

УДК 547.816

Синтез и исследование фармакологической активности азотсодержащих производных ореозелона

А. В. ЛИПЕЕВА, Э. Э. ШУЛЬЦ, Е. А. МОРОЗОВА, Т. Г. ТОЛСТИКОВА, Г. А. ТОЛСТИКОВ

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: morozova@nioch.nsc.ru

Аннотация

Бромирование пеucedанина различными реагентами приводит к образованию 2-бромореозелона, реакцией которого с производными пиперидина и пиперазина синтезированы 2-пиперазино- и 2-пиперидинопроизводные ореозелона. Найдены условия образования 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)-2Н-фууро[3,2-*g*][1]-бензопиран-3,7-диона. При взаимодействии последнего с тирамином получали бисдиаминофенэтилзамещенное производное фурукумарина. При аминировании указанного дибромиды с помощью спермина образуется макроциклическое соединение, содержащее фурукумариновый и полиаминовый фрагменты. Исследовано влияние новых производных ореозелона на центральную нервную систему.

Ключевые слова: фурукумарины, бромореозелон, 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)-2Н-фууро[3,2-*g*][1]бензопиран-3,7-дион, двигательная активность, хлоралгидратовый сон

ВВЕДЕНИЕ

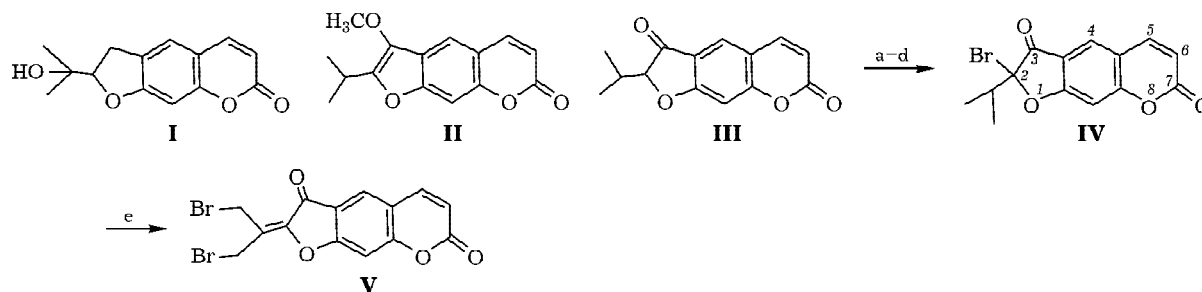
Линейные дигидрофурукумарины – широко распространенные метаболиты растений, обладающие разнообразной биологической активностью [1–3]. Так, мармезин **I** является эффективным ингибитором с-АМР-синтетазы [4] и ацетилхолинэстеразы [5], проявляет цитотоксические свойства по отношению к опухолевым клеткам линии KB [6]. В последнее время активно обсуждается вопрос о перспективности кумаринов для создания новых антидепрессантов благодаря их специфической активности в качестве селективных ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) [7]. Природные и синтетические 3-аминозамещенные производные кумаринов являются эффективными антибиотиками, противоопухолевыми и противовирусными агентами [8, 9]. 8-Пиперазино- и 8-морфолино-7-гидроксикумарины проявляют высокую противовоспалительную активность [10]. 4-Морфолинокумарин представляет собой эффективный ингибитор ДНК-зависимой протеинкиназы [11].

Таким образом, разработка методов модификации фурукумаринов путем введения азотсодержащих фрагментов представляет

определенный интерес для медицинской химии. Доступный источник фурукумаринов – широко распространенный в Западной Сибири горчичник Морисона (*Peucedanum morisonii* Ves), основной метаболит которого – пеucedанин **II** – может быть выделен из корней растения с выходом до 4 % от массы сухого сырья [12]. В работах [13, 14] описано получение ряда производных пеucedанина и продукта его гидролиза ореозелона **III** путем модификации фуранового цикла. В настоящей работе описан синтез и фармакологические свойства новых производных ореозелона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходного соединения для получения азотсодержащих производных использован 2-бромореозелон **IV** – единственный продукт бромирования пеucedанина бромом в муравьиной кислоте (выход 98 %), диоксандибромидом в CCl_4 (выход 94–98 %), N-бромсукцинимидом в CCl_4 (выход 97–98 %) и дихлорброматом пиридиния ($PyHBrCl_2$) в метаноле (выход 94 %). Последующее бромирование 2-бромореозелона **IV** действием NBS



a) $\text{Br}_2\text{-HCOOH}$; b) NBS-CCl_4 ; c) $\text{PyHBrCl}_2\text{-MeOH}$; d) DDB-CCl_4 ; e) $\text{NBS-}[\text{PhC(O)-O}]_2, \text{CCl}_4$.

Схема 1.

(3 экв.) в присутствии пероксида бензоила в CCl_4 приводит к образованию 2-(1,3-дибромпропан-2-илиден)-2H-фуоро[3,2-g][1]-бензопиран-3,7-диона **V** (выход 73 %) (схема 1).

Реакцию 2-бромореозелона **IV** с алкалоидом анабазином **VI** проводили при выдерживании смеси компонентов в хлороформе или ДМФА, а также в условиях межфазного катализа (органическая фаза – этилацетат или хлористый метилен, катализатор – ТЭБАХ с промотированием катализа спиртом [15]). Условия и состав продуктов реакции приведены в табл. 1. Во всех случаях основным продуктом реакции является 2-изопропил-2-[(*S*)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион **VII**. Дополнительно выделяли 2-(пропан-2-илиден)-2H-фуоро[3,2-g]хромен-3,7-дион **VIII** – продукт отщепления HBr от исходного бромида **IV**. Взаимодействие 2-бромореозелона **IV** с 4-замещенными пиперазинами **IXa–д** протекает с меньшим выходом

продуктов соответствующих 2-(4-*R*-пиперазин-1-ил)-замещенных производных ореозелона **X–XIV**. Сравнивая результаты реакции различных пиперазинов с бромидом **IV**, следует отметить, что увеличение выхода продуктов замещения наблюдается в реакциях с *N*-(4-метоксифенил)- и *N*-(4-нитрофенил)пиперазинами **IXг,д** (схема 2).

Реакцию дибромпроизводного пеucedанина **V** с тирамином проводили при кипячении компонентов в ТГФ в присутствии гидроксида натрия. Диаминопроизводное **XV** выделили с выходом 61 % (схема 3). Интерес представляет синтез соединений с полиаминовыми цепями или макроциклов, содержащих кумариновый и полиаминовый фрагменты [16]. Нами установлено, что взаимодействие дибромидов **V** со спермином (2 экв.) приводит к образованию макроциклического производного фуорокумарина **XVI** в качестве основного продукта реакции. Выход соединения **XVI** после

ТАБЛИЦА 1

Условия и продукты реакции 2-бромореозелона **IV** с анабазином **VI** и замещенными пиперазинами **IXa–д**

Амин	Условия реакции	Продукты (выход, %)	
(–)-Анабазин VI	(i) CHCl_3 , 20 °С, 16 ч	VII (64)	VIII (24)
VI	(ii) ДМФА, 20 °С, 8–10 ч	VII (61)	VIII (25)
VI	(iii) ЭА–40 % КОН, ТЭБА–EtOH, 20 °С, 8 ч	VII (65)	VIII (27)
<i>N</i> -Метилпиперазин IXa	(i)	X (33)	VIII (41)
IXa	(ii)	X (30)	VIII (57)
<i>N</i> -(2-аминоэтил)-пиперазин IXб	(ii)	XI (18)	VIII (56)
IXб	(iii)	XI (27)	VIII (58)
1-(2-Метоксифенил)-пиперазин IXв	(iii)	XII (37)	VIII (59)
1-(4-Метоксифенил)-пиперазин IXг	(iii)	XIII (46)	VIII (48)
1-(4-Нитрофенил)-пиперазин IXд	(iii)	XIV (48)	VIII (40)

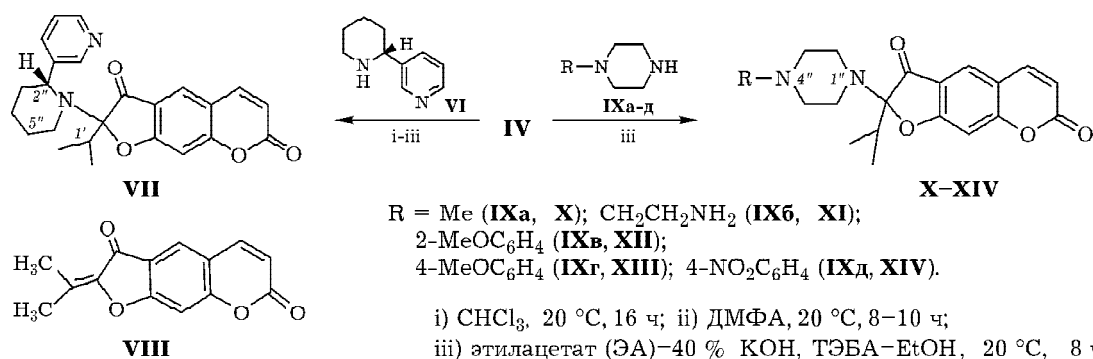


Схема 2.

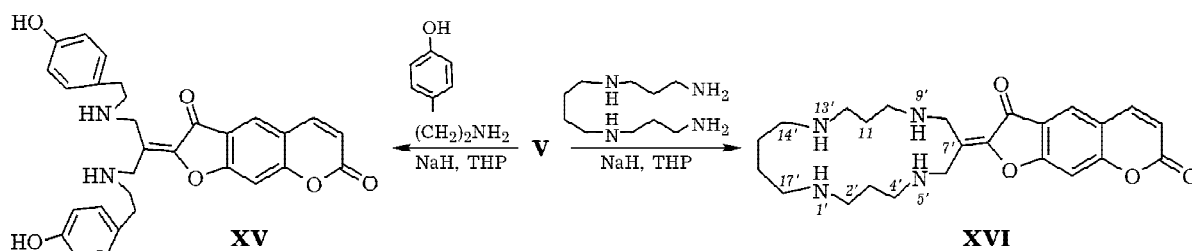


Схема 3.

колоночной хроматографии на оксиде алюминия составил 51 %. Дополнительно выделили соединение **VIII** (выход 15 %) (см. схему 3).

Влияние синтезированных соединений на центральную нервную систему (ЦНС) изучали на моделях двигательной активности и

“хлоралгидратового сна”. При исследовании влияния агентов на двигательнo-эмоциональное поведение животных наиболее активными оказались агенты **XIII** и **XIV** (табл. 2), на фоне введения которых у животных наблюдалось увеличение двигательной активности и

ТАБЛИЦА 2

Влияние аминoпроизводных ореозелона на показатели двигательнo-эмоциональной активности животных

Соединение	А	Б	В	Г	Д	Е	Ж	З	И
Контроль	13.4±1.2	96.8±2.7	279.4±35.5	139.8±17.8	23.3±2.7	9.5±1.3	18.6±2.1	4.3±0.7	4.8±0.8
VII	12.8±1.5	102.3±2.8	319.9±41.1	160.1±20.5	17.8±2.8	6.9±1.7	19.5±4.4	3.8±0.6	4.1±0.9
X	12.1±0.69	104.1±1.1	285.6±19.7	142.8±9.9	15.9±1.1*	9.3±0.5	16.3±1.7	4.0±0.8	5.0±1.2
Контроль	15.8±1.0	95.3±2.8	324.1±43.2	162.0±21.6	24.8±2.8	14.9±1.0	30.5±1.5	3.4±0.6	4.5±0.8
XI	12.8±0.9*	101.3±2.5	301.0±21.8	150.4±11.0	18.8±2.5	13.1±1.2	24.8±2.7	3.8±0.8	4.5±0.8
XII	13.0±1.6	103.6±2.2*	285.5±21.5	141.1±12.2	17.1±2.4	12.6±2.1	23.3±5.3	4.6±1.2	5.0±1.3
XIII	10.6±1.6*	107.4±1.8**	283.9±21.7	141.8±10.8	12.6±1.8**	9.8±2.3	15.6±5.0*	5.5±1.4	6.4±1.7
XIV	13.0±1.1	104.0±1.5*	254.5±18.8	127.0±9.6	16.0±1.5*	7.3±1.8	11.6±4.6**	4.6±1.2	6.3±1.5
Контроль	12.6±0.9	102.3±2.0	327.5±18.7	163.7±9.3	17.8±2.0	9.9±0.9	16.5±1.8	3.5±0.5	4.1±0.6
XV	10.5±0.9	105.5±1.7	382.0±27.5	191.1±13.7	14.5±1.7	12.0±1.1	21.3±2.7	4.6±0.9	5.6±1.2
XVI	12.4±0.6	99.6±2.6	325.9±29.5	163.1±14.8	20.4±2.6	14.3±1.1*	22.0±2.6	5.0±0.7	5.9±0.8

Примечание. А – общая двигательная активность; Б – время активности, с; В – пройденное расстояние, см; Г – скорость движения, см/с; Д – неподвижный момент, с; Е – количество вертикальных стоек; Ж – время, проведенное в стойках, с; З – количество исследованных отверстий; И – время исследовательской реакции, с.

p* < 0.05, *p* < 0.01 по сравнению с контролем.

ТАБЛИЦА 3

Влияние аминопроизводных ореозелона на продолжительность хлоралгидратового сна, мин

Агент	Время засыпания	Продолжительность сна
Контроль	3.5±0.2	81.8 ± 10.1
XIII	3.1±0.3	65.5±6.8
XIV	2.6±0.2**	72.1±4.3
Контроль	3.4±0.1	102.6±21.8
VII	3.4±0.2	157.0±22.2
XV	3.2±0.3	235.6±1.8***
XVI	3.1±0.1	157.3±28.0

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с контролем.

некоторое снижение тревожности. Остальные агенты либо проявили незначительную активность в этом тесте, либо были неактивными.

Тест “хлоралгидратовый сон” позволяет оценить влияние агентов на снотворное действие барбитуратов. Результаты проведенного исследования (табл. 3) показывают, что наибольшую активность в этом тесте проявил агент **XV**, который достоверно увеличивал продолжительность сна. Для остальных агентов изменение продолжительности сна животных оказалось на уровне тенденции. Также следует отметить, что агент **XIV** сокращал латентное время засыпания, но при этом не влиял на продолжительность самого сна.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Химия

Спектры ЯМР сняты на приборах Bruker AV-300 [рабочие частоты 300.13 (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)], AM-400 [рабочие частоты 400.13 (^1H) и 100.78 МГц (^{13}C)] и AV-600 [рабочие частоты 600.30 (^1H) и 150.96 МГц (^{13}C)]. Масс-спектры получены на масс-спектрометре высокого разрешения DFS. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе (модель 1106, фирма Carlo Erba). ИК-спектры регистрировали на приборе Vector-22 в таблетках с KBr. УФ-спектры поглощения записывали на спектрометре HP 8453 UV Vis в этаноле (с 10^{-4} моль/л).

Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с

использованием систем хлороформ – этанол (3 : 1); бензол, бензол – этилацетат (1 : 1). Проявление пятен производили в йодной камере и с помощью освещения ультрафиолетом. Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений **V**, **VII**, **X–XIV** приведены в табл. 4.

2-(1,3-Дибромпропан-2-илиден)-2Н-фурано[3,2-*g*][1]-бензопиран-3,7-дион IV. Метод А. К раствору 1 г (3.1 ммоль) бромореозелона **III** в 12 мл CCl_4 добавили 1.6 г (9.3 ммоль) NBS и 5 мол. % пероксида бензоила. Смесь кипятили в течение 10 ч. После охлаждения отфильтровали 1.18 г сукцинимид (идентификация по т. пл.), остаток упарили, обработали эфиром. Получили 1.34 г осадка, из которого колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристаллизацией фракции продукта из этилацетата получили 0.91 г (73 %) дибромид **IV**. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 828, 856, 890, 1138, 1353, 1600, 1620, 1658, 1709, 1744. УФ-спектр (CHCl_3), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 280 (4.25), 309 (4.49), 320 пл (3.45), 364 (3.48). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J , Гц): 4.47 (2H, с, CH_2Br), 4.95 (2H, с, CH_2Br), 6.42 (1H, д, $J = 9.6$, H-6), 7.15 (1H, с, H-9), 7.74 (1H, д, $J = 9.6$, H-5); 7.91 (1H, с, H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 399 (M^+) (25), 321 ($M-\text{Br}$) $^+$ (40), 240 ($M-2\text{Br}$) $^+$ (100), 211 (100), 188 (10). Найдено $[M]$: 397.8783. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_4$. Вычислено: 397.8784. Найдено, %: C 42.44, H 1.96, Br 39.48. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 42.04, H 2.02, Br 39.95.

Взаимодействие 2-бромореозелона IV с аминами. i) К раствору 5.3 ммоль (1.7 г) 2-бромореозелона **IV** в 4 мл хлороформа добавили при перемешивании раствор 10.6 ммоль амина в 4 мл хлороформа. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль – ТСХ) реакционную смесь разбавили 10 мл воды, отделили органический слой, водный слой проэкстрагировали хлороформом (3×4 мл), органический слой сушили над MgSO_4 и упаривали. Остаток растворили в ацетоне, при охлаждении отфильтровали основную часть соединения **VIII**. Маточный раствор упарили, остаток хроматографировали на оксиде алюминия (II ст. активности), используя в качестве элюента хлороформ. Фракцию, содержащую продукт, обработали эфиром. После перекристаллизации из соответствующего растворителя получили соединения **VII** и **X**.

ТАБЛИЦА 4

Химические сдвиги углеродных атомов в спектрах ЯМР ¹³C исследуемых соединений (δ, м.д.)

Атом	V	VII	X	XI	XII	XIII	XIV
C-2	145.05 с	114.69 с	109.09 с	111.95 с	109.68 с	109.65 с	108.73 с
C-3	181.80 с	197.87 с	197.86 с	197.50 с	197.88 с	197.97 с	197.32 с
C-3a	119.31 с	120.76 с	119.86 с	120.64 с	119.69 с	119.68 с	119.54 с
C-4	125.12 д	124.45 д	124.58 д	124.18 д	124.05 д	124.45 д	124.24 д
C-4a	115.52 с	115.72 с	114.38 с	113.83 с	113.98 с	114.27 с	114.01 с
C-5	143.09 д	143.13 д	143.69 д	143.05 д	143.33 д	143.72 д	143.27 д
C-6	115.48 д	115.39 д	114.77 д	114.04 д	113.98 д	113.81 д	112.71 д
C-7	165.73 с	158.83 с	159.65 с	158.68 с	159.32 с	159.55 с	159.13 с
C-8a	160.51 с	161.13 с	162.06 с	161.11 с	161.43 с	161.74 с	161.64 с
C-9	101.22 д	101.62 д	100.59 с	100.23 с	99.84 с	100.11 с	100.02 с
C-9a	158.88 с	169.60 с	172.97 с	171.70 с	172.61 с	172.81 с	172.49 с
C-1'	126.08 с	31.81 д	31.27 д	31.29 д	31.32 д	31.44 д	29.27 д
C-2'	26.13 т ^а	16.67 к	15.34 к ^а	15.27 к ^а	14.87 к ^а	15.00 к ^а	14.00 к ^а
C-3'	24.58 т ^а	17.52 к	16.94 к ^а	16.06 к ^а	16.43 к ^а	16.53 к ^а	15.02 к ^а
C-2''	–	36.47 д	43.09 т ^б	41.19 т ^б	45.72 т ^б	45.59 т ^б	45.45 т ^б
C-3''	–	29.59 т ^а	54.66 т	54.22 т ^б	50.05 т ^б	50.91 т	50.53 т
C-4''	–	22.59 т	–	–	–	–	–
C-5''	–	29.62 т ^а	54.66 т	56.64 т ^б	51.53 т ^б	50.91 т	50.53 т
C-6''	–	36.47 т	44.48 т ^б	42.18 т ^б	45.92 т ^б	45.90 т ^б	46.91 т ^б

^{а,б,в} Величины химических сдвигов, отмеченные одинаковыми буквами, возможно, следует поменять местами в пределах одного столбца.

Примечание. Для соединения VII: Ar (Py)- C(2) – 143.60 с; C(3) – 143.67 д; C(4) – 143.13 д; C(5) – 125.99 д; C(6) – 161.27 д; X: N-CH₃ – 44.78к; XI: N-CH₂ – 59.70 т; CH₂NH₂ – 36.20 т; XII: Ar-C(1) – 160.63с; C(2) – 140.69 с; C(3) – 117.94 д; C(4) – 122.95 д; C(5) – 120.84 д; C(6) – 123.51 д; CH₃ (при C-2) – 55.24 к; XIII: Ar-C(1) – 145.50 с; C(2,6) – 118.45 д; C(4) – 154.11 с; C(3,5) – 114.50 д; OCH₃ (при C-4) – 55.59 к; XIV: Ar-C(1) – 154.42 с; C(2,6) – 112.72 д; C(4) – 138.69 с; C(3,5) – 125.74 д.

ii) К раствору 3.9 моль броморезелона IV в 10 мл ДМФА при перемешивании добавили 7.8 ммоль амина, реакционную смесь перемешивали в течение 8–10 ч при 25 °С. По окончании реакции прибавили 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, продукты извлекли хлористым метиленом (4×5 мл) и упарили растворитель в вакууме. Остаток высушили на чашке Петри, обработали гексаном, полученный осадок перекристаллизовали из ацетона. Выделили соединение VIII. Маточный раствор упарили, соединения VII, X–XI выделяли колоночной хроматографией на оксиде алюминия. iii) К смеси 4 мл 30 % KOH, 20 мл этилацетата и 0.006 мг ТЭБАХ в 0.5 мл спирта при перемешивании добавили 3.1 ммоль броморезелона IV и 6.2 ммоль соответствующего амина. Смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Органический

слой отделили, водный экстрагировали хлористым метиленом (3×4 мл) и упарили растворитель в вакууме. Остаток обработали гексаном, твердый осадок перекристаллизовали из ацетона, выделили соединение VIII. Маточный раствор упаривали, остаток кристаллизовали из этилацетата или хроматографировали на оксиде алюминия (элюент – хлороформ). Получали соединения VII, XI, XIII и XIV.

2-Изопропил-2-[(S)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-2Н-фуро[3,2-g]хромен-3,7-дион VII. Т. пл. 200–201 °С, [α]_D²⁰ –3.2° (с 0.5, хлороформ). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 854, 908, 1100, 1125, 1140, 1353, 1483, 1579, 1627, 1655, 1737, 3230. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 257 (4.31), 277 (4.19), 299 (4.04), 345 (3.88). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J, Гц): 1.01, 1.06 (оба д, по 3H, J = 7.0, Me-2',3'), 1.42–1.55 (м, 2H, H-5''), 1.70–1.84 (м, 3H, 2H, H-4'' и 1H, H-

3''), 1.98 (м, 1Н, Н-3''), 2.37 (1Н, м, Н-1'), 2.83 (м, 1Н, Н-6''), 3.21 (м, 1Н, Н-6''), 3.88 (м, 1Н, Н-2''), 6.27 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-6), 6.85 (1Н, с, Н-9), 7.22 (т, 1Н, Н(5)-Ру, $J = 7.6$, 7.5), 7.64 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-5), 7.69 (с, 1Н, Н-4), 7.84 (д, 1Н, Н(4)-Ру, $J = 7.5$), 8.42 (д, 1Н, Н(6)-Ру, $J = 7.6$), 8.56 (д, 1Н, Н(2)-Ру, $J = 1.2$). Найдено, %: С 69.78, Н 6.10, N 7.01. $C_{24}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: С 71.27, Н 5.98, N 6.93.

2-Изопропил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2Н-фууро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион X. Т. пл. 214–216 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 826, 859, 909, 1091, 1136, 1350, 1391, 1574, 1624, 1650, 1722, 2975. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 257 (4.31), 299 (3.99), 313 (3.89), 354 (3.91). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 0.74, 1.12 (оба д, по 3Н, $J = 7.0$, Me-2',3'), 2.30 (3Н, с, N-Me), 2.57 (1Н, м, Н-1'), 2.52 м (2Н, м, Н-2'',6''), 2.60–2.88 (4Н, м, Н-2'',3'',5'',6''), 3.27 (2Н, м, Н-3'',5''), 6.30 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-6), 6.88 (1Н, с, Н-9), 7.66 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-5), 7.73 (с, 1Н, Н-4). Найдено, %: С 51.08, Н 4.51, N 6.27. $C_{19}H_{22}N_2O_4 \cdot CHCl_3$. Вычислено, %: С 51.67, Н 4.95, N 6.03.

2-[4-(2-Аминоэтил)пиперазин-1-ил]-2-изопропил-2Н-фууро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион XI. Т. пл. 181–183 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 826, 855, 911, 954, 1102, 1120, 1142, 1292, 1351, 1484, 1574, 1626, 1650, 1732, 2855. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 256 (4.26), 273 (4.08), 301 (4.06), 349 (3.90). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 0.80, 1.12 (оба д, по 3Н, $J = 7.0$, Me-2',3'), 1.90 (2Н, м, NH_2), 2.45 (2Н, м, CH_2-N), 2.50 м (2Н, м, Н-2'',6''), 2.57 (1Н, м, Н-1'), 2.60–2.88 (4Н, м, Н-2'',3'',5'',6''), 3.31 (2Н, м, Н-3'',5''), 3.44 (2Н, м, CH_2-NH_2), 6.29 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-6), 6.91 (1Н, с, Н-9), 7.68 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-5), 7.74 (с, 1Н, Н-4). Найдено, %: С 65.12, Н 6.53, N 11.27. $C_{20}H_{25}N_3O_4$. Вычислено, %: С 64.67, Н 6.78, N 11.31. Найдено: m/z 371.37. $C_{20}H_{25}N_3O_4$. Вычислено: 371.3711.

2-Изопропил-2-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2Н-фууро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион XII. Т. пл. 196–199 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 660, 826, 907, 1010, 1028, 1120, 1145, 1243, 1296, 1310, 1500, 1582, 1625, 1668, 1721, 1746. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 208 (4.39), 249 (4.10), 284 (3.81), 308 (3.63), 338 (3.56), 350 пл (3.52). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 0.78, 1.18 (оба д, по 3Н, $J = 7.0$, Me-2',3'), 2.64 (1Н, м, Н-1'), 2.84 м (2Н, м, Н-2'',6''), 2.95–3.11

(4Н, м, Н-2'',3'',5'',6''), 3.53, 3.73 (2Н, м, Н-3'',5''), 3.73 (3Н, с, OCH_3), 6.31 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-6), 6.82 (2Н, м, Н-4,6-Ar), 6.89 (1Н, с, Н-9), 6.90 (1Н, д.д.д, $J = 8.2$, 8.0, 1.8, Н-5-Ar), 7.02 (1Н, т, $J = 8.6$, Н-3-Ar), 7.67 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-5), 7.75 (1Н, с, Н-4). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 435.1 (20), 434.1 (65), 391 (58), 341 (41), 242 (13), 220 (38), 192 (43), 191 (58), 190 (37), 162 (91), 150 (100). Найдено: m/z 434.1846 $[M]^+$. $C_{25}H_{26}N_2O_5$. Вычислено: $M = 434.1836$. Найдено, %: С 68.28, Н 5.51, N 6.27. $C_{25}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 69.11, Н 6.03, N 6.45.

2-Изопропил-2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2Н-фууро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион XIII. Т. пл. 147–149 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 661, 702, 827, 908, 1010, 1034, 1100, 1145, 1292, 1307, 1349, 1500, 1512, 1624, 1668, 1720, 1746. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 244 (4.55), 297 (3.87), 347 (3.59). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 0.74, 1.13 (оба д, по 3Н, $J = 7.0$, Me-2',3'), 2.72 (1Н, м, Н-1'), 2.76 м (2Н, м, Н-2'',6''), 2.85 (2Н, м, Н-2'',6''), 3.06 (2Н, м, Н-3'',5''), 3.42 (2Н, м, Н-3'',5''), 3.69 (3Н, с, OCH_3), 6.25 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-6), 6.74 (2Н, д, $J = 8.6$, Н-2,6-Ar), 6.77 (1Н, с, Н-9), 6.84 (2Н, д, $J = 8.6$, Н-3,5-Ar), 7.63 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-5), 8.01 (1Н, с, Н-4). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 435.2 (11), 434.2 (37), 392 (5), 391 (17), 243 (5), 242 (18), 192 (32), 191 (18), 190 (16), 150 (100). Найдено: m/z 434.1829 $[M]^+$. $C_{25}H_{26}N_2O_5$. Вычислено: $M = 434.1836$. Найдено, %: N 5.96. $C_{25}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: N 6.45.

2-Изопропил-2-[4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил]-2Н-фууро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион XIV. Т. пл. 181–185 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 648, 826, 854, 875, 906, 910, 949, 1035, 1092, 1117, 1144, 1246, 1291, 1331, 1340, 1504, 1598, 1625, 1721, 1746. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 256 (4.02), 301 (3.74), 311 (3.56), 361 (3.87). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 0.86, 1.20 (оба д, по 3Н, $J = 7.0$, Me-2',3'), 2.42 м (2Н, м, Н-2'',6''), 2.60 (1Н, м, Н-1'), 2.78 (2Н, м, Н-2'',6''), 2.98 (2Н, м, Н-3'',5''), 3.42 (2Н, м, Н-3'',5''), 6.34 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-6), 6.76 (2Н, д, $J = 8.6$, Н-2,6-Ar), 6.91 (1Н, с, Н-9), 7.67 (1Н, д, $J = 9.6$, Н-5), 7.74 (1Н, с, Н-4), 8.10 (2Н, д, $J = 8.6$, Н-3,5-Ar). Найдено, %: С 51.28, Н 4.25, N 7.29. $C_{24}H_{23}N_3O_6 \cdot CHCl_3$. Вычислено, %: С 52.77, Н 4.22, N 7.34. Найдено: m/z 449.1583. $C_{24}H_{23}N_3O_6$. Вычислено: 449.1581.

2-(1,3-Бис-(4-гидроксибензиламино)пропан-2-илиден)-2Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион XV. Гидрид натрия массой 0.084 г (2.5 ммоль) обработали 10 мл абсолютного гексана в токе аргона, затем добавили 10 мл абсолютного ТГФ и 0.274 г (2 ммоль) тирамина. Смесь оставили при перемешивании на 0.5 ч при комнатной температуре. Затем добавили 0.4 г (1 ммоль) соединения V и нагрели до 60 °С. Спустя 6 ч (контроль – ТСХ) смесь охладили, добавили несколько капель спирта для разложения гидрида натрия, затем 20 % раствор HCl до получения нейтральной реакции среды. Органический слой отделили, водный проэкстрагировали этилацетатом (4×5 мл) и хлористым метиленом (3×5 мл), высушили над MgSO₄ и упарили. Остаток хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – хлороформ, хлороформ : этанол = 50 : 3. После повторного хроматографирования выделили соединение XV с выходом 61 %. Т. пл. 189–190 °С (из этилацетата). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 774, 822, 966, 1029, 1113, 1174, 1380, 1467, 1516, 1595, 1700, 2518, 2580, 2868, 2930, 3336. УФ-спектр (EtOH), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 201 (4.57), 225 (4.4), 279 (3.89), 335 пл (3.16). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., *J*, Гц): 2.58, 2.96 (оба м по 4Н, С-1''Н₂, С-2''Н₂), 3.21 (4Н, т, *J* = 8.8, С-2'Н₂), 6.90 (4Н, д, *J* = 7.8, Н-2,6-Ar), 6.92 (1Н, с, Н-9), 6.97 (1Н, д, *J* = 9.8, Н-6), 7.01 (4Н, д, *J* = 7.8, Н-3, 5-Ar), 7.54 (1Н, д, *J* = 9.8, Н-5), 7.94 (1Н, с, Н-4), 12.02 (4Н, у.с, ОН, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 36.19, 49.63 (оба т, С-1'', С-2''), 44.19 (т, С-2'), 98.01 (д, С-9), 112.80 (д, С-6), 113.49 (с, С-5а), 116.42 (с, С-4а), 116.62 (оба д, С-3,5-Ar), 119.96 (с, С-1'), 121.88 (д, С-4), 123.31 (с, С-1-Ar), 130.02 (оба д, С-2,6-Ar), 144.15 (с, С-4'), 144.11 (д, С-5), 144.80 (с, С-2), 156.45 (с, С-9а), 156.57 (с, С-4-Ar), 158.85 (с, С-8а), 173.71 (с, С-7), 197.29 (с, С-3). Найдено, %: N 5.89. C₃₀H₂₈N₂O₆. Вычислено, %: N 5.42.

2-(1,5,9,13-Тетраазациклопентадекан-7-илиден)-2Н-фуоро[3,2-*g*]хромен-3,7-дион XVI. Гидрид натрия массой 0.084 г (2.5 ммоль) обработали 10 мл абсолютного гексана в токе аргона, затем добавили 8 мл абсолютного ТГФ и 0.404 г (2 ммоль) спермина. Смесь оставили при перемешивании на 0.5 ч при комнатной температуре. Затем добавили 0.4 г (1 ммоль) соединения IV и нагревали до температуры

кипения растворителя. Спустя 7 ч (контроль – ТСХ) смесь охладили, добавили несколько капель спирта для разложения гидрида натрия, затем 20 % раствор HCl до получения нейтральной реакции среды. Органический слой отделили, водный проэкстрагировали этилацетатом (4×5 мл) и хлористым метиленом (3×5 мл), высушили над MgSO₄ и упарили. Полученный продукт последовательно хроматографировали на оксиде алюминия, элюент – хлороформ, хлороформ : этанол = 50 : 3. Выход – 52 %. Т. пл. 201–203 °С. ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 741, 829, 909, 1023, 1138, 1193, 1289, 1350, 1393, 1482, 1624, 1727, 2452, 2592, 2676, 2853, 2934, 2975, 3061, 3437. УФ-спектр (EtOH), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 202 (4.83), 223 (4.7), 255 (4.96), 299 (4.73), 348 (4.56). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., *J*, Гц): 1.93 (4Н, м, Н-15',16'), 2.02 (4Н, м, Н-3',11'), 2.57 м (4Н, м, Н-14',17'), 2.70 (4Н, м, Н-2',12'), 2.72 (4Н, с, Н-6',8'), 3.50 (4Н, м, Н-4',10'), 6.24 (1Н, д, *J* = 9.8, Н-6), 6.98 (1Н, с, Н-9), 7.55 (1Н, д, *J* = 9.6, Н-5), 7.94 (с, 1Н, Н-4), 8.92 (уш.с, 4Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.54 (т, С-15',16'), 28.59 (т, С-3',11'), 45.88 (т, С-4',10'), 49.13 (т, С-2',12'), 49.84 (т, С-14',17'), 51.31 (т, С-6',8'), 99.65 (д, С-9), 112.77 (д, С-6), 113.46 (с, С-5а), 116.38 (с, С-4а), 123.23 (д, С-4), 126.10 (с, С-7'), 144.16 (д, С-5), 144.76 (с, С-2), 157.33 (с, С-9а), 161.79 (с, С-8а), 171.58 (с, С-7), 192.36 (с, С-3). Найдено, %: C 54.33, H 6.00, N 10.29. C₂₄H₃₂N₄O₄ · 3CHCl₃. Вычислено, %: C 53.71, H 5.90, N 10.01.

Биология

Все исследования проведены на белых беспородных мышах массой 20–25 г. Исследуемые соединения растворяли в воде с твином-80 и вводили однократно внутривентриально в дозе 5 мг/кг (по 0.2 мл на 10 г массы животного). Тестирование фармакологической активности проводили через 1 ч после введения агентов. Животные контрольной группы получали эквивалентные объемы растворителя.

Исследование влияния агентов на двигательную-эмоциональную активность животных осуществляли в фотосенсорной установке TruScan (Coulbourn Instruments, США), в центр которой помещали животных и в течение 2 мин регистрировали показатели верти-

кальной и горизонтальной активности. Хлоралгидратовый сон вызывали введением хлоралгидрата (350 мг/кг, внутривенно), отмечали длительность бокового положения животных по утрате и восстановлению рефлекса переворачивания [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного первичного скрининга фармакологической активности аминопроизводных ореозелона показано, что некоторые из описанных соединений могут представлять интерес для дальнейшего изучения в качестве веществ, оказывающих влияние на ЦНС. Так, агенты **XIII** и **XIV** интересны как стимуляторы ЦНС, а агент **XV** перспективен в качестве соединения, оказывающего снотворное действие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Murray R. D. H. // *Nat. Prod. Rep.* 1995. Vol. 12. P. 477.
- Estevez-Braun A., Gonzalez A. G. // *Nat. Prod. Rep.* 1997. Vol. 14. P. 465.
- Borges F., Roleira F., Mihazes N., Santana L., Uriarte E. // *Curr. Med. Chem.* 2005. Vol. 12. P. 887.
- Thastrup O., Fjalland B., Lemmich J. // *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1983. Vol. 52. P. 246.
- Kang S. Y., Lee K. J., Sung S. H., Park M. J., Kim J. C. // *J. Nat. Prod.* 2001. Vol. 64. P. 683.
- Kawaii S., Tomono Y., Katase E. // *Anticancer. Res.* 2000. Vol. 20. P. 2505.
- Santana L., Gozalez-Diaz H., Quezada E., Uriarte E., Yanez M., Vina D., Orallo F. // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 6740.
- Sardari S., Nishibe S., Daneshtalab M. // *Stud. Nat. Prod. Chem.* 2000. Vol. 23. P. 335.
- Heide L. // *Nat. Prod. Rep.* 2009. Vol. 26. P. 1241.
- Kontogiorgis C. A., Hadjipavlou-Litina D. J. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 6400.
- Griffin R. J., Fontana G., Goldinn B. T., Guiard S., Hardcastle I. R., Leahy J. J. J., Martin N., Richardson C., Rigoreau L., Stockley M., Smith G. C. M. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 569.
- Шульц Э. Э., Петрова Т. Н., Шакиров М. М., Черняк Е. И., Покровский Л. М., Нехорошев С. А., Толстиков Г. А. // *Химия уст. разв.* 2003. Т. 11, № 6. С. 683.
- Осадчий С. А., Шульц Э. Э., Шакиров М. М., Толстиков Г. А. // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2006. № 2. С. 362.
- Багрянская И. А., Гатилов Ю. В., Осадчий С. А., Мартынов А. А., Шакиров М. М., Шульц Э. Э., Толстиков Г. А. // *Химия природ. соед.* 2005. № 6. С. 541.
- Вебер В., Гокель Г. *Межфазный катализ в органическом синтезе.* М.: Мир, 1980. 327 с.
- Rao M., Shinnar A. E., Noecker L. A., Chao T. L., Feibush B., Snyder B., Sharkansky I., Sarkahian A., Shang X., Jones S. R., Kinney W. A., Zasloff M. // *J. Nat. Prod.* 2000. Vol. 63. P. 631.
- Хабриев Р. У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* М.: Медицина, 2005.