

УДК 547.754:542.953

## СИНТЕЗ ТРИПТАМИНОВ И ИХ ГОМОЛОГОВ ИЗ $\omega$ -ФТАЛИМИДО-АЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Митрофанов Р.Ю., Севедин В.П.

*Бийский технологический институт (филиал)**АлтГТУ им. Ползунова, Бийск*

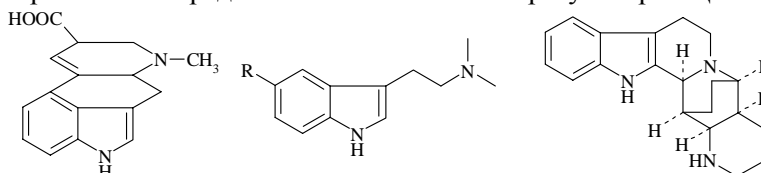
Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

Триптаминовые алкалоиды, их синтетические аналоги – занимают заметное место в арсенале современных лекарственных средств. Известные к настоящему времени методы синтеза имеют как свои достоинства, так и недостатки. Разработанный подход к синтезу триптамина и гомотриптамина лишен большинства недостатков. В качестве исходных соединений предлагается использовать  $\omega$ -фталимидаоалкановые альдегиды, которые с высокими выходами образуются при окислении  $\omega$ -фталимидаоалкановых  $\alpha$ -окси кислот периодной кислотой. В ходе работы уточнены условия циклизации гидразонов  $\omega$ -фталимидаоалканового и  $\omega$ -фталимидаоалканового альдегидов в соответствующие производные индола. Целевые соединения образуются с высокими выходами и не требуют хроматографической очистки.

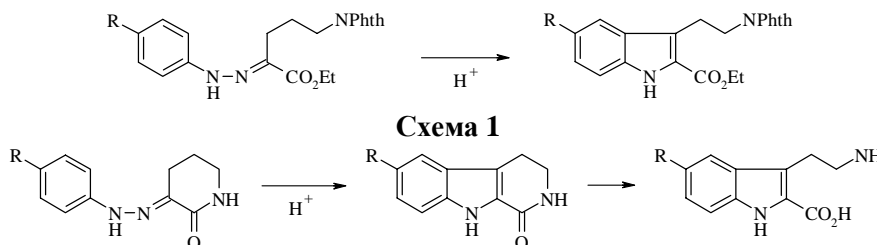
Триптаминовые алкалоиды, их синтетические аналоги, а также эргоалкалоиды – производные лизергиновой кислоты – занимают заметное место в арсенале современных лекарственных средств. Такие

препараты, как серотонин, мексамин, мелатонин, суматриптан, являются 5-замещенными триптаминами и достаточно продолжительное время используются в качестве регуляторов ЦНС [1].



Среди известных способов синтеза 5-замещенных триптамина наибольшее распространение получили методы Абра-

мовича-Шапиро и Манске-Робинсона, ключевые стадии которых представлены на схемах 1 и 2 соответственно.



В обоих случаях получают производные триптамина, имеющие в положении 2 индольного кольца карбоксильную группу, удаление которой на заключительной стадии синтеза требует жестких

условий и в ряде случаев протекает с низким выходом.

Метод, предложенный Виноградом Л.Х. и Суворовым Н.Н. [2], исключает стадию декарбоксилирования. Этот метод

предлагает использование в качестве исходных соединений 4-замещенных фенилгидразинов и  $\gamma$ -фталимидомасляного аль-

дегида. Реакция протекает в мягких условиях с высокими выходами по схеме 3.

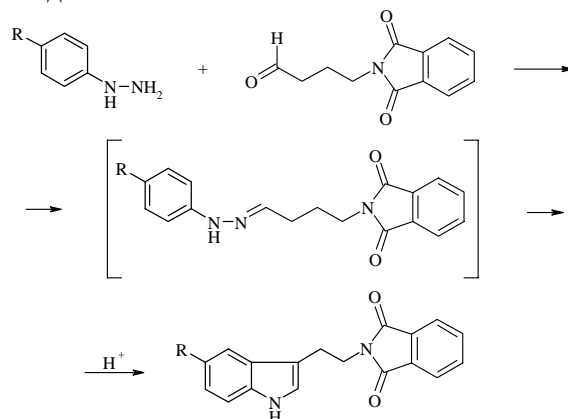


Схема 3

В литературе описано два способа получения  $\gamma$ -фталимидомасляного альдегида. Первый в качестве ключевой стадии предусматривает восстановление хлорангидрида соответствующей кислоты по методу Розенмунда [3]. Второй включает стадии оксосинтеза [4], каталитического гидрирования и защиты аминогруппы с использованием N-карбметоксифталимида.

У всех выше перечисленных схем имеется ряд недостатков: все они требуют использования дорогостоящих катализаторов, в ряде случаев – и специальной аппаратуры; чувствительны к следам воды.

Поэтому разработка удобных препаративных методов синтеза  $\omega$ -фталимидоалкановых альдегидов, триптаминов и гомотриптаминов на их основе является в настоящее время задачей актуальной.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

##### Общая методика получения $\omega$ -фталимидоалкановых альдегидов

В круглодонную колбу емкостью 0,5 л помещают 0,020 моль  $\alpha$ -окси- $\epsilon$ -фталимидо-алкановой кислоты, 200 мл воды и 2,02 г (0,024 моль)  $\text{NaHCO}_3$ , после полного растворения твердой фазы добавляют 5,47 г (0,024 моль)  $\text{H}_5\text{IO}_6$ . Реакционную смесь нагревают на водяной бане при  $45^\circ$  при постоянном перемешивании в течение 24 часов. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ. После завершения реакции растворитель отгоня-

ют в вакууме досуха. К остатку приливают 100 мл бензола, размешивают 5-10 минут и фильтруют. Осадок еще раз промывают 50 мл бензола. Бензольный раствор переносят в делительную воронку, промывают 25 мл воды, затем 25 мл 5%-ного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и снова 25 мл воды. Раствор сушат над  $\text{MgSO}_4$  в течение 12 часов и растворитель упаривают под вакуумом.

Получают 90%  $\delta$ -фталимидоалканового альдегида в виде светло-желтого масла.

##### Общая методика получения триптаминов и гомотриптаминов

В круглодонную колбу емкостью 0,25 л помещают 4,6 ммоль  $\gamma$ -фталимидоалканового альдегида и 0,42 г (3,8 ммоль) фенилгидразина. Смесь нагревают на водяной бане при температуре  $50^\circ\text{C}$  при постоянном перемешивании в течение часа. Затем приливают 100 мл 8% трифторуксусной кислоты, пускают в ход механическую мешалку и нагревают на кипящей водяной бане. Окончание реакции контролируют методом ТСХ.

По окончании реакции катализатор декантируют, реакцию массу промывают 100 мл воды, нейтрализуют 25% раствором аммиака (около 6 мл), и снова 100 мл воды. Полученный продукт высушивают азеотропно с бензолом. Бензольный раствор упаривают досуха, а полученный продукт перекристаллизовывают из метанола. Выходы полученных соединений представлены в таблице 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как сообщалось ранее [5] фталимидомасляный альдегид (схема 4) может

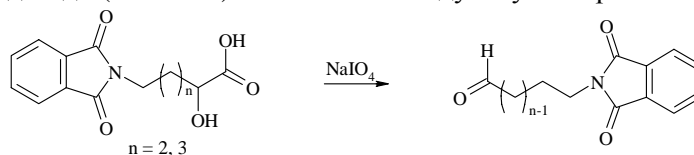


Схема 4

быть получен окислением соответствующей оксикислоты периодатом натрия по методу Янука-Сареля-Каца [6] (схема 4).

При проведении реакции в условиях, описанных авторами, целевые альдегиды образуются с выходом примерно 80%.

При отработке метода было установлено, что лучшие результаты дает окисление натриевой соли соответствующей оксикислоты периодной кислотой в воде. Выход целевого альдегида составил около 90%, а содержание основного вещества,

определенное оксимным титрованием, составляло около 99%.

Исходные оксикислоты [7] были получены, исходя из соответствующих ω-аминокислот, которые образуются с высоким выходом при гидролизе лактамов (схема 5).

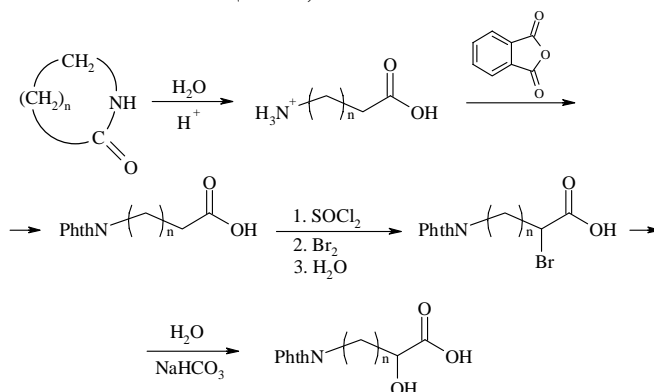


Схема 5

На основе отработанного метода получения фталимидоалканового альдегида был проведен синтез ряда 5-замещенных фталимидотриптаминов.

Известно, что успех проведения синтеза индолов, не имеющих заместителей в положении 2 по Э. Фишеру, зависит от целого ряда факторов: растворителя, в котором проводится циклизация, кислотного катализатора, времени и температуры реакции, наличия заместителей в бензольном кольце и положении 3 индольного цикла [8, 9].

Синтез N-фталил- триптаминов и гомотриптаминов был осуществлен нами по методу, предложенному Суворовым и Виноградом [2]. В качестве исходных соеди-

нений использовался 4-замещенный фенилгидразин и фталимидоалкановый альдегид [5].

Гидразоны соответствующих альдегидов могут использоваться как исходные вещества или получают непосредственно перед реакцией в том же растворителе и после прибавления кислого катализатора циклизуются в индол. Нами был выбран второй вариант, как наиболее простой и не сопряженный с потерями вещества при выделении.

В качестве растворителей нами были проверены спирты (метилловый и этиловый) и уксусная кислота. Кислотные катализаторы приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Условия получения N-фталилгомотриптамина

Растворитель	Катализатор	Условия реакции	Результат
1. Метанол	—	Нагревание 12 ч	—
2. Метанол	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Нагревание 6 ч	—
3. Уксусная кислота	—	Нагревание 6 ч	—
4. Этанол	ZnCl <sub>2</sub>	Нагревание 10 ч	—
5. Этанол	HCl	Нагревание 4 ч	—
6. Этанол	Уксусная кислота	Нагревание 10 ч	—
7. Этанол	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Нагревание 5 ч	60%

Единственной комбинацией «растворитель – катализатор» является комбинация этиловый спирт-фосфорная кислота (85%) при температуре кипения смеси.

При уточнении условий циклизации мы установили, что соотношение исходный гидразин : H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> должно быть 1 : 3-4. При меньшем соотношении реакция (по данным ТСХ) не заканчивается даже при кипячении в течение 72 часов.

Отработанным методом был получен ряд триптаминов и гомотриптаминов с достаточно высокими выходами, но полученные продукты представляли из себя маслообразные продукты. Выделение продукта перекристаллизацией из различных растворителей не позволило получить желаемый продукт в виде индивидуального соединения. Триптамины были выделены хроматографией на колонке с окисью алюминия. После хроматографической

очистки выходы целевых соединений не превышали 30%.

При получении гидразона без растворителя и использовании в качестве катализатора циклизации водных растворов кислот (таблица 2) в ряде случаев выходы целевых соединений значительно возросли, но очистка соединений требовала многократной перекристаллизации.

Лучшие результаты были нами получены при использовании для циклизации фенилгидразона 8% водного раствора трифторуксусной кислоты. Гидразон получали реакцией гидразина с альдегидом без растворителя. Соотношение гидразин : альдегид 1 : 1,2. N-Фталимидотриптамин был получен нами с выходом 80%. После кристаллизации из бензола, а затем из метанола температура плавления составила 165-166°C.

**Таблица 2.** Условия получения N-фталимидотриптамина

Растворитель	Катализатор, %	Условия реакции	П, Выход%
Этанол	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (85)	Нагревание 5 ч	60
Вода	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (8)	Нагревание 10 ч	Следы
Вода	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (4)	Нагревание 6 ч	69
Вода	HCl (8)	Нагревание 12 ч	Следы
Вода	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (8)	Нагревание 1 ч	80
Вода	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (8)	Нагревание 1,5 ч	79,5
Вода	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (8)	Нагревание 2 ч	81

При использовании в качестве катализатора 8% трифторуксусной кислоты были получены N-фталимидотриптамин, N-фталимидогомотриптамин, 5-бром-N-

фталимидотриптамин, 5-бром-N-фталимидогомотриптамин, 5-метил-N-фталимидотриптамин, 5-метил-N-фталимидогомотриптамин (таблица 3).

Таблица 3

№ п/п	Соединение	Выход, %	Тпл, °С	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$
1	N-фталимидотриптамин	80	165-166	3429 (NH); 1770 (CO); 1712 (CO); 721 ( $-\text{CH}_2-$ )
2	N-фталимидо-гомотриптамин	69	128-130	3340 (NH); 1770 (CO); 1711 (CO); 720 ( $-\text{CH}_2-$ )
3	5-бром-N-фталимидотриптамин	65	211-212	3329 (NH); 1770 (CO); 1710 (CO); 719 ( $-\text{CH}_2-$ )
4	5-бром-N-фталимидо-гомотриптамин	57	200-203	3406 (NH); 1766 (CO); 1720 (CO); 718 ( $-\text{CH}_2-$ )
5	5-метил-N-фталимидотриптамин	62	175-179	3395 (NH); 1767 (CO); 1720 (CO); 721 ( $-\text{CH}_2-$ ); 1396 ( $-\text{CH}_3$ )
6	5-метил-N-фталимидо-гомотриптамин	59	163-165	3409 (NH); 1770 (CO); 1716 (CO); 721 ( $-\text{CH}_2-$ ); 1396 ( $-\text{CH}_3$ )

Образцы не давали депрессии с заводскими образцами, синтезированными по методу Манске-Робинсона на кафедре Органической химии РХТУ им. Менделеева и любезно предоставленными нам к.х.н. Е.Н. Гордеевым. ИК-спектры соединений идентичны.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоинством отработанного синтеза являются:

- 1) доступность сырья для получения альдегидов,
- 2) сравнительная простота и хорошая воспроизводимость,
- 3) высокие выходы,
- 4) широкая применимость.

Было установлено, что при увеличении загрузки в 3 и 9 раз выход целевого продукта не претерпевает значительных изменений, а расхождения находятся в допустимых пределах.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2006. – 1200 с.

2. Виноград Л.Х., Суворов Н.Н. //Химия гетероциклических соединений. 1984. № 9. С. 1206.

3. Balenovic K., Jambresic I., Furic I. //Journal Organic Chemistry. 1952. Vol. 17. P. 1459.

4. Кацнельсон М.Г., Дельник В.Б., Кагна С.Ш., Кашина В.В., Леенсон Е.И. //Нефтехимия. 1982. Т. XXII. №5. С.683.

5. Sevodin P.V. Mitrofanov R.Y., Vereshchagin A.L., Sevodin V.P. //International conference on natural products and physiologically active substances (ICNPAS-98): Novosibirsk, Russia November 30 – December 6. 1998. P. 160.

6. Yanuka Y., Katz R., Sarel S. //Tetrahedron Letters. 1968. № 14. P. 1725.

7. Севодин П.В. Митрофанов Р.Ю., Верещагин А.Л., Севодин В.П. //Материалы Всероссийской научно-практ. конф. «Прикладные аспекты совершенствования химических технологий и материалов». В 2-х частях. Часть 1. - Бийск: АлтГТУ, 1998, с. 56.

8. Deorha D.S., Joshi S.S. //Journal Organic Chemistry. 1961. Vol. 26. № 9. P. 3527.

9. Desaty D., Keglevic D. //Croatica Chemica Acta. 1965. Vol. 37. P. 25.

**THE SYNTHESIS OF TRYPTAMINES AND THEIR HOMOLOGUES  
FROM THE  $\omega$ -PHTALIMIDOALIPHATIC ACIDS**

Mitrofanov R. Yu., Sevodin V.P.

*The Biysk Technological Institute (branch) of the Altay State Technical University, Biysk*

Tryptamines alkaloids and their synthetic analogues are important for modern medicine appliance. Nowadays methods of synthesis which are known have advantages and disadvantages as well. The method that has been worked out to synthesis tryptamines and homotryptamines has fewer disadvantages.  $\omega$ -Phtalimidoaliphatic aldehydes are proposed to be used as starting materials.  $\omega$ -Phtalimidoaliphatic aldehydes with high yields form while oxidation of  $\alpha$ -hydroxy- $\omega$ -phtalimidoaliphatic acids with the help of periodic acid. During the work the conditions of cyclization of hydrazones  $\gamma$ -phtalimidobutyraldehyde and phtalimidovaleric aldehyde to the appropriate derivatives of indol. Proposal compounds form with high yields and do not need for chromatographic cleaning.