

© Коллектив авторов, 2008

Д. Ф. Скурыдина¹, **В. Н. Толкачев¹**, **Д. И. Зенкина¹**, **Т. Г. Николаева¹**,
О. Н. Толкачев²

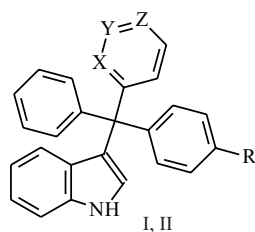
СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ТРИАРИЛМЕТИЛИНДОЛОВ. III. 3-[ДИФЕНИЛ(ПИРИДИЛ)МЕТИЛ]ИНДОЛЫ

¹ ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, Россия;

² Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений РАСХН, Москва, Россия

Синтезирован ряд изомерных гетерозамещенных 3-триарилметилиндолов и показано, что их цитотоксическая активность зависит от объема заместителя в боковой цепи и, в частности, от положения атома азота в гетероароматическом кольце.

В продолжение наших работ [1 – 3] по синтезу и исследованию потенциальных цитостатиков в ряду 3-триарилметилиндола, нами получены новые гетерозамещенные соединения общей формулы I – II. Соединения трифенилметанового типа встречаются в природе, например, в растениях *Melaleuca quinquenervia* и *Pinus strobus*, в которых один из ароматических циклов является фрагментом дигидрофлавоноида нарингина: меланеврин и (-)-2S-стробопинин [4].



I: R = H, Ia: X = Z = CH, Y = N,

Ib: Y = Z = CH, X = N,

Ic: X = Y = CH, Z = N;

II: R = Ph, X = Y = CH, Z = N

В данной работе была изучена реакция алкилирования индола триарилкарбинолами, содержащими пиридиновое кольцо, в сравнении с трифенилкарбинолом. Было показано, что наличие пиридинового фрагмента обуславливает существенное снижение реакционной способности исходных карбинолов. Алкилирование индола гетеросодержащими карбинолами протекало в расплаве в присутствии хлористого цинка в более жестких условиях, по сравнению с соответствующими трифенил-производными. Так, если алкилирование индола трифенилкарбинолом завершалось приблизительно за 1 мин при 130 – 136 °С с количественным выходом [3], то алкилирование азотсодержащими триарилкарбинолами имело место лишь при 200 °С и выше (при получении соединений Ia и Ib), с более низкими выходами, а в случае Ic в аналогичных условиях реакция вообще не имела места.

Поэтому при получении соединений Ic и II соответствующие триарилкарбинолы вначале превращали в

триарилметилхлориды, которые затем конденсировали с индолом при кипячении в пиридине.

Экспериментальная химическая часть

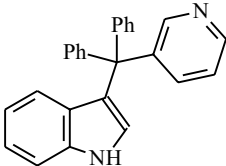
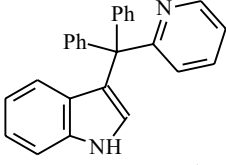
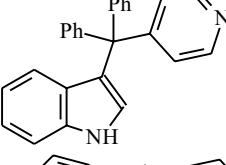
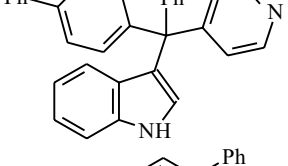
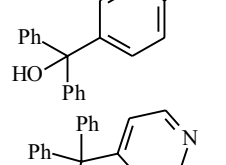
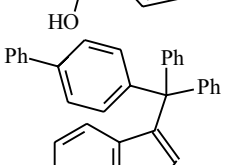
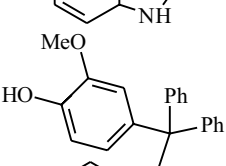
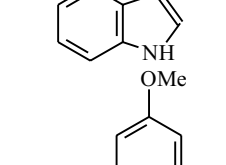
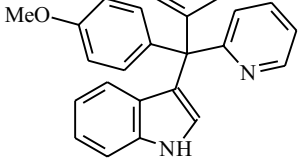
ИК-спектры синтезированных соединений получали на приборе UR-10 в таблетках КВг или суспензии вазелинового масла. ¹H ЯМР-спектры синтезированных соединений получены в растворе CDCl₃ на спектрометре Gemini 200 (200 МГц) (Varian). Контроль за ходом реакции осуществляли хроматографически в тонком слое силикагеля марки Silufol UF₂₅₄ (Чехословакия).

3-[Дифенил(пиридил-3)метил]индол (Ia). Смесь 0,7 г (2,68 ммоль) дифенил-3-пиридилкарбинола [5], 0,4 г (3,41 ммоль) индола, 0,04 г (0,29 ммоль) хлористого цинка и 1 мл диоксана нагревали до растворения и далее кипятили при перемешивании с одновременной отгонкой растворителя. Образовавшийся в остатке расплав нагревали при 210 – 220 °С около 15 мин. Реакционную массу после охлаждения экстрагировали эфиром, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент бензол — ацетон (3:1). Продукт после удаления растворителей обрабатывали гексаном и кристаллизовали из водного метанола. Выход 0,28 г (29 %). Т. пл. 226 – 228 °С.

3-[Дифенил(пиридил-2)метил]индол (Ib). Смесь 1,0 г (3,83 ммоль) дифенил-2-пиридилкарбинола [6], 0,48 г (4,10 ммоль) индола, 0,05 г (0,37 ммоль) хлористого цинка и 1 мл диоксана нагревали до растворения и далее кипятили при перемешивании с одновременной отгонкой растворителя. Образовавшийся в остатке расплав нагревали при 180 – 200 °С 20 мин. Реакционную массу после охлаждения экстрагировали эфиром, растворитель отгоняли, остаток промывали смесью эфира с гексаном и кристаллизовали из этанола. Выход 0,30 г (21,7 %). Т. пл. 234 °С.

3-[Дифенил(пиридил-4)метил]индол (Ic). Исходный дифенил-4-пиридилкарбинол [5] действием хлористого тионила и последующей обработкой триэтил-

Цитотоксическая активность 3-триарилметилиндолов

Соединение	Формула	CE ₅₀ , мкг/мл	CE ₅₀ , мкмоль/мл
1 (Ia)		100 ± 10	0,277
2 (Ib)		80 ± 8	0,222
3 (Ic)		45 ± 5	0,125
4 (II)		200 ± 10	0,458
5		100 ± 10	0,016
6		55 ± 0,5	0,076
7		> 200	0,015
8		50 ± 5	0,025
9		80 ± 8	0,019

амином превращали в дифенил(пиридил-4)-метилхлорид [7].

Смесь 1,1 г (3,93 ммоль) дифенил-4-пиридилметилхлорида и 0,65 г (5,50 ммоль) индола кипятили в 20 мл пиридина в течение 5 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали во-

дой и насыщенным раствором хлористого натрия. Хлороформный раствор упаривали, остаток обрабатывали гексаном. Далее продукт реакции хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент бензол — ацетон (3:1). Элюент после упаривания кристаллизовали из хлористого метилена. Выход 0,16 г (11,3 %). Т. пл. 218 – 220 °С.

3-[4-Бифенилил(пиридил-4)-фенилметил]индол (II). Исходный бифенилил(пиридил-4)фенилкарбинол [8] превращали в 4-бифенилил(пиридил-4)фенилметилхлорид аналогично предыдущему примеру [7].

Полученный хлорид 0,5 г (1,41 ммоль) и 0,3 г (2,56 ммоль) индола кипятили в 12 мл пиридина в течение 6 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, промывали водой и насыщенным раствором хлористого натрия. Хлороформный раствор упаривали, остаток обрабатывали гексаном. Далее затвердевший продукт реакции хроматографировали на колонке с окисью алюминия, элюент бензол — метанол (6:1). Элюент после упаривания кристаллизовали из бензола. Выход 0,06 г (9,8 %). Т. пл. 296 – 298 °С.

В ИК-спектрах соединений Ia – c и II в области 3400 – 3450 см⁻¹ наблюдались полосы валентных колебаний незамещенной NH-группы индольного кольца, что подтверждает наличие заместителя в положении 3. Наличие незамещенных положений 1 и 2 в индольном ядре также следует из данных ЯМР-спектров. Однако сигналы ароматических протонов в спектрах ЯМР полученных соединений перекрываются друг с другом, в связи с чем их однозначное отнесение затруднительно, что согласуется с расчетными данными. Элементный анализ синтезированных соединений соответствовал расчетным данным.

Приведенные в таблице триарилкарбинолы, а также кислородзамещенные триарилметилиндолы (5 – 9) описаны ранее в наших работах [1, 2].

Экспериментальная биологическая часть

Цитотоксическую активность полученных соединений определяли, измеряя степень торможения включения 3Н-тимидина в ДНК культивируемых клеток карциномы яичника человека (линии CaOv) согласно [9]. Результаты исследований приведены в таблице.

Из полученных данных видно, что на цитотоксическую активность соединений влияет положение атома азота в пиридиновом кольце, причем среди изученных соединений наиболее активным оказалось γ-пиридил-производное, которое оказалось значительно более активным по сравнению с α-пиридил-изомером. Соединения, не содержащие атома азота в боковой цепи или индольного ядра, менее активны. Этот факт можно объяснить участием атомов азота в ассоциации с соответствующими опухолевыми рецепторами.

Компьютерное моделирование трехмерных структур полученных 3-[(дифенил)пиридил]метилиндолов по программе MM2 (ChemOffice 2004) показало, что изомерные азотсодержащие триарилметилиндолы

близки между собой по минимальной потенциальной энергии (соответственно 28,90, 28,65 и 28,67 ккал/моль для α -, β - и γ -производных), в то время как расстояния между атомами азота в указанных соединениях равны соответственно 4,5215, 5,4215 и 6,4565 Å.

Таким образом, наиболее активное соединение Ic соответствует наибольшему расстоянию между атомами азота или расстоянию между атомами азота в активных алкалоидах типа винбластин и других цитостатиков. С другой стороны, они образуют супрамолекулярные гидратированные ассоциаты с большим выигрышем минимальной потенциальной энергии. Введение дополнительного бензольного цикла в ароматический заместитель приводит к снижению активности соединения, по-видимому, из-за создания стерических препятствий в процессе супрамолекулярных ассоциаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. Ф. Скурыдина, Т. Г. Николаева, В. И. Шейченко, В. Н. Толкачев, *Хим.-фарм. журн.*, **28**(11), 23 – 24 (1994).
2. Д. Ф. Скурыдина, Т. Г. Николаева, Я. В. Добрынин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(8), 15 – 16 (1998).
3. Д. Ф. Скурыдина, В. Н. Толкачев, *Химия гетероцикл. соединений*, № 9, 1289 – 1290 (1993).
4. S. Antus, E. Schindlbeck, S. Ahmad, et al., *Tetrahedron*, **38**(1), 133 – 137 (1982).
5. Y. Kassuya, *J. Pharm. Soc. Japan*, **78**, 509 – 511 (1958).
6. B. Witkop and J. V. Patric, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2196 – 2200 (1951).
7. Европейский патент № 68290 (1983); *Chem. Abstr.*, **98**, 161333z (1983).
8. Выложенная акцептованная заявка ФРГ № 2912026 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 110861p (1980).
9. Я. В. Добрынин, Т. Г. Николаева, В. И. Муханов, *Хим.-фарм. журн.*, **12**(5), 33 – 38 (1978).

Поступила 25.12.06

SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF 3-TRIARYLMETHYLINDOLES. PART III: 3-[DIPHENYL(PYRIDYL)METHYL]INDOLES

D. F. Skurydina¹, V. N. Tolkachev¹, D. I. Zenkina¹, T. G. Nikolaeva¹, and O. N. Tolkachev²

¹ Blokhin Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

² All-Russia Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Russian Academy of Agricultural Sciences, Moscow, Russia

A series of isomeric heterosubstituted 3-triarylmethylindoles were synthesized and their properties were evaluated. The activity of the synthesized compounds was found to depend on the mass of the side-chain substituent and on the position of a nitrogen atom in the heteroaromatic nucleus.