

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

Факультет физико-математических и естественных наук

Кафедра органической химии

Утверждаю

зав. кафедрой органической химии

«__» _____ 2023 г.

Отчет по научно-исследовательской работе на тему

**«Синтез 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов и их реакционная
способность»**

04.03.01 – «Химия»

Студентки Селютиной А. Е.

Группы НХМбд-02-20

Студенческий билет
№1032201786

Руководитель доц. кафедры
органической химии,

к.х.н. Куликова Л. Н.

Работа защищена с оценкой _____ дата _____

Руководитель _____ (подпись)

МОСКВА 2023

Содержание

Оглавление

Введение.....	3
I. Литературный обзор.....	4
II. Обсуждение результатов.....	15
III. Экспериментальная часть.....	18
IV. Выводы.....	23
V. Литературные источники.....	24

Введение

Двадцать первый век – это время, когда стремительно развиваются не только наука и технологии, но и заболевания. Именно поэтому перед современными учеными стоит важная задача – получение биологически активных молекул, способных эффективно бороться с существующими заболеваниями.

β -карболины и их производные обладают различной биологической активностью, оказывающей влияние не только на животных и растения, но и на людей.

Целью данной курсовой работы является синтез замещенных 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов и изучение их химических превращений.

пищи, на содержание этих соединений в продуктах питания в конечном итоге повлияют многие химические и технологические факторы, такие как: количество доступных прекурсоров, рН, температура, время хранения, окислители, антиоксиданты, консерванты, дрожжи, условия обработки и т.д.

β -карболины, тетрагидро- β -карболины и их производные были обнаружены в таких продуктах питания как: соевый соус, вино, пиво, уксус, ликер, приправы, йогурт, сыр, соленья, соки и безалкогольные напитки, хлеб, мука, мясо рыбы, фрукты и продукты переработки фруктов, детское питание, копченое мясо, [2] чеснок [3]. По некоторым данным, встречаются так же в злаках, орехах, кофе, грибах, водорослях. Содержание этих соединений в перечисленной выше пище может достигать нескольких миллиграмм. Так же β -карболины были обнаружены в сигаретном дыме. [4]

Все это может свидетельствовать о том, что пищевые продукты являются потенциальным экзогенным источником β -карболинов, тетрагидро- β -карболинов и их производных. [2]

3. Биологическая роль β -карболинов и 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов и их влияние на организмы.

β -карболины, тетрагидро- β -карболины и их производные называют «алкалоидами млекопитающих», так как они присутствуют в измеримых количествах в биологических жидкостях и тканях многих животных, что свидетельствует об их биологической значимости. [2]

Поскольку скелет является общим признаком для многих природных и синтетических соединений, как множество химических веществ, принадлежащих к группе β -карболинов, так и их соответствующая биологическая активность огромны.

Многочисленные исследования показали, что биологические и фармакологические свойства β -карболинов в прокариотических и эукариотических клетках частично объясняются их способностью к интеркаляции ДНК, приводящей к изменению точности репликации ДНК, или влиянием на ферментативную активность в процессе репарации ДНК. [5]

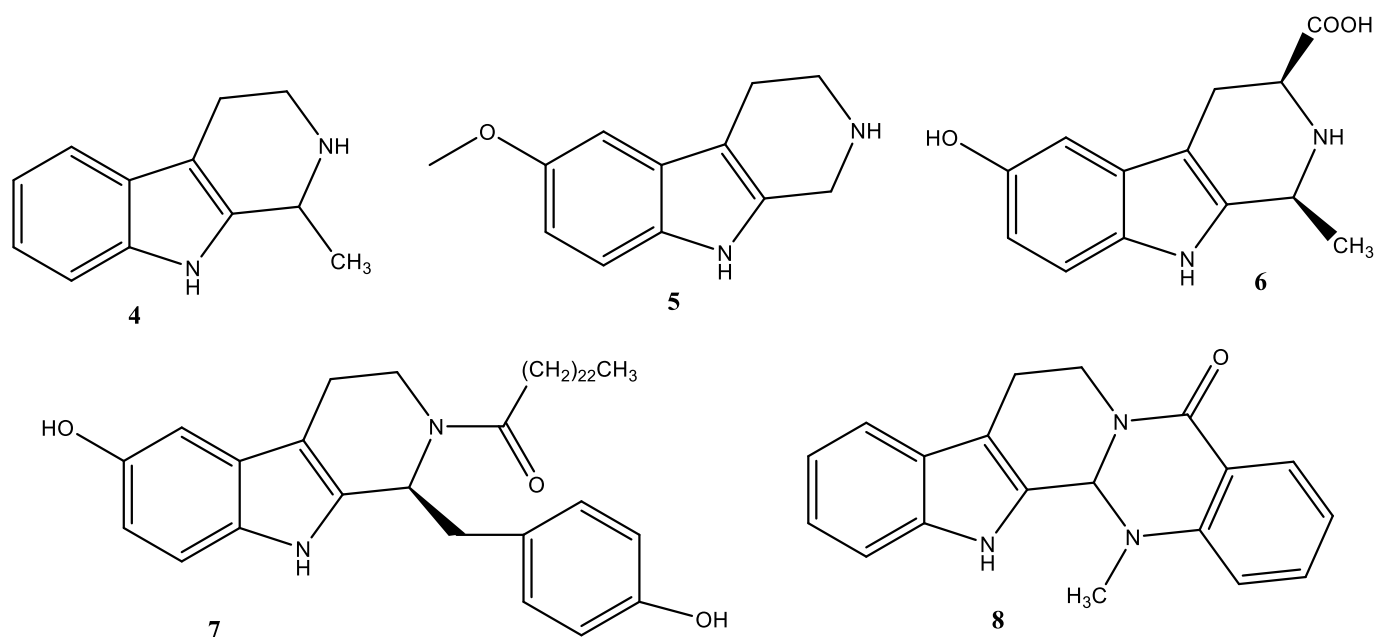


Рисунок 2. Примеры биологически активных природных β -карболиновых алкалоидов.

Они обладают следующими биологическими свойствами: элеагнин (4) – противовоспалительное, антиоксидантное и противомикробное действия; пинолин (5) – антиоксидантное; гиртиозерктин (6) – противораковые; саклеуксимин (7) – противораковые и противомикробные; эводиамин (8) – противовоспалительные и противоопухолевые. [6]

В некоторых источниках встречается информация об исследованиях возможности использования таких структур в качестве антибиотиков для растений.[7]

Согласно некоторым исследованиям, 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины также обладают противовирусной, противогрибковой, противомаларийной, антитромботической, анальгетической и противораковой активностью. [8]

4. Применение β -карболинов и 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов в фармакологии.

В последние годы β -карболиновые структуры вызывают большой интерес с точки зрения исследования их биологической активности, ведь являются весьма

перспективным классом веществ для изыскания лекарственных средств, обладающих противостраховой, противотревожной активностью и стресс-протективными свойствами. В следствие этого β -карболины активно используются при терапии различных нервно- психических расстройств, таких как: депрессия, тревожность, эпилепсия, припадки и другие. [4]

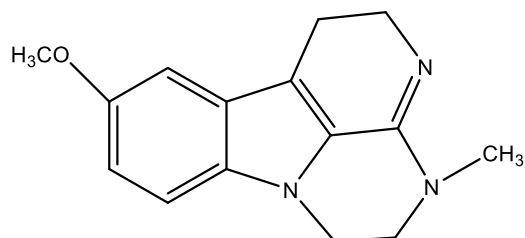


Рисунок 3. 2,4,5,6- тетрагидро-9-метокси-4-метил-1H-3,4,6a-триазафлуорантен.

Метралиндол (рис. 3), также известный как инказан, используется в качестве антидепрессанта. [9]

5. Синтез β -карболинов.

Получение 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов.

1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины зачастую получают реакцией взаимодействия замещенных индолил-3-этиламинов с алифатическими или ароматическими альдегидами в водных или водно-спиртовых растворах при 100 °С в кислой среде реакцией Пикте-Шпенглера со стадией образования основания Шиффа.

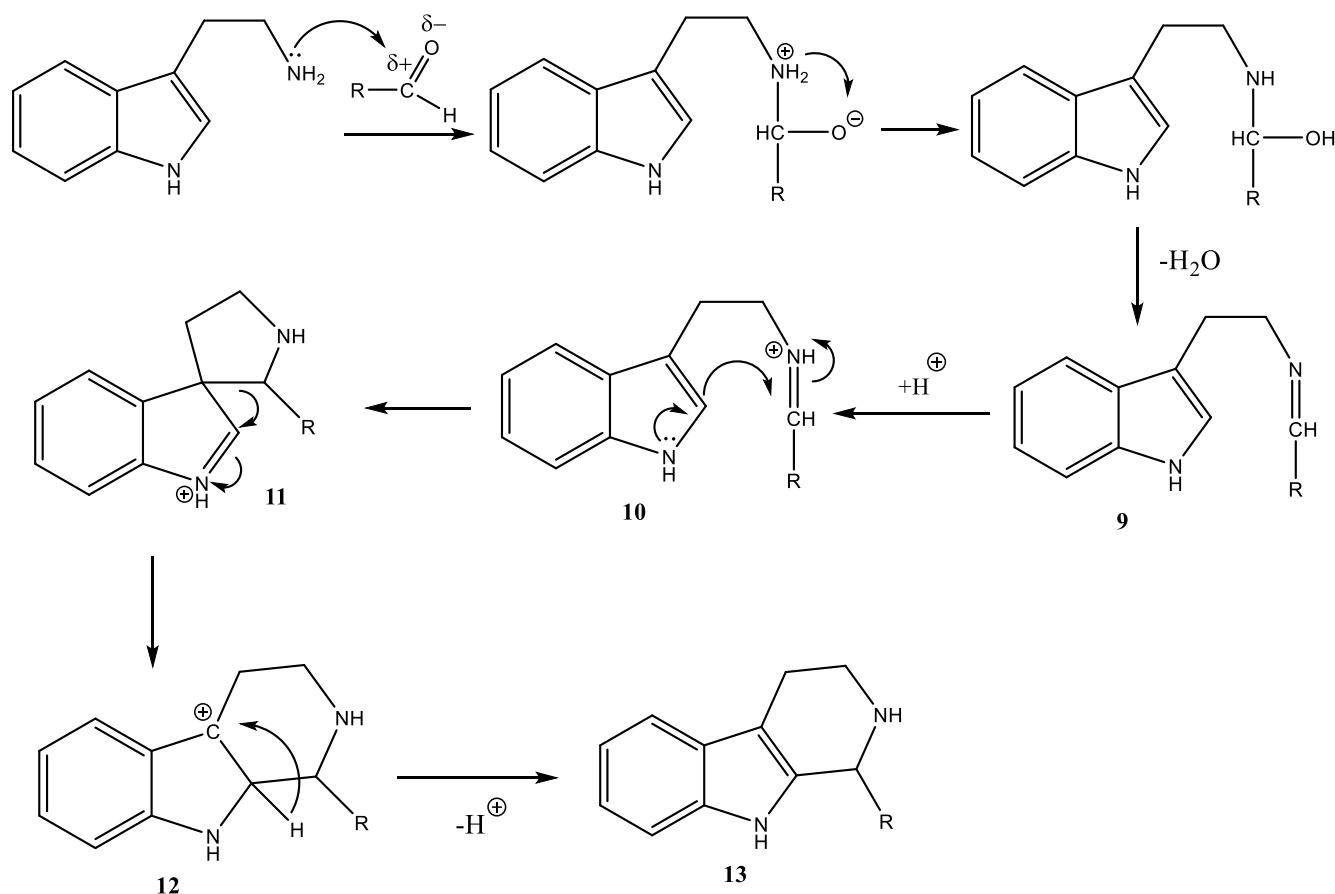


Схема 1. Механизм реакции Пикте-Шпенглера для взаимодействия триптамина с альдегидом. [5]

Механизм реакции циклизации Пикте-Шпенглера по существу состоит из нескольких частей.

Во-первых, сначала амин и альдегид конденсируются с образованием основания Шиффа (9). Во-вторых, основание Шиффа протонируется с образованием иона иминия (10). В-третьих, индол атакует иминий-ион из третьего положения, образуя спироиндолиновый интермедиат (11), который перегруппировывается в положительно заряженный промежуточный продукт (12), который затем подвергается ароматизации посредством депротонирования с образованием 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина (13). [10]

Этот биосинтез является довольно простым, а исходные реагенты и их производные широко распространены в природе.

Однако в зависимости от строения исходных веществ условия проведения процесса могут изменяться в широких пределах, причем на выход конечных продуктов в основном влияет pH среды, природа растворителя и температура реакционной смеси.

Так, для проведения реакции конденсации триптамина с формальдегидом подходящей средой является уксусная кислота. [9]

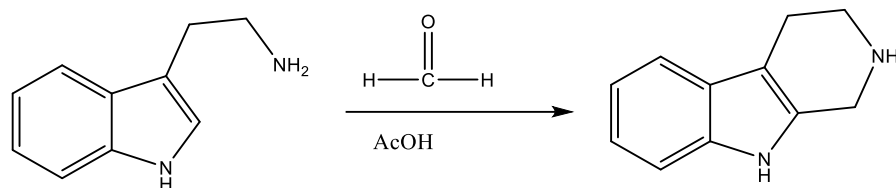


Рисунок 4. Схема реакции триптамина с формальдегидом в уксуснокислой среде.

Если исходный альдегид неустойчив в кислой среде, то реакцию проводят в апротонном растворителе или с гидроксилхлоридами триптамина в присутствии фосфатного буфера. [9]

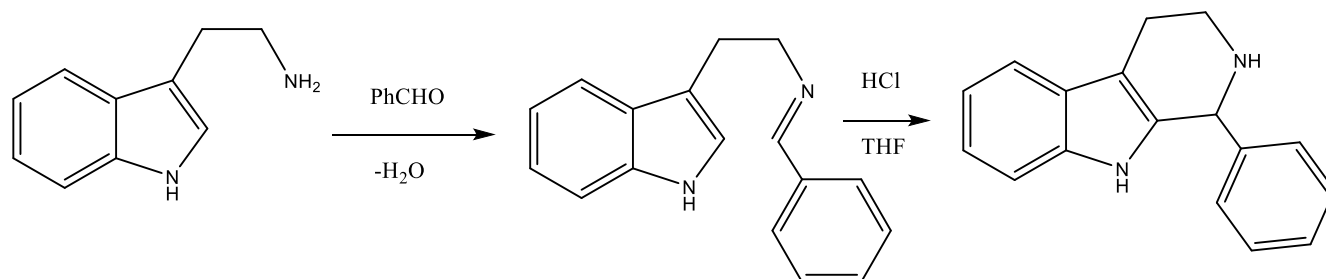


Рисунок 5. Ход реакции при использовании неустойчивого в кислой среде альдегида.

Реакция Пикте-Шпенглера также проводится с использованием кетонов в качестве исходных веществ и проходит в две стадии. Сначала получают имины, а затем проводят их циклизацию в кислой среде. [9]

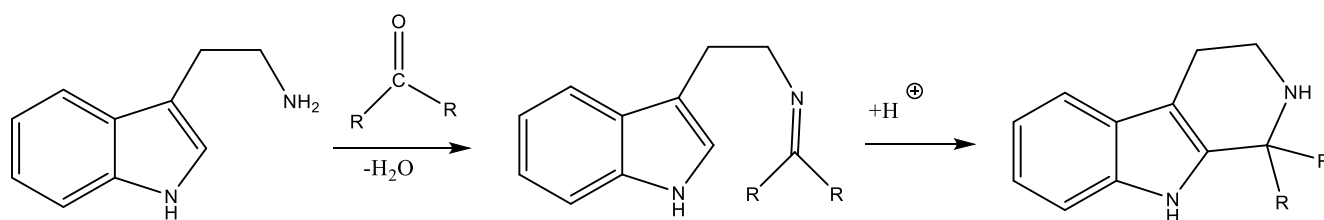


Рисунок 6. Схема реакции Пикте-Шпенглера при взаимодействии триптамина с кетоном.

Реакция Пикте-Шпенглера так же применима для взаимодействия триптамина с α -кетокислотами. Известны многочисленные примеры взаимодействия триптамина и триптофанов с глиоксиловой, пировиноградной, α -кетоглутаровой, фенил- и акрилпировиноградными кислотами. Реакцию проводят при комнатной температуре с образованием 1-замещенных 1-карбокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов. [9]

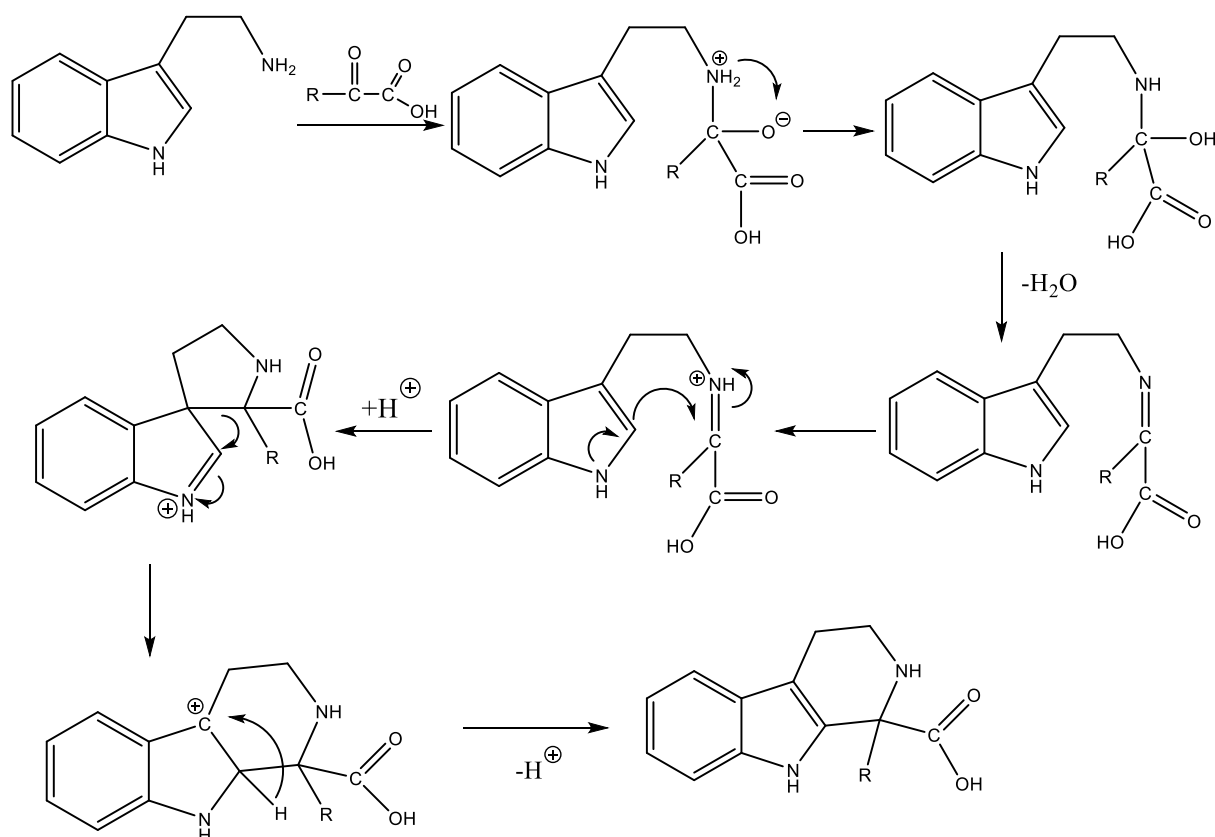


Схема 2. Механизм реакции Пикте-Шпенглера для взаимодействия триптамина с α -кетокислотами.

Синтезировать 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины в том числе можно посредством внутримолекулярной циклизации енаминов. Данная методика включает в себя несколько стадий: непосредственное получение енамина с последующей его обработкой кислотами, ведущей к образованию соответствующего иминиевого катиона; циклизация полученного катиона реакцией, аналогичной реакции Пикте-

Шпенглера.

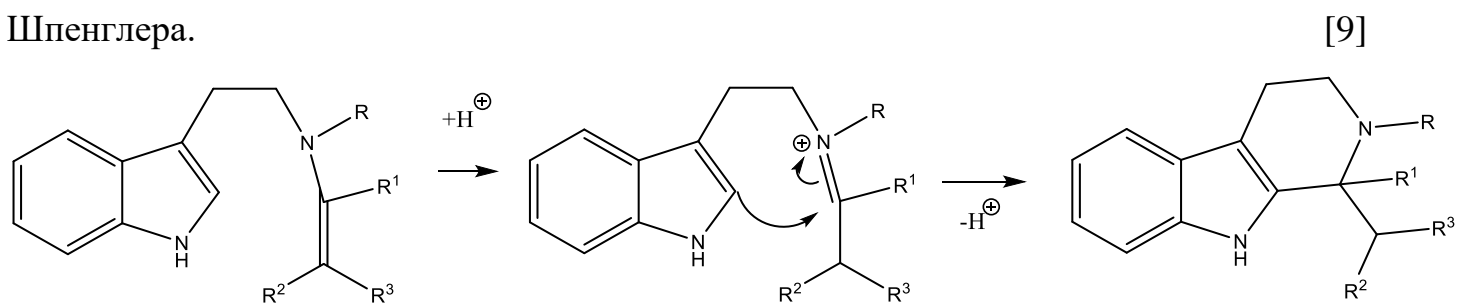


Рисунок 7. Внутримолекулярная циклизация енаминов.

1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины можно получать восстановлением соответствующих 3,4-дигидро- β -карболинов. [9]

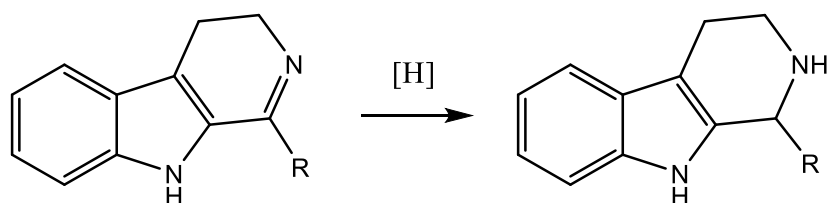


Рисунок 8. Восстановление 3,4-дигидро- β -карболинов.

Получение 3,4-дигидро- β -карболинов.

В качестве альтернативы реакции Пикте-Шпенглера можно так же использовать

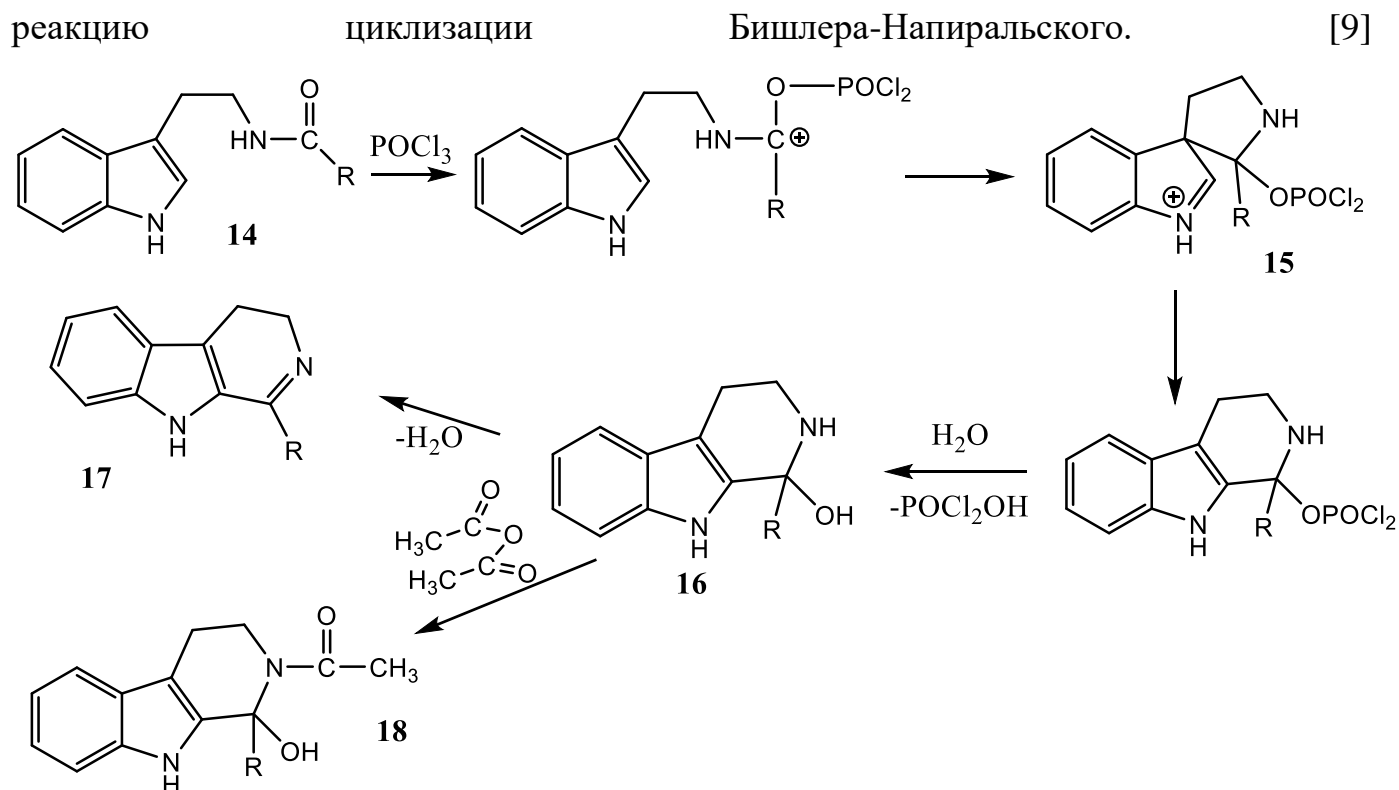


Схема 3. Механизм реакции циклизации Бишлера-Напиральского.

В процессе этой реакции триптамин (14) циклизуется. Обычно реагенты дегидратации, такие как PCl_5 , POCl_3 , SOCl_2 или ZnCl_2 , необходимы для ускорения отщепления карбонильного кислорода. Продуктом реакции Бишлера-Напиральского является 3,4-дигидро- β -карболин (17). Однако при обработке раствора оксамина (16) уксусным ангидридом получают стабильный оксамид (18). [10]

Образование спироиндоленинов (15) в процессе данной реакции объясняется тем, что при электрофильной атаке 3-замещенных индолов энергетически наиболее выгодным процессом является вхождение нового заместителя в более электрононасыщенное положение 3 с последующей перегруппировкой одного из заместителей в положение 2.

Так же, 3,4-дигидро- β -карболины можно получать окислением соответствующих 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов перманганатом калия в тетрагидрофуране при 0°C . [9]

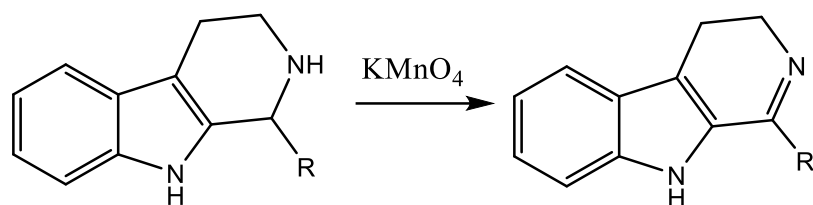


Рисунок 9. Окисление 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов.

Получение ароматических β -карболинов.

1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины, полученные конденсацией триптамина с алифатическими или ароматическими альдегидами, можно окислять без выделения путем обработки реакционной смеси бихроматом калия. [9]

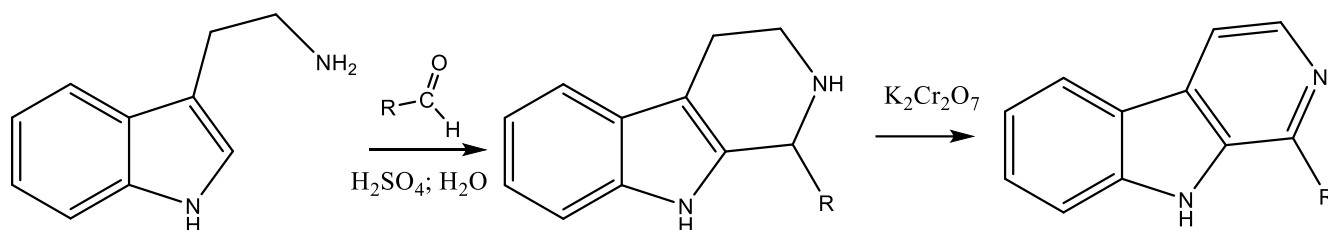


Рисунок 10. Схема получения ароматических β -карболинов.

3,4-дигидро- β -карболины также можно окислять до ароматических β -карболинов.

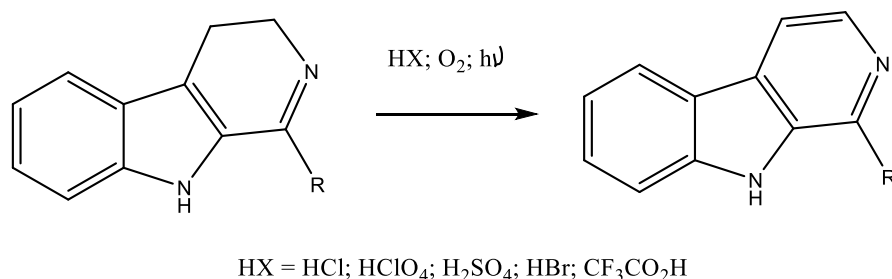


Рисунок 11. Окисление 3,4-дигидро- β -карболинов.

Протекание реакции зависит от концентрации кислоты в реакционной смеси. [9]

Один из наиболее распространенных методов получения карболиновых структур заключается в кислотно-катализируемой перегруппировке арилгидразонов и 3,2-диоккопиперидинов реакцией Фишера. Катализаторами

выступают серная, муравьиная, сульфосалициловая, соляная или полифосфорная КИСЛОТЫ.

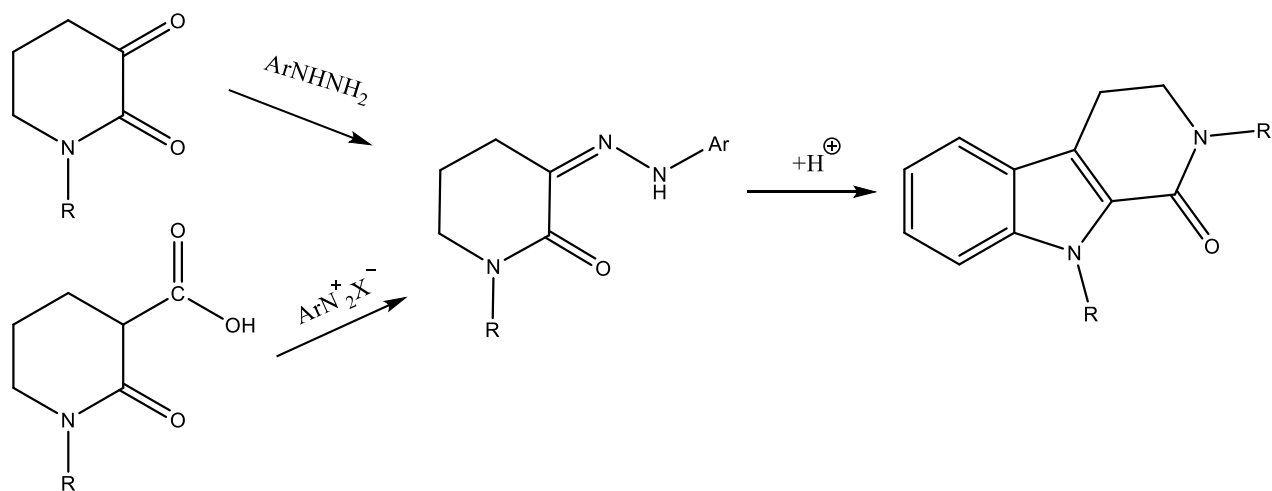


Рисунок 12. Получение β -карболинов реакцией Фишера.

Выходы целевых продуктов при этом будут зависеть от природы и расположения заместителей бензольного кольца, а также от выбора катализатора. Таким образом, с помощью метода Фишера можно получать требуемые карболины с различными заместителями в ароматическом ядре с выходами, близкими к количественным. [9]

II. Обсуждение результатов.

При получении 1-мета-фторфенилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинов **1a** на первой стадии из триптамина и мета-фторбензальдегида получали основание Шиффа, которое далее подвергали циклизации в присутствии серной кислоты. Реакцию проводили без выделения промежуточного имина. (Схема 4)

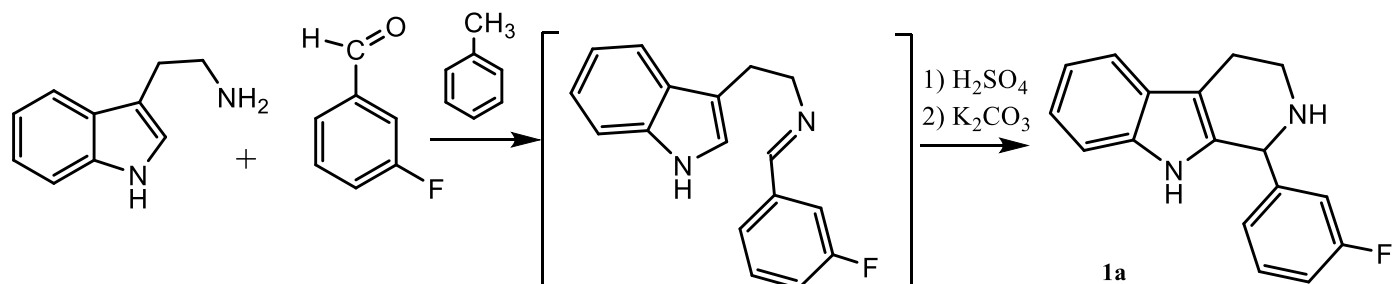


Схема 4. Синтез 1-мета-фторфенилзамещенного 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина.

1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины были получены по реакции Пикте-Шпенглера из триптамина и соответствующих альдегидов. В зависимости от характера альдегида варьировались условия проведения данной реакции.

При получении 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина **1b** к водному раствору триптамина в условиях кислого катализа при 110°C прикапывали разбавленный раствор ацетальдегида. (Схема 5)

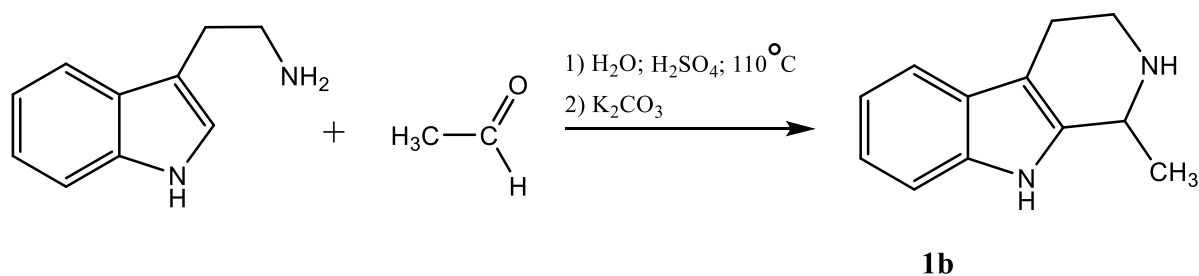


Схема 5. Синтез 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина.

При взаимодействии β -карболинов **2a-b** с пропаргилбромидом в сухом ацетонитриле в присутствии основания Хюнига (N,N-диизопропилэтиламина) при нагревании до 50°C и перемешивании были получены соответствующие N-пропаргилловые производные. (Схемы 6-7))

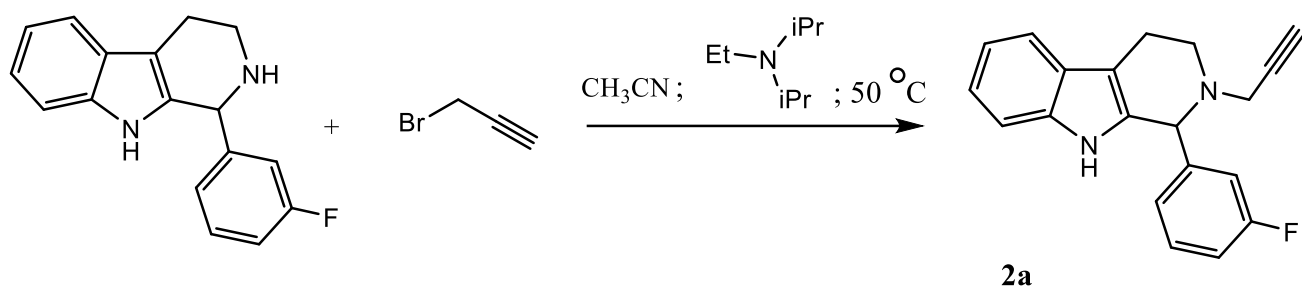


Схема 6. Синтез *N*-пропаргил-1-мета-фторфенил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина.

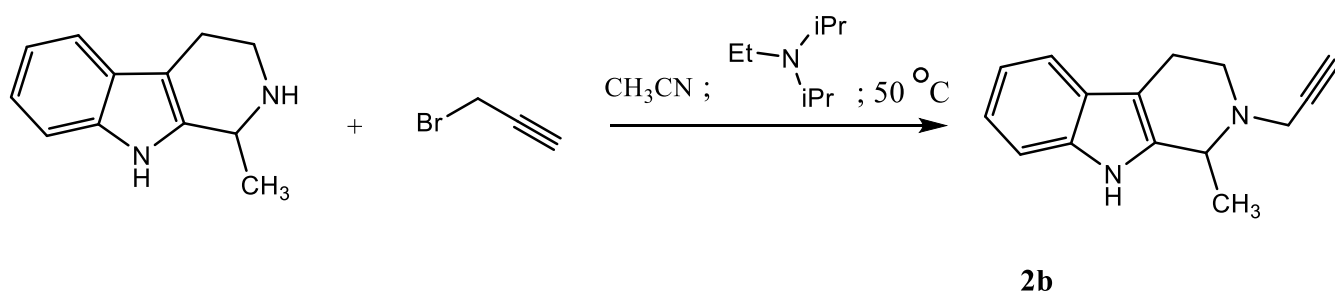


Схема 7. Синтез *N*-пропаргил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина.

Структуры почти всех исходных β-карболинов и их *N*-алкилированных производных подтверждены комплексом спектральных данных.

Последним этапом нашей работы было изучение взаимодействия тетрагидро-β-карболинов с метилпропиолатом. Реакции проводили для 1-метил- и 1-мета-фторфенилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидро-β-карболинов с метилпропиолатом в трифторэтаноле при нагревании до 50°C. Оказалось, что при проведении данных реакций происходит образование азоциноиндолов. (Схемы 8-9)

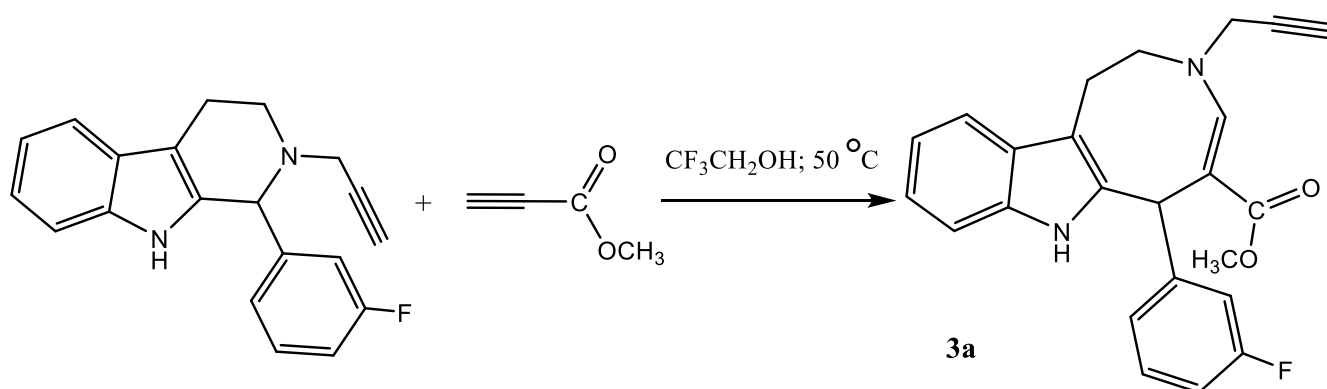


Схема 8. Синтез азоциноиндола из *N*-пропаргил-1-мета-фторфенил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина.

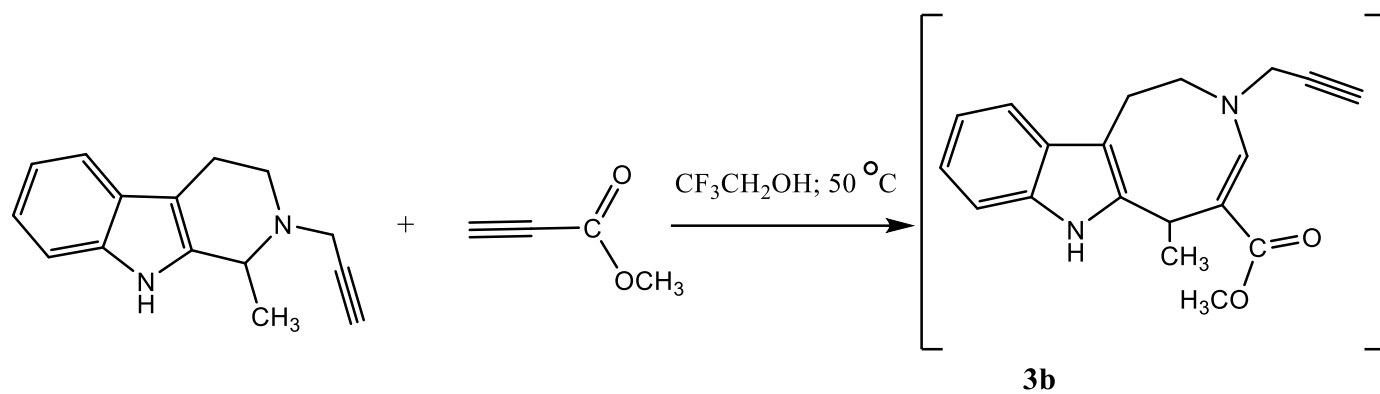


Схема 9. Синтез азоциноиндола из *N*-пропаргил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина.

Строение соединения **3a** подтверждено комплексом спектральных данных.

Соединение **3b** находится на стадии выделения.

III. Экспериментальная часть.

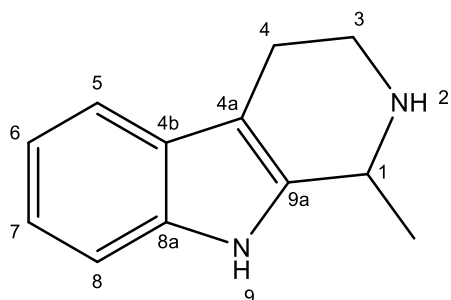
Исходные реагенты для синтеза были приобретены в фирмах Acros Organics и Fluka и использовались без дополнительной очистки. Масс-спектры LCMS соединений получены на системе, включающей жидкостный хроматограф Agilent 1100 Series, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MS VL (электрораспыление, ELSD) Sedex 75. Спектры ЯМР ¹H записывали в растворах CDCl₃ или DMSO-d₆ на приборе Bruker WH-600 с рабочей частотой 600 МГц. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H измерены в м.д. (δ-шкала), в качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы растворителей: 7.26 м.д. (CHCl₃) или 2.50 м.д. (в DMSO-d₆). Полноту протекания реакций контролировали по ТСХ. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfil (проявление УФ-лампой и водным раствором KMnO₄), для колоночной хроматографии использовали силикагель Silica 60 (0.04-0.063 мм). Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfile и Alufol, проявляли парами йода в иодной камере или раствором перманганата калия 3 г/л, с последующей обработкой раствором щавелевой кислоты и промыванием под водой пластины ТСХ. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на приборе SMP 10.

Получение 2,3,4,9-тетрагидро-1H-[3,4-*b*]индолов

Общая методика. В круглодонную колбу помещают триптамин (5,00 г), растворяют в 100 мл воды, подкисленной серной кислотой (16 мл, 2н). Далее при комнатной температуре в течение 30 минут прикапывают при перемешивании 100 мл 10%-го раствора ацетальдегида в воде, после чего двое суток кипятят реакционную смесь. Прохождение реакции контролируется по ТСХ (Sorbfil, ЭА:спирт 3:1). После этого добавляют K₂CO₃ до pH = 9 и экстрагируют продукт этилацетатом. После осушения органического слоя и отгона растворителя осуществляется перекристаллизация в этилацетате с добавлением небольшого количества 50%-ного этанола.

Структура продукта реакции устанавливается с помощью масс- и ЯМР-спектроскопии.

1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-[3,4-*b*]индол



Получен по общей методике. Представляет собой светло-коричневое кристаллическое вещество.

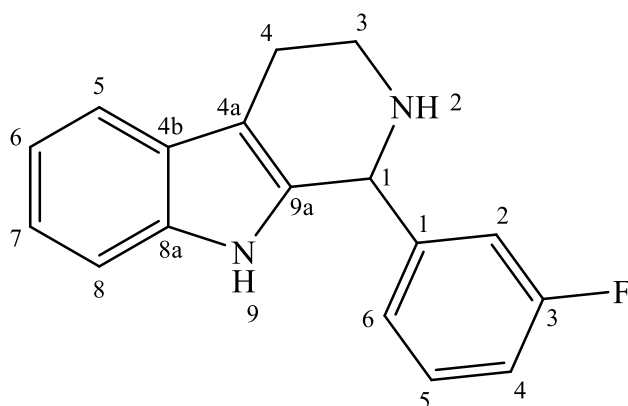
Выход составил 89%.

Тпл. = 179-180°C. Соответствует литературным данным. [11]

Масс-спектр: m/z $[M+H]^+$ 187, 05.

Вычислено: $C_{12}H_{14}N_2$, m/z 186,26

1-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол



В круглодонную колбу, снабжённую насадкой Дина-Старка, поместили триптамин (5,00 г, 0,0312 моль), растворили в толуоле. Далее добавили 3-фторбензальдегид 3,7 мл (3,87 г, 0,0312 моль). Образовавшуюся бежевую суспензию кипятили до прекращения выделения воды, при этом образовался оранжевый раствор. Далее удалили растворитель, а образовавшиеся кристаллы имина отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Кристаллы растворили в 100 мл воды, добавили 20 мл 10%-го раствора серной кислоты. Реакционную массу нагревали при перемешивании до 50°C в течение двух суток. Контроль прохождения реакции осуществлялся по ТСХ (Sorbfil, ЭА : спирт 3:1). Далее довели pH до

щелочной среды с помощью K_2CO_3 и произвели экстракцию из воды дихлорметаном. Органический слой был просушен над Na_2SO_4 , растворитель упарили, продукт реакции кристаллизовали диэтиловым эфиром. После фильтрации было получено коричневое кристаллическое вещество.

Выход составил 47%. Тпл. = 181-183°C. Соответствует литературным данным.

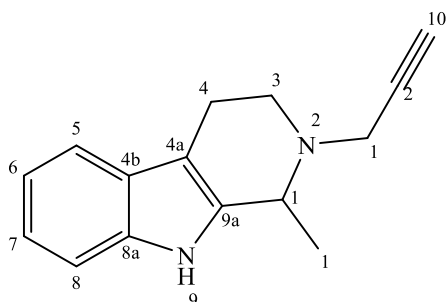
Масс-спектр: m/z $[M+H]^+$ 267,12.

Вычислено: $C_{17}H_{15}FN_2$, m/z 266,32

Получение 2-пропаргил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индолов

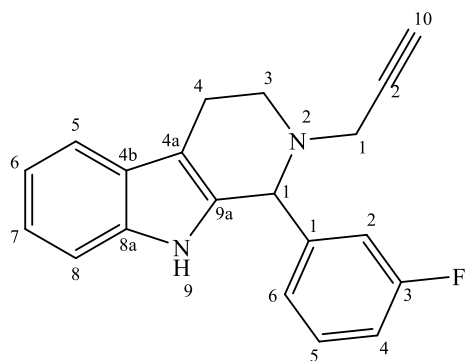
Общая методика. В конической колбе растворили в абсолютном ацетонитриле 0,5 г исходного β -карболина, после чего добавили рассчитанное количество пропаргилбромид, взятого в 1,5-кратном избытке. Также в реакционную массу добавили 1,5-кратный избыток основания Хюнига. Далее реакционную массу нагревают до 50°C при перемешивании в течение 3-4 часов. Контроль прохождения реакции проводят по ТСХ (Silufol, ЭА:спирт 1:1). После прохождения реакции проводят колоночную хроматографию. Промывают смесью этилацетата с гексаном, постепенно увеличивая полярность. Полученные растворы отгоняют и проводят контроль нахождения вещества в смесях по ТСХ (Silufol, ЭА:гексан 1:1). Далее проводят отгон растворителя для смесей, содержащих продукт реакции.

2-пропаргил-1-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол



Получен по общей методике в виде густого масла с выходом 25%.

2-пропаргил-1-(3-фторофенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол



Получен по общей методике в виде белого кристаллического вещества.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ_{H} ppm: 1,03 (t, 3H, $J = 7,15\text{Гц}$, Et), 2,37 (dd, 1H, $J_1 = 12,99\text{Гц}$, $J_2 = 6,79\text{Гц}$, H-3), 2,63 (m, 2H, Et), 2,78 (m, 1H, H-3), 2,89 (m, 1H, H-4), 3,23 (m, 1H, H-4), 4,53 (s, 1H, H-1), 6,93 (m, 2H, Ar-H), 7,03 (m, 3H, Ar-H), 7,08 (d, 1H, $J = 7,63\text{Гц}$, Ar-H), 7,12 (d, 1H, $J = 7,87\text{Гц}$, Ar-H), 7,16 (m, 1H, Ar-H), 7,24 (m, 1H, Ar-H), 7,45 (d, 1H, $J = 7,39\text{Гц}$, Ar-H).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3) δ_{C} ppm: 13,26, 18,05, 48,36, 49,62, 61,06, 110,90, 111,06, 114,42, 115,76, 119,49, 120,43, 124,43, 126,66, 131,88, 134,94, 135,61, 143,30, 162,25, 163,73.

Выход 58%. Тпл. = 123-124 °С.

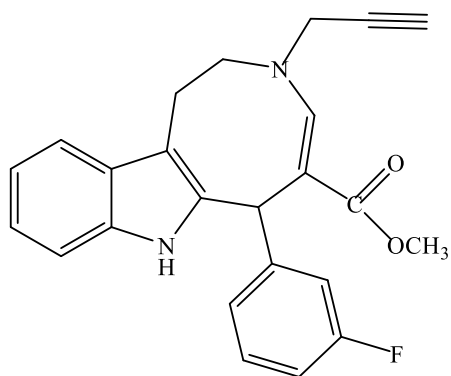
Масс-спектр: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,10.

Вычислено: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2$, m/z 304,14

Получение 3-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индол-5-ил)этан-1-онов

Общая методика. К исходному веществу 0,0005 моль, находящемуся в конической колбе, приливают 3-5 мл трифторэтанола. Далее в реакцию вносят рассчитанное количество 1,5-кратного избытка метилпропиолата, после чего реакционную массу нагревают до 50°C при перемешивании в течение 1-2 часов, и оставляют при комнатной температуре в течение 2-3 суток. Контроль прохождения реакции осуществляется по ТСХ (Sorbfil, ЭА:гексан 1:5).

(E)-1-(6-(3-фторфенил)-3-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индол-5-ил)этан-1-он



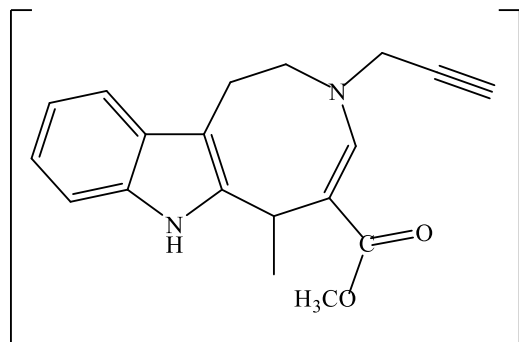
По общей методике. Продукт реакции был получен в виде белого кристаллического вещества.

Выход 74%. Тпл. = 199-201 °С.

Масс-спектр: m/z $[M+H]^+$ 373,2.

Вычислено: $C_{28}H_{28}N_2O$, m/z 372,16

(E)-1-(6-метил-3-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азоцино[5,4-b]индол-5-ил)этан-1-он



По общей методике.

Находится на стадии выделения.

IV. Выводы.

В ходе данной научно-исследовательской работы по реакции Пикте-Шпенглера были синтезированы исходные 1-метил- и 1-*m*-фторфенил-замещённые-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины.

Получены соответствующие N-пропаргил-1-замещённые-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболины и изучено их взаимодействие с метилпропиолатом.

V. Литературные источники.

1. Allen J. R. F., Holmstedt B. R. The simple β -carboline alkaloids //Phytochemistry. – 1980. – Т. 19. – №. 8. – С. 1573-1582.
2. Herraiz T. Analysis of the bioactive alkaloids tetrahydro- β -carboline and β -carboline in food //Journal of Chromatography A. – 2000. – Т. 881. – №. 1-2. – С. 483-499.
3. Ichikawa M. et al. Antioxidant effects of tetrahydro- β -carboline derivatives identified in aged garlic extract //Biofactors. – 2002. – Т. 16. – №. 3-4. – С. 57-72.
4. Ayipo Y. O. et al. Neuropharmacological potentials of β -carboline alkaloids for neuropsychiatric disorders //European Journal of Pharmacology. – 2021. – Т. 893. – С. 173837.
5. Cao R. et al. β -Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions //Current medicinal chemistry. – 2007. – Т. 14. – №. 4. – С. 479-500.
6. Liu H. W. et al. Antibacterial functions and proposed modes of action of novel 1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline derivatives that possess an attractive 1, 3-diaminopropan-2-ol pattern against rice bacterial blight, kiwifruit bacterial canker, and citrus bacterial canker //Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2020. – Т. 68. – №. 45. – С. 12558-12568.
7. Song H. et al. Synthesis and antiviral and fungicidal activity evaluation of β -carboline, dihydro- β -carboline, tetrahydro- β -carboline alkaloids, and their derivatives //Journal of agricultural and food chemistry. – 2014. – Т. 62. – №. 5. – С. 1010-1018.
8. Wang J. et al. A review of synthetic bioactive tetrahydro- β -carbolines: A medicinal chemistry perspective //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2021. – Т. 225. – С. 113815.
9. Дуленко В. И., Комиссаров И. В., Долженко А. Т. β -карболины. Химия и нейробиология. — Киев: Наукова Думка, 1992 — 216 с.
10. Laine A. E., Lood C., Koskinen A. M. P. Pharmacological importance of optically active tetrahydro- β -carbolines and synthetic approaches to create the C1 stereocenter //Molecules. – 2014. – Т. 19. – №. 2. – С. 1544-1567.

11. Адамс Р. Органические реакции. Сборник 6. - Москва: Издательство иностранной литературы, 1953 – 239 с.