

УДК 547.77.07

ПРОИЗВОДНЫЕ ПО"АМИНОГРУШЕ 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 аминокосупе 1-бензил-2-метилтриптамина

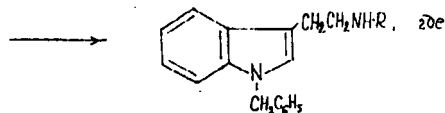
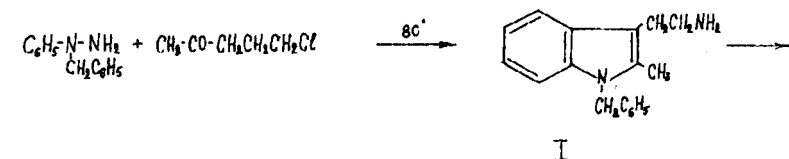
Известно, что триптаины [3(Р-аминоэтил)индолы] и их производные обладают крайне разнообразным действием на биологические объекты [3—9]. Большой интерес представляют данные о действии триптамина на центральную нервную систему [10]. Ряд авторов выдвинули гипотезу о существовании триптаиновых рецепторов в центральной нервной системе [11], а позднее [12] было доказано наличие триптаиновых рецепторов в различных отделах спинного и головного мозга. Особенности действия триптаинов на центральную нервную систему являются их способность вызывать сокращение гладкомышечных органов, усиление

действия спотворных препаратов, повышение артериального давления, понижение сопротивляемости организма к действию ионизирующей радиации и т. д.

Наиболее изученным в настоящее время является серотонин (5-окситриптамин). Он обладает исключительно сильным и многосторонним действием на организм. Хорошо известен и даже выпускается фармакологической промышленностью N-ацетил-5-метокситриптамин (мелатонин), являющийся регулятором сна у человека. В настоящее время синтезировано большое количество физиологически активных производных триптаинов, как замещенных в бензольной

части индольного ядра, так и имеющих заместители у атома азота аминогруппы и при α - и β -углеродных атомах боковой цепи. Тем не менее исследования 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.



- R - COCH₃ (Ia)
- COC₆H₅ (Iб)
- COC₆H₄-n-Cl (Iв)
- COC₆H₄-o-F (Iг)
- CONHC₆H₅ (Iд)
- CONHSO₃C₆H₄-o-Cl (Iе)
- SO₃C₆H₄-n-CH₃ (Iж)
- SO₃C₆H₄-n-Br (Iз)
- CSNHC₆H₅ (Iи)

Экспериментальная часть

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

1-бензил-2-метилтриптамин

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

800 мл метанола, 100 мл воды, 235 г (1м) хлоргидрата α -бензилфенилгидразина, 136 г (1м) трехводного ацетата натрия и нагревают до кипения. К смеси прибавляют раствор 121 г (1м) 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 роторном 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 плавленного 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 $T_{\text{вип}}$ 176—179°C /1 мм, закристаллизовывается при стоянии, $T_{\text{пл}}$ 54°C (из смеси бензол-гексан) [2].

1-бензил-2-метил-N-ацетил триптамин (1а)

Смесь 0,015M (3,96 г) 1-бензил-2-метилтриптамина и 0,025M (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, $T_{\text{п}}$ 120—122°C.

Спектры:

ИК, см^{-1} : 3350, 1640, 1550.

УФ, нм (lg ϵ): 226 (4,62), 278 (3,88), 286 (3,94), 294 (3,90).

ПМР: 1,6 м.д.,с. (CH_3CO); 2,3 м.д.,с. (2-CH_3); 2,85 м.д.,т. ($\alpha\text{-CH}_2$); 3,35 м.д.,д.т. ((3-CH_2)); 5,35 м.д.,с. (N-CH_2); 7,65 м.д.,с.

(NH); 7,0—7,5 м.д.,м. (ароматика).

R, 0,38, бензол:ацетон (3:1).

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

Вычислено, %: C 78,43; H 7,19; N 9,15.

1-бензил-2-метил-1 β -бензоилтриптамин (1б)

К 0,01 M (2,64 г) 1-бензил-2-метилтриптамина в 10 мл абс. пиридина медленно при капывали при хорошем размешивании 0,01M (1,41 г) хлористого бензоила. Смесь оставляли на сутки. Добавляли 30 мл воды и подкисляли разбавленной HCl до слабокислой 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 раскисловшуюся, но не закристаллизовавшуюся смесь добавляли 15 мл эфира. Через 1 ч все закристаллизовалось. Получено 2,9 г (79%) продукта, $T_{\text{п}}$ 124—125°C.

Спектры:

ИК, см^{-1} : 3220, 1625, 1530.

УФ, нм (lg ϵ): 227 (4,68), 278 (3,89), 286 (3,91), 294 (3,87).

ПМР: 2,3 м.д.,с. (CH_3); 2,9 м.д.,т. ($\alpha\text{-CH}_2$); 3,5 м.д.,т. (P-CH_2);

5,4 м.д.,с.(N-CH₂); 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; C₂₅H₂₄N₂O.

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

1-бензил-2-метил-N-(п-хлорбензоил)триптамин (1в)

К раствору 0,01 М (2,64 г) триптамина в 10 мл абс. пиридина прикапывали медленно при хорошем размешивании 0,01 М (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.

Спектры:

ИК, см⁻¹: 3200, 1600, 1450.

УФ, нм (lg ε): 229 (4,74), 278 (3,96), 286 (3,99).

ПМР: 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. (ароматика).

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-метил-N-(о-фторбензоил)триптамин (1г)

Синтезирован аналогично (1в) из 0,01М (2,64 г) 1-бензил-2-метил-триптамина и 0,01М (1,59 г) о-фторбензоилхлорида, получено 3,54 г (92%) продукта, T_{пл} 98—99° С.

Спектры:

ИК, см⁻¹: 3250, 1650, 1520.

УФ, нм (lg ε): 226 (4,72), 276 (3,98), 284 (3,98), 294 (3,98).

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

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)

Синтезировано аналогично (1в) из 0,01М (2,64 г) 1-бензил-2-метилтриптамина и 0,01М (1,91 г) п-толилсульфохлаорида. Получено 2,4 г (54%) продукта, T_{пл} 135—136°C.

Спектры:

ИК, см⁻¹: 3200, 1590, 1310, 1140.

УФ, нм (lg ε): 226 (4,81), 276 (3,98), 286 (4,03), 294 (3,99).

ПМР: 2,25 м.д.,с.(CH₃); 2,4 м.д.,с.(2-CH₃); 2,9 м.д.,т.(α-CH₂); 2,8 м.д.,т.(β-CH₂); 5,3 м.д.,с.(N-CH₂); 6,9—

7,65 м.д.,м. (ароматика),
10,1 м.д.,с. (HNSO₂).

R_f 0,67, бензол:ацетон (7:1).

Найдено, %: С 72,69; Н 6,55;
N 6,73; C₂₅H₂₆N₂SO₂.

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

1-бензил-2-метил-(N-п- бромфенилсульфонил)триптамин (1с)

Синтезирован аналогично
(1в) из 0,01M (2,64 г) 1-бен-
зил-2-метилтриптамина и
0,01M (2,56 г) п-бромсульфо-
нилхлорида. Получено 2,27 г
(47%) продукта, T_{пл} 94—95°C.

Спектры:

ИК, см⁻¹: 3240, 1580, 1325,
1150.

УФ, нм (lg ε): 228 (4,71), 278
(3,94), 286 (3,97), 294 (3,92).

ПМР: 2,25 м.д.,с.(CH₃);
2,85 м.д.,т.(α-CH₂); 3,0 м.д.,т.
(β-CH₂); 5,3 м.д.,с.(N-CH₂);
6,85—7,3 м.д.,м. (ароматика);
10,1 м.д.,с.(NH₂SO₂).

R_f 0,70, бензол:ацетон (7:1).

Найдено, %: С 59,62; Н 4,95;
N 5,73; C₂₄H₂₃N₂SO₂Br.

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

1-бензил-2-метил- N-(фенилтиокарбамидо)- триптамин (1ж)

Смесь 0,01M (2,64 г) трипта-
мина и 0,01M (1,35 г) фенил-
изотиоцианата в 15 мл абс. то-
луола нагревали с обратным
холодильником в течение 1 ч.
Выпавший осадок фильтро-

вали, сушили, перекристал-
лизовывали из смеси бензол-
петролейный эфир. Получе-
но 3,24 г (81%) продукта, T_{пл}
138—139°C.

Спектры:

ИК, см⁻¹: 3120, 1580, 1240.

УФ, нм (lg ε): 226 (4,57), 268
(4,22), 293 (3,94).

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

R_f 0,6, бензол:ацетон (5:1).

Найдено, %: С 75,2; Н 6,27;
N 10,53; C₂₅H₂₅N₃S.

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

1-бензил-2-метил-N- (фенилкарбамидо)триптамин (1з)

Синтезирован аналогично
(1ж) из 0,01M (2,64 г) трип-
тамина и 0,01M (1,19 г) фе-
нилизотиоцианата. Получено
2,81 г (73%) продукта, T_{пл}
172—173°C.

Спектры:

ИК, см⁻¹: 3280, 1650, 1340,
1150.

УФ, нм (lg ε): 230 (4,67),
268* (3,82), 277* (3,92), 284
(3,95), 293* (3,86).

ПМР: 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. (аро-
матика).

R_f 0,57, бензол:ацетон (5:1).

Найдено, %: С 78,3; Н 6,53; N 10,97; C₂₅H₂₅N₃O.

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

1-бензил-2-метил-N-(о-хлорфенилсульфонил-карбамидо)триптамин (Iи)

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

Спектры:

ИК, см⁻¹: 3280, 1650, 1340, 1150.

УФ, нм (lg ε): 225 (4,65), 269* (3,77), 275 (3,87), 282 (3,92), 294 (3,85).

ПМР: 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.(ароматика).

R_f 0,6, бензол:ацетон (5:1).

Найдено, %: С 62,21; Н 5,15; N 8,63; C₂₅H₂₄N₃SO₂.

Вычислено, %: С 62,2; Н 4,98; N 8,71.

* Перегиб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грандберг И. И., Зуянова Т. И. ХГС, 1968, с. 875. —
2. Грандберг И. И. Афонина Н. И., Зуянова Т. И., ХГС, 1968, с. 1038. — 3. Maxwell D. R., Gray W. R., Taylor E. M., Brit. J. Pharmacol., 1961, vol. 17, p. 310. — 4. Rand M., Reid G., Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci., 1952, vol. 30, p. 153. — 5. Erspamer V. Nature, 1952, vol. 170, p. 281. — 6. Barlow R. B., Khan J., Brit. J. Pharmacol., 1959, vol. 14, p. 99. — 7. Erspamer V. Science, 1955, vol. 121, p. 281. — 8. Domex F. R., Longo V. G. Arch. Int. Pharmacol., 1962, vol. 136, p. 204. — 9. Feldberg W., Smith A. N., Brit. J. Pharmacol., 1957, vol. 12, p. 251. — 10. Gadum J. H. Physiol., 1953, vol. 119, p. 363. — 11. Tedeschi D. H., Tedeshi R. E., Fel-lows E. J. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1959, vol. 126, p. 223. — 12. Vane J. R., Collier H. O., Come S. I. Nature, 1961, 1.121, s. 1068.

Статья поступила
5 января 2000 г.

SUMMARY

To find new physiologically active compounds a number of acyl derivatives from aminogroup 1-benzil-2-methyl-triptamin) have been synthesized.