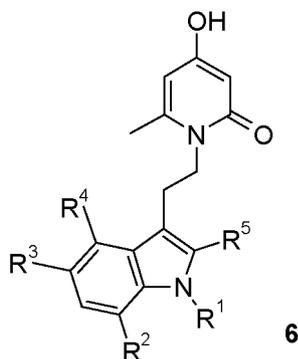


Рис. 3. Пиридины **6**

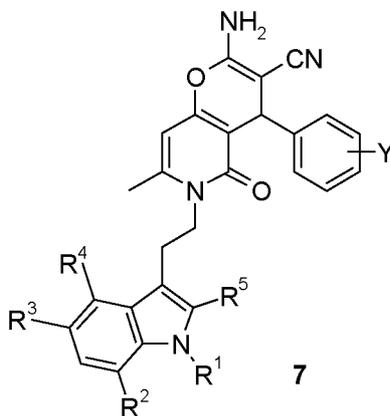


Рис. 4. Пиранопиридины **7**

Известно, что многие триптамина обладают широким спектром биологической активности [8], поэтому предполагается, что соединения **6** и **7**, имеющие в молекуле две фармакофорные группы, проявят разнообразные биологические свойства. Предварительно с помощью компьютерной программы PASS [12] мы протестировали ряд соединений **6**, **7** и **10**. Программа предсказывает для большинства веществ **7** цитотоксическую активность. Например, пиранопиридонотриптамин **7** ($R^1=R^2=R^3=R^4=Y=H$; $R^2=CH_3$) с вероятностью 0,904 является агонистом апоптоза, с вероятностью 0,754 — ингибитором цистиниламинопептидазы. Триптамина **10** а-з с вероятностью 0,756-0,883 могут проявлять конвульсантную, с вероятностью 0,717-0,789 — нейротоксическую активности.

В данной статье описан синтез новых триптаминов **10** по Грандбергу [1]. Реакция Грандберга заключается во взаимодействии арилгидразинов **8** и γ -галогенокарбонильных соединений **9** (рис. 5). Согласно механизму реакции вначале происходит образование гидразона и находящегося с ним в равновесии циклического энгидразина, перегруппировывающегося по схеме [3,3]-сигматропного сдвига в диенонимин, который далее превращается через трициклическую систему эзерина в триптамин **10** [1, 4].

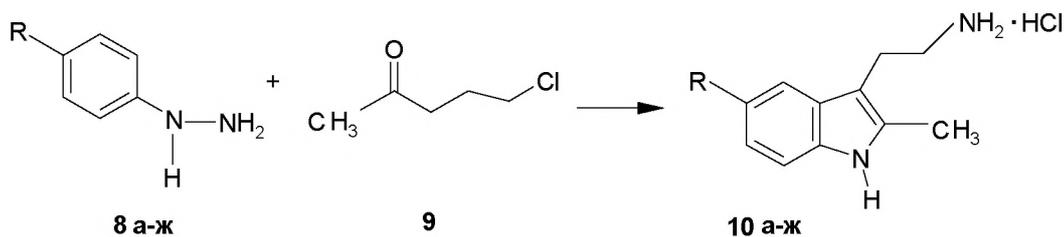


Рис. 5. Схема синтеза триптаминов по Грандбергу:
8 а-ж, **10 а-ж**: **а**) C_2H_5 , **б**) $COOH$, **в**) $COOCH_3$, **г**) C_6H_{11} , **д**) C_6H_5 , **е**) $O-C_6H_5$, **ж**) SO_2NH_2

Выбор заместителей R обусловлен намерением проследить влияние электронодонорных и электроноакцепторных групп в арильном ядре на потенциальную биоактивность соединений 6, 7 и 10. С этой же целью синтезирован триазолотриптамин 10 з.

Арилгидразины 8 получали диазотированием анилинов с последующим восстановлением солей диазония SnCl_2 . В качестве карбонильной компоненты в реакции Грандберга использовали 5-хлорпентанон-2, 4-циклогексиланилин синтезировали по методике [12], п-фениланилин — по методу [13].

Триптамины 10 а-з получали по общей методике, приведенной в работе [1] и частично модифицированной нами. Характеристики триптаминов 10 даны в таблице 1, спектры ЯМР Н — в таблице 2.

Мы не встретили серьезных затруднений при получении, выделении и очистке триптаминов 10 (из табл. 1 видно, что выходы целевых соединений достаточно высокие — 52-76%).

Таким образом, по реакции Грандберга синтезированы новые триптамины, содержащие в положении 5 заместители различной электронной природы. Данные соединения будут использованы в качестве аминов для получения пиридонов 6, на основе которых предполагается проведение трехкомпонентных реакций.

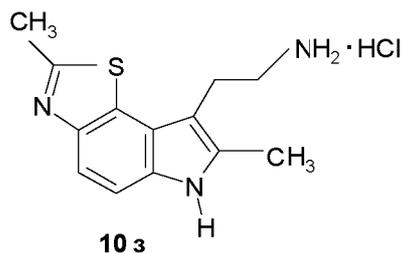
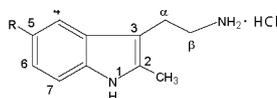


Рис. 6. Триптамин 10 з

Таблица 1

Характеристики гидрохлоридов триптаминов 10 а-з

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Выход, %	Т. пл., °С
		С	Н	Н		
10 а	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$	65,15	7,81	11,44	52	211–212
		65,40	8,02	11,73		
10 б	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$	56,31	5,70	10,82	76	221–223, с разложением
		56,59	5,94	11,00		
10 в	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$	57,86	6,09	10,13	58	265–267
		58,10	6,38	10,42		
10 г	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$	69,41	8,38	9,43	61	270–272, с разложением
		69,72	8,60	9,57		
10 д	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$	70,91	6,40	9,51	71	192–193
		71,19	6,68	9,77		
10 е	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$	67,11	6,10	9,01	68	214–216
		67,43	6,32	9,25		
10 ж	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	45,27	14,22	5,33	59	278–279
		45,59	14,50	5,57		
10 з	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{S}$	55,07	5,83	14,62	54	>305
		55,42	5,68	14,92		

Спектры ЯМР ¹Н гидрохлоридов триптаминаов 10 а-з *

Химические сдвиги, ¹ Н, δ, м. д. (J, Гц)						
Соединение	1-Н	2-CH ₃	α- и β-CH ₂	NH ₃ ⁺	4-Н, 6-Н, 7-Н	R
10 а	10,60 (1Н, с)	2,32 (3Н, с)	2,50-2,66 (4Н, м)	6,3 (3Н, уш. с)	7,24 (1Н, с, 4-Н); 7,16 (1Н, д, J _{орто} =8,04, 7-Н); 6,85 (1Н, с, J _{орто} =8,04, 6-Н)	CH ₃ -CH ₂ : 1,22 (3Н, т, J=7,68); 2,66 (2Н, к, J=7,68)
10 б	10,90 (1Н, с)	2,60 (3Н, с)	2,55-2,90 (4Н, м)	8,25 (3Н, уш. с)	7,15 (1Н, с, 4-Н); 7,50 (1Н, д, J _{орто} =7,98, 6-Н); 7,25 (1Н, д, J _{орто} =7,98, 7-Н)	-COOH: 11,30 (1Н, с)
10 в	11,40 (1Н, с)	2,37 (3Н, с)	2,92-3,01 (4Н, м)	8,04 (3Н, уш. с)	8,17 (1Н, с, 4-Н); 7,67 (1Н, д, J _{орто} =7,45, 6-Н); 7,34 (1Н, д, J _{орто} =7,45, 7-Н)	OCH ₃ : 3,84 (3Н, с)
10 г	10,74 (1Н, с)	3,32 (3Н, с)	2,89-2,94 (4Н, м)	8,09 (3Н, уш. с)	7,27 (1Н, с, 4-Н); 7,14 (1Н, д, J _{орто} =8,40, 7-Н); 6,86 (1Н, д, J _{орто} =8,40, 6-Н)	Циклогексил: 2,50-2,54 (1Н, м, 1'-Н); 1,25-1,81 (10Н, м, 2'-Н – 6'-Н)
10 д	11,10 (1Н, с)	2,62 (3Н, с)	3,20-3,30 (4Н, м)	8,30 (3Н, уш. с)	8,01 (1Н, с, 4-Н); 7,57 (2Н, м, 6-Н и 7-Н);	Ph: 7,93 (2Н, д, J _{орто} =7,31, 5-Ph: 2'-, 6'-Н); 7,67 (2Н, д, J _{орто} =7,31, 5-Ph: 3'-, 5'-Н); 7,52 (1Н, т, J=7,31, 5-Ph: 4'-Н)
10 е	10,90 (1Н, с)	2,30 (3Н, с)	2,56-3,10 (4Н, м)	8,10 (3Н, уш. с)	7,16 (1Н, с, 4-Н); 6,72 (1Н, д, J _{орто} =7,48, 6-Н); 7,25 (1Н, д, J _{орто} =7,48, 7-Н)	PhO: 6,98 (1Н, т, 4'-Н); 6,86 (2Н, д, J _{орто} =7,36, 2'-Н, 6'-Н); 7,30 (2Н, д, J _{орто} =7,36, 3'-Н, 5'-Н)
10 ж	11,07 (1Н, с)	2,31 (3Н, с)	2,75-2,90 (4Н, м)	8,40 (3Н, уш. с)		SO ₂ NH ₂ : 7,00 (2Н, уш. с)
10 з	11,40 (1Н, с)	2,38 (3Н, с)	2,89-3,02 (4Н, м)	8,17 (3Н, уш. с)	7,36 (1Н, д, J _{орто} =8,60, 7-Н); 7,52 (1Н, д, J _{орто} =8,60, 6-Н)	2,77 (3Н, с, CH ₃ тиазольного цикла)

* с-синглет, д-дублет, к-квадрет, м-мультиплет, уш.-уширенный.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H записаны на приборе Bmker-WM-250 (250 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol-254 (254 нм) в системе бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:1).

Общая методика синтеза арилгидразинов 8 а-з

Обычным образом диазотируют 0,15 моль соответствующего анилина. Получившийся раствор соли диазония фильтруют и охлаждают до -17 °С (лед + хлорид кальция). К холодному раствору тонкой струей при тщательном перемешивании приливают заранее приготовленный охлажденный раствор 0,45 моль SnCl₂·2H₂O в 110 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь выдерживают на ледяной бане 3 ч, затем 2 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, хорошо отжимая от маточного раствора, переносят в стакан с 50 мл воды и прибавляют раствор 80 г натрия гидроксида в 200 мл воды при хорошем перемешивании. Осадки арилгидразинов отфильтровывают и кристаллизуют из подходящего растворителя. 4-Этилфенилгидразин выделяют экстракцией из щелочной водной фазы бензолом. Бензольную вытяжку сушат, упаривают и оставшуюся жидкость переводят в гидрохлорид. Получают (название вещества, выход в %, т. пл. °С; в скобках — литературные данные): 4-этилфенилгидразина гидрохлорид **8 а**, 72, 89 (из этанола), (88-89 [15]); 4-карбоксифенилгидразин **8 б**, 57, 218-219 (из воды), (219-220 [9]); 4-карбметоксифенилгидразин **8 в**, 62, 109-110 (из гептана), (110 [11]); 4-циклогексилфенилгидразин **8 г**, 73, 104-105 (из гептана), (103-105 [13]); 4-гидразинобифенил **8 д**, 78, 137-138 (из гептана), (135-138 [14]); 4-феноксифенилгидразин **8 е**, 69, 121-122 (из гептана), (121-122 [5]); 4-гидразинобензолсульфамид **8 ж**, 78, 180-181 (из воды), (180 [10]); 2-метилбензотиазол-5-ил-гидразин **8 з**, 63, 137-138 (из воды), (136-138 [2]).

Общая методика синтеза триптаминов 10 а-з

К раствору 50 ммоль арилгидразина **8 в** в 80 мл этанола при перемешивании в течение 30 мин прибавляют раствор 10 мл 5-хлорпентанона-2 в 50 мл этанола. Выдерживают раствор при комнатной температуре 30 мин, затем кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения к реакционной массе прибавляют 0,5 г активированного угля, смесь перемешивают 10 мин, отфильтровывают и упаривают досуха. К остатку добавляют 50 мл ацетонитрила и нагревают в колбе с обратным холодильником. После закипания раствора через верх обратного холодильника прибавляют по каплям этанол до полного растворения осадка (3-4 мл). Раствор упаривают на треть объема и оставляют кристаллизоваться при комнатной температуре. Кристаллы гидрохлорида замещенного 2-метилтриптамина **10 а-з** отфильтровывают, промывают смесью этанол-ацетонитрил (10:90, ~5 мл). Промывной и маточный растворы объединяют, упаривают вдвое и получают вторую порцию чуть более интенсивно окрашенных кристаллов. Обе порции кристаллов перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил-этанол. Получают 2-(5-этил-2-метил-1H-индол-3-ил)-этиламин гидрохлорид (**10 а**), 2-(5-карбокси-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламин гидрохлорид (**10 б**), 2-(5-карбоксиметил-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламин гидрохлорид (**10 в**), 2-(5-циклогексил-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламин гидрохлорид (**10 г**),

2-(5-фенил-2-метил-1Н-индол-3-ил)этиламин гидрохлорид (**10 д**), 2-(5-феиокси-2-метил-1Н-индол-3-ил)этиламин гидрохлорид (**10 е**), 2-(5-сульфамидо-2-метил-1Н-индол-3-ил)этиламин гидрохлорид (**10 ж**), 2-(2,6-диметил-5Н-тиазоло[5,4-Г]индол-7-ил)этиламин гидрохлорид (10 з).

Библиографический список

1. Грандберг И.И., Зуянова Т.П., Афонина Н.И., Иванова Т.А. Новый метод синтеза важнейших биогенных аминов // Доклады АН СССР. 1967. Т. 176. С. 583-585.
2. Дзюбенко В.Г., Абраменко П.П. Полиметиновые красители — производные метил- и галогениндола[3,2-с]тиазолов // Журнал органической химии, 1988. Т. 24. № 4. С. 750-753.
3. Мagedov И.В., Евдокимов П.М., Пржевальский П.М. Новые мультикомпонентные методы синтеза соединений с противораковой активностью / Известия ТСХА. 2009. Вып. 1. С. 115-127.
4. Пржевальский П.М., Грандберг И.И. Аза-перегруппировка Коупа в органическом синтезе Успехи химии. 1987. Т. 56. № 5. С. 814-844.
5. Суворов П.П., Мамаев В.П., Шагалов Л.Б. Синтез 5-алкокси-5-арилокси-3-индолилмасляных кислот // Доклады АН СССР. 1955. Т. 101. С. 103-106.
6. Токмаков Г.П., Пржевальский П.М., Рожкова Е.П., Нам П.Л. Мультикомпонентный синтез новых производных пирано[3,2-с]пиридола // Известия ТСХА. 2009. Вып. 2. С. 169-173.
7. Antiproliferative and apoptosis inducing properties of pyrano[3,2-c]pyridones accessible by a one-step multicomponent synthesis / I.V. Magedov [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2007. № 17. P. 3872-3876.
8. Bidvlo T.I., Yurovskaya A.I.A. Synthesis of tryptamines by the Fischer method using synthetic precursors and latent forms of aminobutanol // Chemistry of heterocyclic compounds. 2008. Vol. 44. №4. P. 379-423.
9. Habib N.S., Hazzaa A.A.B. Synthesis of 3-arylamino-4(3H)-quinazolones of potential antitubercular activity // Science Pharmaceutical. 1981. Vol. 49. № 3. P. 246-250.
10. Itano K. Syntheses of Phenylpyrazolone Derivatives. V. Sulfonamide Derivatives of Phenylpyrazolone / Yakugaku Zasshi. 1955. Vol. 75. P. 441-444.
11. Kelly R.B., Daniels E.G., Hinman J.W. Agaritine: isolation, degradation, and synthesis // Journal of Organic Chemistry. 1962. Vol. 27. № 9. P. 3229-3231.
12. PASS <http://www.pliannaexpert.ru/> страница <http://www.phannaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>.
13. US Pat. 5538980.
14. US Pat. 4360680.
15. Am Yao-Chang, Schaus J.M., Walker C. [etal], N-Methyl-5-tert-butyltryptamine: novel, highly potent 5-HT1D receptor agonist // Journal of Medicinal Chemistry. 1999. Vol. 42. № 3. P. 526-531.

Рецензент — д. б. н. А. А. Ивлев

SYNTHESIS OF TRYPTAMINES BY THE GRANDBERG METHOD FOR MULTI-COMPONENT REACTIONS USE

R.K. LAIPANOV, G.P. TOKMAKOV, P.D. DENISOV, N.M. PRZHEVAT' SKII

(RTSAU named after K A. Timiryazev, Moscow, Russia)

New 2-methyltryptamines with various substituents in aryl nucleus have been synthesized by Grandberg reaction. These derivatives will be used in multi-component reactions to obtain pyrido- and pyranopyridotryptamines having potential biological activity.

Key words: multicomponent reactions, pyranopyridones, tryptamines, pyridinone, arylhydrazines, Grandberg reaction, cyto-toxicity.

Лайпанов Рустам Казиевич — соискатель, кафедры физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, г. Москва, ул. Тимирязевская, 49. Тел.: (499) 976-16-39; e-mail: prjevalski@mail.m).

Токмаков Геннадий Петрович — к. х. н., доцент кафедры физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К. А. Тимирязева.

Денисов Павел Дмитриевич — аспирант кафедры физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К. А. Тимирязева.

Пржевальский Николай Михайлович — д. х. н., проф. кафедры физической и органической химии РГАУ-МСХА имени К. А. Тимирязева.