

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 54.03/.04:54.057:543.854.1

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

С.В.Колісник, В.В.Болотов

Національний фармацевтичний університет

Конденсацією етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти з амінокислотами здійснено синтез N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот, які перетворені на відповідні естери.

Останнім часом робляться спроби модифікації різних сполук амінокислотами, які мають широкий спектр фармакологічної дії [6, 9-14, 16] та надають іншим речовинам нешкідливу та легкозасвоювану форму, потенціюючи їх ефект. Крім того, амінокислоти беруть участь у процесах нервової, судинної та інших видах регуляції функцій організму.

Аналіз наукової та патентної літератури також свідчить про перспективність пошуку біологічно активних сполук у ряду похідних 2-оксоіндоліну [7, 8, 15, 17, 18], серед яких відомі амінокислоти (триптофан), нейрогормон серотонін, ряд природних алкалоїдів і синтетичних засобів (індометацин, димекарбін).

Наведені обставини зумовили необхідність здійснити синтез нових похідних 2-оксоіндоліну, які містять у своїй структурі фармакофори амінокислотної природи [1]. При проведенні фармакологічних досліджень отриманих сполук була з'я-

сована наявність у них високої діуретичної, ноотропної та анксиолітичної дії [3-5].

Метою даної роботи є синтез нових хімічних сполук, які поєднують у своїй структурі амінокислоти з залишком (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти, а також здійснення пошуку серед них речовин з ноотропною активністю.

Синтез N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот (2.1-2.8) проводили шляхом взаємодії еквімолекулярної кількості етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти (1) [2] з відповідними амінокислотами в середовищі ДМФА у присутності триетиламіну (схема 1).

Отримані кислоти (2.1-2.8) представляють собою кристалічні речовини жовтого кольору з високими температурами плавлення (табл. 1). Вони не розчинні у воді, проте розчиняються в органічних розчинниках — діоксані, ДМФА, хлороформі.

Будову синтезованих речовин було доведено з використанням елементного аналізу (табл. 1) та спектрів ЯМР ^1H (табл. 3).

Естерифікацією N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот (2.5-2.8) отримані їх відповідні метилові (3.1-3.4), етилові (3.5-3.8) та пропілові (3.9- 3.12) естери (схема 2).

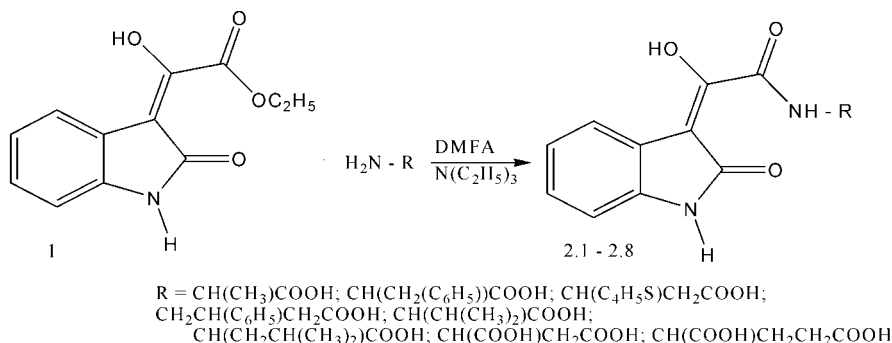


Схема 1

Таблиця 1

Властивості N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксацетил]-амінокислот 2.1-2.8

Сполука	R	Брутто формула	$\frac{\text{Знайдено N, \%}}{\text{Розраховано N, \%}}$	Т.пл., °C	Вихід, %
2.1	CH(CH ₃)COOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅	$\frac{10,23}{10,14}$	218-220	85,2
2.2	CH(CH ₂ (C ₆ H ₅))COOH	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₅	$\frac{7,89}{7,95}$	222-224	66,9
2.3	CH(C ₄ H ₉ S)CH ₂ COOH	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	$\frac{7,68}{7,82}$	220-222	50,2
2.4	CH ₂ CH(C ₆ H ₅)CH ₂ COOH	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	$\frac{7,74}{7,65}$	216-218	79,2
2.5	CH(CH(CH ₃) ₂)COOH	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅	$\frac{9,15}{9,21}$	206-208	84,1
2.6	CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)COOH	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅	$\frac{8,97}{8,80}$	208-210	86,3
2.7	CH(COOH)CH ₂ COOH	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₇	$\frac{8,92}{8,75}$	204-206	66,9
2.8	CH(COOH)CH ₂ CH ₂ COOH	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₇	$\frac{8,23}{8,38}$	250-252	87,6

Сполуки 3.1-3.12 представляють собою кристалічні речовини жовтого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, етанолі та нерозчинні у воді. Їх температури плавлення нижчі, ніж у відповідних кислот (2.5-2.8) (табл. 2).

У спектрах ЯМР ¹H кислот (2.1-2.8) спостерігається ABCD-система протонів у вигляді сигналів в області 6,84-8,11 м.ч. При цьому протон у положенні 4 спостерігається у вигляді дублету в області 8,08-8,11 м.ч., а сигнали протонів у поло-

Таблиця 2

Властивості естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксацетил]-амінокислот 3.1-3.12

Сполука	X	R	Брутто формула	$\frac{\text{Знайдено N, \%}}{\text{Розраховано N, \%}}$	Т.пл., °C	Вихід, %
3.1	CH(CH(CH ₃) ₂)	CH ₃	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅	$\frac{8,86}{8,80}$	160-162	76,3
3.2	CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	CH ₃	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅	$\frac{8,54}{8,43}$	164-166	78,4
3.3	CH(COOH)CH ₂	CH ₃	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅	$\frac{8,16}{8,04}$	124-126	79,1
3.4	CH(COOH)CH ₂ CH ₂	CH ₃	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₇	$\frac{7,89}{7,73}$	194-196	77,5
3.5	CH(CH(CH ₃) ₂)	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅	$\frac{8,29}{8,43}$	140-142	76,7
3.6	CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	$\frac{8,20}{8,09}$	132-134	88,3
3.7	CH(COOH)CH ₂	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₇	$\frac{7,37}{7,44}$	110-112	73,8
3.8	CH(COOH)CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₇	$\frac{7,29}{7,18}$	112-114	72,7
3.9	CH(CH(CH ₃) ₂)	C ₃ H ₇	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	$\frac{8,19}{8,09}$	122-124	76,3
3.10	CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	C ₃ H ₇	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	$\frac{7,84}{7,77}$	120-122	67,1
3.11	CH(COOH)CH ₂	C ₃ H ₇	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₇	$\frac{6,86}{6,93}$	90-92	73,5
3.12	CH(COOH)CH ₂ CH ₂	C ₃ H ₇	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₇	$\frac{6,62}{6,69}$	92-94	71,7

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м.ч.						Інші протони
	ОН-єнол (1H, с)	ОН-кислота (1H, с)	NH-оксіндол (1H, с)	NH-амід (1H, с)	Ароматичне кільце		
					4-H (1H, д)	5, 6, 7-H (3H, м)	
2.1	16,29	11,91	11,49	9,78	8,10	7,31-6,87	4,32 (1H, д, CH), 1,41 (3H, д, CH ₃)
2.2	16,08	13,20	11,92	9,70	8,08		7,47-6,70 (8H, м, 5,6,7-H+2',3',4',5',6'-H), 4,67 (1H, к, NHCH), 3,33 (2H, д, CH ₂)
2.3	16,35	12,47	11,94	10,30	8,11		7,41 (1H, д, 5'-H), 7,25-6,97 (4H, м, 5,6,7-H+2'-H), 6,81 (1H, м, 3'-H), 5,65 (1H, к, CHCH ₂), 3,10 (2H, к, CHCH ₂)
2.4	16,59	12,08	11,87	9,63	8,09		7,27-6,85 (8H, м, 5,6,7-H+2',3',4',5',6'-H), 3,40 (3H, м, CH ₂ CH+CH), 2,65 (2H, м, CHCH ₂)
2.5	16,86	11,96	11,48	9,78	8,02	7,12-6,85	4,25 (1H, м, NHCH), 2,27 (1H, м, CH(CH ₃) ₂), 0,91 (6H, м, CH(CH ₃) ₂)
2.6	15,70	13,19	11,80	9,89	8,09	7,20-6,85	4,40 (1H, к, NHCH), 1,89 (1H, т, CH(CH ₃) ₂), 1,57 (2H, д, CH ₂ CH), 0,85 (6H, т, CH(CH ₃) ₂)
2.7	16,19	*	11,96	9,78	8,12	7,15-6,85	4,78 (1H, к, NHCH), 2,87 (2H, д, CH ₂)
2.8	16,02	*	11,86	9,84	8,10	7,22-6,89	4,43 (1H, м, NHCH), 2,26 (2H, к, CH ₂ CH ₂), 1,98 (2H, м, CHCH ₂)
3.1	15,98	—	11,99	9,45	8,08	7,30-6,95	4,34 (1H, т, NHCH), 3,64 (3H, с, OCH ₃), 2,29 (1H, м, CH(CH ₃) ₂), 0,92 (6H, д, CH(CH ₃) ₂)
3.2	15,80	—	11,90	10,01	8,10	7,24-6,90	4,52 (1H, м, NHCH), 3,65 (3H, с, OCH ₃), 1,90 (1H, т, CH(CH ₃) ₂), 1,60 (2H, м, CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 0,85 (6H, м, CH(CH ₃) ₂)
3.3	16,01	—	11,98	9,98	8,11	7,22-6,91	4,95 (1H, м, NHCH), 3,65 (6H, м, 2(OCH ₃)), 3,01 (2H, м, CHCH ₂)
3.4	15,81	—	11,85	10,01	8,11	7,25-6,89	4,51 (1H, м, NHCH), 3,68-3,63 (6H, м, 2(OCH ₃)), 2,37 (2H, м, CHCH ₂), 2,11 (2H, м, CH ₂ CH ₂)
3.5	15,50	—	11,79	9,60	8,03	7,24-6,91	4,32 (1H, т, NHCH), 4,14 (2H, м, OCH ₂ CH ₃), 2,28 (1H, м, CH(CH ₃) ₂), 1,17 (3H, т, OCH ₂ CH ₃), 0,93 (6H, д, CH(CH ₃) ₂)
3.6	15,98	—	11,89	10,01	8,10	7,31-6,95	4,45 (1H, м, NHCH), 4,11 (2H, к, OCH ₂ CH ₃), 1,90 (1H, т, CH(CH ₃) ₂), 1,60 (2H, т, CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1,15 (3H, т, OCH ₂ CH ₃), 0,84 (6H, т, CH(CH ₃) ₂)
3.7	16,01	—	12,02	9,96	8,11	7,19-6,89	4,91 (1H, м, NHCH), 4,10 (4H, м, 2(OCH ₂ CH ₃)), 2,98 (2H, м, CHCH ₂), 1,11 (6H, м, 2(OCH ₂ CH ₃))
3.8	15,81	—	11,81	10,02	8,04	7,239-6,89	4,51 (1H, м, NHCH), 4,02 (4H, м, 2(OCH ₂ CH ₃)), 2,38 (2H, м, CH ₂ CH ₂), 2,11 (2H, м, CH ₂ CH ₂), 1,11 (6H, м, 2(OCH ₂ CH ₃))
3.9	15,36	—	11,79	9,90	8,18	7,30-6,92	4,31 (1H, т, NHCH), 4,04 (2H, т, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,29 (1H, к, CH(CH ₃) ₂), 1,58 (2H, м, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 0,92 (9H, м, OCH ₂ CH ₂ CH ₃ + CH(CH ₃) ₂)
3.10	15,30	—	11,72	9,97	8,21	7,24-6,90	4,51 (1H, т, NHCH), 4,08 (2H, т, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,49 (1H, к, CH(CH ₃) ₂), 1,73 (2H, т, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 0,91 (9H, м, OCH ₂ CH ₂ CH ₃ + CH(CH ₃) ₂)
3.11	16,01	—	12,02	9,97	8,11	7,21-6,81	4,95 (1H, м, NHCH), 4,01 (4H, м, 2(OCH ₂ CH ₂ CH ₃)), 3,01 (2H, м, NHCHCH ₂), 1,51 (4H, м, (OCH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂), 0,81 (6H, м, 2(OCH ₂ CH ₂ CH ₃))
3.12	16,04	—	11,97	9,98	8,11	7,11-6,85	4,51 (1H, м, NHCH), 3,97 (4H, м, 2(OCH ₂ CH ₂ CH ₃)), 2,41 (2H, м, CHCH ₂ CH ₂), 2,15 (2H, м, CHCH ₂ CH ₂), 1,51 (4H, м, 2(OCH ₂ CH ₂ CH ₃)), 0,88 (6H, м, 2(OCH ₂ CH ₂ CH ₃))

* — Не спостерігається внаслідок швидкого дейтерообміну.

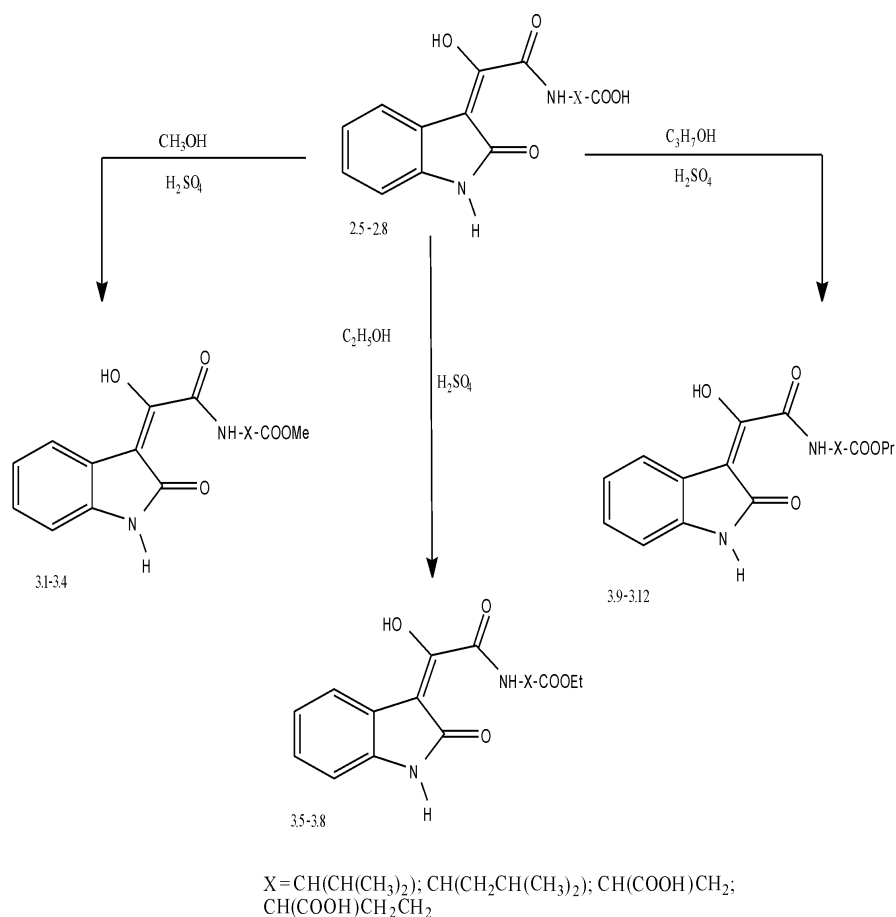


Схема 2

женнях 5,6,7 розташовані поряд в області 6,84-7,31 м.ч. У слабкому полі з хімічним зсувом 11,83-11,87 м.ч. та 9,68-9,82 м.ч. знаходяться сигнали NH-груп індолінового та карбамідного фрагментів, відповідно. В більш слабкому полі виявляються протони карбоксильної групи, а сигнал в області 16,31-16,84 м.ч. належить протону енольно-го гідроксилу.

У спектрах ЯМР ^1H естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокіслот 3.1-3.12 характерними є сигнали α -протонів алкоксигруп в області 3,5-4,5 м.ч., а також відсутність сигналу протону карбоксильної групи, що присутній у вихідних сполуках (табл. 3). В області сильного поля спостерігаються сигнали протонів, які відповідають алкільним замісникам (табл. 3).

Цікавим виявився випадок взаємодії вихідного естеру 1 з фенілгліцином. Замість очікуваного N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-фенілгліцину нами був отриманий N-бензиламід-(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти (2.9). Структура отриманої сполуки підтверджена шляхом зустрічного синтезу при конденсації етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти з еквімолекулярною кількістю бензиламіну у середовищі ДМФА, даними елементного аналізу і ЯМР ^1H -спектроскопії. В ЯМР ^1H -спектрі сполуки 2.9 відсутній сигнал протону карбоксильної групи в

характерній для N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокіслот 2.1-2.8 області 11-13 м.ч., а замість цього з'являється сигнал двох протонів CH_2 -групи в області 4,5 м.ч.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин (табл. 3) записані на спектрофотометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). Розчинник ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС.

Дані елементного аналізу відповідають розрахунковим.

N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-лейцин (2.6). До 3,51 г (0,015 Моль) етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти додають 1,97 г (0,015 Моль) лейцину, 10 мл ДМФА та 2,1 мл (0,015 Моль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 60 хв, охолоджують, виливають у воду, підкислену кислотою хлоридною розведеною. Через 12 год жовто-оранжевий осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із етанолу. Вихід — 4,12 г (86,3%). Т.пл. — 208-210°C. Знайдено, %: С 60.18; Н 5.81; N 8.97. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вирахувано, %: С 60.37; Н 5.70; N 8.80.

Сполуки 2.1-2.5 отримані аналогічно. При синтезі сполук 2.7-2.8 використовувалась подвійна кількість триетиламіну.

N-бензиламід-(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти (2.9). До 3,51 г (0,015 Моль) етилового естеру 2-оксоіндолініл-3-глюкоксилової кислоти додають 1,6 г (0,015 Моль) бензиламіну, 10 мл ДМФА. Реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 60 хв, охолоджують, виливають у воду. Через 12 год жовтий осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із етанолу. Вихід — 3,9 г (88%). Т.пл. — 244-246°С. ЯМР ¹H, δ, м.ч., (J, Гц): 16.51 (1H, с, ОН-енол), 11.89 (1H, с, NH-індол), 10.28 (1H, с, NH-амід), 8.10 (1H, д, 4-Н_{аром.}), 7.48-7.21 (5H, м, 2',3',4',5',6'-H), 7.14-6.89 (3H, м, 5,6,7-Н_{аром.}), 4.47 (2H, д, NHCH₂). Знайдено, %: С 69.48; Н 4.91; N 9.68. С₁₇H₁₄N₂O₃. Вирахувано, %: С 69.38; Н 4.79; N 9.52.

Метилловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну (3.1). До 0,5 г (0,0015 Моль) N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну (2.5) додають 10 мл абсолютного метанолу та 0,2 мл кислоти сульфатної концентрованої. Реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником і хлоркальцієвою трубкою протягом 90 хв, охолоджують та відфільтровують жовтий осад. Перекристалізують із етанолу. Вихід — 0,35 г (76,3%). Т.пл. —

160-162°С. Знайдено, %: С 60.42; Н 5.79; N 8.86. С₁₃H₁₂N₂O₅. Вирахувано, %: С 60.37; Н 5.70; N 8.80.

Аналогічно із відповідних кислот 2.5-2.8 і спиртів отримують естери 3.2-3.12.

При проведенні фармакологічних досліджень з'ясовано, що синтезовані сполуки проявляють ноотропну активність. Найбільшу активність проявила сполука 2.5, яка значно перебільшує активність еталонного ноотропного препарату пірацетаму, оскільки чинить більший ефект у майже в 17 разів меншій дозі.

ВИСНОВКИ

1. Конденсацією етилового естеру (2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіоцтової кислоти з амінокислотами здійснено синтез N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот, естерифікація яких спиртами призводить до утворення відповідних естерів.

2. Структура синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом та спектрами ЯМР ¹H.

3. Досліджені сполуки чинять ноотропний ефект, а саме покращують пам'ять. Це дозволяє вважати, що застосування N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот у клінічних умовах у хворих з погіршенням пам'яті здатне збільшити ефективність лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колісник С.В., Болотов В.В., Ляшенко О.В. // *ЖОФХ*. — 2009. — Т. 7, вип. 4(28). — С. 55-59.
2. Пат. на винахід №55085 (2002) Україна // *Бюл. винах.* — 2002. — №3.
3. Пат. на винахід №85318 (2009) Україна // *Бюл. винах.* — 2009. — №1.
4. Пат. на винахід №90357 (2010) Україна // *Бюл. винах.* — 2010. — №8.
5. Пат. на корисну модель №47350 (2010) Україна // *Бюл. винах.* — 2010. — №2.
6. Awouters F., Megens A.A.H.P., Niemegeers C.J.E. et al. // *J. Pharmacol. Therapy*. — 1991. — Vol. 19. — P. 73-89.
7. Bouchikhi F., Anizon F., Moreau P. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №4. — P. 755-762.
8. Chande M.S., Verma R.S., Barve P.A. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40, №11. — P. 1143-1148.
9. Chena M., Betz W.J. // *Biophys. J.* — 1991. — Vol. 59, №6. — P. 1251-1260.
10. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
11. Gentry C., Malarange R., Durie M. et al. // *Clin. Drug. Invest.* — 1996. — Vol. 11, №1. — P. 49-59.
12. Geerts W.H., Sayr M. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — №36. — P. 701-707.
13. Haykawa J., Ando S.H. // *J. Jap. Dent. Mater.* — 1997. — Vol. 7, №7. — P. 79-82.
14. Janyian M. // *J. of Pharmac. Care in Pain and Symptom Control*. — 1999. — Vol. 7, №4. — P. 37-46.
15. McComas C.C., Vu A.T., Mahaney P.E. et al. // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18, №18. — P. 4929-4931.
16. Morgensenstern O. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 50, №12. — P. 871-891.
17. Raj A.A., Raghunathan R., Sridevikumari N.R. et al. // *Bioorg. and Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, №3. — P. 407-419.
18. Yong S.R., Ung A.T., Pyne S.G. et al. // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63, №25. — P. 5579-5586.

УДК 54.03/04:54.057:543.854.1

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-[(2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-2-ОКСИАЦЕТИЛ]-АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

С.В.Колесник, В.В.Болотов

Конденсацией этилового эфира (2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиуксусной кислоты с аминокислотами осуществлен синтез N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминокислот, которые превращены в соответствующие эфиры.

UDC 54.03/04:54.057:543.854.1

SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-[(2-OXOINDOLINYLIDEN-3)-2-OXYACETYL]-AMINO ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

S.V.Kolisnik, V.V.Bolotov

The synthesis of N-[(2-oxoindoliniliden-3)-2-oxyacetyl]-amino acids, which were converted into the corresponding esters, has been carried out by condensation of ethyl ester of (2-oxoindoliniliden-3)-2-oxyacetic acid with amino acids.