

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE  
ORGANISKĀS ĶĪMIJAS KATEDRA

DAGNIJA CĒDERE

IZATĪNU IEGOŠANA. IPAŠĪBAS UN PRAKTISKĀ  
IZMANTOŠANA

Disertācija ķīmijas doktora grāda iegūšanai  
organiskajā ķīmijā

Zinātniskais vadītājs  
docents, Dr.ķīm. Alberts Prikulis

Rīgā, 1993

## SATURA RĀDĪTĀJS

	lpp.
1. Ievads	4
2. Literatūras apskats	6
2.1. Izatīnu iegūšanas metodes	6
2.1.1. Zandmeijera metode	6
2.1.2. Izatīnu iegūšana no 3,3-dihalogēnoksindoliem	9
2.1.3. Izatīnu iegūšana no 3-iminoatvasinājumiem	9
2.1.4. Gasmana metode	10
2.2. Izatīnu ķīmiskās īpašības	11
2.2.1. N-Alkil- un N-arilizatīnu iegūšana	11
2.2.2. N-Acilizatīnu iegūšana	13
2.2.3. Manniha reakcija	14
2.2.4. Izatīna izturēšanās pret oksidētājiem un reducētājiem	15
2.2.5. Aizvietotāja ievadišana izatīna 3.stāvoklī	16
2.2.6. Kondensācijas reakcijas ar C-H skābēm	18
2.2.7. Aizvietotāja ievadišana izatīna 5.stāvoklī	20
2.3. Izatīna struktūranalīze	21
2.4. Izatīna un tā atvasinājumu izmantošana	23
2.5. Monoaminoksidāzes uzbūves un darbības vispārīgs raksturojums	26
3. Vispārīgā daļa	29
3. 1. 5-Aizvietotie izatīna atvasinājumi	29
3. 2. 1-Aizvietotie izatīna atvasinājumi	30
3. 3. 3-Aizvietotie izatīna atvasinājumi	32
3. 4. Izatīna 3,3,-dihidroanaloģa(oksindola) atvasinājumi	33
3. 5. Izatīna un tā atvasinājumu anti- MAO aktivitātes un struktūras sakarības	38
3. 6. Anti- MAO aktivitātes un struktūras sakarību matemātiskā prognozēšana	39
3. 7. 5-Aminoizatīns un tā atvasinājumi	43
3. 8. Izatīna 1-morfolinometilatvasinājumi	51
3. 9. Izatīna 1-karboksimetilatvasinājumi	54
3.10. Daži pētījumi par izatīna atvasinājumu	

praktisko pielietojumu	56
3.10.1. Grupu selektīvo sorbentu iegūšana	56
3.10.2. Jonselektīvie elektrodi	64
4.    Secinājumi	66
5.    Literatūras saraksts	67
Pielikums	

## 1. IEVADS

Heterocikliskā savienojuma izatīna ķīmiju parasti saista ar krāsvielām. Tomēr izatīna un tā atvasinājumu lietošanas iespējas varētu būt daudz plašākas. Garantija tam ir nevienmērīgs lādiņu sadalījums izatīna molekulā un viegli pieejamas izejvielas iegūšanai. Jaunu izatīnu iegūšanas metožu izstrādāšanai, vispusīgākai īpašību izpētei un lietošanas jomu paplašināšanai veltīta šī disertācija.

Joprojām aktuāli ir monoaminoksidāzes (MAO) inhibitori, ko nosaka medicīnu pieprasījums pēc piemērotiem ārstniecības preparātiem nervu sistēmas depresijas, stenokardijas un citu slimību ārstēšanai. Sodienas medicīna priekšroku dod apgriezeniskiem MAO inhibitoriem ar selektīvu iedarbību, kuriem nebūtu raksturīgi "pirmās paaudzes" - neapgriezenisko MAO inhibitoru trūkumi.

MAO aktivitātes kavēšana, t.i., kateholamīnu un serotonīna katabolisma viena no svarīgākajiem posmiem izslēgšana, izraisa biogēno amīnu līmeņa izmaiņas audos, līdz ar to ietekmējot organisma monoamīnērgisko procesu funkcionālo stāvokli.

MAO inhibitori pārstāv visdažādākās organisko savienojumu struktūras. To darbības mehānisms pagaidām nav noskaidrots.

Potenciālā inhibitora piemērotība atkarīga no inhibitora un fermenta struktūras komplementaritātes, tā darbības princips - savukārt no saišu dabas, kas nodrošina fermenta - inhibitora kompleksa veidošanos un nosaka tā stabilitāti.

Izatīns un tā atvasinājumi, kas raksturojas ar plašu bioloģiskās aktivitātes spektru, kā MAO inhibitori pētīti maz /1,2/. Tomēr šī struktūra principā atbilst priekšstatiem par MAO inhibitora piemērotību fermenta-inhibitora kompleksa veidošanai. Bez tam izatīns ir maz toksisks /3/. Tādēļ būtu lietderīgi veikt sistemātiskus izatīna atvasinājumu anti-MAO aktivitātes pētījumus.

Disertācijas darba mērķis ir mērķtiecīga potenciālu izatīna rindas MAO inhibitoru sintēze, kā arī citu izatīna īpašību un praktiskās izmantošanas iespēju izpēte.

Sadarbībā ar B.Grīnbergu, kas noteica anti-MAO aktivitātes un veica MAO attīrīšanu, un I.Virsi, kas veica dažu datu matemātisko apstrādi, ir veikti pētījumi par struktūras - bioloģiskās aktivitātes sakarībām, kā arī par izatīna atvasinājumu izmantošanu monoaminoksidāzes attīrīšanai.

## 2. LITERATŪRAS APSKATS

Plašais izatīna un tā atvasinājumu pielietojums ir stimulējis šo savienojumu vispusīgu izpēti. Par izatīna ķīmiju ir sarakstītas vairākas monogrāfijas, no kurām nozīmīgākās ir trīs /3-5/.

Dažādu aizvietotu izatīna atvasinājumu iegūšanā var izdalīt divus galvenos virzienus:

1/ izatīnu sintēzes metodes, izmantojot izejvielas, kas jau satur vajadzīgo aizvietotāju;

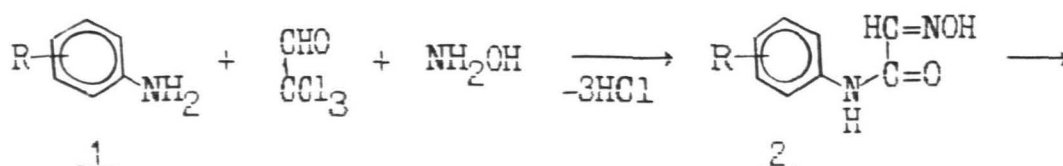
2/ vēlāmā aizvietotāja ievadīšana izatīna molekulā.

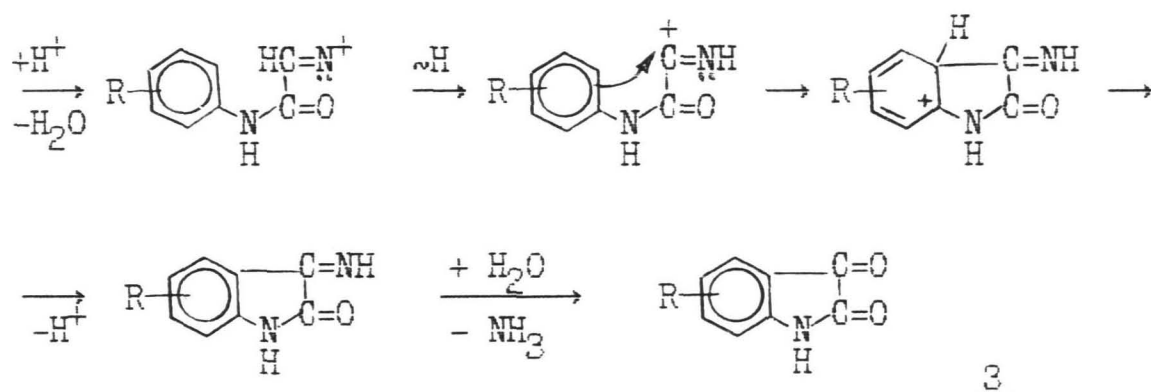
### 2.1. IZATĪNU IEGŪŠANAS METODES

#### 2.1.1. ZANDMEIJERA METODE

Pazīstamas vairākas izatīnu iegūšanas metodes, kuru pamatprincips ir izatīna pieclocēkļu cikla saslēgšana /3-5/. To vidū visbiežāk lietotā ir Zandmeijera metode, kurai ir pieejamas izejvielas un labi iznākumi /3,6/.

Karsējot aromātisko amini (1) ar hlorālhidrātu un hidroksilamina hidrogēnhlorīdu skābā vidē, veidojas N-izonitrozoacetanilīdi (2), kas koncentrētā sērskābē paaugstinātā temperatūrā ciklizējas par attiecīgajiem izatīniem. Ciklizācijas pamatā ir Bekmana pārgrupēšanās /7/.

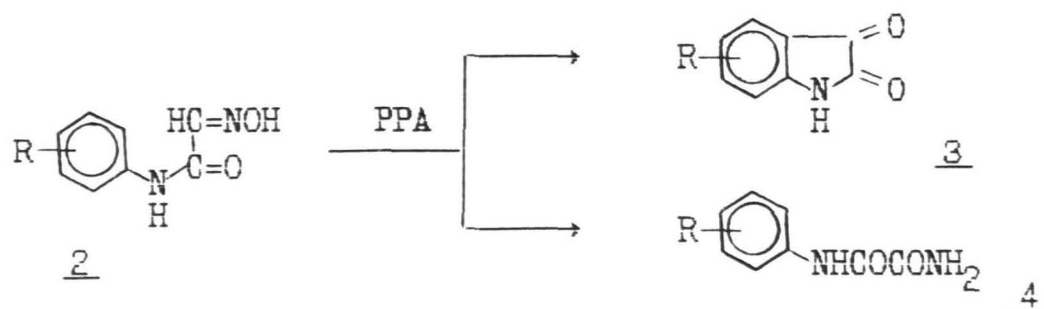




5-R = Alk, OCH<sub>3</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHAc, Hal

7-R = Alk, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, CF<sub>3</sub>, Hal

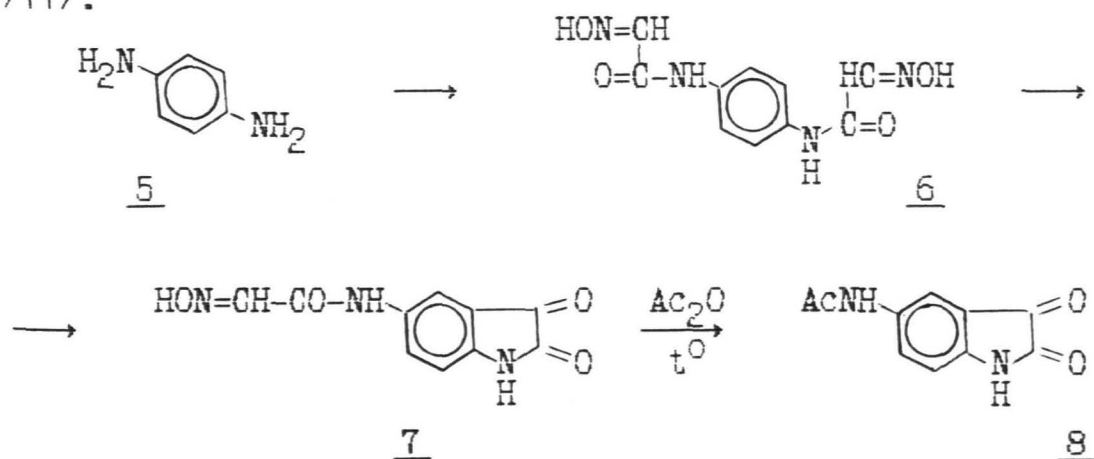
Izonitrozoacetanilīdi (2) parasti rodas ar labiem iznākumiem un ir viegli attīrāmi pārkristalizējot. Ciklizācijas stadija notiek relatīvi smagos apstākļos, karsējot 80-90 °C temperatūrā desmitkārtīgā koncentrētas sērskābes pārākumā. Ciklizācijas reakcijas apstākļi (temperatūra un ilgums) ir atkarīgi no aromātiskā gredzena dabas un tā novietojuma attiecībā pret aminogrupu /3/. Ciklizējot meta-monoaizvietotos izonitrozoacetanilīdus, veidojas izomēro 4- un 6-aizvietoto izatīnu maisījums, kuru kvantitatīvās attiecības atkarīgas no aizvietotāja rakstura. Kā ciklizējošo aģentu parasti lieto koncentrētu sērskābi, taču atsevišķos gadījumos optimālākā koncentrācija ir 89,5 % /7/. Ciklizēšanai izmantota arī polifosforskābe, kaut gan tai nav atklātas lielas priekšrocības. Polifosforskābe (PPA) var izraisīt blakus produktu - feniloksamīdu (4) veidošanos /3/:



Pētot Zandmeijera reakcijas norisi, izdarīts secinājums, ka reakcijas gaitā veidojas brīva zilskābe, kādēļ metode pieskaitāma pie bistamām reakcijām /8/.

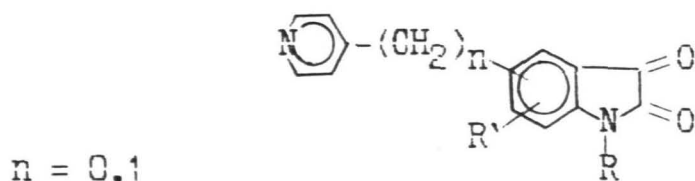
Sarežģījumi šajā reakcijā novēroti tieši ciklizācijas stadijā. Piemēram, reakcijas gaitā notiek ēsteru grupas daļēja hidrolīze. Iznākumi ir zemi, ja izejviela satur brīvu hidroksigrupu /3/. Ciklizāciju nav izdevies realizēt 4-nitro-N-izonitrozoacetanilīda gadījumā /9/. Ar zemu iznākumu, izmantojot koncentrētu sērskābi, iegūts 5-sulfamidoizatin (14,4 %), polifosforskābē ciklizāciju nav izdevies veikt /10/.

p-Fenilēndiamīna gadījumā reakcijā ar hlorālhidrātu un hidroksilamīna hidrogēnhlorīdu iegūts N,N'-bis-izonitrozoacetilatvasinājums (6), kuru tālāk ciklizējot koncentrētā sērskābē, notiek tikai viena pieclocēkļu cikla veidošanās (7). Vārot etiķskābes anhidrīdā, iegūts 5-acetilaminoizatin (8) /11/.



Produkts 8 iegūts arī, iepriekš aizsargājot vienu aromātiskā amīna aminogrupu un reakciju veicot ar monoacetil-p-fenilēndiamīnu. Reakcijas iznākums nav minēts /12/. Par labāku ciklizēšanas aģentu uzskatīta 82 % PPA un fosfora(V) hlorīds /13/.

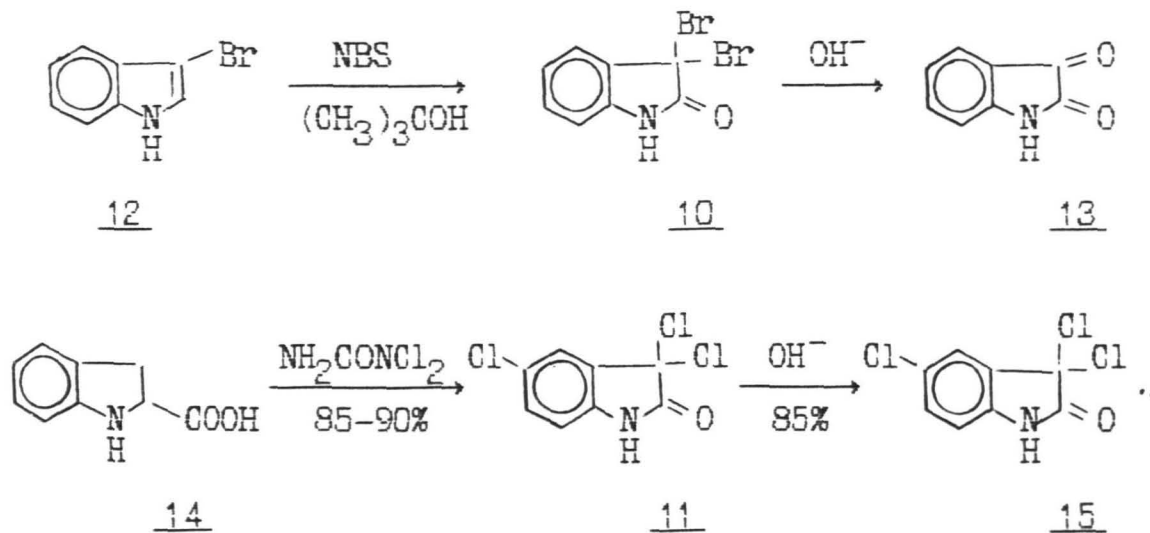
Pēc Zandmeijera metodes sintezēts izatīna atvasinājums, kurš benzola gredzenā satur 4-piridilgrupu (9) /14/:





### 2.1.2. IZATĪNU IEGŪŠANA NO DIHALOGĒNOKSINDOLIEM

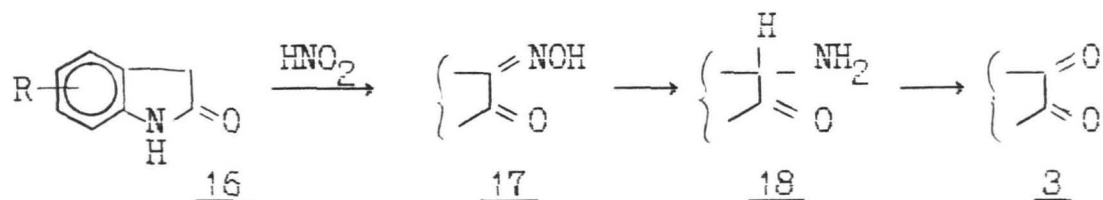
Vairāku izatīnu iegūšanai izmantoti atbilstošie 3,3-dihalogēnoksinoli (10,11), kas viegli hidrolizējas bāziskā vidē /3,15,16/. 3,3-Dibromatvasinājumus iegūst, bromējot oksindolus ar bromu aprotonā šķīdinātājā /4/, indolu vai 3-bromindolu (12) ar N-bromosukcinimīdu (NBS) /16/. 3,3-Dihloratvasinājumu iegūšanai izmanto oksindola, indola un indolīna atvasinājumu (14) hlorēšanu ar hipohlorītiem /4,16/, kā arī ar N,N-dihlorurīnvielu (šajā gadījumā halogēnējas arī aromātiskais gredzens) /3/.



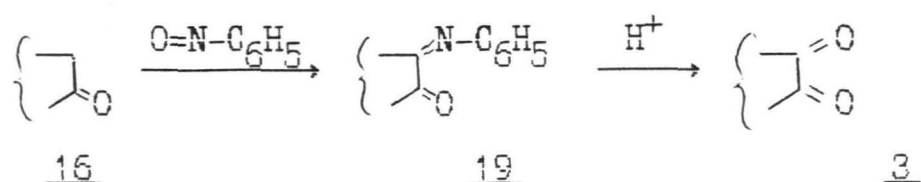
Izmantojot 3,3-dibromatvasinājumus, iegūts 6-trifluorizatīns, kuru nav izdevies sintezēt, ciklizējot pēc Zandmeijera /3/.

### 2.1.3. IZATĪNU IEGŪŠANA NO 3-IMINOATVASINĀJUMIEM

Oksindoliem reaģējot ar slāpekļpaskābi, var viegli iegūt 3-oksīmīnoatvasinājumus (17), kas ir izmantojami izatīnu iegūšanai. Reducējot 17 ar alvas hlorīdu, iegūst 3-amīnoksinolus (18), kurus pēc tam ar dzelzs(III) hlorīda klātbūtnē hidrolizē par attiecīgajiem izatīniem (3) /5,11/.

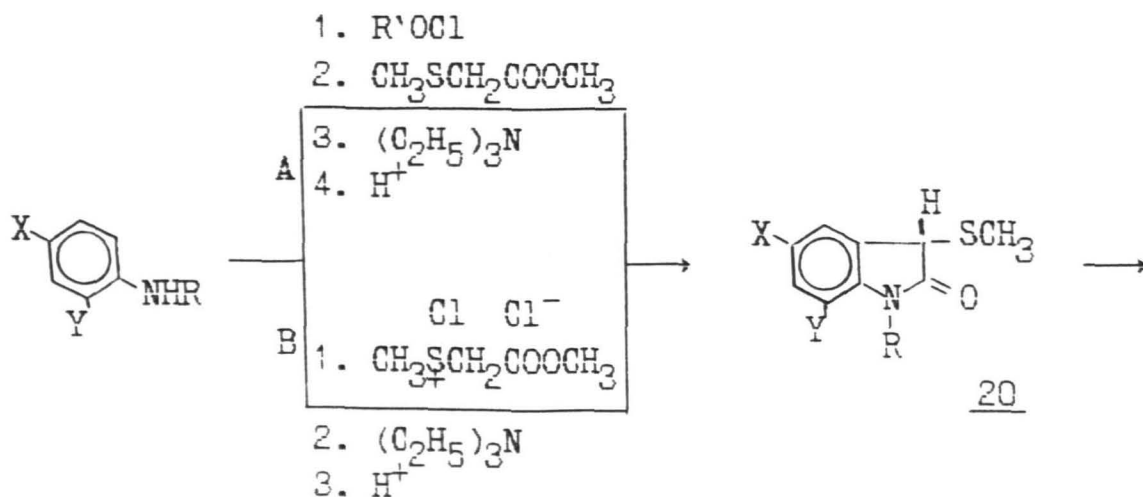


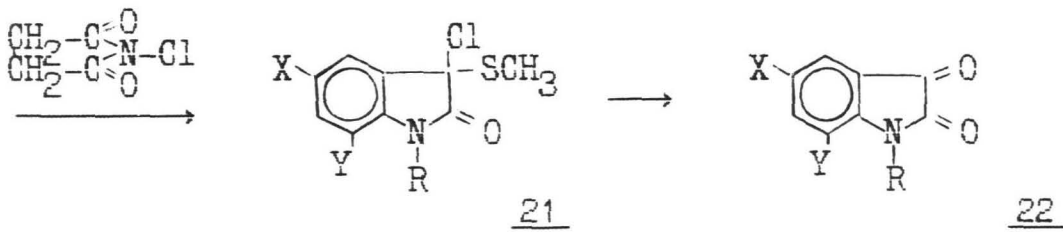
Izatinu iegūšanai izmantots arī oksindola 3-fenilimīns (anils) (19), kuru iegūst, oksindolam reaģējot ar nitrozobenzolu piperidīna kā katalizatora klātbūtnē. Skābes iedarbībā šķelot imīna saiti, iegūts attiecīgais izatīns ar 82 % iznākumu /17/.



#### 2.1.4. GASMANA METODE

Izstrādāta oriģināla metode dažādu aizvietotu izatīnu iegūšanai /18-20/ izmantojot 3-metiltioatvasinājumus (20), kurus savukārt iegūst daudzpakāpju sintēzē no aizvietotiem aromātiskajiem amīniem. Metode piemērota savienojumiem, kas satur spēcīgus elektronakceptorus (A variants) vai elektrondonorus aizvietotājus gredzenā (B variants).





X = CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>  
 Y = CH<sub>3</sub>

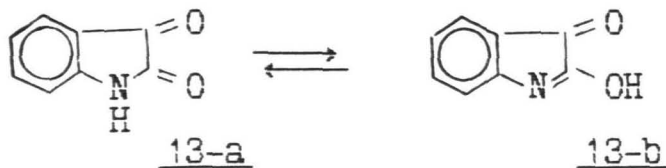
3-Metiltiosavienojumu 20 hlorē ar N-hlorsukcinimīdu dihlormetāna šķīdumā un radušos 3-hlor-3-metiltiooksindolu (21) hidrolizē dzīvsudraba oksīda un bora trifluorīda eterāta klātbūtnē par atbilstošo izatīnu (22).

3-Alkiltiooksindolu (20) iespējams pārvērst par izatīnu (22) arī vienā stadijā, izmantojot oksidēšanu ar gaisu [21/].

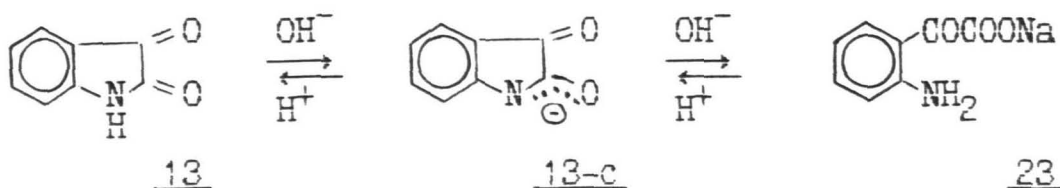
## 2.2. IZATĪNU ĶĪMISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 2.2.1. N-ALKIL- UN N-ARILIZATĪNU IEGŪŠANA

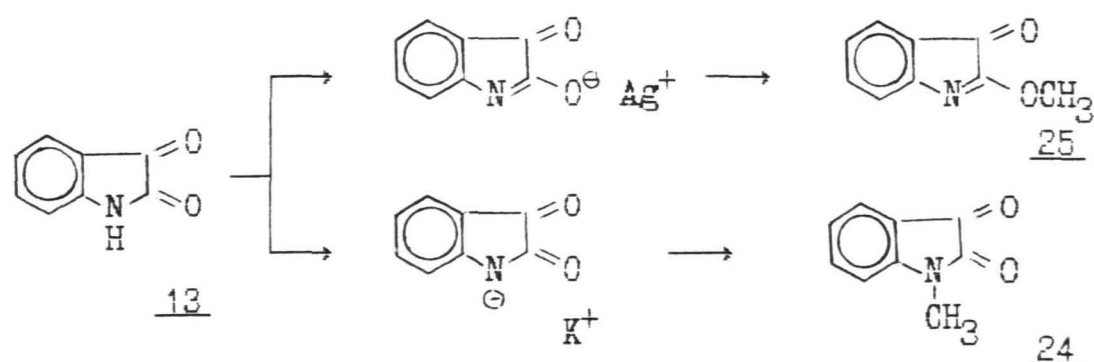
Izatīns var eksistēt divās tautomērās formās - laktāma (13-a) un laktīma (13-b) formā. Ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību ir noskaidrots, ka izatīns galvenokārt pastāv laktāma formā [3/].



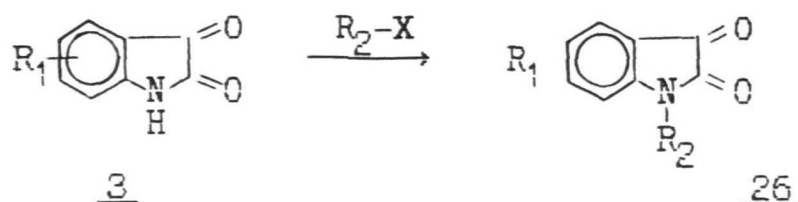
Izatīns šķīst sārmu šķīdumos, veidojot sāļus. Sildot šos sāļu šķīdumus, notiek pieclocēkļu cikla šķelšanās un izatīnskābes sāļu (23) veidošanās. Process ir apgriezenisks un atkarīgs no vides pH.



Ir aprakstītas vairākas metodes izatīna un tā atvasinājumu alkilēšanai /3-5/. Izatīna nātrija vai kālija sāļi, reaģējot ar dimetilsulfātu un dietilsulfātu, kā arī ar dažādiem alkilhalogenīdiem, veido N-alkilatvasinājumus. Sajās alkilēšanas reakcijās izpaužas izatīna tautomērija. Piemēram, alkilējot ar metiljodīdu, ir iespējami divi dažādi produkti: N-metil- (24) un O-metilizatīns (25). Izmantojot izatīna sudraba sāli, pārsvarā rodas O-alkilizatīns, reakcija notiek pēc  $S_N1$  mehānisma un alkilēšanās notiek pie ambidentā anjona (13-c) skābekļa atoma, kur ir vislielākais elektronu blīvums. Turpretī nātrija un kālija sāļu gadījumā reakcija notiek pēc  $S_N2$  mehānisma /3,4/.



Augsti produktu iznākumi ir, alkilējot ar nātrija hidrīda palīdzību pagatavotu izatīna anjonu /3,22/, taču ērtāka metode ir alkilēšana tiešā ceļā kālija karbonāta klātbūtnē dimetilformamīda šķīdumā /23,24/.



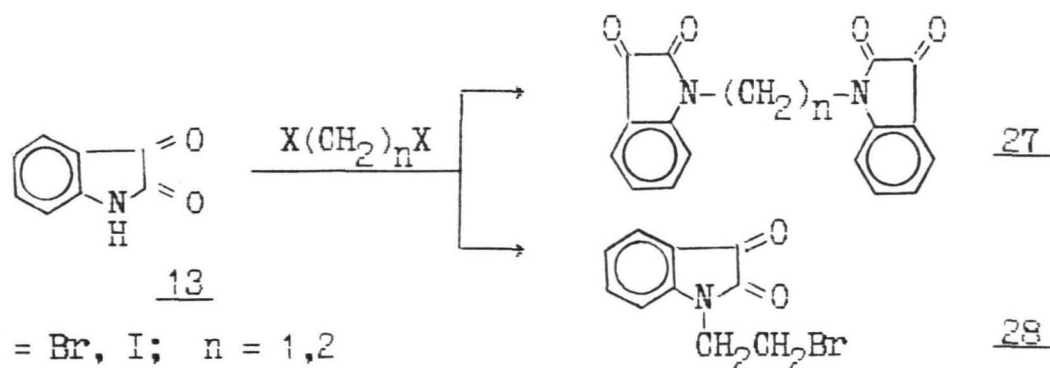
$R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{C}=\text{CH}, \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$

$X = \text{Cl}, \text{Br}$

Benzilgrupas ievadišana izatīna 1.stāvokli veikta, alkilējot ar benzilchlorīdu kālija hidroksīda spirta šķīdumā /25/.

Reakcijās ar dihalogēnalkāniem, atkal izmantojot nātrija hidrīdu, iegūti bis-izatinil-1-alkāni (27) /26/. Izmantojot dihalogēnalkāna desmitkārtīgu pārākumu, ar tiešās alkilēšanas

metodī kālija karbonāta klātbūtnē iegūts N-(2-brometil)izatīns (28) ar 75 % iznākumu /24/.

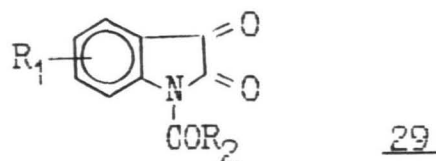


Sintezēti arī N-glikozilizatīni, kam atrasta citotoksiskā aktivitāte /27,28/.

N-Arilizatīni parasti tiek sintezēti, ciklizējot N-arilanilīnus, taču ir aprakstīta arī 1-fenilizatīna iegūšana no izatīna un trifenilbismuta diacetāta inertā atmosfērā vara katalizatora klātbūtnē /29 /. N-Alkil- un N-arilizatīnu iegūšanai izstrādāta metode, izmantojot starpfāzu katalizatoru tetrabutilamonija hidrogēnsulfātu /30/.

### 2.2.2. N-ACILIZATĪNU IEGŪŠANA

N-Acetilizatīnu iegūst no izatīna un etiķskābes anhidrida vai izatīna nātrijs sāls un acetilhlorida. Vispārīga N-acilizatīnu (29) iegūšanas metode balstās uz karbonskābes hlorida iedarbību uz attiecīgā izatīna nātrijs sāli.



$R_2 = OCH_3, OC_2H_5, CH_3, C_2H_5, C(CH_3)_3, C_6H_5$

Izmantojot izatīna reakcijā ar etiķskābes anhidridu katalizatoru hlorskābi, reakcijas laiks ievērojami saīsinās, bez tam tiek novērsta iespējamā O-acilēšanās /31/.

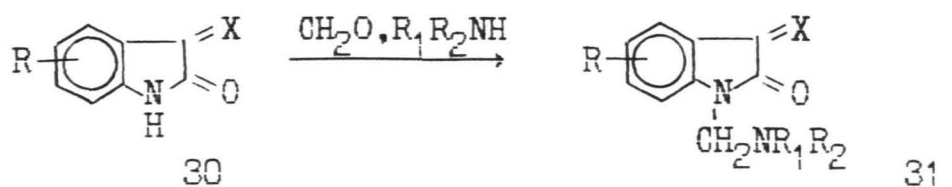
Acilēšanas reakcijās novērota blakus produktu veidošanās. N-Acilgrupa pavājina C<sub>2</sub>-N saiti un līdz ar to dažādu nukleofilo

reagentu, piemēram, sārma, amonjaka, pirmējo aminu, spirtu iedarbībā notiek pieclocēkļu cikla šķelšanās, veidojoties izatinskābes atvasinājumiem un citiem produktiem /3,31/.

N-Acilizatīnu iegūšanai sekmīgi izmantota acilēšana dimetilformamīda šķīdumā kālija karbonāta klātbūtnē /24/.

### 2.2.3. MANNIHA REAKCIJA

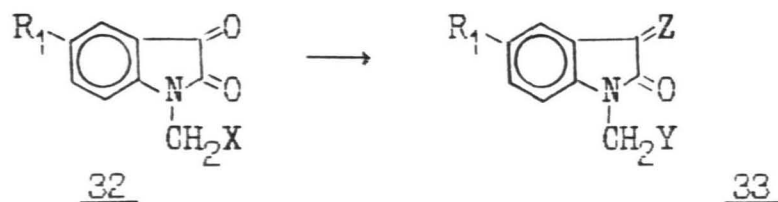
Izatīna un tā atvasinājumu reakcijās ar formaldehīdu un dažādiem amīniem veidojas Manniha bāzes (31). Visbiežāk izmantoti otrējie alifātiskie /3,32-34/ un cikliskie amīni /35-40/.



$\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{N}$  (piperidine),  $\text{N}$  (piperidine-O),  $\text{N}$  (piperidine-CH<sub>3</sub>) u.c.

Hlorūdenraža iedarbībā Manniha bāzes šķelas, veidojot izejvielu - N-neaizvietotu izatīna atvasinājumu /34/.

Tomēr bez Manniha reakcijas N-aizvietotu 1-aminometilizatīnu (33) iegūšanai dažreiz izmantota arī hidroksigrupas aizvietošana ar aminogrupu, kā arī dažādu otrējo aminogrupu savstarpēja apmaiņa /34/.

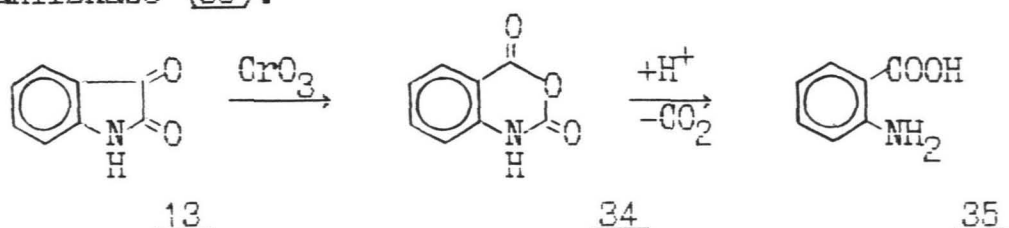


$\text{X} = \text{HO}, (\text{CH}_3)_2\text{N}; \text{Y} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-NH}$

1-Aminometilizatīns iegūts Delepēna reakcijā no 1-hlormetilizatīna un urotropīna /41/.

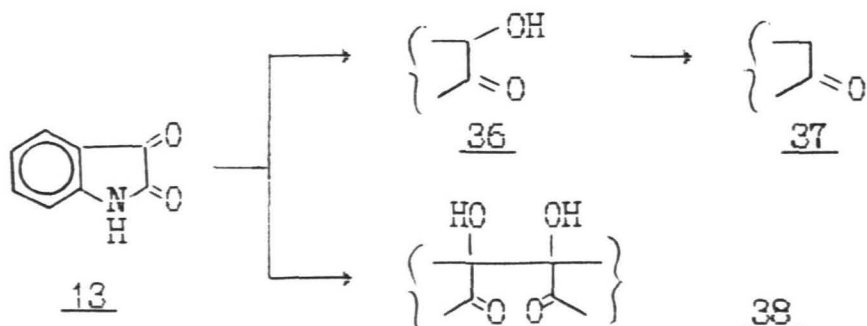
## 2.2.4. IZATĪNA IZTURĒŠANĀS PRET OKSIDĒTĀJIEM UN REDUCĒTĀJIEM

Izatinu oksidēšanās notiek samērā viegli. Izatīnu oksidējot ar hromskābi, veidojas izatīnskābes anhidrīds (34). Skābā vidē notiek šī savienojuma pieclocekļu cikla noārdīšanās, veidojas antranīlskābe (35).



Šo reakciju izmanto preparatīvai aizvietotu antranīlskābju iegūšanai. Attiecīgās antranīlskābes rodas arī, oksidējot izatīnus ar ūdeņraža peroksīdu /5/.

Izatīnam reducējoties, parasti veidojas dioksindols (36) un oksindols (37) /42-44/, taču, reducējot ar cinku sālsskābē vai ar amonija sulfīdu, rodas bimolekulārs savienojums - izatīds (38).



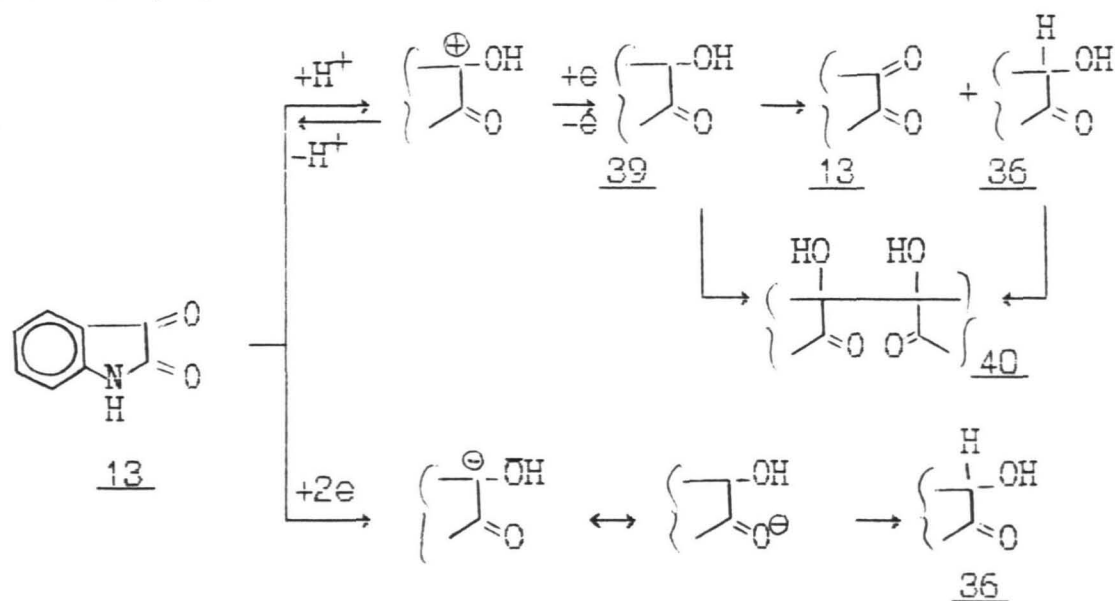
Reducējot ar litija alumīnija hidrīdu, atkarībā no reakcijas apstākļiem, iegūst 3-oksindolinu, indolu vai indigo. Diborāns -78° temperatūrā reducē izatīnus līdz atbilstošajiem indoliem /3/. Izatīna β-oksims palādijs uz ogles klātbūtnē hydrogenējas par 3-aminooksindolu /45/.

Reducējot izatīnu elektroķīmiski, atkarībā no vides pH un katoda, iegūti dažādi produkti - izatīds, oksindols vai indolīns /3,46,47/.

Polarogrāfiskajos pētījumos noskaidrots, ka, reducējot izatīnu uz pilošā dzīvsudraba elektroda, novērojami četri

pusvilņa potenciāli, kuru skaits var mainīties atkarībā no vides pH un šķīdinātāja dabas /48-50/.

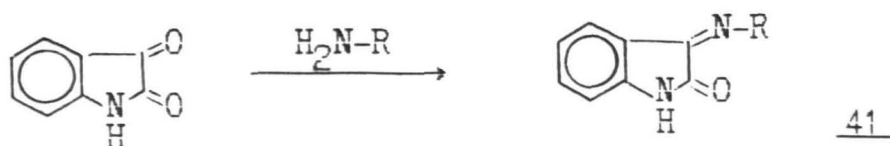
Konstatēts, ka divi pirmie pusvilņa potenciāli saistīti ar izatīna  $\beta$ -ketogrupas reducēšanos. Notiekot vienelektrona pārnesei, rodas radikālis (39), kurš tālāk var dimerizēties, veidojot glikola tipa produktu - izatīdu (40) vai arī disproporcionēties, veidojot izatīnu un dioksindolu (36). Realizējoties divielektronu pārnesei, rodas dioksindola anjons, kas skābā vidē veido dioksindolu (36). Savukārt dioksindols aktīvi kondensējas ar izatīnu, galarezultātā arī veidojot izatīdu (40).



### 2.2.5. AIZVIETOTĀJA IEVADĪŠANA IZATĪNA 3. STĀVOKLI

Lielākā daļa līdz šim pētīto ķīmisko īpašību ir saistītas ar izatīna 3.stāvokļa karbonilgrupas augsto reaģētspēju.

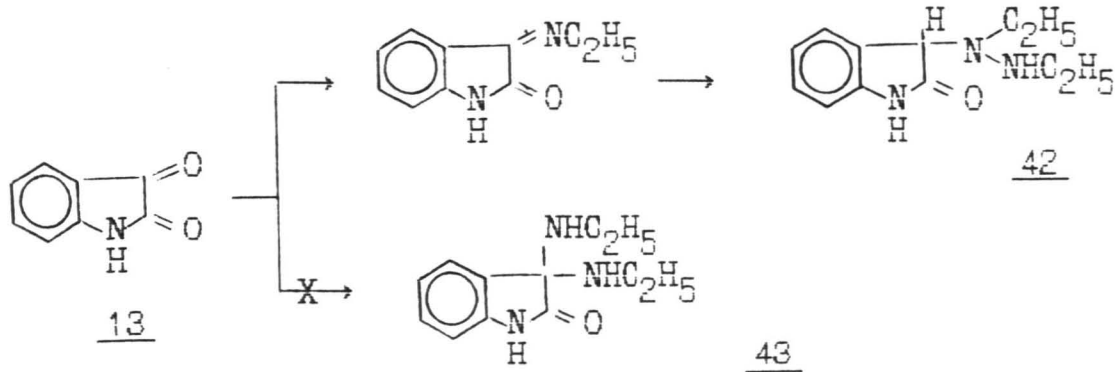
Kondensējot izatīnu vai tā atvasinājumus maigos apstākļos ar aminiem, hidrazīniem un hidrazīdiem, parasti, vārot spirta šķīdumā, iegūst attiecīgos 3-alkil- vai 3-arilimino- vai 3-hidrazinoindolinonus-2, kuru iznākumi ir no vidējiem līdz labiem /3,17,53-57/.



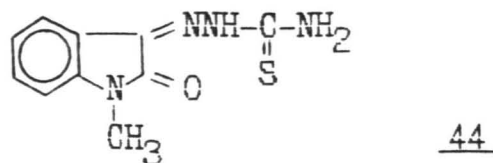
R = NH-Ar, OH, NHCSNH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCOOCH<sub>3</sub> u.c.



Interesanti, ka amina pārākumā, kā tas konstatēts izatīna reakcijā ar etilamīnu, neveidojas vis 3,3-di(etilamino)-atvasinājums (43), bet gan savienojums ar neparastu struktūru (42), vismaz autori tā domā /3/.

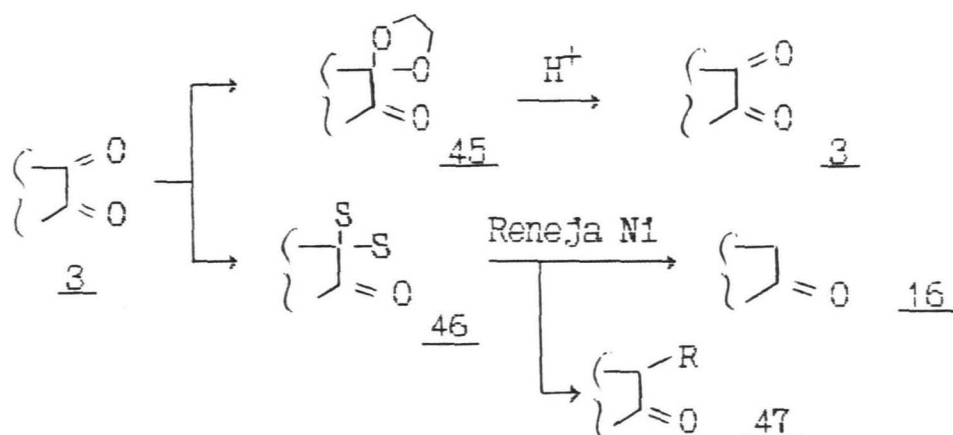


Pēc 1-metilizatīna-β-tiosemikarbazona (44) ieviešanas medicīnas praksē īpaša uzmanība tika pievērsta tā struktūranalogu, galvenokārt dažādu aizvietotu izatīna β-tiosemikarbazonu sintēzei un īpašību izpētei /27,56-58/.



Sīfa bāzes iegūtas arī, izmantojot aminoskābes glicīnu, β-alanīnu un antranīlskābi /59/, kas veido kompleksus ar metālu joniem līdzīgi izatīna β-oksīmiem /60/, β-hidrazoniem /61/ un β-tiosemikarbazoniem /62-65/.

Izatīna un tā atvasinājumu reakcijas ar spirtiem un tioliem izmanto aktīvās β-karbonilgrupas aizsargāšanai, kurās veidojas relatīvi stabili etilēnketāli /66/ un attiecīgi etilēntioketāli /3/. Šķeļot izatīna ketālu skābā vidē, iegūst atbilstošos izatīnus (3) /3, 67/, etilēnditioketālu desulfurēšanu parasti izdara ar Reneja nikelī, iegūstot atbilstošos oksīndolus (16) /3/. Veicot ditioketālgrupas reducēšanu ar Reneja nikelī etilspirta vai cita zemākā spirta šķīdumā ilgstoši (24 h), novērota gredzena alkilēšana un 3-alkiloksīndolu (47) veidošanās, kuru iznākumi sasniedz 90 % /68/.



Izatinī ar nesimetriskiem difunkcionāliem nukleofiliem reagentiem veido spiroatvasinājumus, piemēram, ar 2-merkaptoetilaminu, 3-merkaptopropilaminu, 2-aminofenolu, 2-aminotiofenolu /3,69/.

Izatinam reaģējot ar trimetilortoformiātu metilspirta šķīdumā, iegūts 3,3-dimetoksioksindols /70/.

### 2.2.6. KONDENSĀCIJAS REAKCIJAS AR C-H SKĀBĒM

Bāziska katalizatora klātbūtnē (piperidīna, dietilamīna) izatīns kondensējas ar dažādiem ketoniem, veidojot OH-skābju pievienošanas produktus (48).

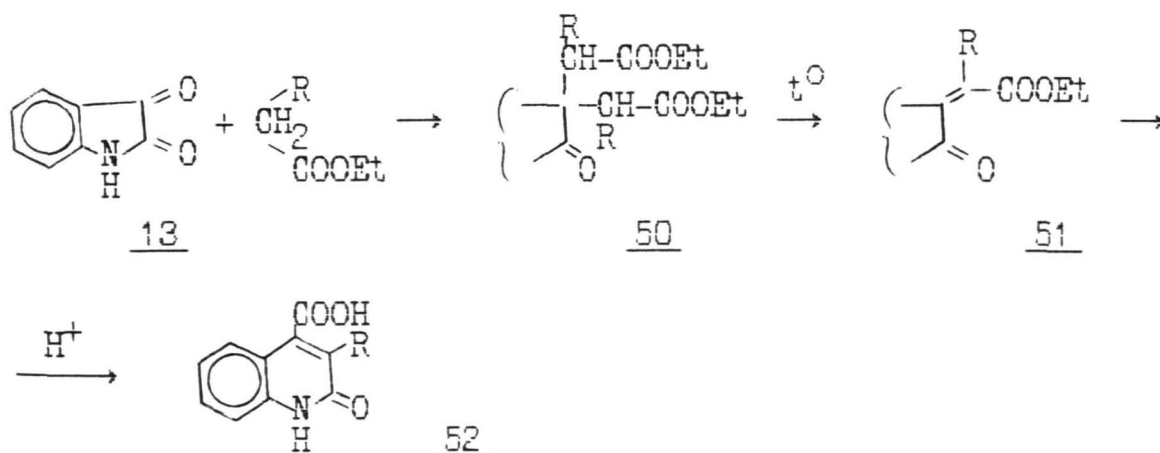


Lai iegūtu jaunus fizioloģiski aktīvus savienojumus ar antikonvulsantu īpašībām, pētītas izatīnu reakcijas ar acetonu /71,72/, citiem  $\alpha$ -metilketoniem /73/ un cikliskiem ketoniem /74,75/.

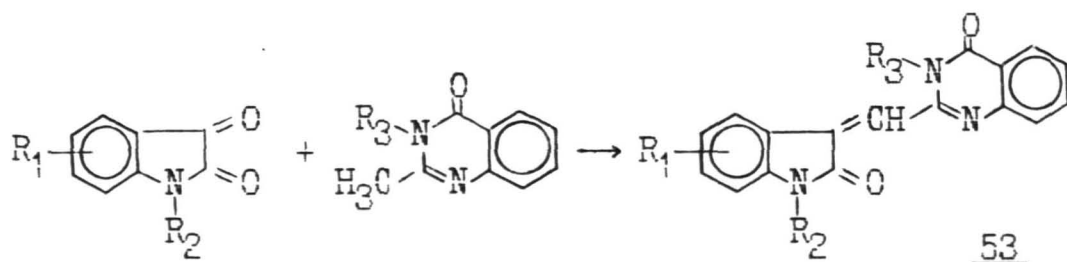
Vilsmējera reakcijas apstākļos, iedarbojoties uz 1-aizvietotu izatīnu ar dimetilformamīdu fosfora oksihlorīda klātbūtnē, rodas 3-(N,N-dimetilaminometilēn)oksindols (49) /76,77/.

Kondensācijas reakcija izatīna 3.stāvokli īpaši viegli notiek

ar malonskābes dinitrilu /26/. Tomēr ne vienmēr reakcijas ar malonskābes atvasinājumiem norit pēc šādas shēmas. Ja izatīns ar šāda tipa C-H skābi reaģē attiecībā 1:2, tad rodas savienojums 50, kurš paaugstinātā temperatūrā atšķel vienu malonskābes atvasinājuma molekulu un pārvēršas par alkilidēnoksidolu (51). Pēdējais skābā vidē pārgrupējas par 3-aizvietotu 2-oksohinolīn-4-karbonskābi (52) /4,78/.



Pievienošanās - eliminēšanās reakcijā ar aktīvu metilēngrupu saturošu hinazolinona atvasinājumu iegūts savienojums 53 /79/.



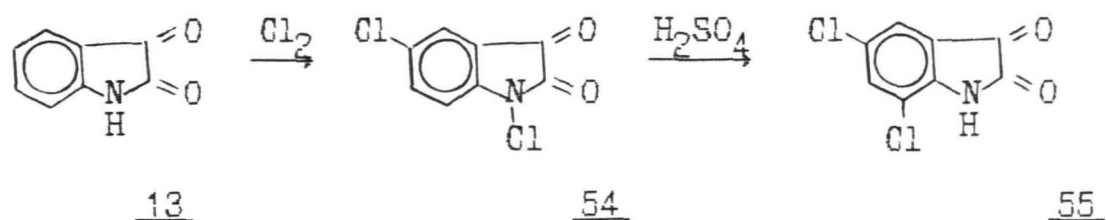
Pēdējā laikā uzsākti pētījumi par izatīna fotokīmiskās reakcijām. Sādi kondensējot izatīnu ar cikloheksāndionu-1,3 etiķskābes pārākumā izdalīti un attīrīti ar kolonu hromatogrāfijas palīdzību trīs savienojumi, kuru veidošanās pamatā ir pievienošanās izatīna 3-karbonilgrupai /80/. Izmantojot fotokīmiskajā pārvērtībā 5-fluorizatīnu un pirazolonu, konstatēti arī pieclocēkļu cikla šķelšanās produkti /81/.

Ari reakcijās ar metālorganiskajiem savienojumiem un kondensācijās ar aromātiskajiem savienojumiem tiek skarta izatīna  $\beta$ -karbonilgrupa /4,82/.

### 2.2.7. AIZVIETOTĀJA IEVADIŠANA IZATĪNA 5. STĀVOKLĪ

Izatinam raksturīgas elektrofilās aizvietošanas reakcijas benzola gredzenā. Halogenējot, nitrējot un sulfurējot izatīnu, aizvietošana parasti notiek 5.stāvoklī, ko nosaka heterocikliskā gredzena orientējošā ietekme.. Ja reaģents ir pārākumā, tālāka aizvietošanās var notikt arī 7.stāvoklī.

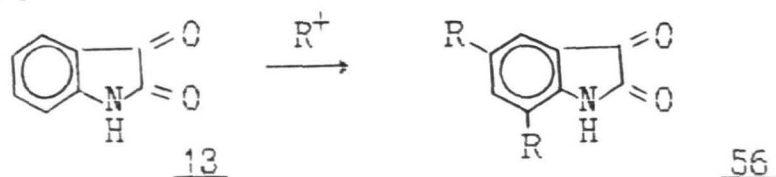
5-Hlor-, 5,7-dihlor-, 5-brom- un 5,7-dibromizatīni iegūti, halogenējot ar N-brom- vai N-hlorsukcinimīdu vai arī ar brīvu halogēnu /3-5,83/. Ir atrasts, ka hlorēšanas reakcijā vispirms veidojas 1,5-dihlorizatīns (54). Tā kā hlora atoms pie slāpekļa ir ļoti reaģētspējīgs, tad savienojums 54 tālāk viegli pārvēršas par 5,7-dihlorizatīnu (55) /3/.



Jodējot ar joda hlorīdu var iegūt 5-jodizatīnu, taču ievadīt šādā veidā otru joda atomu 7.stāvoklī nav izdevies /84/. 5,7-Dijodizatīns iegūts, izmantojot par izejvielu izatīna 3-etilēnketālu, kura reaģētspēja attiecībā pret elektrofilām reaģentiem ir augstāka nekā neaizvietotam izatinam /67/.

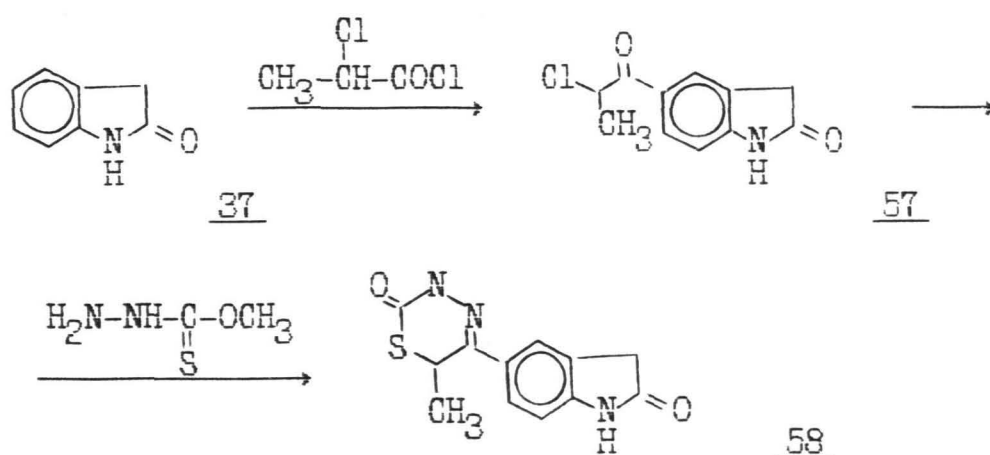
Nitrējot izatīnu ar kālija nitrātu sērskābē vai ar slāpekļskābes un koncentrētas sērskābes maisījumu, iegūst 5-nitro- un 5,7-dinitroatvasinājumus. 5-Aizvietotie izatīna atvasinājumi nitrējas 7.stāvoklī /85/.

Sulfurējot ar koncentrētas sērskābes un oleuma maisījumu, rodas izatīn-5-sulfoskābe /7/, kas ūdens šķīdumā pastāv jonu formā /86/.



R = Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$

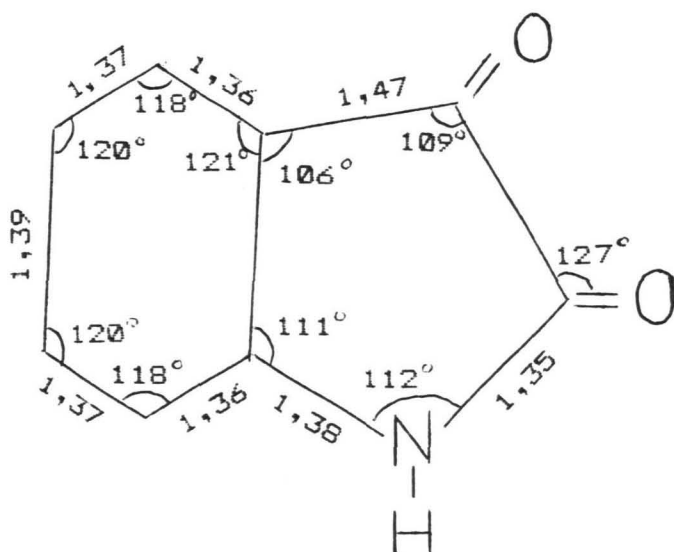
Pēc citas metodes aizvietotāja ievadišanai 5.stāvokli kā izejvielu izmanto oksindolu, kuru pēc tam pārvērš par izatina atvasinājumu. Pēc šādas shēmas iegūts 5-(3,6-dihidro-2-okso-1,3,4-tiadiazin-5-il)-izatīns, t.i., acilējot oksindolu ar 2-hlor-propanoilhlorīdu Fridela-Kraftsa reakcijas apstākļos, ar 97 % iznākumu iegūts α-hlor-ketons (57), kurš, reaģējot ar O-metiltiokarbazātu trifluoretikskābes klātbūtnē, veido oksindola atvasinājumu ar heterociklisku aizvietotāju 5.stāvokli (58) /17/.



Ketogrupas ievadišanai 3.stāvokli izmantota savienojuma (58) reakcija ar nitrozobenzolu, Veidojas 3-anils (41), kuru hidrolizē skābā vidē, iegūstot attiecīgo 5-aizvietoto izatīnu.

### 2.3. IZATĪNA STRUKTŪRANALĪZE

Izatīna molekula ir planāra /87,88/. Rentgendifrakto-metriski noteikts, ka starp molekulas abiem cikliem leņķis ir neievērojams - 0,4° /88/. Aprēķini par izatīna molekulas ģeometrisko uzbūvi, kuru pamatā ir rentgenstruktūranalīze, liecina par izatīna struktūras zināmu neregularitāti, salīdzinot ar indola molekulu, ko izraisījušas acimredzot izatīna polārās karbonilgrupas. Tā rezultātā izatīna molekula satur deformētu benzola gredzenu, kura valences leņķi atšķiras savā starpā pat līdz 7°, attiecīgi dažādi ir arī C-C saišu garumi (1,36 - 1,39 Å) /89/ (1.zīm.).

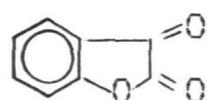


1. zīm. Izatīna ģeometriskā struktūra.

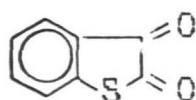
Ir izpētīts, ka N-H saite izatīna molekulā ir īsāka nekā parasti šāda tipa savienojumos /87/. Ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību ir noteikti telpiskie izmēri izatīna molekulai kristāliskā stāvoklī:  $a = 6,2172$ ;  $b = 14,6017$ ;  $c = 7,877$  Å. Tilpums 300 °K temperatūrā ir 640,7 Å<sup>3</sup>, blīvums 1,509 g/cm<sup>3</sup> /90/.

Izatīns kristāliskā stāvoklī pastāv dimēru veidā /88/. Ar kodolkvadrupolās rezonanses metodi ir noteikts, ka izatīns kristāliskā stāvoklī var veidot gan dimērus, gan trimērus /87/. Dimērs veidojas, divām izatīna molekulām saistoties savā starpā ar ūdeņraža saitēm. Trimēra gadījumā trešās molekulas 4. un 5. stāvokļa ūdeņraža atomi mijiedarbojas ar pirmās molekulas 2. stāvokļa skābekļa atomu. Attālumi starp ūdeņraža un skābekļa atomiem ir attiecīgi 2,631 un 2,973 Å /87/.

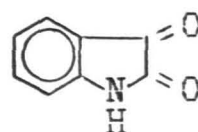
Eksperimentāli noteiktie dipolmomenti izatīnam un tā skābekļa un sēra analogiem izmainās šādā secībā:



$$\mu = 4,97 \text{ D}$$



$$\mu = 5,10 \text{ D}$$

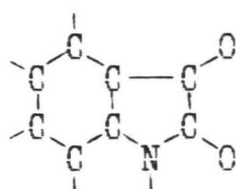


$$\mu = 5,65 \text{ D}$$

Tātad dipolmomenti pieaug, palielinoties heteroatoma elektrondonorajām īpašībām /3/.

Izatina 3-oksīma dipolmoments (3,12 D) ir stipri mazāks nekā neaizvietotam izatinam (5,11 D) /89/. Aprēķinātie dipolmomenti parasti klūdu robežās sakrīt ar eksperimentāli noteiktajiem /89-91/, izņemot /92/, kur aprēķinātais dipolmoments izatinam ir 8,11 D, bet eksperimentāli noteiktais - 5,65 D.

Kvantu ķīmiskie aprēķini rāda, ka 2.stāvokļa karbonilgrupas skābekļa atoms vairāk piedalās lādiņu pārnēsē pa  $\sigma$ - $\pi$  saitēm nekā 3.stāvokļa karbonilgrupas skābekļa atoms. Uz oglekļa atomiem 2. un 3.stāvokli ir vislielākie pozitīvie lādiņi molekulā. Uz pārējiem C atomiem lādiņu blīvumi ir -0,078-0,172 e /91/.



$$q_{O_2} = -0,302 e$$

$$q_{O_3} = -0,215 e$$

$$q_{C_2} = 0,315 e$$

$$q_{C_3} = 0,194 e$$

Izatina struktūra ir plaši pētīta ar spektroskopijas metodēm: IS /3,92-98/, UV /3,89,92,98,99/, masspektroskopiju /3,100/, kodolmagnētisko rezonansi /3/ un kodolkvadrupolo rezonansi /87/.

#### 2.4. IZATĪNA UN TĀ ATVASINĀJUMU IZMANTOŠANA

Izatina rindas savienojumu pielietošana vēsturiski sākās ar krāsvielu iegūšanu, taču pēdējā laikā to izmantošana saistīta galvenokārt ar to bioloģisko aktivitāti. Blakus pesticīdo, augšanu stimulējošo, radiosensibilizatoro un citām īpašībām izceļas to nozīme jaunu ārstniecības preparātu izstrādē /3-5,101/.

1962.gadā Millers ar līdzstrādniekiem atklāja, ka neaizvietotajam izatinam ir liela nozīme dzīvā organisma procesu regulācijā. Tas pagarina heksabarbitālo narkozi pelēm, samazina tām elektriskās strāvas šoka ietekmi, ir narkotiska un adrenalītiska viela, uzrāda antihipoksīvo aktivitāti /101/.

Izats regulē serotonina funkcijas organismā. Koncentrācijās līdz  $2,0 \times 10^{-3}$  M serotonina izraisītās muskulatūras kontrakcijas pastiprinās, turpreti augstākās koncentrācijās izats izraisa serotonina darbības inhibēšanu /102/.

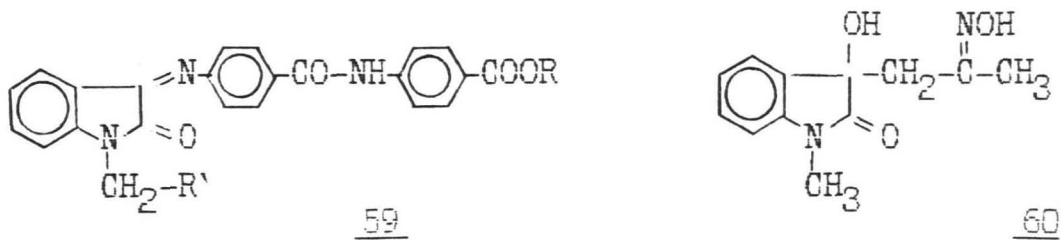
Bioloģiski aktīvajiem izatīna atvasinājumiem, atšķirībā no indola savienojumiem, raksturīga maza toksicitāte /3/. Īpaša uzmanība veltīta 1-metilizatīna 3-tiosemikarbazonam (metisazonam jeb marboranam) (44) un tā struktūranalogiem /101,102,104,105/. Metisazons uzrāda pretvīrusu darbību, tiek izmantots medicīnā kā ārstniecisks preparāts pret bakām un ādas iekaisumiem. Mainot aizvietotāju 1.stāvoklī, nav izdevies panākt spēcīgāku pretvīrusu līdzekli, taču daudziem metisazona analogiem piemīt analgētiskā, antikonvulsīvā vai antibakteriālā aktivitāte /102/. Kā metisazona analogi pētīti arī 3-aizvietotie angulārie benzizatīni /106,107/.

Daudziem izatīna 3-alkil- vai 3-arilimīniem atrasta antikonvulsantu, antibakteriāla vai cita farmakoloģiska aktivitāte /52-54,108-110/. Antikonvulsanta aktivitāte raksturīga arī izatīna 3-hidrazoniem /52 /, kā arī 3-hidroksi-3-acetonil- un 3-hidroksi-3-(4-metilcikloheksanon-2-il)izatīnam /111,112/.

Izatīna N-aminometilatvasinājumiem raksturīga dažāda fizioloģiskā aktivitāte / 33,113 /. Piemēram, N-piperidīnometilizatīns uzrāda augstu aktivitāti pret poliomiēlītu, herpesu, paragripas un citiem vīrusiem, N-(4-alkilpiperazīno)metil- izatīniem raksturīga spēcīga hipotensīvā un pretiekaisuma darbība /3,114,115/. Pētot izatīna N-aminometilatvasinājumus, kas kavē šūnu augšanu, ar Fri-Vilsona metodi ir atrasta augsta korelācija ( $n=0,94$ ) starp savienojumu struktūru un mitodepresantu aktivitāti /116/. Ja pievienotajās 3- aizvietotajās izatīna N-Manniha bāzēs (59) ietilpst morfolīna vai piperidīna grupa, savienojums darbojas kā centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības stimulators vai depresants /117/. Manniha bāzes ar arilimīnogrupu 3.stāvoklī palielina CNS aktivitāti un ir maz toksiski savienojumi /118,119/. Citām Manniha bāzēm ar p-bromanilīnogrupu 3.stāvoklī piemīt pesticīda iedarbība /120/. Savienojums 60 izrādījies labāks antikonvulsants par pazīstamo preparātu zarontīnu /121/.



Augsta analģētiskā un CNS depresantu aktivitāte atrasta fluoru saturošiem izatina N-aminometilatvasinājumiem /122/.



R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>;

R' = ,

Jāatzīmē, ka 5-bromizatinam 0,2-0,4 g/kg lielās koncentrācijās piemīt spēcīgāka analģētiskā aktivitāte nekā acetilsalicilskābei /101/. Eksperimentāli pierādīts, ka dzīvo orgānu homogenātos izatīns un 5-bromizatīns inhibē monoaminoksidāzes darbību /1/.

Plaši pētīta ir arī izatina atvasinājumu antihipoksantu aktivitāte /25,123-126/, agrāk - dehidrogenāzes aktivitāte /127/, kas ir atkarīga no šo savienojumu red-oks-potenciāla /128,129/. Hipertensīvu izatina atvasinājumu vidū /130-132/ īpaši izceļas 4-(N,N-dipropilamīnoetil)-7-metoksiizatīns, kurš ir ieteikts izmantošanai medicīnā /132/.

Līdzīgi citiem dikarbonilsavienojumiem izatīns pastiprina dažu baktēriju jutību pret apstarošanu, tādējādi darbojamies kā radiosensibilizators /3/.

Bez bioloģiskās aktivitātes izatina rindas savienojumiem ir atrastas arī citas pielietošanas sfēras, piemēram, dažādu savienojumu analītiskai noteikšanai. Izatīns dod krāsu reakciju ar α-aminoskābēm līdzīgi ninhidrinam, kas balstās uz oksidēšanās-reducēšanās līdzsvaru starp izatīnu un reducēto formu - izatīdu /133/, jūtība gan zemāka /133,134/. Taču izatīnu lieto prolīna kvantitatīvai noteikšanai /35,136/. Izatīn-5-sulfoskābe ir reāģents ar augstu specifitāti triptofāna noteikšanai /137/. Izatīnu izmanto kvalitatīvai nikotīna noteikšanai /138/. Spektrofotometriskai medikamenta prednizalona /139/ un ketosteroidu /140/ analīzei ieteikts izatīna β-hidrazons.

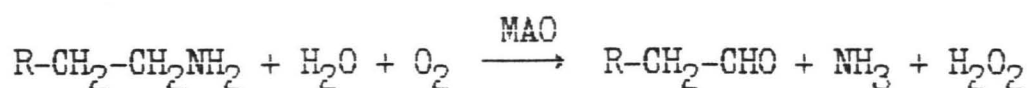
Polimerizējot N-akriloil- un N-metakriloilizatīnu ir iegūti polimēri ar dielektrisku un kompleksveidojošām īpašībām /141/. Izatīns spēj katalizēt polimerizācijas procesu, kā arī darboties kā antioksidants dažādu polimēru un smērēļu oksidēšanās aizkavēšanai /3/.

## 2.5. MONOAMĪNOKSIDĀZES UZBŪVES UN DARBĪBAS

### VISPĀRĪGS RAKSTUROJUMS

No fermentiem, kas piedalās biogēno amīnu vielmaiņas procesos, īpašu vietu ieņem monoamīnoksidāze (MAO) - monoamīns: O<sub>2</sub>-oksireduktāze (dezaminējošā, flavīnu saturošā) KI 1.4.3.4. /142,143/.

Monoamīnoksidāze ir ferments, kurš katalizē monoamīnu oksidatīvās dezaminēšanās procesu pēc šādas shēmas /144/:



MAO ir sastopama gandrīz visos cilvēka un dzīvnieku orgānos, taču visvairāk tās ir zīdītāju aknās un nierēs. Monoamīnoksidāzes preparātu iegūšanai izmanto žurku, pērtiķu, cūku un arī cilvēku aknas /145-147/.

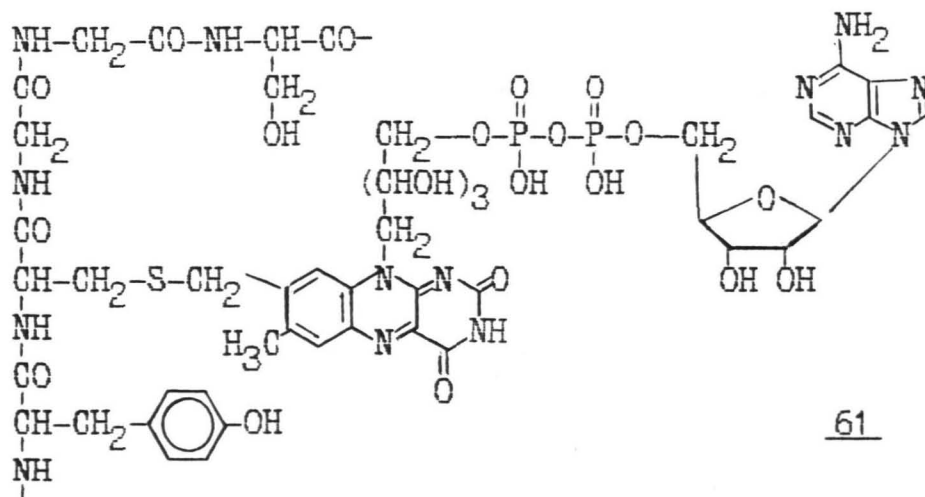
Monoamīnoksidāzes substrāti ir dažādi pirmējie, otrējie un trešējie monoamīni /148/, kas veidojas aminoskābju dekarboksilēšanās procesā. Izplatītākie substrāti ir tiramīns, benzilamīns, serotonīns, adrenalīns, noradrenalīns, triptamīns, feniletilamīns, dofamīns un citi. Substrāta struktūrā noteikti ir jābūt apgabalam, kas būtu spējīgs hidrofobi saistīties ar atbilstošu apgabalu uz fermenta virsmas /149/.

MAO ir konstatētas divas formas, un katrai no tām piemīt sava substrātspecifitāte /142/. Dažādu dzīvnieku audos šo formu attiecības ir dažādas /143,144/. Abas formas vienu no otras var atdalīt ar afinās hromatogrāfijas palīdzību /150/.

Mitochondriālā MAO eksistē kā liels membrānsaistīts komplekss, kas sastāv no A un B formu subvienībām /151/. Taču MAO nevar

uzskatīt pat fermentu ar plašu substrātspecifitāti, tā drīzāk ir vairāku fermentu kopa vai arī milzīga makromolekula ar daudziem katalītiskajiem centriem, kuri katrs nodrošina šauru substrātspecifitāti /152,153/.

MAO uzbūve pilnībā nav vēl izpētīta, taču daļēji attīrītu MAO preparātu izpēte ir devusi iespēju noskaidrot šī fermenta aktīvā centra uzbūvi. Noteikts, ka tajā ietilpst flavīna grupējums /154/. Pētot MAO preparātu tripsīna un himotripsīna hidrolizātus, atrasts, ka mitohondriālās MAO aktīvā centra flavīna komponente ir kovalenti saistīta ar apofermentu. Ir izdalīts pentapeptīda fragments Ser-Gly-Gly-Cys-Tyr, kas tieši saistīts ar FAD, un noskaidrots, ka šī saistība notiek, izmantojot izoalloksazīna sistēmas 8 $\alpha$ -stāvokli un cisteīna atlikuma S atomu (61) /155/.



MAO sastāvā nelielās koncentrācijās ir atrasti vara (0,07 %) un dzelzs joni (0,002 %). Konstatēta fermenta kofaktora vara jonu nepieciešamība MAO darbībai. MAO darbības mehānismu hipotētiski var aplūkot kā fermenta aktīvā centra metāla jona iedarbību ar  $\alpha$ -oglekļa atomu biogēnajā aminā, kas izraisa elektronu nobīdi pa C-N saiti amina molekulā. Rezultātā atbrivojas amonjaka molekula un notiek oksidatīvās dezaminēšanās akts /156/.

Pastāv hipotēze par t.s. "kanāla efektu" MAO aktīvā centra uzbūvē /157/: substrāta saistības apgabals ir veidots kā kanāls jeb sprauga, ar kura palīdzību ferments "pazīst" atbilstošo amīnu pēc tā telpiskās uzbūves. No šīs telpiskās atbilstības arī

ir atkarīga monoaminoksidāzes darbības efektivitāte un specifitāte, kas apstiprinājies, pētot benzizatinu anti-MAO aktivitāti /158/.

MAO galvenā bioloģiskā funkcija ir organisma atbrīvošana no toksiskajiem aminiem. Biogēnie amini, uzkrājoties organismā, izmaina MAO aktivitāti, kā rezultātā rodas dažādas psihiskas novirzes (depresija, halucinācijas, agresivitāte) /159-161 /. MAO aktivitātes maiņu novēro arī citu saslimšanu gadījumos, piemēram, MAO aktivitāte paaugstinās pie sirds nepietiekamības, aknu cirozes un reimatoidā artrīta /144,162/. Savukārt pazeminātu MAO aktivitāti novēro pie iedzimta alkoholisma /163,164/.

Nemot vērā MAO ievērojamo lomu organisma funkcionēšanā, kļūst saprotama nepieciešamība radīt un izpētīt savienojumus, kas ietekmē fermenta aktivitāti /165-167/.

MAO inhibitoru starpā lielu interesi izraisa savienojumi, kas satur šādus trīs struktūrelementus: 1) aromātisko gredzenu, kas spēj nodrošināt inhibitora hidrofoba rakstura saistību ar flavīna prostētisko grupu; 2) karbonilgrupu kā elektronu akceptoru un 3) aminogrupu kā elektronu donoru. Šādiem savienojumiem piemīt augsta anti-MAO aktivitāte /168/.

Neapgriezeniska inhibitora saistīšanās ar fermentu tā aktivajā centrā ir atkarīga no inhibitora struktūras /169,170/.

Vairāki līdz šim sintezētie MAO inhibitori ir ar medicīnisku nozīmi /171-172/, to vidū vispirms mināmi psihiatrijā nepieciešamie antidepresanti /173-176/.

Pārsvārā visi līdz šim medicīnas praksē izmantotie MAO inhibitori ir neapgriezeniski un raksturojas ar zināmu toksicitāti /160,177/. Tāpēc arvien tiek pieprasīti jauni savienojumi, kam piemīt spēcīgas inhibējošās spējas un kas nav toksiski. Par MAO apgriezenisko inhibitoru uzbūvi un darbību mūsdienu skatījumā vērts tuvāk iepazīties ar apskatu /166/.

### 3. VISPĀRĪGĀ DAĻA

Izatina molekulas cikliskā un praktiski planārā sistēma ar nevienmērīgu lādiņu sadalījumu ir labvēlīgs priekšnosacījums molekulāra kompleksa veidošanai ar flavīna vai adenīna sistēmu, kas atrodas monoamīnoksidāzes prostētiskajā grupā /168/. Taču fermenta-inhibitora kompleksēšanās būtiski ietekmē inhibitora hidrofobais raksturs, dažādi elektroniskie faktori, tā telpiskā uzbūve. Tāpēc šāda kompleksa rašanās iespējas dažādiem izatīna atvasinājumiem var būt visai atšķirīgas un atkarīgas no to specifiskās struktūras.

Ievadot izatīna molekulā dažādos stāvokļos dažādus aizvietotājus, varētu noskaidrot vēlamo MAO inhibitora struktūru. Šajā nolūkā sintezējām dažādi aizvietotus izatīna atvasinājumus, kuriem tika noteikta anti-MAO aktivitāte. Daļa savienojumu tika izmantoti datu matemātiskajai apstrādei. Tādējādi, izmantojot nelielu eksperimentālo datu skaitu, kļuva iespējams prognozēt optimālo izatīna rindas MAO inhibitoru struktūras.

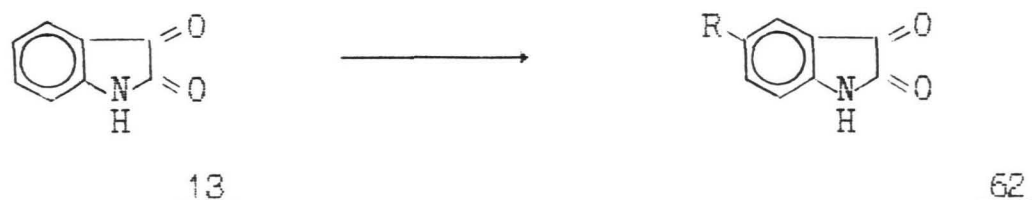
#### 3.1. 5- AIZVIETOTIE IZATĪNA ATVASINĀJUMI

Vispirms tika iegūti izatīna atvasinājumi ar dažāda rakstura aizvietotājiem 5.stāvokli /178,179/.

Izatīna reakcijās ar elektrofilajiem reaģentiem viegli veidojas sagaidāmie 5-aizvietotie atvasinājumi.

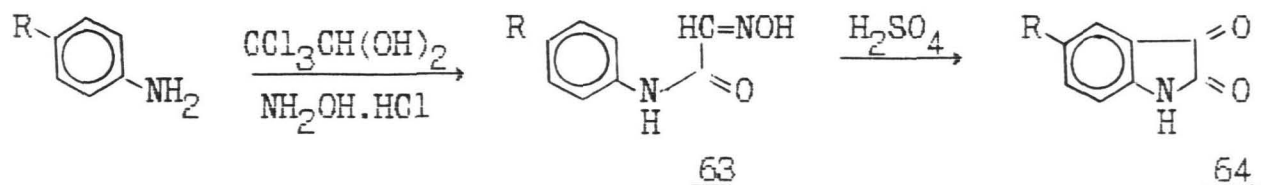
Hlorēšanas reakciju veicām 50 % etiķskābē, laižot caur reakcijas maisījumu hloru. Tā kā 5-hlorizatīns vāji šķīst ūdenī, produkts no reakcijas maisījuma izdalās jau reakcijas gaitā, un iznākums 70 % ir preparatīvi apmierinošs.

5-Nitroizatīnu ar labiem iznākumiem ieguvām, nitrējot izatīnu ar nātrija nitrātu koncentrētā sērskābē /85/ un iegūto produktu pārkristalizējot no dioksāna-ūdens maisījuma (4:1).



R = a) Cl, b) NO<sub>2</sub>

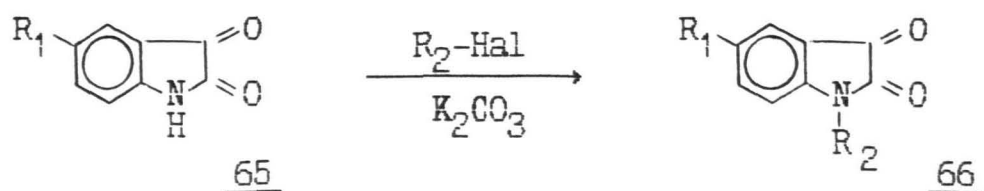
5-Metil- un 5-metoksiizatinī sintezēti pēc Zandmeijera metodes /3,6 /, vispirms no attiecīgā aromātiskā amina, hlorālhidrāta un hidroksilamina hidrogēnhlorīda iegūstot 4-aizvietoto izonitrozoacetanilīdu (63) un pēc tam to ciklizējot koncentrētā sērskābē.

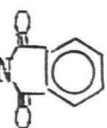


R = a) CH<sub>3</sub>, b) OCH<sub>3</sub>

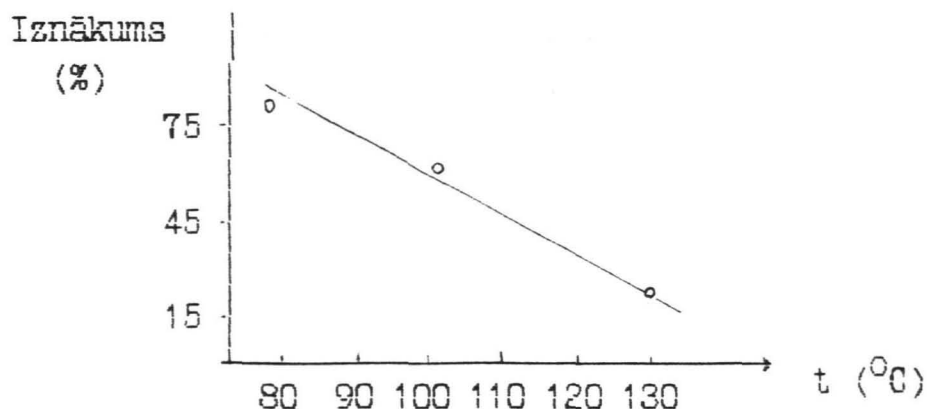
### 3.2. 1- AIZVIETOTIE IZATĪNA ATVASINĀJUMI

Metilējot neaizvietoto izatīnu, 5-brom- un 5-nitroizatīnu ar svaigi pārdestilētu dimetilsulfātu bāziskā vidē / 3 /, ieguvām atbilstošos 1-metilizatīnus. Pārējo I-alkilatvasinājumu sintēzei izmantota alkilēšana ar attiecīgo alkilhalogenīdu kālija karbonāta klātbūtnē dimetilformamīda šķīdumā /24/. Otrās metodes augstos iznākumus var izskaidrot ar DMFA teicamajām solvatējošajām īpašībām un aprotino raksturu.



R<sub>2</sub> = a) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, b) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, c) (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N  jeb (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Ptal;  
 R<sub>1</sub> = H, NO<sub>2</sub>; Hal = Cl, Br

Alkilēšanas iznākums stipri atkarīgs no reakcijas temperatūras. Lai noskaidrotu temperatūras iespaidu uz alkilēšanas reakciju ātrumu, alkilēšanu ar 1,2-dibrometānu veicām dažādās temperatūrās (2.zīm.). Izrādījās, ka praktiski piemērotākā reakcijas norises temperatūra ir 78 - 80 °C, jo augstākā temperatūrā veidojas eļļveida produkts, un pēc ekstrakcijas ar dietilēteri reakcijas iznākums ir zems.



2.zīm. Reakcijas iznākuma atkarība no temperatūras izatīna alkilēšanā ar 1,2-dibrometānu.

Salīdzinājumā ar literatūrā /24/ doto reaģentu molāro attiecību izatīns:alkilhalogenīds = 1:10, izrādījās iespējams ekonomēt reaģentu, un mēs ieguvām 1-(2-brometil)izatīnu (66a) ar 81 % iznākumu, ņemot reaģentus attiecībā tikai 1:3.

1.tabula

Izatīna alkilēšana

Sav. Nr.	R <sub>2</sub> -Hal	Izatīna un R <sub>2</sub> -Hal molārās att.	Reakcijas temp., °C	Iznākums %	Produkta kuš.t., °C
66a	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Br	1:3	78-80	81	116-117
66b	Ptal(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Br	1:1	50-55	85	210-211
66c	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Cl	1:2	80-85	40	105-106

Analoģiski ieguvām 1-(3-ftalimidopropil)izatīnu (66b) un

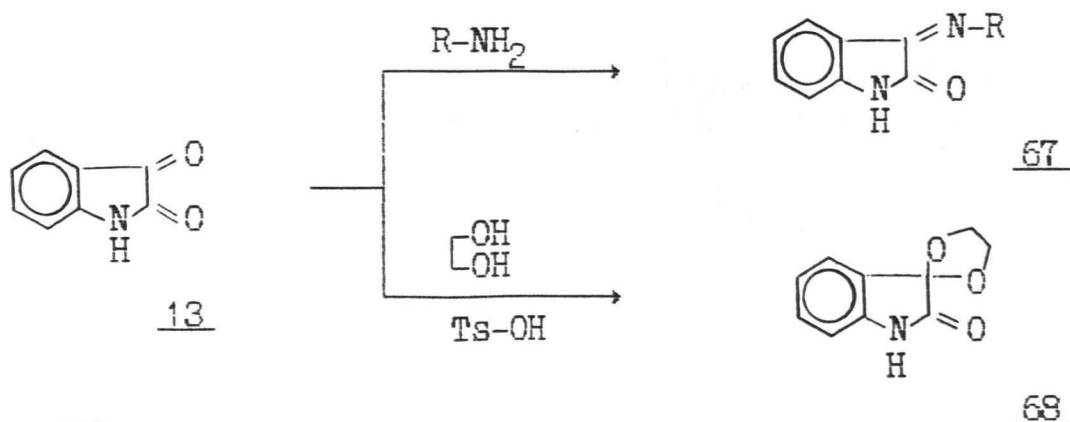
1-(2-hidroksietil)izatinu (66c) (skat. 1.tabulu).

Alkilēto savienojumu (66a,c) struktūras pierāda to IS spektri. Tajos vērojama karbonilgrupām raksturīgā absorbcijas josla 1695- 1730  $\text{cm}^{-1}$  rajonā, bet N-H grupas absorbcija 3200-3500  $\text{cm}^{-1}$  rajonā vairs nav novērojama /180,181/.

### 3.3. 3- AIZVIETOTIE IZATĪNA ATVASINĀJUMI

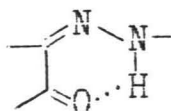
Izatina molekulas modificēšana 3.stāvokli veikta, iegūstot Sifa bāzes reakcijās ar pirmējiem aminiem. Sajās reakcijās uzskatāmi izpaužas 3.stāvokļa karbonilgrupas paaugstinātā reaģētspēja.

3-Metiliminoizatina (67a) iegūšanai izmantots metilamina 25 % ūdens šķīdums, reakcija norit 5-10 minūšu laikā istabas temperatūrā. Reakcijas ar n-butilamīnu un cikloheksilamīnu veiktas etanola šķīdumā, arī istabas temperatūrā. Sajā gadījumā reakcijai nepieciešamais laiks jāpaildzina līdz 2 stundām. Reakcijas temperatūras paaugstināšana samazina iznākumu.



Izatina reakcijās ar hidrazīna hidrātu un fenilhidrazīnu /182/ iegūti gaidītie hidrazoni - kristāliski produkti ar labiem iznākumiem (67d,e). Šie produkti veido iekšmolekulāras ūdeņraža saites, ko apstiprina IS spektrā novērotā platā absorbcijas josla 3100-3220  $\text{cm}^{-1}$  rajonā un kas labi atbilst literatūras datiem /3/.



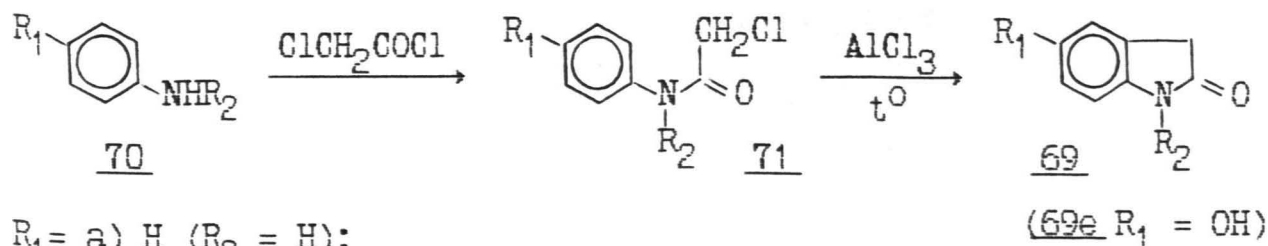


Reakcijā ar etāndiolu-1,2 /66/ iegūts izatīna 3-etilēnketāls (68). Šī reakcija norit ievērojami lēnāk (32 stundas) reaģenta nelielās nukleofilitātes dēļ, un to veiksmīgi katalizē p-toluolsulfonskābe.

### 3.4. IZATĪNA 3,3-DIHDROANALOĢA (OKSINDOLA) ATVASINĀJUMI

Iepriekš aprakstītajās izatīna 3.stāvokļa modificēšanas reakcijās visos gadījumos tiek saglabāta zināma šī stāvokļa elektrofilītāte. Lai to pilnīgi izslēgtu, tika sintezēta virkne 5- un 1- aizvietotu oksindola atvasinājumu, kas 3.stāvoklī satur metilēngrupu.

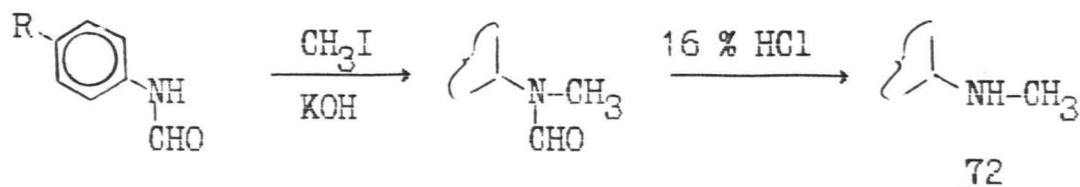
Pētījumu plānā iecerētos oksindola atvasinājumus (69a-e) ieguvām, izmantojot Stoles metodi /183/, t. i., attiecīgo N-hloracetilanilīnu (70) ciklizēšanu paaugstinātā temperatūrā alumīnija hlorīda klātbūtnē.



R<sub>1</sub> = a) H (R<sub>2</sub> = H);

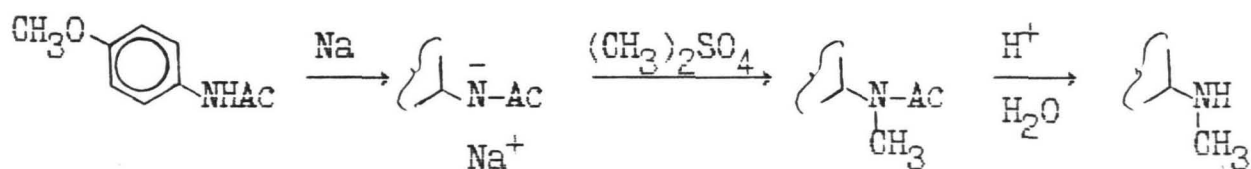
R<sub>1</sub> = b) Cl, c) CH<sub>3</sub>, d) OCH<sub>3</sub>, e) OCH<sub>3</sub> (R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)

Lai iegūtu 1-metiloksindola rindas savienojumu sintēzei nepieciešamos N-metilanilīnus, aminogrupas aizsargāšanai, kas nepieciešama N-monoalkilēšanas garantēšanai, veiksmīgi izmantojām formilgrupu.



R = a) H, b) Cl, c) CH<sub>3</sub>

N-Metil-p-anizidina iegūšanai piemērotāka metode izrādījās N-acetil-p-anizidina nātrija sāls metilēšana ar dimetilsulfātu:



Iegūtā produkta acetilgrupas hidrolīze tomēr norit visai lēni. Vārot 36 stundas ar kālija hidroksīdu etanolā, tā notiek ar 15 % iznākumu, bet, vārot 6 stundas 50 %-īgā sērskābes ūdens šķīdumā, - ar 40 % iznākumu.

2. tabula

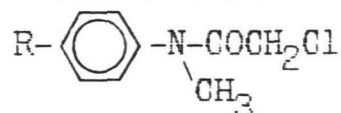
N-Metilanilīnu raksturojums.



Savien. Nr.	R	Iznāk., %	Virš.t., °C	Virš.t., °C /lit./
72b	Cl	65	105-110/ 5 mm	240/ 760 mm /184/
72c	CH <sub>3</sub>	60	208-213/ 760 mm	209-211/ 760 mm /185/
72d	OCH <sub>3</sub>	30	127-130/ 13 mm	120-125/10 mm /186/

Stoles reakcijai nepieciešamo izejvielu (71) iegūšanai izmantota 4- aizvietoto anilīnu hloracilēšana /187 /, kas ļauj iegūt pietiekami tīrus produktus, tādēļ lielāko daļu no tiem tālākai ciklizēšanai izmantojām bez īpašas attīrīšanas, un reakcijas iznākumi ir 76-90 %.

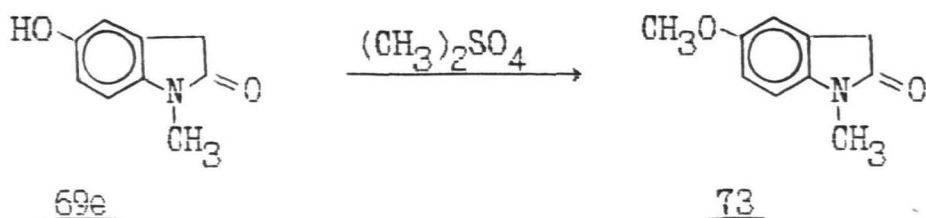
Nepieciešams piebilst, ka N-metil-N-hloracetil-p-hloranilīna (71b) kušanas temperatūra ir 58°C, nevis 168°C, kā norādīts literatūrā /184/. Savienojuma (71b) struktūru apstiprina sekojoši signāli PMR spektrā (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,29 (3H,s,N-CH<sub>3</sub>), 4,00 (2H,s,CH<sub>2</sub>), 7,36 (4H,m,CH-arom) m.d..

N-Metil-N-hloroacetalanilīnu raksturojums

Savien. Nr.	R	Iznāk., %	Kuš.t., °C	Kuš.t., °C /lit./
71a	H	84	69	70 /188/
71b	Cl	76	58	168 /189/
71c	CH <sub>3</sub>	80	53	55 /185/
71d	OCH <sub>3</sub>	87	58	58 /186/

Oksindolu sintēzēs tieši ciklizācijas stadijā reizēm gadās sarežģījumi. Tā N-hloroacetalanilīnu karsējot 3 stundas 180°C temperatūrā, no reakcijas maisījuma izdalījām tikai izejvielu. Paaugstinot temperatūru līdz 210-220°C, ieguvām oksindolu ar 60 % iznākumu. N-Metilhloroacetalanilīna gadījumā ciklizācija ar labiem panākumiem norit jau 170-180°C temperatūrā, un gaidīto N-metiloksindolu ieguvām ar 90 % iznākumu.

Ciklizēšanas reakcijas relatīvi bargajos apstākļos Luisa skābes klātienē notiek metoksigrupas šķelšanās, tāpēc 4-metoksianilīna (70e) gadījumā iegūst 5-hidroksioksindolu (69e). Tāpēc 5-metoksiatvasinājums (73e) iegūts, metilējot OH-grupu ar dimetilsulfātu sārmainā vidē pēc 1-metil-6-hidroksioksindola metilēšanas metodikas /183/.



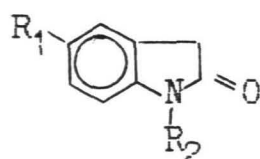
5-Hidroksioksindola metilēšana notika viennozīmīgi 5.stāvoklī, neskarot 1.stāvokļa N-H saiti. Metilētā produkta IS spektrā redzama N-H saitei raksturīgā absorbcijas josla 3060-3180 cm<sup>-1</sup> rajonā. Šāda selektivitāte izskaidrojama ar aromātiskās OH-grupas

paaugstinātu aciditāti oksindola molekulā. Bez tam reakcija tika veikta maigos apstākļos, tās beigās noteiktas ar plānslāņa hromatogrāfijas metodi.

5-Hlor-1-metiloksindola kušanas temperatūra arī neatbilda literatūrā uzdotajai (4.tab.), taču mūsu iegūtā savienojuma struktūru apstiprina PMR spektrā novērojami trīs aromātisko protonu rezonanses signāli ar  $\delta$  6,77-7,28, kā arī 3,47 m.d. un 3,11 m.d., atbilstoši metilēngrupai 2.stāvokli un metilgrupai 1.stāvokli.

4. tabula

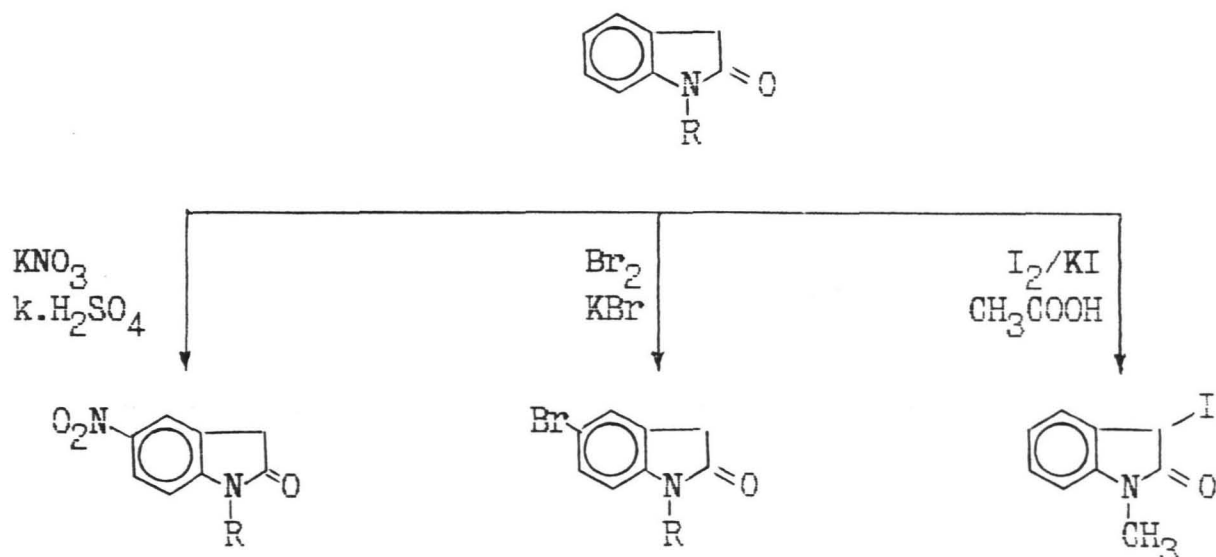
Stoles ciklizācijas reakcijā iegūto oksindolu  
raksturojums



Savien. Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Iznāk., %	Skidin. pārkrist.	Kuš.t., °C	Kuš.t., °C /lit./
69a	H	H	60	ūdens	127	127 /188/
69b	H	CH <sub>3</sub>	90	ūdens	88	88-89 /188/
69c	Cl	CH <sub>3</sub>	54	ūdens-etanols	120	104-105 /189/
69d	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	78	- (dest.vakuumā)	85	92 /185/
69e	OH	CH <sub>3</sub>	83	ūdens	185	185-186 /186/

Otrs veids 5-aizvietotu oksindolu iegūšanai ir tieša aizvietotāja ievadišana 5.stāvokli.

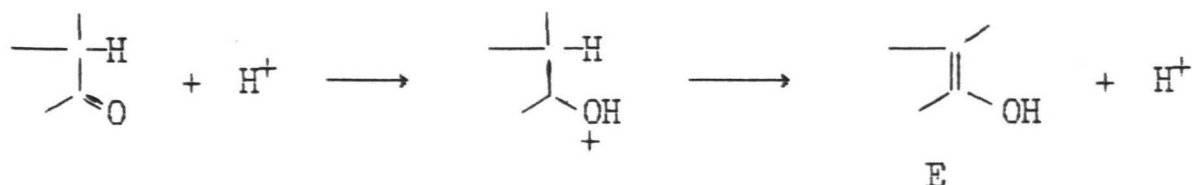
Nitrējot oksindolu /190/ un analogiski 1-metiloksindolu, kā arī bromējot /191/, viegli rodas attiecīgie 5-nitro- (74) un 5-bromatvasinājumi (75). Nitrēšanas reakcijā produkta iznākums mūsu eksperimentos ir nedaudz augstāks par literatūrā doto (attiecīgi 70% un 60%), kam par iemeslu varētu būt veiksmīgāks režims.



R = H, CH<sub>3</sub>

Jodējot 1-metiloksindolu ar jodu kālija jodida klātbūtnē etiķskābes šķīdumā, sagaidāmā 5-jod-1-metiloksindola vietā /183/ ar 40 % iznākumu izdalījām kristālistisku vielu ar kušanas temperatūru 145<sup>o</sup>C, kuras elementanalīzes dati gan sakrīta ar aprēķinātajiem, taču pēc PMR spektra varēja secināt, ka notikusi aizvietošanās 3.stāvoklī; to apliecina signāls ar  $\delta$  6,21 m.d. (1H,s, CHI) un četrus aromātisko protonu signāli intervālā 7,27-7,80 m.d.. 5-Jodatvasinājumu izdalīt neizdevās.

Sādu jodēšanas reakcijas gaitu varētu izskaidrot ar joda katjona mazo elektrofilitāti salīdzinājumā ar broma katjonu un nitronija katjonu. Bez tam, konkrētajos apstākļos reakcijas maisījumā atrodas jodidjoni, kas var saistīt jodu relatīvi stabilā jonā J<sub>3</sub><sup>-</sup>, līdz ar to vēl vairāk samazinot joda koncentrāciju šķīdumā. Taču etiķskābes vidē viegli var notikt oksindola enolformas (E) veidošanās:



Tieši enolizācijas stadija karbonilsavienojumu  $\alpha$ -stāvokļa halogenēšanas reakcijās parasti ir lēnākā un līdz ar to limitējošā. Šajā oksindola jodēšanas reakcijā tā acimredzot ir noteicošā, un tālākā joda elektrofilā pievienošanās var notikt viegli.

### 3.5. IZATĪNA UN TĀ ATVASINĀJUMU ANTI-MAO AKTIVITĀTES UN STRUKTŪRAS SAKARĪBAS

Izatina un tā atvasinājumu anti-MAO aktivitātes mūsu darbā noteiktas pēc tiramīna oksidējošās dezaminēšanas reakcijas, ko katalizē no cūku aknu mitohondrijiem izdalītais monoaminoksidāzes preparāts /178-181,192,193/. Iegūtie rezultāti apkopoti tabulā (skat. 1.pielikumu).

Kā redzams 1.tabulā, visaugstāko inhibējošo spēju uzrāda izatīna atvasinājumi, kas 5.stāvokli satur H, Cl, Br, NO<sub>2</sub> vai OH<sub>3</sub> grupu (Nr.1-5,7-10). Daži no tiem (Nr.3-5) pat koncentrācijās 10<sup>-5</sup> M kavē fermentatīvo reakciju par 40-50 %.

Aizvietotājs izatīna molekulas 3.stāvokli izraisa anti-MAO aktivitātes samazināšanos, par ko liecina arī iepriekšējie pētījumi /2/. Viszemākā anti-MAO aktivitāte ir 3-hidrazono- (Nr.40), 3-oksīmīno- (Nr.42) un 3-fenilhidrazono- (Nr.41) atvasinājumiem, kas spējīgi veidot iekšmolekulāras ūdeņraža saites. Pēdējo pieņēmumu /2/ viennozīmīgi apstiprina IS spektri (6.lpp.).

Novērtējot anti-MAO aktivitāšu skaitliskās vērtības 1-aizvietotajiem izatīna atvasinājumiem, var secināt, ka aizvietotājs ar spēcīgām elektronakceptorām īpašībām samazina anti-MAO aktivitāti (Nr.14,18). Būtiski inhibējošās spējas samazinās, ja 1.stāvokli ir telpiski apjomīgs vai garš aizvietotājs (Nr.21-23,28), pie kam aizvietotāja stēriskums traucē spēcīgāk, ja tas atrodas tuvāk slāpekļa atomam.

Noteikts, ka savienojumi Nr.1 - 14, 19 - 51 pieder pie apgriezeniskiem konkurentiem MAO inhibitoriem. Neapgriezenisku

inhibēšanas raksturu uzrāda 1-propargilizatīni (Nr.15-18). Šo savienojumu zemās anti-MAO aktivitātes labi saskan ar iepriekš zināmajiem uzskatiem par pargilīna tipa inhibitoru optimālajām struktūrām /194/. Mūsu gadījumā slāpekļa atoma atrašanās ciklā rada stēriskus traucējumus kovalentās saites veidošanai ar MAO flavīna daļu.

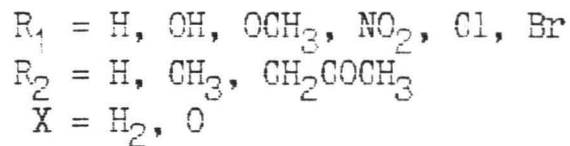
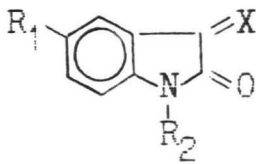
1. un 3.stāvokļa aizvietotāju stēriskā faktora ietekme uz anti-MAO aktivitāti apgrīezenisko konkurento inhibitoru gadījumos, kas ir pētāmo izatīna atvasinājumu lielākā daļa, saskan ar iepriekš izteikto hipotēzi par PAD izoaloksazīna fragmenta, kas ir tiramīna un citu specifisko substrātu saistīšanās centrs, atrašanos "kanālā". Tādējādi tie konkurentie izatīna rīndas inhibitori, kuri savu izmēru un stēriskās konfigurācijas dēļ neievietojas šajā kanālā vai kuriem šī ievietošanās ir apgrūtināta, arī uzrāda attiecīgi samazinātas anti-MAO aktivitāšu vērtības.

Izatīna molekulas un kofermenta mijiedarbību spēcīgi traucē 3-etilēnketālgrupa un 1-izopropilgrupa, kuras telpiski orientētas izatīna ciklam perpendikulārā plaknē (savienojumi Nr.21 un Nr.43).

Farmakoloģisko pētījumu prieksmēģinājumos ir noteikts, ka 5-bromizatīns un 5-nitroizatīns ir maztoksiski savienojumi ( $LD_{50}$  2173 un 1156 mg/kg). Tas ļauj cerēt sagaidīt mazu toksiskumu arī pārējiem izatīna rīndas savienojumiem.

### 3.6. ANTI-MAO AKTIVITĀTES UN STRUKTŪRAS SAKARĪBU MATEMĀTISKĀ PROGNOZĒŠANA

Ar mērķi sākt prognozēt inhibitora struktūras un anti-MAO aktivitātes sakarības, mūsu darbā /195/ matemātiskajai apstrādei izmantoti trīs fizikāli ķīmiskie parametri, kas pamatā nosaka jebkura savienojuma fizioloģisko darbību /196/: hidrofobais ( $\pi$ ), elektroniskais ( $\sigma$ ) un stēriskais ( $E_s$ ). Tika izvēlēta 22 savienojumu grupa, kurā šie trīs parametri variēti vienmērīgi. Struktūras-aktivitātes sakarību meklēšanā tika izmantota Jauktā Hanša un Pri-Vilsona metode.



Bioloģisko aktivitāti enerģētiskajā skalā ar aizvietotāju raksturojošiem parametriem saista šāds vienādojums:

$$\beta = a_1 \pi^5 + a_2 \pi + a_3 \sigma + a_4 E_s + a_5$$

Lielums  $\beta$  lineāri korelē ar inhibēšanas procesa brīvās enerģijas izmaiņām, to aprēķina, izmantojot eksperimentāli noteiktās anti-MAO aktivitāšu skaitliskās vērtības ( $\alpha$ ), saskaņā ar vienādojumu:

$$\beta = - \ln \left( \frac{1}{\alpha} - 1 \right)$$

Hidrofobā faktora noteikšanai izmantota konstante  $R_m$ , kuru ar plānslāņa hromatogrāfijas konstanti  $R_f$  saista vienādojums

$$R_m = \ln \left( \frac{1}{R_f} - 1 \right)$$

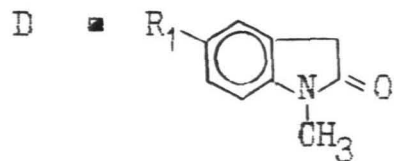
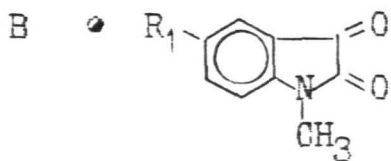
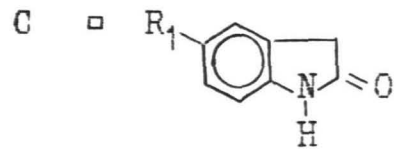
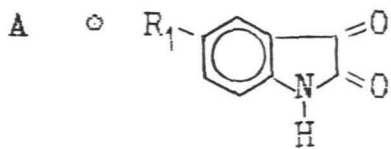
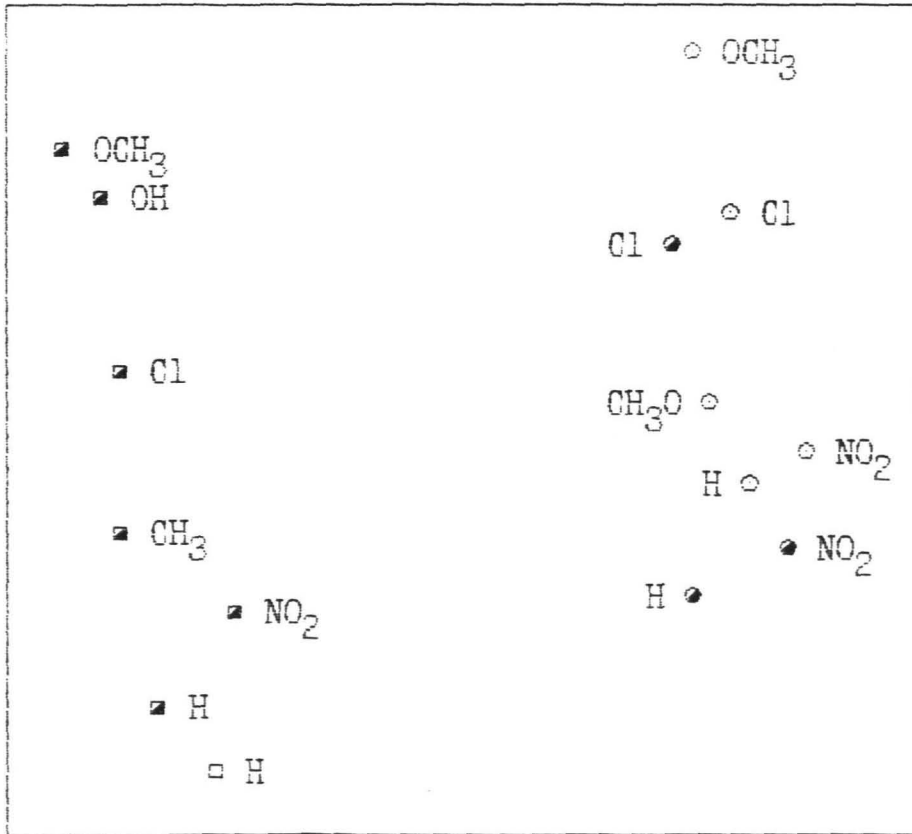
un kuru iegūst, eksperimentāli nosakot savienojuma  $R_f$  uz silikagela (kustīgā fāze hloroforms-izopropilspirts 5:1).

Regresijas vienādojumu sastādīšanai nepieciešamā stēriskā faktora  $E_s$  raksturošanai izmantota molārā refrakcija (MR) un stēriskais blīvums (SD). Elektroniskajā faktorā ir ietverts lauka efekts (F) un rezonanses efekts (R) (2.pielikums).

Izatīna ciklu veidojošo atomu efektīvie lādiņi un molekulu dipolmomenti aprēķināti pēc PPDP/2 metodes (3.pielikums).

Savienojumu elektronstruktūra tika analizēta, izmantojot tēlu pazišanas jeb daudzfaktoru telpas nelineārās attēlošanas metodi. Pēc iegūtā divdimensiju attēla (skat.2.zīm.) redzams, ka visus pētītos savienojumus var iedalīt divās daļās, kas atšķiras viena no otras pēc to elektronstruktūras: izatīni (grupas A un B) un to 3,3-dihidroanalogi jeb oksindoli (grupas C un D). No šī zīmējuma izriet arī, ka, ievadot 1.stāvokli metilgrupu, savienojuma elektronstruktūra būtiski neizmainās. Vienādu





2.26m. Devindimensiju faktoru telpas divdimensiju attēls,  
E = 0,53 % (atomu lādiņi).

aizvietotāju klātbūtne abu grupu savienojumos izraisa līdzīgas izmaiņas arī to elektronstruktūrās. Pēdējais fakts vienlaikus ir arī priekšnoteikums sekmīgai jauktās Hanša un Fri-Vilsona metodes pielietošanai izvēlētajai 22 savienojumu grupai.

Veiktās matemātiskās apstrādes rezultātu analīze liecina, ka doto savienojumu inhibējošo spēju nosaka savienojuma hidrofobās īpašības un to elektronstruktūra. Izatīna 5.stāvokli ir vēlams aizvietotājs ar pozitīvu rezonanses efektu (+R). Matemātiskajai apstrādei izmantoto savienojumu vidū izdevīgāka 3.stāvokli ir karbonilgrupa. Šāda rezultātu interpretācija nav pretrunā ar priekšstatu par inhibitora un fermenta MAO saistīšanos ar divu receptoru palīdzību - hidrofobo un nukleofilo /168/.

Iegūtie rezultāti palīdz noteikt turpmāko sintēzes virzienu. Šajā programmā nebija iespējams iekļaut visus mūsu sintezētos 1- un 3-aizvietotos izatīnus, jo to struktūras ir ļoti dažādas, kas izraisa pārāk lielu komplicētības pakāpi skaitļošanas programmu sastādīšanā. Tomēr jau apstrādātais materiāls ļauj skaidri saskatīt galvenās tendences piemērotu MAO inhibitoru radīšanā.

Apkopojot bioloģiskās aktivitātes un struktūras sakarību pētījumu rezultātus, varam secināt, ka efektīvu MAO inhibitoru iegūšanai jā saglabā izatīna cikls par pamatu, modificējot to ar pagarinātu  $\pi$ -elektronu sistēmu saturošu aizvietotāju ar elektronakceptoru raksturu. Bez tam svarīga ir izatīna molekulas hidrofobā daļa, ko ar atbilstošu aizvietotāju palīdzību vēlams palielināt. Taču jāņem vērā, ka, palielinoties molekulas hidrofobajai daļai, samazinās savienojuma šķīdība ūdenī, un šāds savienojums vairs nav piemērots izmantošanai bioloģiskās vidēs.

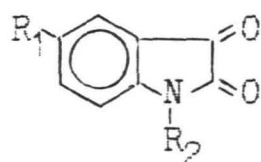
Vērtējot stēriskā faktora ietekmi uz anti-MAO aktivitāti, var secināt, ka aizvietotāji nedrīkst ekranēt izatīna cikla 1. un 3.stāvokli, kas, domājams, ir svarīgi saistīšanās centri ar fermentu: N atoms - nukleofila un 3.stāvokļa C atoms - elektrofilais centrs. Uz to norāda arī būtiska aktivitātes samazināšanās, ja tiek samazināts elektronu blīvums uz slāpekļa atoma vai pozitīvais daļiņiņš uz 3.stāvokļa oglekļa atoma.

Salīdzinot savā starpā dažādu 5.stāvokli aizvietotu izatīnu aprēķinātos dipolmomentus, redzams, ka starp dipolmomentu un inhibējošo spēju pastāv likumsakarība. Tā ļoti saskatāma, ja inhibitora koncentrācija ir  $10^{-5}$  M (izņemot 5-metoksiizatīnu)

( 5.tabula).

5.tabula

Sakarība starp izatīna atvasinājumu anti-MAO aktivitātēm  
un molekulu dipolmomentiem



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Anti-MAO aktivitāte, %		/μ/, D
			10 <sup>-3</sup> M	10 <sup>-5</sup> M	
1.	NO <sub>2</sub>	H	79	58	5,48
2.	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	76	21	5,53
3.	CH <sub>3</sub>	H	76	20	5,01
4.	H	H	76	17	4,94
5.	H	CH <sub>3</sub>	76	7	4,83
6.	OCH <sub>3</sub>	H	15	3	5,86

Sakarība starp inhibējošo spēju un aprēķinātajiem dipolmomentiem ( 5.tab.) norāda uz izatīna atvasinājumu polāras dabas mijiedarbību ar kofermentu.

Sakarā ar iepriekš teikto, darbs tika turpināts divos virzienos:

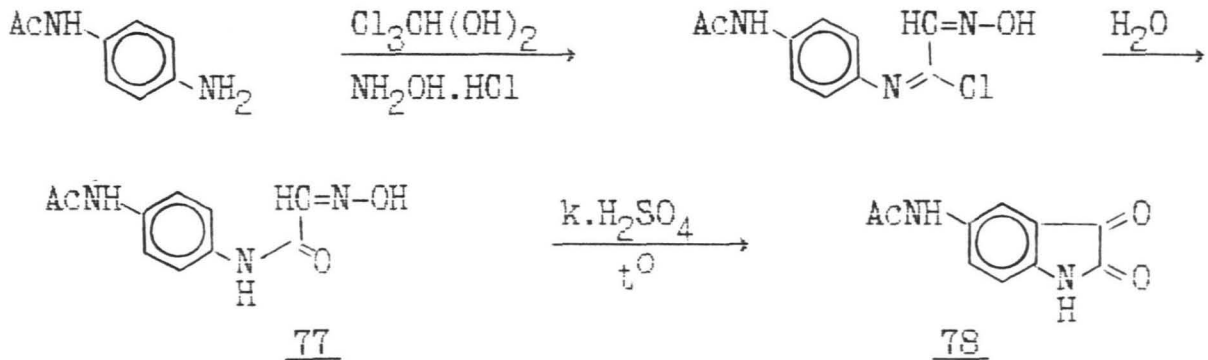
- 1/ elektronakceptora aizvietotāja ievadišana aromātiskajā gredzenā, kurš satur pagarinātu konjugācijas virkni,
- 2/ hidrofila aizvietotāja ievadišana izatīna molekulā šķīdības ūdeni palielināšanai.

### 3.7. 5-AMINOIZATĪNS UN TĀ ATVASINĀJUMI

Pētījumi par sakarību starp izatīna rindas savienojumu stuktūru un anti-MAO aktivitāti liecina, ka, ievadot 5.stāvokli aizvietotāju ar elektronakceptorām īpašībām un pagarinātu konjugācijas virkni, varētu iegūt savienojumus ar augstu anti-MAO aktivitāti. Kā izejvielu šādu savienojumu iegūšanai izvēlējamies

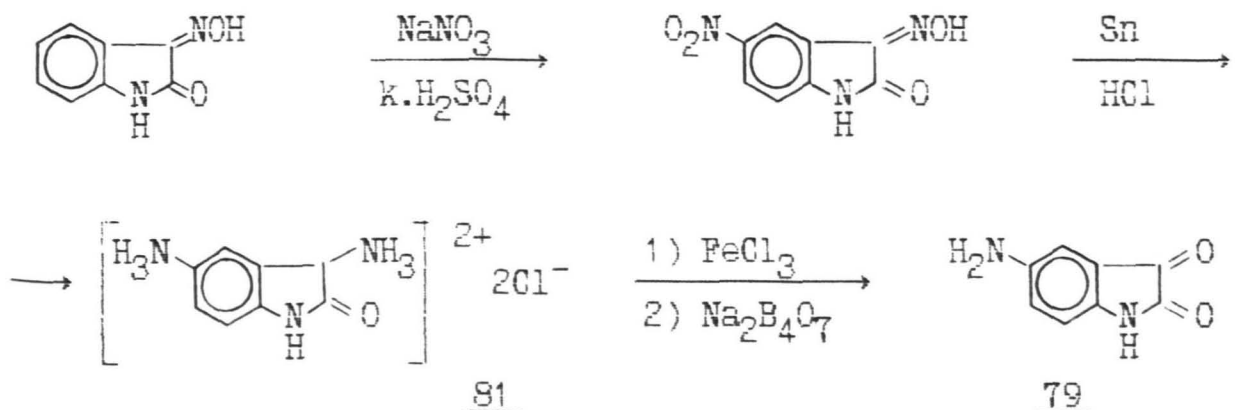
5-aminoizatinu.

5-Aminoizatina iegūšanai izmantojām Zandmeijera metodi, kas ir visbiežāk lietotā 5-aizvietotu izatina atvasinājumu iegūšanai / 3 /. Vispirms tika iegūts 4-acetilamino-N-izonitrozoacetanilīds (77), reaģējot vienā stadijā 4-acetilaminoanilinam ar hlorālhidrātu un hidroksilamina hidrogēnhlorīdu. Pēc tam tika veikta savienojuma (77) ciklizācija koncentrētā sērskābē.



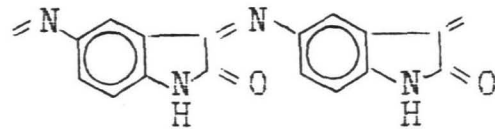
Tomēr gaidītā ciklizācijas produkta 5-acetilaminoizatina (78) iznākums bija tikai 30 %. Neparasti grūta izrādījās tā attīrīšana no blakus produktiem, kas varēja rasties, šķeloties acetilgrupai sērskābes iedarbībā.

Lai atrastu piemērotāku metodi 5-aminoizatina (79) sintēzei, izmantojām 5-nitroizatina β-oksīma (80) reducēšanu ar alvu skābē vidē /197/, kuru savukārt ar 70 % iznākumu ieguvām, nitrējot izatina β-oksīmu ar nātrija nitrātu sērskābē analogiski iepriekš izstrādātajai 5-nitroizatina iegūšanas metodikai.

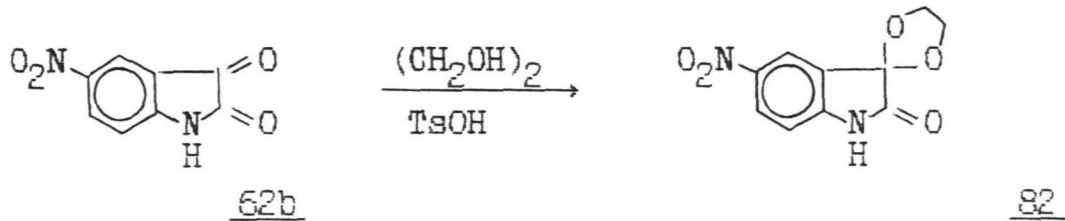


Tomēr arī šī metode nav perspektīva tās lielās darbietilpības un sliktās atkārtojamības dēļ. Lai gan 5-aminoizatīns kristāliskā

stāvokli ir stabils, tomēr jebkura tā attīrīšana acimredzot ir saistīta ar daļēju di- un polimerizēšanos, ar ko varētu izskaidrot literatūrā aprakstīto produkta kraso šķidības samazināšanos pārkristalizēšanas procesā /197/.



Turpmākajos eksperimentos izmantojām 5-nitroizatinu ar aizsargātu 3.stāvokļa karbonilgrupu relatīvi stabilā etilēnketāla (82) veidā:



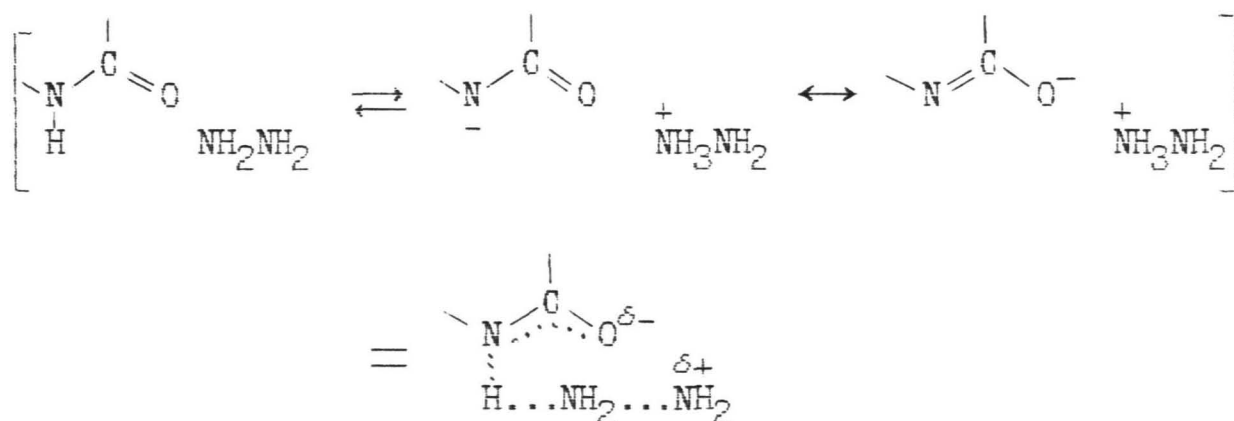
Ketāla (82) iegūšanas reakcijas norises laiku (29 h) mums ir izdevies samazināt ( līdz 20 h ), nomainot benzolu ar augstākvirstošo toluolu, tādējādi paaugstinot reakcijas maisījuma temperatūru.

Ketālgrupu saturoša nitrosavienojuma reducēšanai par piemērotu uzskatījām hidrazīna hidrātu katalizatora Reneja niķeļa klātbūtnē etilspirta šķīdumā. Reakcijas gaitā novērojām spilgti dzeltenu nogulšņu veidošanos, kas pakāpeniski izzūd, tomēr apgrūtina tālāko reakcijas norisi.

Kā pierāda element- un struktūranalīzes dati, izdalītais dzeltenais starpprodukts ir 5-nitroizatina 3-etilēnketāla hidrazīna sāls (83). Tā IR spektrā novērojama enolizētai 2-karbonilgrupai atbilstošs absorbcijas maksimums pie  $1683\text{ cm}^{-1}$ , aromātiskā gredzena klātbūtni norāda absorbcijas maksimums pie  $1600\text{ cm}^{-1}$ , bet izstiepta sazarotu absorbcijas joslu virkne  $3120 - 3420\text{ cm}^{-1}$  rajonā atbilst izatina cikla N-H un hidrazīna sāls N-H saišu svārstībām.

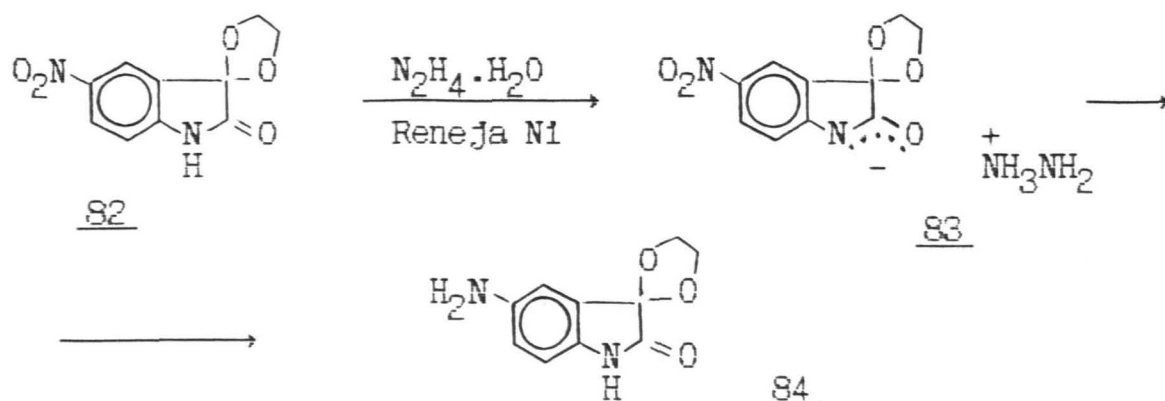
PMR spektrā vērojami etilēngrupai raksturīgie signāli ar  $\delta$  3,99 m.d., izstiepta aromātisko protonu signālu grupa rajonā 6,67-8,04 m.d., kas atbilst 3 protoniem, NH signāls ar  $\delta$  9,54,

uz hidrazīna molekulu attiecināmi signāli:  $\delta$  4,30 m.d. (2H) un 6,68 m.d.(2H), kas liecina par hidrazīna molekulas zināmu nesimetriskumu. Šāds hidrazīna H atomu dažāds kustīgums labi atbilst sāls formai, kurā protonējusies tikai viena hidrazīna aminogrupa. Hidrazīna elektrondonorā iedarbība izraisījusi zināmas nobīdes arī aromātisko protonu un NH protona signāliem, salīdzinot ar citu līdzīgas struktūras izatīna atvasinājumu spektriem. PMR spektrā novērojamo NH-grupas protona migrāciju var attēlot ar līdzsvara un rezonanses formulu palīdzību:



5-Nitroizatīna 3-etilēnketāla hidrazīna sāls (83) ir stabila ūdens šķīdumā, pat to vārot, toties hidrolizējas atšķaidītā sālskābē.

Reducēšanas rezultātā no reakcijas maisījuma izdalījām 5-aminoizatīna 3-etilēnketālu brīvā veidā (84). To apliecina arī PMR spektrs, kurš pilnībā atbilst 5-aizvietota izatīna atvasinājuma struktūrai.

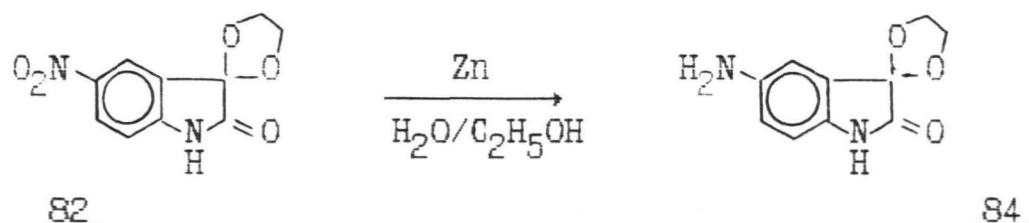


Sālsveida produkta (83) sadalīšanos reakcijas gaitā var

izskaidrot ar nitrogrupas elektronakceptoru raksturu, kas, atšķirībā no aminogrupas, stabilizē sādu sāls formu, proti, anjonu.

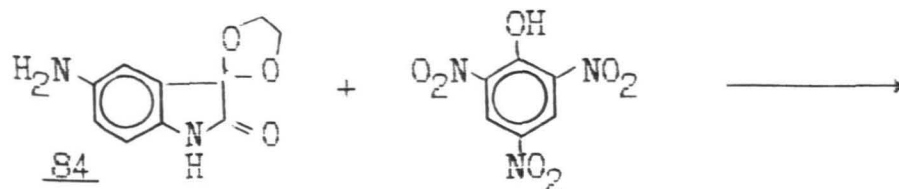
Parasti labs nitrogrupas reducētājs ir nātrijs ditionīts. Taču reakcijas veicināšanai to bija nepieciešams veikt sārmainā vidē, kas mūsu gadījumā nav pieņemams. Jau 20 % kālija hidroksīda šķīdums 40 °C temperatūrā pilnīgi sašķēļ izatīna pieclocēkļu ciklu, veidojot izatīnskābi. Mēģinot veikt reducēšanu ar nātrijs ditionītu pie pH 8, aminosavienojums veidojas, par ko liecināja hromatogramma, taču ar niecīgiem iznākumiem, un tāpēc preparatīviem mērķiem metode nav piemērota.

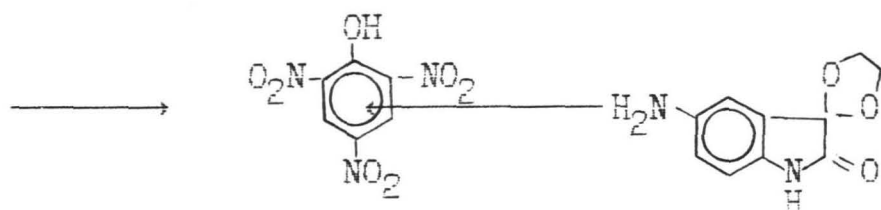
Visbeidzot reducēšanu veicām ar cinku ūdens- spirta šķīdumā neitrālā vidē, kas nodrošina aizsarggrupas saglabāšanos. Reakcija norit gludi, produkta izdalīšana nav saistīta ar skābju vai bāzu lietošanu, kas bija būtisks trūkums iepriekš izmantotajās metodēs. 5-Aminoizatīna 3-etilēnketālu (84) ieguvām ar 67 % iznākumu.



Savienojuma 84 struktūru apstiprina PMR spektrs (DMSO-d<sub>6</sub>, δ: 4,22 (4H,m,2(OCH<sub>2</sub>)), 4,76 (2H,s,NH<sub>2</sub>), 6,51 (3H,d,Harom), 9,87 m.d. (1H,s,NH)).

Tālākajā pētījumā gaitā tika veikta izatīna modificēšana ar pagarinātu konjugācijas virkni, izmantojot 5-aminoizatīna pirmējo aminogrupu. Kā aromātiskaisamins 84 ir vāja bāze, tomēr spējīga veidot sāļus. Ar pikrīnskābi viegli veidojas attiecīgais pikrāts (85). Karstam, piesātinātam pikrīnskābes šķīdumam etilspirtā pievieno amina 84 šķīdumu, atdzesējot veidojas dzeltenas, kristāliskas nogulsnes.



85

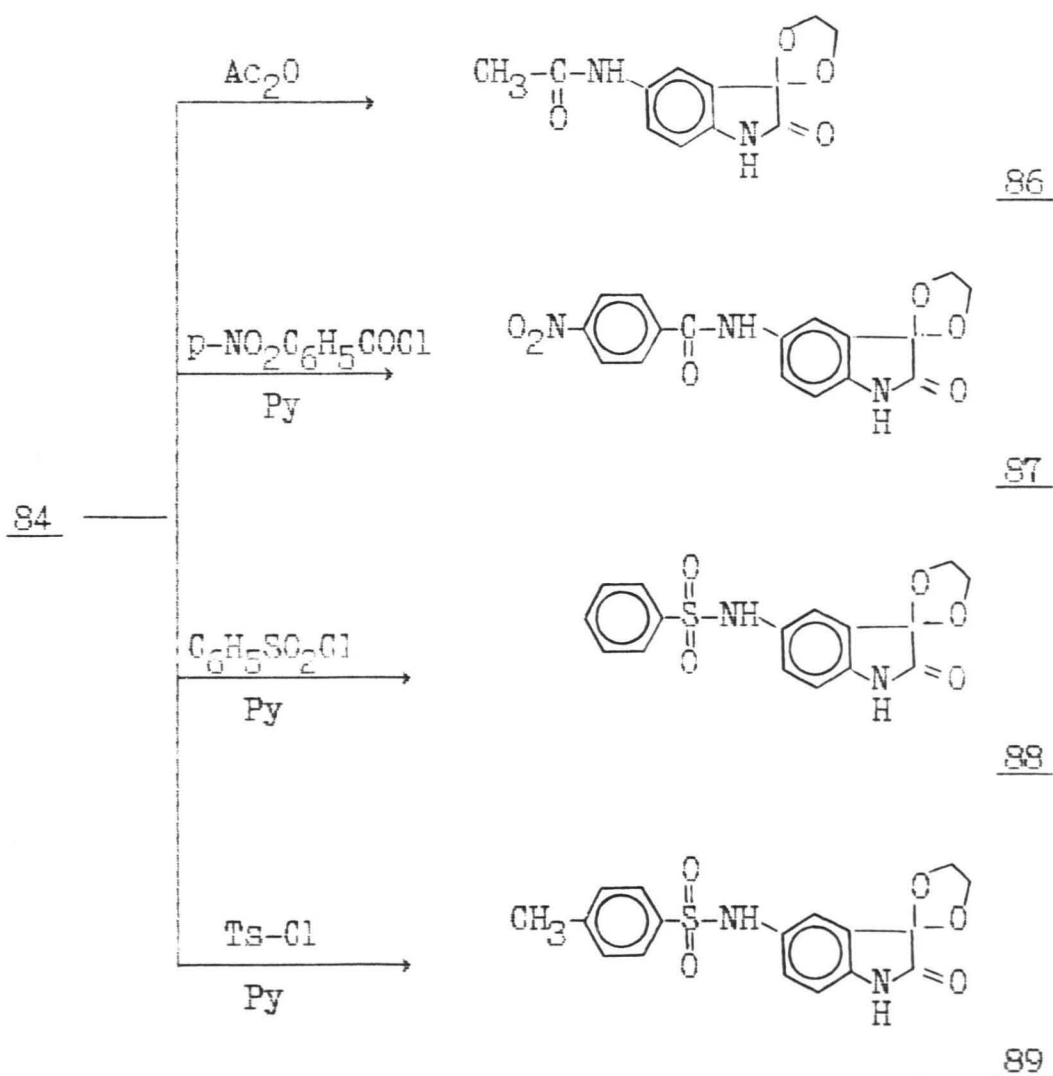
Savienojuma 85 PMR spektrā raksturīga  $\text{NH}_2$ -grupas protonu signālu pārvietošanās uz vājāko lauku pusi (plats signāls  $\approx 3,44$  m.d.), tajā novērojami ketālgrupas 4 protoni ( $\approx 4,27$  m.d.), divu aromātisko gredzenu protoni (izvērsti  $\approx 6,87$ - $7,22$  m.d. atbilstoši izatīna gredzena 3 protoniem un singlets  $8,51$  m.d., kas atbilst pikrinskābes gredzena 2 protoniem), plats OH grupas signāls  $\approx 9,2$  m.d. un NH grupas signāls  $\approx 10,53$  m.d.

84 viegli stājas acilēšanas reakcijās. Acilējot ar etiķskābes anhidrīdu, ieguvām 5-acetilaminoatvasinājumu (86), kura struktūru pierāda PMR spektrs. Spektrā novēro  $\delta$ :  $1,98$  (3H,s, $\text{CH}_3$ );  $4,27$  (4H,m,2( $\text{OCH}_2$ ));  $6,76, 7,37, 7,63$  (3H,arom);  $9,81$  (1H,s,1-NH);  $10,27$  (1H,s,5-NH).

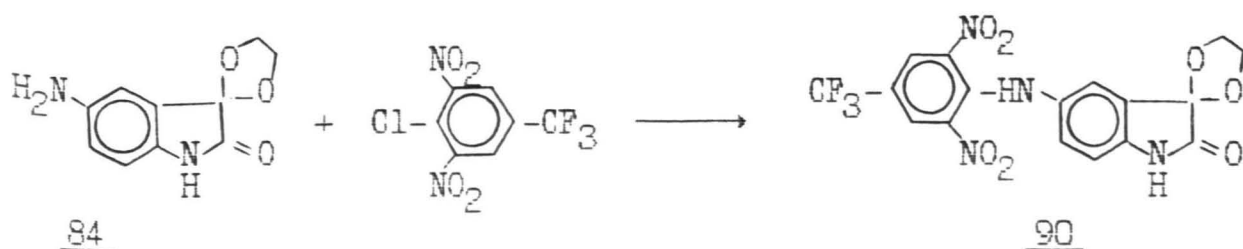
Acilējot 84 ar p-nitrobenzoihlchlorīdu, reakcija arī noritēja etilspirta šķīdumā paaugstinātā temperatūrā, reakcijas laiks 5 minūtes. Produktu izgulsnē ar 5 % nātrija karbonāta šķīdumu un attīra, pārkristalizējot no etanola un ūdens maisījuma. Savienojuma 87 PMR spektrā vērojami etilēnketālgrupas 4 protonu signāli ( $4,29$  m.d.), aromātiskajiem 7 protoniem raksturīgie signāli ( $6,84$ - $8,33$  m.d.), 1-NH-grupas protona signāls ( $10,37$  m.d.) un 5-NH-grupas protona signāls ( $10,49$  m.d.). Kā redzams, nitrogrupas ietekme uz protonu kustīgumu ir diezgan spēcīga.

Viegli norit arī aromātiskās aminogrupas acilēšana ar sulfoskābju hlorīdiem. Izmantojot benzolsulfohlorīdu un tozilchlorīdu, aminogrupas acilēšanu veicām etilspirta šķīdumā  $60^\circ\text{C}$  temperatūrā 10 minūtēs. Hlorūdeņraža saistīšanai izmantojām, pīridīnu. Iegūtā 5-tozilaminoizatīna 3-etilēnketāla (89) PMR spektrā (iekavās spektru dati 5-benzolsulfamidoatvasinājumam 88) redzami metilgrupas 3 protonu signāli  $\approx 2,31$  m.d., etilēnketālgrupas 4 protonu signāli  $\approx 4,24$  ( $4,20$ ) m.d., 7(8) aromātisko protonu signāli  $\approx 6,62$ - $7,55$  ( $6,63$ - $7,54$ ) m.d., plats signāls  $9,87$  ( $9,97$ ) m.d. atbilstoši 1-NH-grupai, 5-NH-grupas protonu signāls  $10,27$  ( $10,29$ ) m.d.

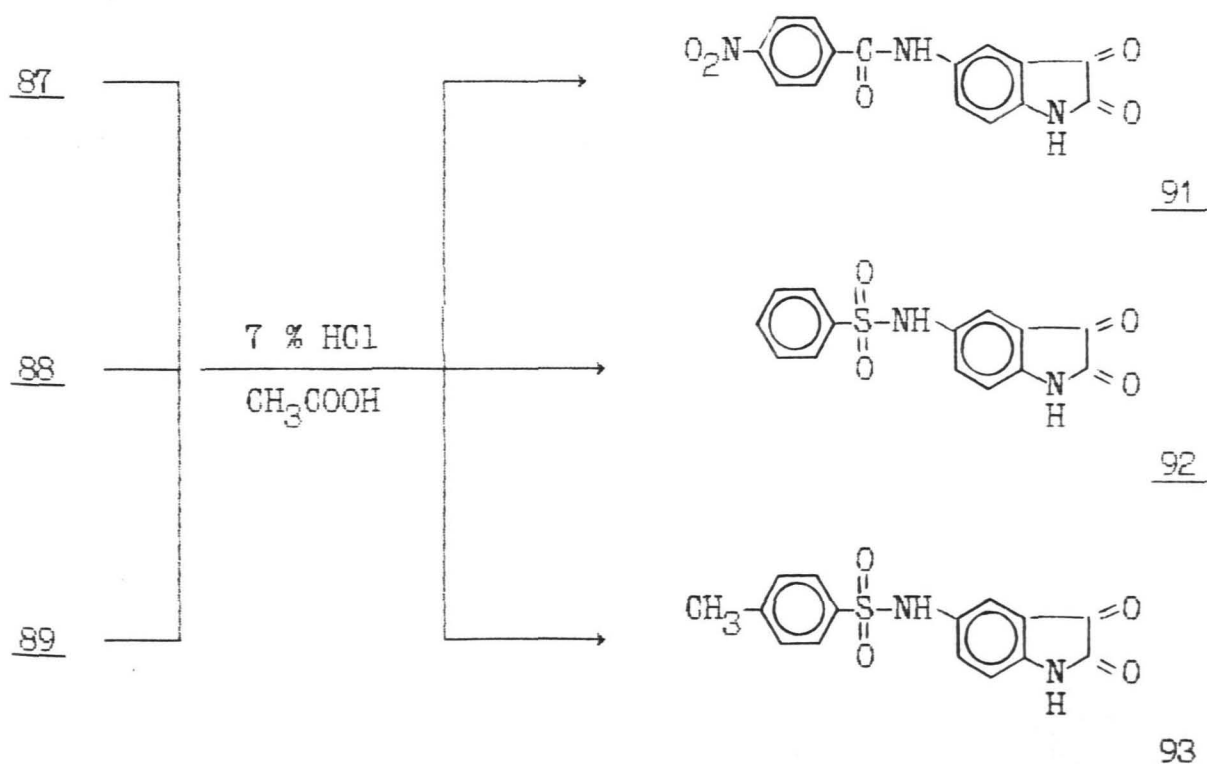




Aromātiskā aminogrupa spējīga arī arilēties. Reakcijā ar 1-hlor-2,6-dinitro-4-trifluormetilbenzolu ieguvām attiecīgo izatīna atvasinājumu (90), reakcijas maisījumu vārot 20 minūtes etilspirta šķīdumā. Hlorūdeņraža saistīšanai vislabāk lietot piridīnu. Savienojuma 90 PMR spektrā novērojami 4 protonu signāli 4,24 m.d., kas atbilst etilēnketālgrupai, aromātisko protonu signāli 7,07–8,51 m.d., kā arī 1-NH-grupas signāls 9,73 m.d. un 5-NH-grupas signāls 10,42 m.d..



Kā iepriekš noskaidrojām, etilēnketālgrupa stipri samazina savienojumu anti-MAO aktivitāti. Tāpēc tālāk tika veikta šīs aizsarggrupas noņemšana. Pēdējo apgrūtina iespēja atšķelties arī acilgrupai. Mums izdevās aizsarggrupas noņemšanu veikt, vārot 7 % sālsskābes šķīdumā etiķskābē.



Savienojumu ( 91 - 93 ) PMR spektros vairs nav novērojami etilēnketālgrupu raksturojošie signāli, taču aromātisko protonu signāli ir nobidīti uz vājāko lauku pusi par apmēram 0,3-0,7 m.d., līdzīgi kā abu NH-protonu signāli - par 0,1-0,4 m.d..

Iegūtie N-aizvietotie izatina aminoatvasinājumi ( 86 - 93 ) satur 5.stāvokli aizvietotāju ar pagarinātu konjugācijas virkni. Līdz ar to ir stipri izmainīta aminogrupas ietekme uz aromātisko gredzenu, it īpaši šīs ietekmes konjugācijas (rezonanses) daļa. Vislielākais pozitīvais rezonanses efekts, protams, piemīt arilētajam izatina atvasinājumam (90)/198/. Sintezētie savienojumi ļauj cerēt uz atbilstošām izmaiņām arī to anti-MAO aktivitātēs.

## 5-Aizvietoto izatīna atvasinājumu raksturojums

Nr. p. k.	Savie- nojuma Nr.	Ārējais izskats	Iznā- kums, %	Kuša- nas temp., °C	Hromatogrāfija uz "Silufol-UV" plāksnītēm, R <sub>f</sub>			
					benzols/ hloro- forms/ acetons, 5:4:4	benzols/ acetons, 2:1	benzols/ acetons, 1:1	metanols/ hloro- forms, 1:4
1.	13	oranži krist.	-	203	0,55	0,52	0,82	0,65
2.	62b	dzelt. krist.	70	253	0,70	-	-	0,75
3.	82	gaiši dzelt.	84	218	0,80	0,58	-	0,86
4.	83	spilgti dzelt.	70	170-175	0,27	0,20	-	0,27
5.	84	gaiši brūni	71	187-190	0,17	0,33	-	0,70
6.	85	dzelt. krist.	67	235	-	-	-	-
7.	86	dzelt. brūni	70	267-270	-	0,30	-	0,39
8.	87	dzelt. krist.	71	169-172	-	-	-	0,83
9.	88	gaiši brūni	74	185-188	-	-	0,67	0,47
10.	89	bezkrās. krist.	78	171-175	-	-	-	0,61
11.	90	oranži krist.	86	226-228	-	-	-	0,66
12.	91	tumši sark.	90	300	-	-	-	0,54
13.	92	sark. krist.	86	205-207	-	-	0,62	0,41
14.	93	dzelt. krist.	83	249-251	-	0,31	-	0,66

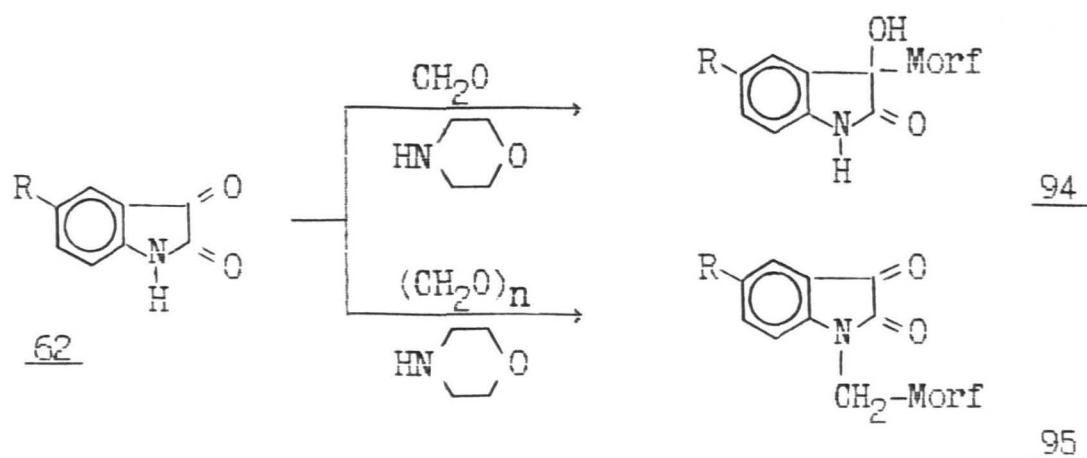
### 3.8. IZATĪNA 1- MORFOLĪNOMETILATVASINĀJUMI

Vairumam izatina atvasinājumu ir visai ierobežota šķīdība ūdenī, kas ir būtisks trūkums to tālākai izmantošanai medicīnā. Tāpēc pievērsāties tādu metožu izstrādāšanai, ar kuru palīdzību izatina molekulā varētu ievadīt hidrofilas grupas, lai palielinātu to šķīdību ūdenī, būtiski neietekmējot farmakoloģisko aktivitāti. Tāda varētu būt aminoalkilgrupa.

Manniha reakcijā ieguvām 1-morfolīnometilizatīnu (95a) /181/, kura anti-MAO aktivitāte izrādījās salīdzinoši augsta: 83, 42 un 21 % koncentrācijās attiecīgi  $10^{-3}$  M,  $10^{-4}$  M un  $10^{-5}$  M (substrāts - tiramīns koncentrācijā  $10^{-2}$  M). Savienojums ir maz toksisks - tā  $ED_{50}$  ir 643 mg/kg \*, līdzīgi kā citiem izpētītajiem izatina atvasinājumiem. Tas pietiekami labi šķīst ūdenī.

Lai izpētītu un optimizētu Manniha reakcijas apstākļus atkarībā no aizvietotāja rakstura izatina molekulas 5.stāvokli, izmantojām dažādus 5-aizvietotus izatīnus.

Interesanti, ka no 5-bromizatīna Manniha reakcijā /40/ ieguvām gaiši dzeltenu, kristālisku vielu, kuras PMR spektrā tika konstatēti gan morfolīna fragmentam, gan NH-grūpai raksturīgie signāli. IS spektrā redzams tikai viens karbonilgrupas maksimums,



R = a) H, b) Br, c) NO<sub>2</sub>, d) AcNH; Morf =

\*  $ED_{50}$  noteikts Latvijas Kardioloģijas zinātniski pētnieciskajā institūtā

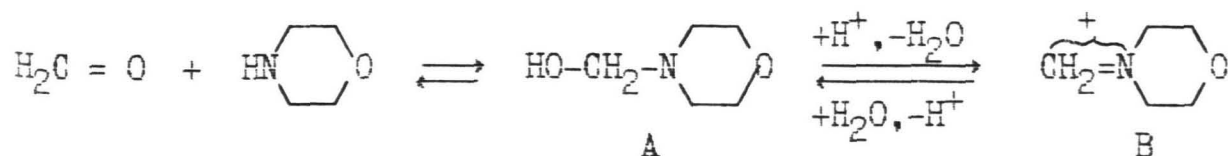
3100-3300  $\text{cm}^{-1}$  rajonā novērojama NH absorbcija un OH-grupai raksturīga plata josla.

Analogiski veicot reakciju ar 5-nitroizatinu, ieguvām līdzīgus rezultātus.

Spriezot pēc spektru datiem, iegūtie savienojumi ir attiecīgie 3-hidroksi-3-morfolinoindolinoni-2 (94b,c).

Pienēmām, ka lietotais formalins bijis ar sliktu kvalitāti. Tāpēc turpmāk tā vietā izmantojām paraformu. Reakciju veicām etanola šķīdumā, vārot 5 stundas. Paraforma sašķelšanai izmantojām koncentrētu sālsskābi. Reakcijas norit gludi neatkarīgi no aizvietotāja ( $R = \text{Br}, \text{J}, \text{NO}_2, \text{CH}_3$ ), iznākumi ir 55 - 65 %.

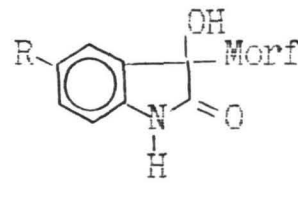
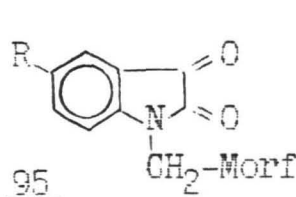
Paraforma lietošana formalīna vietā uzlabo produkta kvalitāti un palielina tā iznākumu. Sajā gadījumā reakcija noritēja neūdens vidē un skābes klātienē, kas arī varēja būt veicinošs faktors dehidratācijai, veidojot jonu tipa aminometilējošo komponenti B :



Domājams, ka, veicot reakciju ūdens šķīdumā (ar formalīnu) un bez skābes klātbūtnes, līdzsvars nobidīts starpsavienojuma A rašanās virzienā, kuram saprotams ir mazāka reaģētspēja. Tādēļ lietotā formalīna nepietiekamas koncentrācijas dēļ Manniha reakcija nenotika, un izatina  $\beta$ -karbonilgrupas spēcīgā elektrofilitāte radīja iespēju konkurējošai morfolīna pievienošanās reakcijai 3.stāvoklī.

Pēc izstrādātās metodikas ar 62 % iznākumu ieguvām 1-morfolīnometil-5-acetilaminoizatinu (95d), kurš vienlaikus satur aizvietotāju 5.stāvoklī ar relatīvi lielu pozitīvo rezonanses faktoru un morfolīna grupējumu 1. stāvoklī, pie kam pēdējais nodrošina savienojuma pietiekamu šķīdību ūdenī.

Izatina 1-morfolinometil- un 3-morfolinoatvasinājumu  
raksturojumi



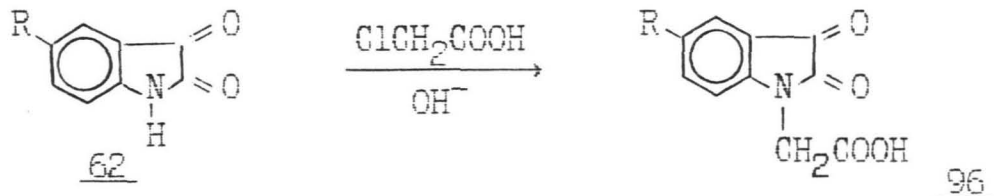
Savien. Nr.	R	Ārējais izskats	Iznāk., %	Kuš.t., °C	Plānslāņa hromatogr., R <sub>F</sub>	
					benzols/ acetons, 4:1	1-propil- spirts
95b	Br	oranži krist.	65	130-133	0,88	-
94b	Br	dzelt. krist.	75	216-217	0,85	-
95c	NO <sub>2</sub>	dzelt. krist.	56	180-183	0,75	-
94c	NO <sub>2</sub>	gaiši dzelt.	50	210-212	0,65	-
95d	AcNH	tumši sark.	62	161-163	-	0,35

3.9. 1- KARBOKSIMETILIZATĪNA ATVASINĀJUMI

Iegūto izatina atvasinājumu hidrofilītātes palielināšanai izmantojām arī karboksilgrupu. Lai saglabātu neskartu inhibitora hidrofobo centru - benzola gredzenu, karboksilgrupu ievadijām izatina molekulas 1.stāvoklī, izmantojot alkilēšanas reakciju ar hloretiķskābi /199/.

Alkilējot izatīnu ar hloretiķskābi kālija karbonāta klātbūtnē dimetilformamīda šķīdumā, ieguvām produktu maisījumu, kuru pagaidām nav izdevies sadalīt. Veicot alkilēšanu nātrijs karbonāta un nātrijs sārms ūdens šķīdumā, ieguvām

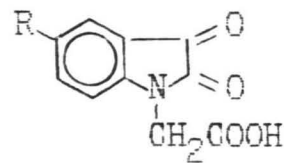
1-karboksimetilizatinu, kā arī tā 5-aizvietotos analogus (8.tab.).



R = a) H, b) NHAc, c) NHTs

8. tabula

1-Karboksimetilizatina atvasinājumu raksturojums



Nr.	R	Ārējais izskats	Kuš.t. °C	Iznāk., %	Plānslāņa hromatogrāf., $R_f$	
					benzols/acetons, 2:1	metilspirts/hloroforms, 1:4
96a	H	oranži krist.	200-201	30	0,70	0,56
96b	AcNH	brūni krist.	242-244	30	0,57	0,41
96c	TsNH	oranži krist.	230-232	36	0,49	0,37

Savienojumu 96b un 96c struktūras apstiprina IS spektri, kuros novērojama aromātiskā gredzena absorbcija  $1630-1680\text{ cm}^{-1}$  rajonā, izatīna karbonilgrupām atbilstoša intensīva absorbcija, kas kopā ar karboksilgrupas absorbciju veido kopēju platu joslu ar vairākiem maksimumiem  $1730-1780\text{ cm}^{-1}$  apgabalā. Bez tam augstāko frekvenču rajonā novērojama plata absorbcijas josla  $3050-3420\text{ cm}^{-1}$ , kas atbilst karboksilgrupas un NH-grupas valentajām svārstībām.

Savienojumi 96b un 96c satur elektronakceptoru aizvietotāju R ar pagarinātu konjugācijas virkni, un vienlaikus tiem piemīt arī

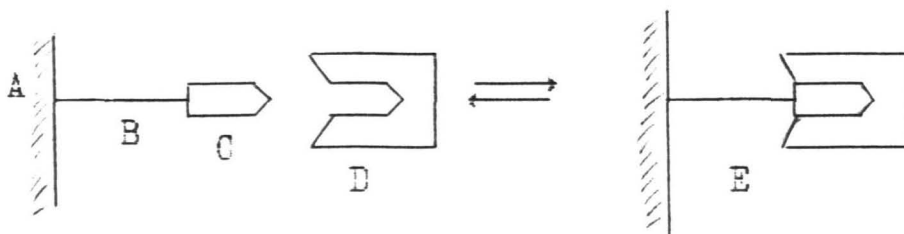
relatīvi laba šķīdība ūdenī.

### 3.10. DAŽI PĒTĪJUMI PAR IZATĪNA ATVASINĀJUMU PRAKTISKO PIELIETOJUMU

Izatīna atvasinājumiem raksturīga ne tikai farmakoloģiskā aktivitāte. To vidū ir atrasti arī pesticīdi, augšanas stimulatori, analītiskie reaģenti u.c. /3,102/. Tāpēc arī mēs mēģinājam paplašināt izatīna atvasinājumu lietošanas sfēru divos virzienos – potenciālu grupu selektīvo sorbentu un jonselektīvo elektrodu izgatavošanā.

#### 3.10.1. GRUPU SELEKTĪVO SORBENTU IEGŪŠANA

Biokimijā un biotehnoloģijā patreiz aktuāla problēma ir fermentu izdalīšana un attīrīšana. Šim nolūkam tiek meklētas jaunas un ērtas metodes. Viena no tām – afinā hromatogrāfija. Metodes pamatā ir apgriezeniska specifisku bioloģisko kompleksu veidošanās starp sorbenta un fermenta molekulām. Sorbents, kā zināms, sastāv no nesēja (matricas) un liganda. Viens no svarīgākiem priekšnoteikumiem sekmīgai afinās hromatogrāfijas metodes pielietošanai, ir atbilstoša liganda izvēle, kam noturīgi, specifiski un apgriezeniski jāsaistās ar izdalāmo vai attīrāmo fermentu /200/.



3.zīm. Sorbenta un fermenta kompleksa veidošanās afinajā hromatogrāfijā.

A - matrica, B - distancētājs, C - ligands, D - ferments,  
E - sorbenta un fermenta komplekss



Ērta MAO izdalīšanas un attīrīšanas metode varētu būt afinā hromatogrāfija, kurā par sorbentu izmantotu pie lielmolekulāras matricas kovalenti piesaistītu šī fermenta apgriezeniskas darbības inhibitoru.

Tā kā izatīna atvasinājumiem piemīt samērā augsta anti-MAO aktivitāte, tos var izmantot kā ligandus afinā sorbenta iegūšanai. Par matricas nesēju izmantojām celulozi, kā distancētājs tika lietots 1,6-diaminoheksāns.

Mūsu darbā sorbenta sintēzei tika lietota pulverveida celuloze, ko aktivējām ar tionihlorīdu, iegūstot hlordezoksicelulozi:



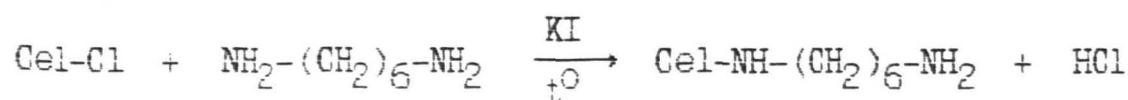
Reakcija tika veikta dažādās temperatūrās (9.tabula). Vislabākie rezultāti iegūti, veicot reakciju 65°C temperatūrā 3 stundas.

9. tabula

#### Hlordezoksicelulozes iegūšana

Nr. p. k.	Reakcijas ilgums, h	Reakcijas temperat., °C	Elementanalīze	
			Cl, %	S, %
1.	3	85	16,53	2,02
2.	3	65	20,29	-
3.	3	70	15,39	4,66
4.	5	65	4,72	10,82

Tālāk pie aktivētā nesēja - hlordezoksicelulozes tika pievienots distancētājs - 1,6-diaminoheksāns, kā rezultātā ieguvām 6-aminoheksilaminodezoksicelulozi:



Piesaistīšanās process tika izdarīts kālija jodīda klātbūtnē, optimāli 80°C temperatūrā 7 stundās. Veicot šo sorbenta sintēzes stadiju, tika variēts 1) hlordezoksicelulozes uzbriedināšanas laiks, 2) šķīdinātājs (DMFA vai dioksāns) (10.tabula).

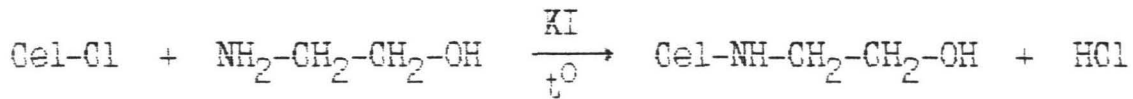
Elementanalīžu rezultāti liecina, ka, veicot 6-aminohexilaminodezoksicelulozes attīrīšanu ar organiskiem šķīdinātājiem (DMFA, acetonu) un 0,1 N nātrija hidroksīda šķīdumu, nevar pilnībā atbrīvoties no nesaistītajiem hlora savienojumiem. Hlora saturu sorbentā izdevās ievērojami samazināt, mazgāšanai lietojot 1 N nātrija hidroksīdu (11.tab.).

10. tabula

6-Aminohexilaminodezoksicelulozes iegūšana

Nr. p. k.	Elementu saturs izejvielā, %	Šķīdinātājs	Izejvielas uzbried. ilgums, dn	Elementanalīze		Aminogrupu saturs sorbentā, mmol/g
				N, %	Cl, %	
1.	Cl=17,30 S= 1,05	DMFA	-	4,49	16,20	3,2
2.	Cl=17,30 S= 1,05	DMFA	1	3,28	17,55	2,3
3.	Cl=17,30 S= 1,05	dioksāns	-	1,26	17,52	0,8
4.	Cl=16,53 S= -	dioksāns	1	2,21	13,78	1,6
5.	Cl=16,53 S= -	dioksāns	4	2,31	15,25	1,7
6.	Cl=16,53 S= -	dioksāns	1	2,26	13,79	1,6

Sorbentā palikušie hlora atomi samazina tā hidrofilītāti, tāpēc ļoti vēlams no hlora klātbūtnes atbrīvoties. Neizreagējušos hlora atomus blokē ar etanolamina 50 % ūdens šķīdumu kālija jodīda klātbūtnē, 80°C temperatūrā /201/. Hlora saturs samazinās (11.tabula).



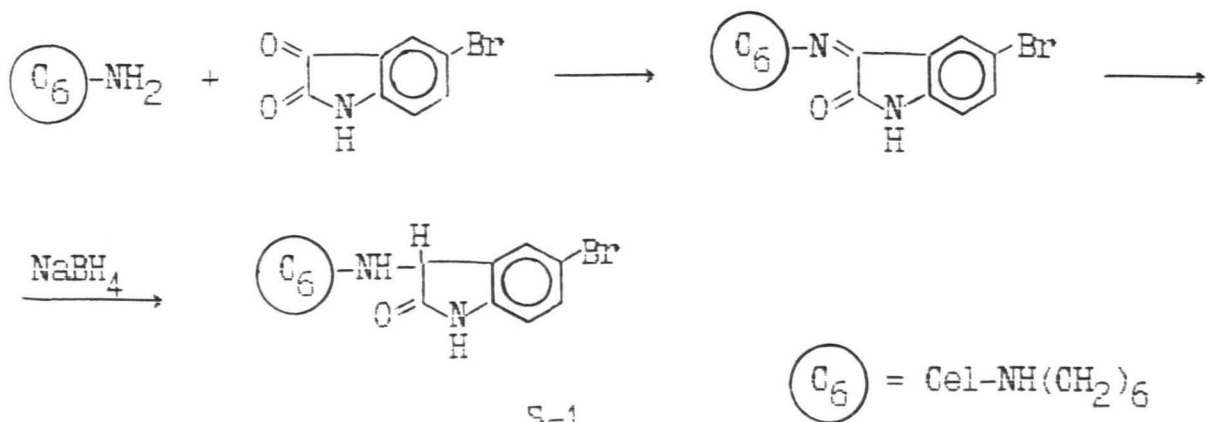
11. tabula

6-Aminoheksilaminodezoksicelulozes apstrāde

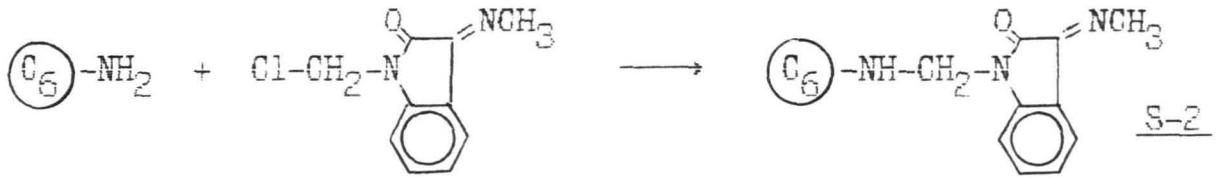
Nr. p. k.	Apstrādei lietotais reāģents	Elementanalīzes dati, %					
		pirms apstrādes			pēc apstrādes		
		Cl	S	N	Cl	S	N
1.	1 N NaOH	15,51	5,50	5,15	7,31	1,13	5,37
2.	50 % eta- nolamīns	20,48	2,37	2,14	13,85	2,17	2,38

Pirmējo aminogrupu saturošās celulozes tālāk tika izmantotas izatīna atvasinājuma (liganda) piesaistīšanai, tādējādi iegūstot afīnos sorbentus MAO attīrīšanai. Afīno sorbentu iegūšanai tika izmantoti trīs dažādi liganda kovalentās piesaistīšanas veidi, kas atšķiras savā starpā ar izatīna molekulas orientāciju pret lielmolekulāro matricu, - izatīna piesaistīšanai izmantojām tā 1., 3. un 5.stāvokli /202-205/.

Pirmējo aminogrupu saturošā celuloze, reaģējot ar 5-bromizatīnu, to piesaista ar imīna tipa saiti, kuru pēc tam stabilizē ar nātrija borhidrīdu, proti, C=N dubultsaiti reducē līdz C-N vienkāršajai saitei. Liganda saturu sorbentā nosaka pēc broma satura.

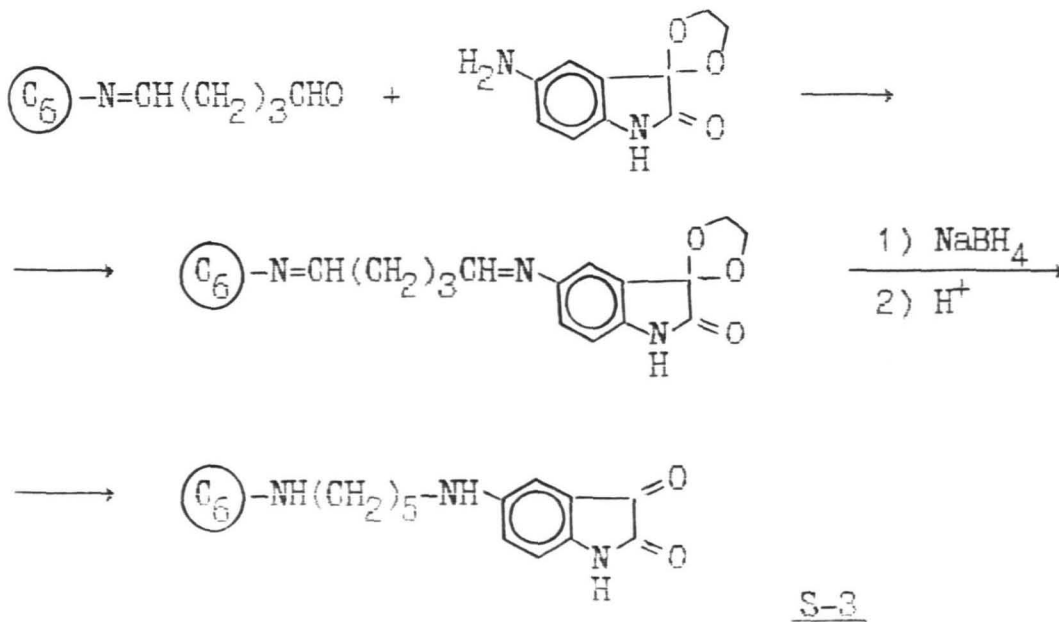
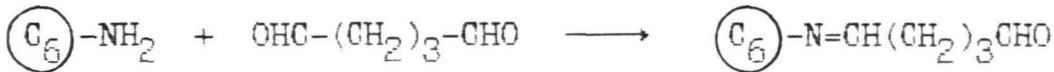


Izmantojot par ligandu 1-hlormetil-3-metiliminoizatinu, piesaistīšanu pie aktivētās matricas izdarījām ar izatīna 1.stāvokli:

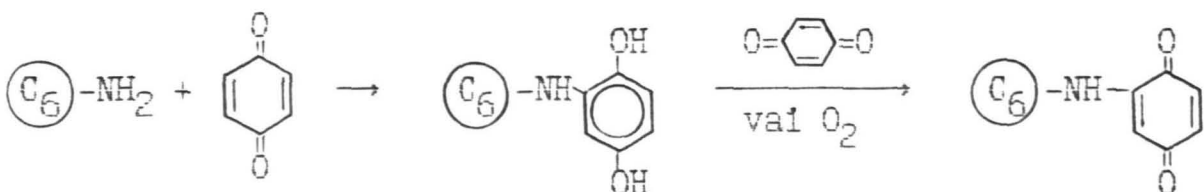


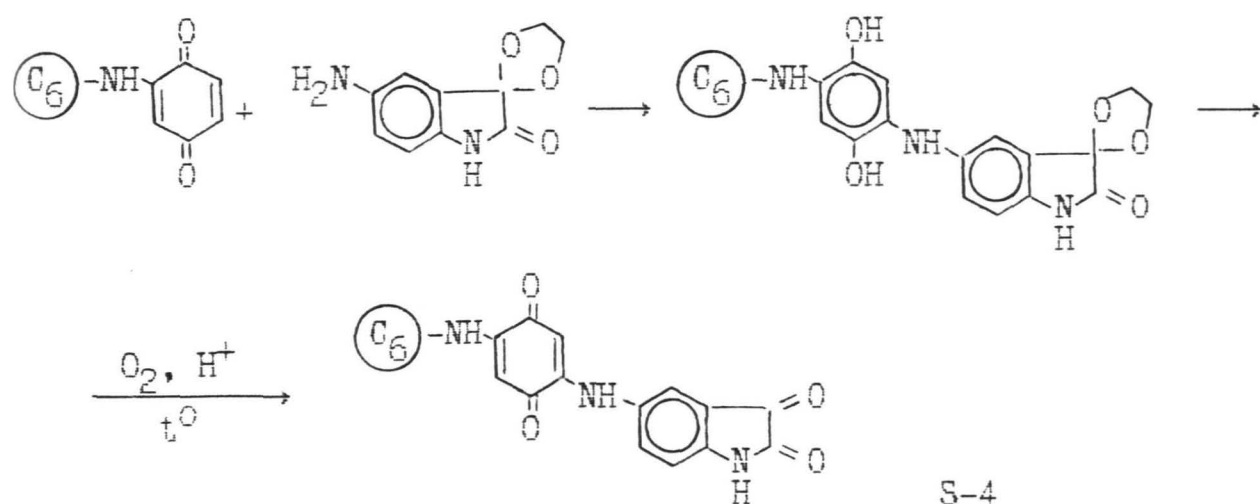
Sādā saistībā uzreiz starp ligandu un sorbentu izveidojas kovalenta saistība ar C-N vienkāršo saiti. Liganda saturu sorbentā noteicām pēc N satura izmaiņas tajā.

Lai izatīnu piesaistītu ar 5-stāvokli, izmantojām 5-aminoizatīna 3-etilēnketālu, nesēju iepriekš aktivējot ar glutāraldehīdu vai p-benzohinonu.



Piesaistīšana ar p-benzohinona starpniecību norit pēc šādas shēmas:





Ketālgrupas atšķelšanai sorbentu hidrolizē - vāra 2,5 stundas sālskābes un etiķskābes maisījumā (1:3) un mazgā līdz neitrālai reakcijai.

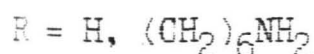
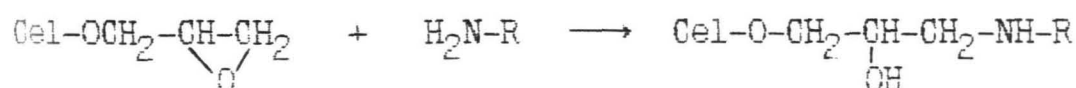
Izatina saturs kvantitatīvai noteikšanai sorbentos, kas satur brīvu  $\beta$ -karbonilgrupu, izstrādājām analīzes metodi, kas balstās uz izatina  $\beta$ -karbonilgrupas oksimēšanu ar hidroksilamina hidrogēnhlorīdu un tai sekojošu atbrīvotā hlorūdeņraža potenciometrisku attitrēšanu neūdens vidē.

12. tabula

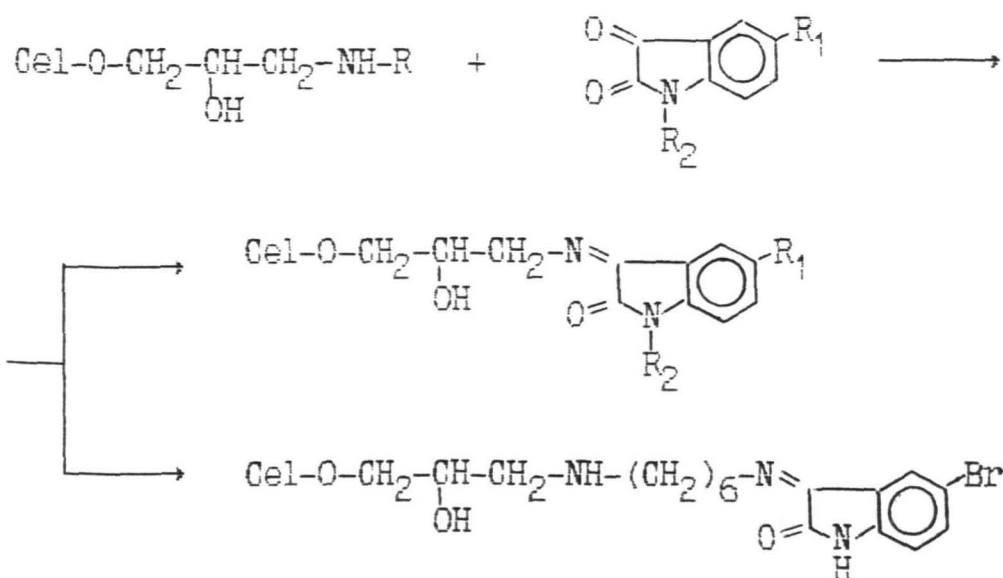
Piesaistītā izatina saturs sorbentā atkarībā no  $(C_6-NH_2)$  - modificēšanas veida un izejvielas  $NH_2$ -grupu saturs

Iegūtā sorbenta Nr.	$NH_2$ -grupu saturs $(C_6-NH_2)$ , mmol/g	Izatina piesaist. apst.		Izatina saturs sorbentā, mmol/g
		Temperatūra, $^{\circ}C$	Reakcijas ilgums, h	
S-1-1	0,4	60	4	0,4
S-1-2	1,0	60	4	0,9
S-1-3	1,8	60	4	1,8
S-2-1	0,5	80	8	0,3
S-2-2	0,6	80	10	0,5
S-3	1,0	80	2	0,5
S-4-1	0,2	60	6	0,1
S-4-2	0,5	60	6	0,3

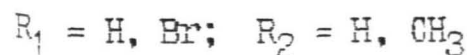
Pirmējo aminogrupu saturoši nesēji tika iegūti arī citā ceļā, kas rada citādu distancējošo grupu, proti, izmantojot epoksiipropilcelulozi / 206 /:



Iegūtās aminocelulozes, kas satur dažāda garuma distancētāju, tālāk tika izmantotas izatīna atvasinājumu piesaistīšanai līdzīgi sorbentu iegūšanai no aminoheksilcelulozes:



S-5



13. tabula

Piesaistītā izatīna saturs atkarībā no nesēja  
modificēšanas apstākļiem

Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	t, °C	Reakcijas ilgums, h	Izatīna saturs, mmol/g
1	2	3	4	5	6	7
S-5-1	H	H	H	30	3	0,24
S-5-2	H	H	H	30	6	0,34
S-5-3	H	Br	H	30	24	0,57

1	2	3	4	5	6	7
S-5-4	H	Br	H	23	6	0,51
S-5-5	H	Br	H	35	6	0,60
S-5-6	H	Br	CH <sub>3</sub>	45	6	0,76
S-5-7	H	Br	CH <sub>3</sub>	65	6	0,56
S-6-1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	Br	H	23	6	0,39
S-6-2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	Br	H	35	6	0,41
S-6-3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	Br	H	45	6	0,68
S-6-4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	Br	H	65	6	0,49

Visi pagatavotie sorbenti ir stabilas, pulverveida vielas ar pietiekamu porainību un caurteces ātrumu kolonu procesos.

Pēc izstrādātajām sorbentu sintēzes metodēm var iegūt sorbentus uz celulozes bāzes ar dažādu struktūru, distancētāja garumu un variējamu izatīna saturu.

Daži pagatavotie sorbenti tika izmēģināti MAO attīrīšanai ar afinās hromatogrāfijas metodi. Tam nolūkam izmantoja kolonas 1,5x10 cm, uz kurām uznesa solubilizētu cūku aknu monoaminoksidāzi. Eluēšanu veica nātrija hlorīda gradientā (šķidumu koncentrācijas 0,15 - 0,8 M), gala produkta desorbcijai (elūcijai) izmantoja n-butilamīnu (pH 7,2). Izdalītā fermenta aktivitāti noteica pēc Konveja metodes (skat. 3.pielikumu).

Kā rāda izdarītie prieksmēģinājumi, visos gadījumos ir novērojama MAO sorbcija. Sorbcijas spēja ir atkarīga no sorbenta struktūras un liganda satura tajā. Labākie rezultāti iegūti, ja izatīna atlikums sorbentā saistīts ar 5.stāvokli. Izmantojot hinonaktivēto sorbentu S-4-1, izdevies iegūt 350-kārtīgi attīrītu monoaminoksidāzi.

MAO afinās hromatogrāfijas rezultāti liecina, ka izatīnsaturošajiem sorbentiem piemīt zināma specifitāte, taču daļa fermenta nespēj piesaistīties pie sorbenta, proti, daudz ligandu grupu paliek neizmantotas. Aprēķini rāda, ka vēlāmais liganda saturs ir neparasti liels, salīdzinājumā ar saistītā fermenta daudzumu. Pētījumos izmantotajiem sorbentiem ligandu (izatīna grupu) saturs arī neatbilst vispārpieņemtajiem uzskatiem par optimālo liganda koncentrācijas intervālu (0,1-0,2 mmol/g) /200/.

Relatīvi mazai MAO saistībai pie afīnā sorbenta varētu būt divi iemesli:

- 1/ Nemot vērā MAO ievērojami lielo molekulmasu (pat līdz  $10^{-6}$  D), fermenta un sorbenta telpiskas nesaderības dēļ liganda efektīvā koncentrācija var izrādīties bijusi par mazu.
- 2/ MAO sorbciju traucē apstākļi, kas pagaidām vēl nav noskaidroti.

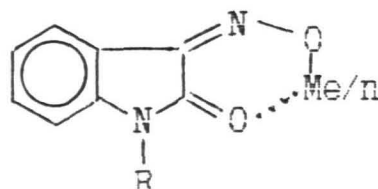
Salīdzinot hromatogrammas, kas iegūtas, izmantojot sorbentus ar attiecībā pret lielmolekulāro matricu dažādi orientētu ligandu, var secināt, ka perspektīvāki ir sorbenti, kas satur ar 5.stāvokli kovalenti piesaistītu ligandu - izatīna atlikumu. Tas saskan arī ar iepriekš izdarītajiem secinājumiem par anti-MAO aktivitātes un inhibitora struktūras sakarībām.

Vispiemērotākais tādējādi ir sorbents, kurā izatīna cikls vērsts pret fermentu ar potenciālajiem kompleksēšanās centriem. Tāds novērojums apstiprina domu, ka izatīna atvasinājumi kompleksa veidošanai ar MAO izmanto savu 5-locekļu ciklu un šīs saistības pamatā ir polāras dabas mijiedarbība.

Pagatavotie grupu specifiskie sorbenti ir ķīmiskā zinā stabilitātas vielas. Būdami celulozes atvasinājumi, tie ir arī termiski un mehāniski izturīgi, salīdzinājumā ar biežāk lietotajiem agarozes sorbentiem, bez tam arī pieejami un lēti. Visas minētās īpašības ir labs priekšnoteikums un pamatojums biokīmisko pētījumu turpināšanai, cenšoties atrisināt biokīmijā joprojām aktuālo problēmu - ērtas un efektīvas MAO attīrīšanas metodes izstrādāšanu.

### 3.10.2. JONSELEKTĪVIE ELEKTRODI

Kā zināms, izatīna  $\beta$ -oksīms, hidrazons un citas līdzīgas sīfa bāzes veido stabilus helāttipa kompleksus ar dažādu metālu joniem /63,64/:

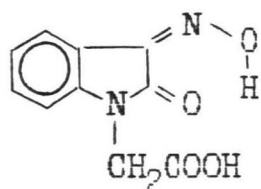


R = H, CH<sub>2</sub>COOH



Izatina  $\beta$ -oksīma šķīdība ūdenī ir niecīga, tas praktiski nešķīst arī tributīlfosfātā, ko parasti izmanto jonselektīvo elektrodu pagatavošanai. Šķīdības palielināšanas nolūkā sintezējām izatina  $\beta$ -oksīma 1-karboksimetilatvasinājumu (97).

Alkilējot izatīnu ar hloretiķskābi, ieguvām 1-karboksimetilizatīnu (skat.28.lpp.), kuru pēc tam oksimējot, ieguvām savienojumu 97.



97

Izmantojot izatina  $\beta$ -oksīma un 1-karboksimetilizatīna  $\beta$ -oksīma kompleksveidojošās īpašības, LU Ķīmijas fakultātē Dr.h.ķīm. E.Jansona vadībā ir izgatavoti helātus saturoši polivinilhlorīda membrānu elektrodī lītijs un tallijs jonu noteikšanai koncentrācijās no  $1 \cdot 10^{-5}$  līdz  $1 \cdot 10^{-1}$  M. Atrasts, ka karboksilgrupas klātbūtne gan nedaudz samazina metodes selektivitāti, tomēr niecīgais samazinājums netraucē lietot šos materiālus jonu selektīvo elektrodu izgatavošanai /199/.

Var uzskatīt, ka ir atrasts vēl viens perspektīvs izatina atvasinājumu pielietošanas virziens - mazu metāla daudzumu noteikšana, kas varētu būt noderīga dzeramā ūdens un citu dabas resursu ķīmiskajā kontrolē.

## 4. SECINĀJUMI

1. Iespējamie izatīna atvasinājumu mijiedarbības centri ar MAO prostētisko grupu ir hidrofobais benzola gredzens, pirola cikla nukleofilais slāpekļa atoms un  $\beta$ -karbonilgrupas elektrofilais oglekļa atoms.
2. Lai iegūtu izatīna atvasinājumus ar augstu anti-MAO aktivitāti, nepieciešams izatīna 5. stāvokli ievadīt elektronakceptoru aizvietotāju ar pagarinātu konjugācijas sistēmu, tādējādi palielinot molekulas dipolmomentu un tās hidrofobo daļu.
3. Morfolinometilgrupa izatīna 1. stāvokli nodrošina augstu anti-MAO aktivitāti un pietiekamu šķīdību ūdenī, saglabājot mazu toksicitāti, kas ir labs priekšnoteikums šo savienojumu tālākai izmantošanai farmakoloģijā.
4. Aminogrupas ievadišana izatīna molekulā un tās tālāka acilēšana ļauj iegūt izatīna atvasinājumus, kas 5.stāvokli satur aizvietotu aminogrupu ar elektronakceptoru raksturu un pagarinātu  $\pi$ -elektronu sistēmu.
5. Celulozes secīga modificēšana ar speisera grupu, aktivējošo grupu un izatīna atvasinājumu ļauj iegūt grupu selektīvos sorbentus MAO attīrīšanai ar dažādu struktūru, dažādu distancētāja garumu un variējamu izatīna (liganda) saturu tajos.
6. Optimālākā izatīna orientācija sorbentā ir tā piesaiste pie celulozes matricas ar izatīna molekulas 5.stāvokli, tādējādi vēršot potenciālās saistības vietas izatīna molekulā pret fermentu.
7. Izatīna atvasinājumi ir perspektīvi savienojumi jonselektīvu elektrodu izgatavošanai, un iegūtie izatīnsaturšie jonselektīvie elektrodi ir lietojami litija un tallija jonu kvantitatīvai noteikšanai koncentrācijās  $1 \cdot 10^{-1}$  līdz  $1 \cdot 10^{-5}$  mol/litrā.

## LITERATURA

1. Müller M., Schmiedel R. Über Wirkung strukturell mit Isatin (2,3-Dioxoindolin) verwandten Verbindungen auf die Monoaminoxidase Aktivität von Mäuseleberhomogenaten. - *Acta Biol. Med. Ger.*, 1965, Bd.14(2), S.158-166.
2. Прикулис А.А., Гринберга Б.А., Милейко А.Я., Гринштейн В.Я. Производные N-метилоксиндола - новый класс ингибиторов моноаминоксидазы. - *Изв.АН Латв.ССР, сер.хим.*, 1978, т.6, с.751-753.
3. Жунгиету Г.И., Рехтер М.А. Изатин и его производные. - Кишинев, изд. Штиинца, 1977, 228 с.
4. Джулиен П., Мейер Э., Принти Э. Изатины. - в кн. *Гетероциклические соединения.*, М., Ин.лит., 1954, т.3, с.150-172.
5. Popp F.D. Chemistry of isatin. - *Adv.Heterocycl.Chem.*, 1975, v.18, pp. 1-58.
6. Cassebaum H. Eine verteilhafte Synthese von 3-Amino-5-alkylbenzoesäuren aus 5- und 7-Alkyliisatinen. - *J.Prakt.Chem.*, 1964, Bd.23, S.301-308.
7. Stefanescy P.N. Noi compusi de isatina. - *Rev.Chim.*, 1969, v.20, N 6, pp. 353-355.
8. Goodwin B. Hazardous reactions. - *Chem.Br.*, 1988, v.24, N 4, pp.366.
9. Gassman P.G., Cue B.W. A General Method for the Synthesis of Isatin. - *J.Org.Chem.*, 1977, v.42, N 8, pp.1348-1350.
10. Томчин А.Б., Русаков Е.А. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. XXXIII. Синтез  $\beta$ -тиосемикарбазона 5-сульфамидоизатина. - *Хим.фарм.ж.*, 1974, т.8, N 11, с. 23-25.
11. Borsche W., Weussmann H., Fritzsche A. N,N'-Bis-oximino-acetyl-p-phenylendiamin. - *Ber.*, 1924, Bd.57, S.11549-11552.
12. Ermili A., Giuliano R. Application of the Sandmeyer Isatin Synthesis to Monoacetylphenylenediamine. - *Gazz.chim.ital.*, 1959, v.89, pp.517-525.
13. Piozzi F. The Sandmeyer Isatin Synthesis. - *Atti accad.nazl.*, 1957, v.22, pp.629-636.
14. Leshar G.I., Page D.F., Grulitt M.D. 1H-Indole-2,3-dione Derivatives. - *Pat. US N 4 322 533*, 1982.

15. Giovannini E., Portmann P. Some Derivatives of Oxindole and of Isatin. - *Helv.Chim.Acta*, 1948, v.31, pp.1375-1380.
16. Parrick J., Yanya A., Jin Y. A Convenient Conversion of Indoles to 3,3-Dibromooxindoles and then to Isatins. - *Tetrahedron Lett.*, 1984, v. 25(29), pp. 3099-3100.
17. Delimage I., Morvan M., Nadler G., Zimmermann R.G. Simple Synthetic Routes to 5-(3,6-Dihydro-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-5-yl)-1H-indole-2,3-diones and their Derivatives. - *J.Heterocycl.Chem.*, 1991, v.28(6), pp.1525-1532.
18. Gassman P.G., Berkley W.C., Lun T.-Y. A General Method for the Synthesis of Isatins. - *J.Org.Chem.*, 1977, v.42(8), pp. 1344-1348.
19. Gassman P.G., Gilbert D.P., Lun T.-Y. Substituent Effects on the Carbon-13 Spectra of Oxindoles. - *J.Org.Chem.*, 1977, v.42, N 8, pp.1340-1344.
20. Gassman P.G., Cue B.W. Isatin Products. - *Pat.US N 4 186 132*, 1980.
21. Gassman P.G., Paul G. Air Oxidation of Oxindoles to Isatin. - *Ger.Offen.* 3 000 338, 1981.
22. Kobayashi M., Kitazawa M., Akana M. Preparation of Isatin Semicarbazones as Antiulcer Agents. - *Jpn.Kokai Tokkyo Koho, Jp.* 62 294 654; *CA*, 1988, v.109, 73323m.
23. Радул О.М., Жунгиету Г.И., Рехтер М.А., Буханюк С.М. N-Алкилирование изатинов в присутствии карбоната калия в диметилформамиде. - *ХГС*, 1980, N 11, с.1562.
24. Радул О.М., Жунгиету Г.И., Рехтер М.А., Буханюк С.М. Простой способ получения 1-замещенных изатинов. - *ХГС*, 1983, N 3, с.353-355.
25. Станкявичюс А.П., Мажилис Л.И., Гаралене В.Н. Защитное действие изатинов при гипоборической гипоксии. - *Хим.фарм.ж.*, 1981, т.15, N 12, с.31-34.
26. Li Q., Yang J., Fan W. Preparation of Some New Indoleninone Derivatives and their Visible Spectra. - *Huaxue Tongbao*, 1991, v.4, pp.35-38; *CA* 1991, v.115, 183008u.
27. Потапова Г.И., Гудратов Н.О., Алехина Р.П., Эктова Л.В., Преображенская М.Н. Биологическая активность и механизм действия 3-тиосемикарбазонов 1-гликозилизатинов. - *Хим.фарм.ж.*, 1984, т.18, N 7, с.785-790.

28. Добынин Я.В., Николаева Т.Г. Связь между структурой и цитотоксическим действием 3-производных 1-гликозилизатинов. - Хим.фарм.ж., 1984, 18(12), с. 1440-1444.

29. Dombrowski J.E., Mathingly P.G. N-Arylation of Isatins. - Eur. Pat. Appl. EP 369 344, 1990.

30. Joshi Krishna, Pathak Vijai N., Gupta R. A One Pot Synthesis of N-Substituted Indoles and Allied Derivatives via Phase Transfer Catalysis. - Indian J.Heterocycl.Chem., 1992, v.2(1), pp.15-18ж CA, 1993, v.118, 39721d.

31. Томчин А.Б., Фрадкина С.П., Крылова И.М., Хоменкова З.А. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. - ЖОрХ, 1986, т.22, N 11, с.2409-2420.

32. Hellmann H., Loschmann I. N-Mannich Bases: I Mannich Bases from Cyclic Amides and Amines. - Ber., 1954, Bd.87, S.1684-1690.

33. Maysinger D., Movrin M., Sarić M. Structural Analogues of Isatin and their Antimicrobial Activity. - Pharmazie, 1980, v.35(1), pp. 14-16.

34. Srivastava N., Gupta A.A., Sen Gupta A.K. Studies of Potential Indole Derivatives. Part III. Synthesis and CNS Activity of Some New 1-Substituted Aminomethyl-3-[p-(N,N-diethylcarbamoyl)-phenylimino]-5-substituted-indolin-2-ones. - Indian J.Chem., Sect.B, 1982, v.21 B(8), pp.787-789.

35. CIBA Ltd. Substituted Isatin 3-Thiosemicarbazones. -Neth. Appl. 6 507 422, 1965, CA, 1966, v.65, pp.2227h.

36. Boehme H., Schwartz H. N-( $\alpha$ -Haloalkyl)carboxamides. - Arch.Pharm., 1973, Bd.306(9), S.684-692.

37. Joshi K.C., Pathak V.N., Jain S.K. Studies of Potential Organofluorine Antibacterial Agents. Part 5. Synthesis and Antibacterial Activity of Some New Fluorine-containing Indole-2,3-dione Derivatives. - Pharmazie, 1980, v.35, N 11, pp.677-679.

38. Maysinger D., Ban J., Movrin M. Effects of Isatin N-Mannich Bases on HeLa Cells. - Arzneim.-Forsch., 1980, Bd.30(6), S.932-935.

39. Saoljic A., Trinajstic N., Maysinger D. Molecular Connectivity and Biological Activity in a Series of Isatin Derivatives. - Acta Pharm.Jugosl., 1981, v.31(2), pp.71-76; CA,

1981, v.95, 180647j.

40. Varma R.S., Nobles W.L. Substituted N-Aminomethylisatins. - *J.Med.Chem.*, 1967, v.10, pp.510-514.

41. Movrin M., Medic-Saric M., Maysinger D. Biologically Active Azomethines. Delepine Reaction with 1-Chloromethylisatine, Preparation of Some 1-Aminomethylisatinazomethines. - *Pharmazie*, 1979, v.34(4), pp. 231-232.

42. Hashiba I., Ando Y., Kawakami I., Sakoda R., Nagano K., Mori T. 1-(4-Amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone. - *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 70265, 1979; *CA*, 1979, v.91, 175191u.

43. Ono Y., Nishimura F., Tamaki K., Fujii K. N-(2,6-Dichlorophenyl)-2-indolinones. - *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 151 963, 1979; *CA*, 1980, v.93, 8016a.

44. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 63 042, 1979; *CA*, 1980, v.91, 193006s.

45. Kobayashi M., Kitazawa M., Akana M. - *Jpn.Kokai Tokkyo Koho*, 63 156 771, 1988; *CA*, v.109, 230803n.

46. Leszczynska-Kuklinska E., Cisak A. Electroreparative Reduction of Isatin in Acidic and Neutral Aqueous Solutions. - *Pol.J.Chem.*, 1986, v.60, N 1-3, pp.293-295.

47. Leszczynska E., Cisak A. Electroreparative Reduction of Isatin in Neutral and Alkaline Aqueous Solutions. - *Pol.J.Chem.*, 1989, v.63, N 4-12, pp. 657-660.

48. Knattab M.A., Ghoneim M.M. Polarographic Reduction of Isatin, Girard P and their Condensation Product. - *J.Ind.Chem.Soc.*, 1983, v.60, N 7, p.643-646.

49. Sumpter W.C., Williams J.L., Wilken P.H., Willoughby B.L. The Polarographic Behaviour of Isatin. - *J.Org.Chem.*, 1949, v.14, pp. 713-722.

50. Kemula W., Kalinowski M.K., Girdwoyn A. The Properties of the Isatin Ketyl Radical. - *Rocz.Chem.*, 1967, v.41, N 11, pp.1975-1982.

51. Piccirilli R.M., Popp F.D. The Reaction of Isatin with Cycloalkylamines. - *J.Heterocycl.Chem.*, 1973, v.10, N 4, pp.671-673.

52. Popp F.D. Potential Anticonvulsants. IX. Some Isatin Hydrazones and Related Compounds. - *J.Heterocycl.Chem.*, 1984,

v.21, N 6, pp.1641-1645.

53. Жаврид С.В., Шашихина М.Н., Грибкова Н.В. Синтез производных индола и их противовирусная активность. - Хим.фарм.ж., 1982, с.25-30.

54. Agarwal S., Pande A., Saxena V.K., Chowdhury S.R. Synthesis and Pharmacological Screening of 1-(Substituted acyl/arylalkyl/arylsulfonyl)-2-oxo-3-(phenylsulfonylhydrazono)-5-substituted Indoles.- Indian Drugs, 1985, v.22, N 12, pp.633-639.

55. Varma R.S., Singh A.P. Nucleophilic Addition-elimination Reactions of 2-Hydrazinobenzothiazoles with Indoline-2,3-diones. - J.Ind Chem.Soc., 1990, v.67, N 6, pp. 518-520.

56. Bauer D.J., Sadler P.W. The Structure-activity Relationships of the Antiviral Chemotherapeutic Activity of Isatin- $\beta$ -thiosemicarbazone. - Brit.J.Pharmacol., 1960, v.15, N 1, pp.101-110.

57. Ferranti A., Garuti L., Giovanninetti G., Katz E. Studies on Potential Antiviral Compounds. XXIV. New 1-Substituted Isatin- $\beta$ -thiosemicarbazones. - Arch.Pharm., 1985, v.318(5), pp. 415-421.

58. Томчин А.Б., Крылова И.М. Гетероциклические семикарбазоны и тиосемикарбазоны. XLVIII. Реакция 1-ацетилизатина с тиосемикарбазидами. - ЖОрХ., 1986, 22, N 11, с.2420-2434.

59. Hassaan A.M.A. Nickel(II) Chelates of Schiff Bases Derived from Isatin and Chromone with Amino Acids and Substituted Hydrazines. - Trans. Met.Chem., 1990, v.15, N 4, pp. 283-285.

60. Malowan L.S. Isatin Oxime in Analytical Chemistry. - Ciencia, 1959, v.19, p.119; CA, 1960, v.54, 7412d.

61. Schilt A.A., Quinn P.C., Johnson C.L. New Chromogens of the Ferroin Type 2-Pyridyl and Pyrazinylhydrazones of Some Pyridyl, Pyrazine and Pyridazinyl Ketones and of Isatin and Phenylglyoxal. - Talanta, 1979, v.26, N5, pp.373-376.

62. Heinisch L., Tresselt D. Complex Formation of Antiviral Isatin-3-isothiosemicarbazones and thiocarbonylhydrazones with Transition Group Metals. - Pharmazie, 1977, v.32(10), pp. 582-286.

63. Самусь Н.М., Шляхов Э.Н., Бурденко Т.А. Координационные

соединения меди (2+) и никеля (2+) с  $\beta$ -семикарбазонами изатина и 5-бромизатина и их противомикробная активность. - Хим.фарм.ж., 1984, N 6, с.715-709.

64. Heinisch L., Tresselt D. Komplexbildung antiviraaler Isatin-3-isothiosemicarbazone und Thiocarbonylhydrazone mit Übergangsmetallen. - Pharmazie, 1977, Bd.32, N 10, S.562-566.

65. Stuenzi H. Can Chelation be Important in the Antiviral Activity of Isatin  $\beta$ -Thiosemicarbazones. - Aust.J.Chem., 1982, v.35, N 6, pp. 1145-1155.

66. Жунгиету Г.И., Горрас В.И., Рехтер И.А., Карчанов А.И. Общий способ получения 2-ацилиндол-3-карбоновых кислот рециклизацией  $\alpha$ -(N-изатинил)кетонов. - Изв.Ан СССР, сер.Биол., 1980, N3, с.61-67.

67. Bass R.J. Iodination of Isatines. - Tetran. Lett., 1971, v.16, pp.1087-1088.

68. Wenkert E., Bringi N.V., Choulett H.E. Raney Nickel - Induced Alkylation Reactions. - Acta Chem.Scand., Ser.B, 1982, v.36(5), pp. 348-350.

69. Joshi K.C., Dandia A., Khanna S. Studies in Spiroheterocycles. - Indian J.Chem., Sect.B., 1990, v.29B(9), pp. 824-829.

70. Rajopadhye M., Popp F. Potential Anticonvulsants. II. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Spiro[1,3-dioxalane-2,3'-indolin]-2'-ones and Structural Analogs. - J.Med.Chem., 1988, v.31, N 5, pp.1001-1005.

71. Popp F.D., Parson R., Donigan B.E. Synthesis of Potential Anticonvulsants: Condensation of Isatins with Acetone and Related Ketones. - J.Pharm.Sci., 1980, v.69, N 10, pp.1235-1237.

72. Khan M.T.J., Ashraf M., Alam M., Lone K.P. Biological Studies of Indole Derivatives. I. Synthesis and Pharmacological Studies of 2-oxo-3-indole Derivatives. - Acta Physiol.Pharmacol. Latinoam, 1986, v.36(4), pp.391-195.

73. Popp F.D., Pajounesh H. Potential Anticonvulsants. IV Condensation of Isatin with Benzoylacetone and Isopropylmethyl Ketone. - J.Pharm.Sci., 1982, v.71, N 9, pp.1052-1054.

74. Pajounesh H., Parson R., Popp F.D.. Potential anticonvulsants. VI Conoensation of Isatins with Cyclohexanone and Other Cyclic Ketones. - J.Pharm.Sci., 1983, v.72, N 3,



pp.318-321.

75. Геворкян К.А., Папаян Г.Л. Противосудорожная активность производных оксиндола и 1,3-замещенных индолов. - Хим.фарм.ж., 1988, N 10, с.1203-1207.

76. Andreani A., Bonazzi D., Rambaldi M. et.al. Synthesis of 3-dimethylaminomethylidene-2-indolinones. - Farmaco, Ed.Sci., 1978, v.33, N 10, pp.781-787.

77. Предводителева Г.С., Карцева Т.В., Олешко О.Н. Синтез и изучение противовоспалительной активности производных 1-(2,6-дихлорфенил)индолинона-2. - Хим.фарм.ж., 1987, т.21, N 4, с.441-445.

78. Borsche W., Jacobs W. Untersuchungen über Isatin und verwandte Verbindungen. - Ber., 1914, Bd.47, S.354.

79. Varma R.G., Gupta P. Nucleophilic Reactions of 2-Methyl-3-(4'-carbomethoxyphenyl)-4-quinazolinones with 2-Indolinones. - J.Ind. Chem.Soc., 1989, v.66(11), pp. 804-805.

80. Joshi K.C., Jain, R., Arora S. Photochemical Reaction of Indole-2,3-dione with 1,3-Cyclohexadione. - Ind.J. Heterocycl. Chem., 1991, v.1(2), pp. 95-97.

81. Joshi K.C., Pardasani R.T., Dandia A. Thermal and Photochemical Investigation of the Reaction of Indole-2,3-dione with Pyrazolone. - Heterocycles, 1991, v.32(8), pp.1491-1498.

82. Болотов В.В., Намбелбай А., Дроговоз С.М. и др. Синтез и биологическая активность 3,3-дифенил-4- и 5-карбокси-2-оксоиндолин-1-уксусных кислот и их производных. - Хим.фарм.ж., 1985, т.19, N 12, с.1444-1447.

83. Bayer O., Eckert W. 5-Bromisatin. - in: Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", 1968, Bd.7/4, S.5.

84. Borsche W., weussmann H., Fritzsche A. Untersuchungen über Isatin und verwandte Verbindungen. - Ber., 1924, Bd.57, S.1770-1775.

85. Borsche W., Weyssmann H, Fritzsche A. Untersuchungen über Isatin und verwandte Verbindungen. V. Über Nitro-isatine. - Ber., 1924, Bd.57, S.1149-1152.

86. Stuenzi H. Derivatives of Isatin in Aqueous Solution. I. Kinetics of Ring Opening of Isatin-5-sulfonate. - Aust.J.Chem., 1981, v.34, N 2, pp. 365-371.

87. Palmer M.H., Blake A.J., Gould R.O. <sup>14</sup>N Nuclear

Quadrupole Coupling in Cyclic Amides and Thioamides. - Chem.Phys., 1987, v.115, N 2, pp. 219-227.

88. Фролова Н.А., Кравцов В.Х., Биюшкин В.Н. Кристаллическая и молекулярная структура изатина. - Ж.структ.хим., 1988, т.29, N 3, с.155-158.

89. Bugeanu M. Studiul Structurii electronice a unei derivati ai isatinei. - Rev.Chim., 1979, v.30, N 12, pp. 1193-1195.

90. Palenik G.J., Koziol A.E., Katritzky A.R. Nonbonded Interactions. The Influence of Lone Pair Repulsions on Bond Lengths. - J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1990, v.9, pp.715-716.

91. Sterk H., Holzer H. Beziehungen zwischen chemischer Verschiebung und Ladungsdichte. - Org.Magn.Reson., 1974, Bd.6, N 3, S.133-143.

92. Gallaso V. Pappalardo G. Dipole Moments and Absorbtion Spectra of Heterocyclic Diketones. - J.Chem.Soc.Perkin.Trans.2, 1976, v.5, pp.574-578.

93. Sadler P.W., Mix H., Krause H.W. Infrared Spectra and Dehydrogenase Activity of Isatin Derivatives. - J.Chem.Soc., 1959, pp.667-670.

94. O'Sullivan D.G., Sadler P.W. Vibrational Frequencies of Isatin Oximes. - J.Org.Chem., 1957, v.22, pp.283-286.

95. Bauer D.J., Sadler P.W. The Structure-activity Relationships of the Antiviral Chemotherapeutic Activity of Isatin  $\beta$ -thiosemicarbazone. - Brit.J.Pharmacol., 1960, v.15, pp.101-110.

96. Cogrossi C. Diagnostic Investigation in Ir Spektra of Cyclic Amides and Polyamides.- Ann.Chim. (Rome), 1973, v.63, N 5/6, pp. 309-318.

97. Wiley R.H., Irick G. Methyl- and Dimethylhydrazones. - J.Org.Chem., 1959, v.24, pp.1925-1928.

98. Bigotto A., Galasso V. Infrared and Raman Spectra of Phtalimide and Isatin. - Spectrochim. Acta, Part A, 1979, v.35, N A(7), pp. 725-732.

99. Lawniczak H., Tonczyk D. Application of Column Chromatographie to the Analysis of Intermediates and Dyes. IV. Photometric Determination of Isatin. - Chem Anal., 1977, v.22, N 1, pp.155-158.

100. Clayton E., Wakefield A. Fast Atom Bombardment (FAB) Mass

Spectrometry: Mechanism of Ionization. - J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1984, v. 15, pp.969-970.

101. Bauer D.J., Sadler P.W. Derivatives of Isatin  $\beta$ -thiosemicarbazone with Antiviral Chemotherapeutic Activity Against Ectromelia Infection. - Nat., 1961, v.190, pp.1167-1169.

102. Krishna C.J., Pooran Ch. Biologically Active Indole Derivatives. - Pharm., 1982, v.37, N 1, pp.1-12.

103. Fischer W., Müller M., Jordan D. Untersuchungen zur Wirkung von 2,3-Dioxoindolin (Isatin) im Vergleich mit Serotonin am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens. - Acta Biol.Med.Ger., 1980, Bd.39, N 4, S.461-467.

104. Туркевич Н.М., Томашевская М.Ф. Научные труды. - Рязанский мед. инст., 1975, т.50, с.91-95.

105. Предводителева Г.С., Карцева Т.В., Олешко О.Н. Синтез и изучение противовоспалительной активности производных 1-(2,6-дихлорфенил)-индолинона-2. - Хим.фарм.ж., 1987, т.21, N 4, с.441-445.

106. Мажилис Л.И., Станкявичюс А.П., Терентьев П.Б. Синтез и исследование противовирусных средств  $\beta$ -гидразонов ангулярных бензизатинов. - Хим.фарм.ж., 1987, т.21, N 5, с.580-582.

107. Мажилис Л.И., Бореко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В. Синтез и противовирусная активность производных бензизатин- $\beta$ -оксимов. - Хим.фарм.ж., 1989, т.23, N 11, с.1349-1352.

108. Piscopo E., Diurno M.V., Imperatrice F. Studies on Heterocyclic Compounds: Indole-2,3-dione Derivatives. V. Structure-antimicrobial Activity of Aromatic and Heterocyclic Azomethines of Indole and Substituted Indole-2,3-dione. - Boll.-Soc.Ital.Biol.Sper., 1986, v.62, N 12, pp.1441-1447.

109. Piscopo E., Diurno M.V., Imperatrice F. Studies on Heterocyclic Compounds: Indole-2,3-dione Derivatives. VI. 3-Arylaminoindole-2(3H)-ones and their Mannich Bases with Antimicrobial Activity. - Boll.-Soc.Ital.Biol.Sper., 1986, v.62, N 12, pp.1449-1455.

110. Labouta I.M., Salama H.M., Eshba N.H. Novel indolinones with potential antimicrobial and antineoplastic activities. - Acta Pharm.Jugosl., 1988, 38, N 3, pp. 189-194.

111. Pajouhesh H., Parson R., Popp F. Potential Anticonvulsants. - J.Pharm.Sci., 1983, v.72, N 3, pp.318-321.

112. Popp F.D., Parson R., Donigan B. Synthesis of Potential Anticonvulsants: Condensation of Isatins with Acetone and Related Ketones. - *J.Pharm.Sci.*, 1980, v.69, N 10, pp.1235-1237.
113. Ferranti A., Garuti L., Giovannietti G., Katz E. Studies on Potential Antiviral Compounds. - *Arch.Pharm.*, 1985, v.318, N 5, pp. 415-421.
114. Maysinger D., Ban J., Movrin M. Effects of Isatin N-Mannich Bases on HeLa Cells. - *Arzneim.-Forsch.*, 1980, v.30, N 6, pp.932-935.
115. Maysinger D., Movrin M., Lien E.J. Structure-activity Relationship between the Nitrogen Mustards of Isatin and their Effects on HeLa Cells. - *Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther.*, 1978, v.13, N 6, pp.515-519.
116. Maysinger D., Movrin M. Structure-activity Relationship of Isatin Mannich Bases and Hydrazones. - *Arzneim.-Forsch.*, 1980, v.30(II), N 11, pp.1839-1840.
117. Varma R.S., Pandly R.K., Kumar P. Potential Biologically Active Agents. - *Ind.J.Pharm.Sci.*, 1982, v.44, N 6, pp.132-135.
118. Daisley R.W., Shan V.K. Synthesis and Antibacterial Activity of Some 5-Nitro-3-phenyliminoindol-2(3H)-ones and Their N-Mannich Bases. *J.Pharm.Sci.*, 1984, v.73, N 3, pp.407-408.
119. Sen Gupta A.K., Rastogi A. Synthesis of Some New 1-Substituted 5-bromo-3-aryloxyacetylhydrazono-2-indolinones as Potential Antibacterial Agents. - *J.Ind.Chem.Soc.*, 1982, v.59, N 9, pp.1102-1104.
120. Ram V.J., Mishra L., Pandey H.N., Vlietinck A.J. Pesticidal Mannich Bases Derived from Isatinimines. - *J.Heterocycl.Chem.*, 1986, v.23, N 5, pp.1367-1369.
121. Геворкян К.А., Папаян Г.Л., Чшмаритян С.Г. Синтез и противосудорожная активность оксимов 1-R-3-ацетонил-3-гидрокси-оксиндола и их производных. - *Хим.фарм.ж.*, 1987, т.21, N 2, с.167-170.
122. Joshi K.C., Pathak V.N., Chand P. Possible Psychopharmacological Agents. X. Synthesis of Some Fluorine-containing Indole-2,3-dione Derivatives. - *J.Prakt.Chem.*, 1980, Bd.322, N 2, S.314-320.
123. Томчин А.Б., Александрова А.Э., Виноградов В.М. Структура и антигипоксическая активность  $\alpha$ -дикарбонильных

соединений и их производных. - Фармакол.токсикол., 1978, т.41, N 4, с. 482-491.

124. Матковский С.К. Противогипоксическое действие изатина и некоторых его производных. В кн.: Химия и фармакология индольных соединений : Тез.докл. 1У Всес.коллокви. Кишинев: Штиинца, 1975,с. 88.

125. Мажилис Л.И., Гаралене В.Н., Станкявичюс А.П., Рисялис С.П. Противогипоксическое действие производных диоксиндола. - Хим.фарм.ж., т.19, N 8, с.960-964.

126. Гаралене В.Н., Станкявичюс А.П., Мажилис Л.И., Сапрагонене М.С. Противогипоксическая активность в ряду бензизатинов. - Хим.фарм.ж., 1986, т.20, N 11, с.1305-1308.

127. Giovannini E., Portmann P. La reactivite du groupement carbonyll et l'active deshydrogenasique des composes de la serie de l'isatine. - Helv.Chim.Acta., 1948, v.31, pp.1361-1375.

128. Casselbaum H. Beziehungen zwischen Redoxpotential und Dehydrasewirkung von Isatinen. - Z.Elektrochem., 1954, Bd.58, S.515-520.

129. Casselbaum H. Beziehungen zwischen Redoxpotential und Dehydrasewirkung von Chinonen und Isatinen. - Z.Elektrochem., 1958, Bd.62, S.426-436.

130. Fothergill G.A., Osbond Y.M. 2,3-Indoledione Derivatives, their Intermediates and Pharmaceutical Compositions Containing them. - Eur.Pat.Appl. 30380, 1981; CA, 1981, v.95, 150439a.

131. Monge A., Palop J.A., Ramirez C. New Plateled Aggregation Inhibitors with Antihypertensive Action. New Derivatives of 1,2,4-triazino(5,6-b)indole and Related Compounds. - Acta Farm. Bonaerense, 1987, v.6, N 3, pp.157-162.

132. Stringer O., Weinstock J., Wilson J. 4-[2-(Dialkylamino) ethyllisatins useful as Antihypertensives and Antiangial Agents. - Eur.Pat.Appl. 167288, 1986; CA, v.107, 236508a.

133. Ошкая В.П. Нингидриновые реакции. - Рига: Зинатне, 1974, 174 с.

134. Datta Sh, Datta S.C. Spray Reagents for the Detection of p-Phenylazophenylthiohydantoin of Amino Acids on Silica Gel Plates. - J.Chromatogr., 1979, v.170, N 1, pp.228-232.

135. Boctox F.N. Improved Method for Colorimetric Determination of Proline with Isatin. - Anal.Biochem., 1971,

v.43, N 1, pp.66-70.

136. Pritchard C.J., Auffret A.D. Qualitative Analysis in Peptide Synthesis an Improved Method for Proline Residues. - *Biochem.Soc.Trans.* - 1986, v.14, N 6, pp.1286-1287.

137. Attassi M.Z., Zablocki W. 2,3-Dioxo-5-indolinesulfonic Acid - a New Highly Specific Reagent for Modification of Tryptophan in Peptides and Proteins. - *Biochem.Biophys Acta*, 1975, v.386, N 1, pp.233-236.

138. Sato M., Asaine K. Studies of the Accumulation of Nicotine-converting Mutants in Tobacco. III. A Cotyledon-test Method for the Detection of Nicotine-converting Mutants. - *Iwata Tabako Shikenjo Hokoku*, 1982, v.14, pp.17-21; *CA*, 1982, v.97, 52805p.

139. Dochinets D.J., Petrenko V.V., Zorya B.P. Quantitative Determination of Prednisolone in Pharmaceuticals. - *Farm.Zh.*, 1988, v.4, pp.42-46.

140. Dochinets D.J., Zorya B.P., Petrenko V.V., Klyuev N.A. New Analytical Reagents for 3-Ketosteroids. - *Ukr.Khim.Zh.*, 1989, v.55, N 4, pp.389-392.

141. Mikhantev B.J., Shatalov G.V., Khuseinov K. Carbon-chain Homo- and Copolymers. - *PSRS Pat.* N 559928, 1977.

142. Горкин В.З. Аминоксидазы и их значение в медицине. - *М.: Медицина*, 1981, 335 с.

143. Yodim M.B.H., Finberg J.P.M., Tipton K.F. Monoamine Oxidase. - *Handb.Еxp.Pharmacol.*, 1988, v.90, pp.119-192.

144. Горкин В. Современные достижения в изучении природы и физиологической роли митохондриальной моноаминоксидазы. - *Вопр.мед.хим.*, 1964, т. 115-134.

145. Obata T., Egashira T., Yamanaka I. Electrophoretic Properties of Mitochondrial MAO in Monkey Liver. - *Folia Pharmacol. Jap.*, 1987, N 1, pp.23-31.

146. Patel N., Fritz R., Abele S. Isolation of Pure Catalytically Active Human Liver Monoamine Oxidase B, Antibody Complex. - *Biochem. and Biophys.Res.Commun.*, 1984, v.125, N 2, pp.748-754.

147. Gomez N., Castro J., Unzeta U. Effect of Temperature of Mitochondrial and Microsomal Monoamine Oxidase Activity in Rat Liver. - *J.Pharm. and Pharmacol.*, 1984, v.36, p.10.

148. Горкин В., Кривленко Р. К вопросу биологической роли "митохондриальной MAO". - *Вопр.мед.хим.*, 1967, т.13, с.428.

149. Silverman F., Hoffman J. A Mechanism for Mitochondrial Monoamine Oxidase Catalised Amine Oxidation. - *J.Am.Chem.Soc.*, 1986, v.102, pp.7126-7188.

150. Denney R.M., Fritz R.R., Patel N.J., Abel C.V. Human Liver MAO-A and MAO-B Separated by Immunoaffinity Chromatography with MAO-B Specific Monoclonal Antibody. - *Science*, 1982, v.215, N 538, pp.1400-1403.

151. Jerome A., Roth P., Bruce L. MAO Separation of the Type A and B Activities. - *Biochem.Pharmacol.*, 1984, v.33, pp.280-283.

152. Gorkin V. Partial Separation of Rat Liver Mitochondrial Amine Oxidases. - *Nature*, 1963, v.200, pp.77.

153. Schurr A. Monoamine Oxidase: to B or not to B? - *Life Sci.*, 1982, v.30, pp.1059-1063.

154. Minomicera N., Yasunobu K. Bovine Liver Monoamine Oxidase A Modified Purification Procedure and Preliminary Evidence for two Subunits and FAD. - *Arch.Biochem.Biophys.*, 1976, v.189, pp.481-489.

155. Walker W.H., Klarney E.B., Seng R.L., Singer T.P. The Covalently-Bound Flavin of Hepatic Monoamine Oxidase. - *Eur.J.Biochem.*, 1971, v.24, pp.328-331.

156. Ychinose M., Gomes B., Sonneri H., Yasunobu K. Bovine Liver Mitochondrial Monoamine Oxidase is not an Iron-dependent Enzyme. - *J.Biol.Chem.*, 1982, v.5, N 2, pp.254.

157. Прикулис А.А., Гринберг Б.А., Гринштейн В.Я. О влиянии некоторых производных пиперидина, пиперазина и родственных им соединений на дезаминирование серотонина, тирамина и бензиламина митохондриальной моноаминоксидазной печени свиньи. - *Биохимия*, 1983, т.48, с.313-319.

158. Гринберг Б.А., Сафронович И.Э., Мажелис Л.И. Влияние некоторых бензизатинов на окислительное дезаминирование гидрогенхлорида тирамина. - *Хим.фарм.ж.*, 1989, т.23, с.919.

159. Машковский М. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1987, ч.11, с.331-335.

160. Amrein R., Allein P., Iranesic D., Stabl M. Anti Depresant Drug Therapy Associated Risks. - *J.Neural Transmiss.*, 1988, v.26, pp.73-83.

161. Fingern D., Estern J. Effect of Nomifensine of Platelet Monoamine Oxidase Activity in Chizophrenie Patients. - Gen.Pharmacol., 1989, v.20, pp.821-822.

162. Flescher E., Bowlin T., Ballester A., Haiku R., Tatal N. Increased Polyamines May Downregulate Interleikin 2 Production in Reumatoid Arthritis. - J.Clin.Invest., 1984, v.83, N 4, pp.1356-1362.

163. Lykouras E., Moussas G., Markianos M. Platelet MAO and Plasma Dopamine Hydrozylase Activities in Non-absistent Chronic Alcocholic. Relations and Clinical Parameters. - Drug and Alcochol Depend., 1987, v.19, N 4, pp.363-368.

164. Okuno F., Arai M., Yshii H., Shigeta Y., Ebihora Y., Tanaga S. Mild Prolonged Elevation of Serum Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Activity in Alcocholic. - Alcochol, 1986, v.3, N 6, pp.357-359.

165. Горкин В.З. Современные достижения в изучении специфичности ингибирования и природы моноаминоксидазы. - Вопр.мед.хим., 1982, т.28(2), с.2-9.

166. Ковальман И.Р., Точилкин А.И., Горкин В.З. Строение и действие обратных ингибиторов моноаминоксидазы. - Хим.фарм.ж., 1991, т.25, N 8, с.4-15.

167. Горкин В.З. Ингибиторы моноаминоксидазы. - Катехоламинергические нейроны, 1979, с. 202-211.

168. Дрегерис Я.Я., Прикулис А.А., Думпис Т.Т., Жагарс А.Х., Кастрон Я.А. Основные направления научно-исследовательских работ кафедры органической химии химического факультета ЛГУ им.П.Стучки. - Изв.АН Латв.ССР, сер.хим., 1986, N 4, с.387-397.

169. Paech C., Salach J., Singer T. Suicide Inactivation of Monoamine Oxidase by trans-phenylcycloptopylamine. - J.Biol.Chem., 1980, v.255, pp.2700-2704.

170. Москвитина Т.А., Шабунова В.П., Суворов Н.Н. Ингибирование моноаминоксидазы производными пирролохинолинов. - Биохимия, 1988, т.53, N 5, с.714-720.

171. Калниня И. Ингибиторы моноаминоксидаз и медикобиологические аспекты их действия. - Изв.АН Латв.ССР, сер.хим., 1984, т.1, с.109-120.

172. Машковский М.Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Ингибиторы



моноаминоксидазы как лекарственные средства. - Хим.фарм.ж., 1980, т.14, N 2, с.6-12.

173. Robinson D.S. Monoamine Oxidase Inhibitors and the Elderly. - Age Pharmacol Psychoact. Drugs, 1981, pp.151-162.

174. Youdim M.B.H., Finberg J.P.M. Use of Selective Acetylenic MAO Inhibitors in Depression. - Adv.Biol.Psychiatry, 1981, v.7, pp.126-137.

175. Kline N.S., Cooper T.S. Monoamine Oxidase Inhibitors as Antidepressants. - Handb.Exp.Pharmacol., 1980, v.55, pp.369-397.

176. Blackwell B. Adverse Effects of Antidepressant Drugs. Part I: Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclics. - Drugs, 1981, v.21, N 3, pp.201-219.

177. Ковельман И.Р., Точилкин А.И., Горкин В.З. О строении и активности необратимых ингибиторов моноаминоксидазы. - Хим.фарм.ж., 1990, т.24, N 6, с. 4-12.

178. Гринберг Б.А., Цедере Д.Г., Гринштейн В.Я. Ингибиторы фермента моноаминоксидазы среди производных индола, зависимость ингибирующих свойств от их строения. - Тез.докл. У Всес.колл."Химия, биохимия и фармакология производных индола", Тбилисси, 1981, с.101.

179. Цедере Д.Г., Гринберг Б.А., Роска А.С., Зорин Л.М., Жунгиету Г.И., Прикулис А.А. Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы в ряду индолинонов. Хим.фарм.ж., 1984, N 5, 555-558.

180. Гринберг Б.А., Цедере Д.Г., Прикулис А.А., Радул О.М., Буханюк С.М., Жунгиету Г.И. N-Замещенные индол-2,3-дионы - ингибиторы фермента моноаминоксидазы. - Тез.докл.1 Всес.конф. "Химия, биохимия и фармакология производных индола", Тбилисси, 1986, с.54.

181. Гринберг Б.А., Цедере Д.Г., Жунгиету Г.И., Радул О.М., Буханюк С.М., Кангаре И.Я., Прикулис А.А. Влияние 1-замещенных 2,3-индолдионов на дезаминирование тирамина митохондриальной моноаминоксидазой печени свиньи. Деп.В НПО Медбиозкономика, 1988.

182. Borsche W., Meyer R. Untersuchungen über Isatin und verwandte Verbindungen. IV. Über die Einwirkung von Hydrasin auf Isatin und N-Methylisatin. - Ber., 1921, Bd.54, S.2846-2847.

183. Жунгиету Г.И. Оксиндол и его производные. Кишинев, "Штиинца", 1973, 230 с. .

184. Störmer R. Über die Einwirkung von Salpetriger Säure auf secundäre aromatische Amine. - Ber., 1898, Bd.31, S.2532.
185. Кистенева М.С. Исследования в области азометиновых красителей из производных оксиндола. - ЖОрХ, 1956, т.26, с.2019.
186. Daisley R., Beckett A., Walker J. Substituted Oxindoles. I. The Preparation and Spectral Characteristics of Some Simple Oxindole Derivatives. - Tetrah., 1968, v.24, N 19, pp.6093.
187. Вирсис И.Е., Силарая Д.Ф., Гринберга Б.А., Прикулис А.А. Синтез и исследование производных  $\alpha$ -пиперидиноацетанилидов как ингибиторов моноаминоксидазы. - Хим.фарм.ж., 1981, N 12, с.23-26.
188. Stolle R., Heidelberg K. Verfahren zur Darstellung von N-substituierten Oxindoles. - C., 1921, Bd.2, S.1065.
189. Huisgen R., König H, Lepley A. Nucleophilic Aromatic Substitutions. XVIII. New Ring Closures Through Arynes. - Ber., 1960, Bd.93, S.1496-1506.
190. Porter J.C., Robinson R., Wyler M. Monothioptthalimide and Some Derivatives of Oxindole. - J.Chem.Soc., 1941, pp.620-624; CA, v.36, p.767.
191. Walker J., Daisley R., Beckett A. Substituted Oxindoles. III. Synthesis and Pharmacology of some Substituted Oxindoles. - J.Med.Chem, 1970, v.13, N.5, pp 983-985.
192. Гринберг Б.А., Цедере Д.Г., Дианова М.М. Изыскание новых ингибиторов моноаминоксидазы модифицированием пятичленного кольца индола. - Тез.докл. У1 конф.биохимиков Прибалт.респ., Белорус.ССР и Ленинграда, Рига, 1981, с.192.
193. Цедере Д.Г., Лякса Э.В., Гринберга Б.А., Дианова М.М., Прикулис А.А. Синтез некоторых оксиндолов и изучение их антимоноаминоксидазной активности. - Изв. АН Латв.ССР, Сер.хим., 1982, N 2, с.223-226.
194. Swett L.R., Martin W.B., Taylor J.D. et.al. - Ann. N.Y. Acad.Sci., 1963, v.107, pp.891-898.
195. Вирсис И.Е., Гринберг Б.А., Цедере Д.Г., Прикулис А.А. Взаимосвязь между структурой 2-индолинонов и 2,3-индолиндионов и их биологической активностью. - Хим.фарм.ж., 1985, N 8, с.953-956.
196. Toplins J.G. A Manual Method for Applying the Hansch Approach to Drug Design. - J.Med.Chem., 1977, v.20, N 4,

pp.463-469.

197. Giovannini E., Portmann P. Some Derivatives of Oxindole and of Isatin. Derivatives nitrated in Position 5 and 6. - *Helv.Chim. Acta*, 1948, v.31, pp.1375-1380.

198. Цедере Д.Г., Калниня А.Г., Силарая Д.А., Прикулис А.А. Получение и изучение производных 5-аминоиндолиндиона-2,3. Тез.докл. 11 Всес.конф.по химии, биохимии и фармакологии производных индола, Тбилисси, 1990, с. 43.

199. Jansons E., Pūķe K., Cēdere D. Use of Isatin Oximates in Membrane Electrodes. *Latvijas Ķīmijas Zurnāls*, 1992, 6.nr., 680-683.1pp.

200. Туркова Я. Аффинная хроматография. - М., Мир, 1980, с.5-19.

201. Клявиньш М.К., Прикулис А.А. Модифицирование целлюлозы аминоксильным остатком и 1,6-диаминогексаном. - *Изв. АН Латв. ССР, Сер.хим.*, 1982, N 3, с,343-347.

202. Гринберг Б.А., Прикшане А.Э., Цедере Д.Г., Прикулис А.А. Очистка фермента MAO с помощью аффинной хроматографии. - Тез.докл. конф. "Теория и практика хроматографии. Подготовка кадров.", Куйбишев, 1984, с.185.

203. Цедере Д.Г., Гринберг Б.А., Прикулис А.А., Друлле А.Я. Применение аффинной хроматографии для очистки моноаминоксидазы. - Тез.докл. 1У Всес.симп. по молекулярной жидкостной хроматографии, Рига, 1984, с.129.

204. Цедере Д., Прикулис А., Гринберг Б., Талочка И., Роба Б. Кетопроизводные индола, привязанные к целлюлозной основе, как биоспецифические сорбенты. - Тез.докл. 1 Всес.конф. "Химия, биохимия и фармакология производных индола", Тбилисси, 1986, с.162.

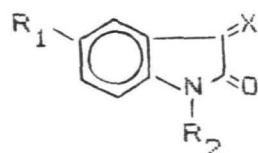
205. Цедере Д.Г., Гринберг Б.А., Волнейко А.В., Прикулис А.А. Изыскание биоспецифических сорбентов для очистки моноаминоксидазы. - Тез.докл. У Всес.конф. "Методы получения и анализа биохимических реактивов", Рига, 1987, с.335.

206. Prikuļis A.A., Grinberga B.A., Priksane A.E., Cedere D.G. Supports and Sorbents Derived from Epoxypropylcellulose Exemplified by Sorbtion of Pig Liver Monoamineoxidase. - 6-th Internat. Symp.on Bioaffinity Chromatography and Rel.Techniques, Prague, 1985, p.51.



PIELIKUMI

1.pielikums

Tiramīna hidroģēnhlorīda oksidatīvās dezaminēšanas reakcijas  
inhibēšana ar izatīna atvasinājumiem

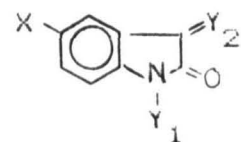


Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Inhibēšanas pakāpe, %		
				Inhibitora konc., M		
				10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>
1	2	3	4	5	6	7
1.	H	H	0	76	41	17
2.	CH <sub>3</sub>	H	0	76	56	20
3.	Cl	H	0	76	57	48
4.	Br	H	0	74	57	43
5.	NO <sub>2</sub>	H	0	79	68	58
6.	OCH <sub>3</sub>	H	0	15	8	3
7.	H	CH <sub>3</sub>	0	72	33	7
8.	Cl	CH <sub>3</sub>	0	73	55	17
9.	Br	CH <sub>3</sub>	0	71	57	19
10.	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	0	76	61	21
11.	H	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	0	15	4	0 *
12.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	0	32	10	0 *
13.	Br	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	0	31	11	4 *
14.	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	0	34	10	2 *
15.	H	CH <sub>2</sub> C≡CH	0	17	8	0 *
16.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CH	0	24	10	0 *
17.	Br	CH <sub>2</sub> C≡CH	0	23	9	0 *
18.	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CH	0	29	11	0 *
19.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	57	24	5
20.	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0	35	20	5
21.	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0	2	0	-
22.	H	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	0	16	8	3
23.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N-Ftal	0	18	7	0
24.	H	CH <sub>2</sub> OH	0	59	52	48

1	2	3	4	5	6	7
25.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	0	47	38	20
26.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	0	69	41	12
27.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	0	30	10	0
28.	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl	0	15	7	0
29.	H	COCH <sub>3</sub>	0	31	11	4 *
30.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	0	45	17	4 *
31.	H	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0	35	21	5 *
32.	H	CONHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0	20	8	0 *
33.	H	CH <sub>2</sub> -N 	0	51	22	8 *
34.	H	CH <sub>2</sub> -N 	0	83	42	21
35.	H	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	30	21	10 *
36.	H	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	25	19	9 *
37.	H	H	NCH <sub>3</sub>	63	43	18
38.	H	H	NC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	67	35	11
39.	H	H	N-cikloC <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	53	26	4
40.	H	H	NNH <sub>2</sub>	23	11	4
41.	H	H	NNHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	12	6	0
42.	H	H	NOH	27	9	5
43.	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	13	2	0
44.	H	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	50	30	21
45.	OH	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	15	11	0
46.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	53	23	9
47.	Cl	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	74	52	15
48.	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	11	2	0
49.	Br	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	72	40	21
50.	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	63	31	11
51.	H	CH <sub>3</sub>	I	37	23	10

\* Savienojumi iegūti Moldovas ZA Ķīmijas institūtā.

Henča standartparametri un aizvietotāju X stēriskais blivums

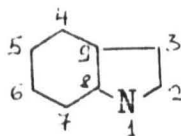


Nr.	X	Y <sub>1</sub>			Y <sub>2</sub>		π	MR	F	R	SD	β · 10 <sup>-3</sup> M
		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	O						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1.	H*	1	0	0	1	0	0,00	1,03	0,00	0,00	0,00	-0,24
2.	H*	0	1	0	1	0	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,36
3.	CH <sub>3</sub> *	0	1	0	1	0	0,56	5,65	-0,04	-0,13	0,81	-0,80
4.	Cl*	0	1	0	1	0	0,71	6,03	0,41	-0,15	2,66	0,80
5.	Br	0	1	0	1	0	0,86	8,88	0,44	-0,17	4,99	1,15
6.	NO <sub>2</sub> *	0	1	0	1	0	-0,28	7,36	0,67	0,16	2,45	0,85
7.	OH*	0	1	0	1	0	-0,67	2,85	0,28	-0,64	2,27	-2,94
8.	OCH <sub>3</sub> *	0	1	0	1	0	-0,02	7,87	0,26	-0,51	1,55	-2,59
9.	H*	1	0	0	0	1	0,00	1,03	0,00	0,00	0,00	1,15
10.	CH <sub>3</sub> *	1	0	0	0	1	0,56	5,65	-0,04	-0,13	0,81	1,15
11.	Cl*	1	0	0	0	1	0,71	6,03	0,41	-0,15	2,66	1,15
12.	Br	1	0	0	0	1	0,86	8,88	0,44	-0,17	4,99	1,05
13.	NO <sub>2</sub> *	1	0	0	0	1	-0,28	7,36	0,67	0,16	2,45	1,32
14.	OCH <sub>3</sub> *	1	0	0	0	1	-0,02	7,87	0,26	-0,51	1,55	-1,73

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
15.	H*	0	1	0	0	1	0,00	1,03	0,00	0,00	0,00	0,94
16.	Cl*	0	1	0	0	1	0,71	6,03	0,41	-0,15	2,66	0,99
17.	Br	0	1	0	0	1	0,86	8,88	0,44	-0,17	4,99	0,90
18.	NO <sub>2</sub> *	0	1	0	0	1	-0,28	7,36	0,67	0,16	2,45	1,15
19.	H	0	0	1	0	1	0,00	1,03	0,00	0,00	0,00	-1,73
20.	CH <sub>3</sub>	0	0	1	0	1	0,56	5,65	-0,04	-0,13	0,81	0,75
21.	Br	0	0	1	0	1	0,86	8,88	0,44	-0,17	2,99	-0,80
22.	NO <sub>2</sub>	0	0	1	0	1	-0,28	7,36	0,67	0,16	4,45	-0,75

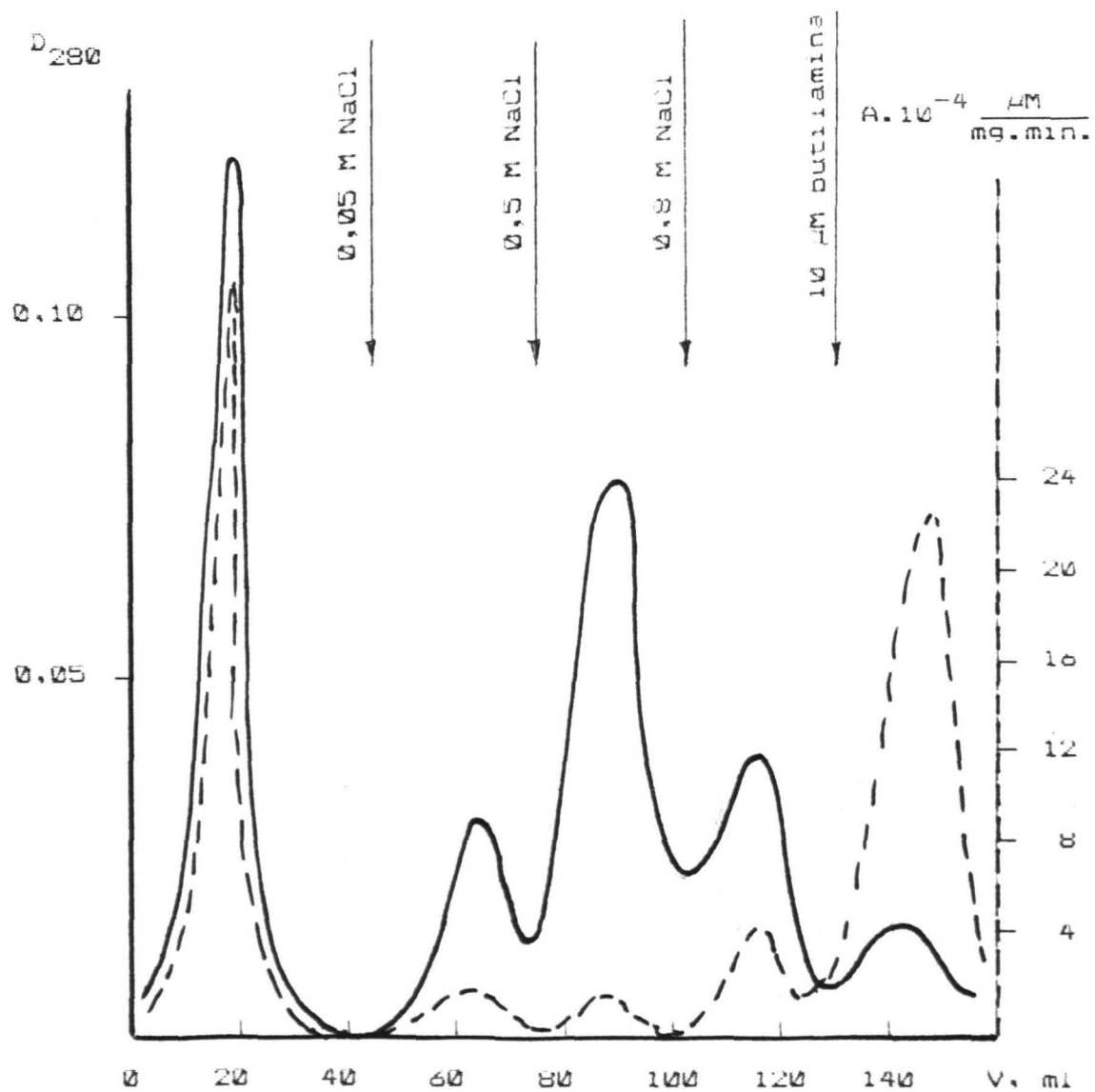
\* Savienojumi, kas izmantoti aprēķinos pēc PPDP/2 metodes

Atomu efektīvie lādiņi  $q \cdot 10^4$  un molekulu dipolmomenti,  
kas aprēķināti pēc PPDP/2 metodes



Savien. Nr.	$q_1$	$q_2$	$q_3$	$q_4$	$q_5$	$q_6$	$q_7$	$q_8$	$q_9$	$ \bar{\mu}  D$
1.	-2031	3575	-567	139	-179	225	-457	1284	-156	2,83
2.	-1572	3519	-591	134	-172	216	-437	1219	-157	2,78
3.	-1570	3518	-600	-50	223	33	-380	1127	-103	2,04
4.	-1565	3523	-607	-229	1017	-144	-302	1081	-18	1,50
6.	-1531	3531	-592	252	94	358	-454	1418	-134	3,40
7.	-1568	3522	-613	-432	1657	-456	-206	964	63	3,53
8.	-1565	3522	-607	-440	1960	-431	-219	981	60	3,39
9.	-2020	3018	1837	494	-297	444	-554	1536	-758	4,94
10.	-2019	3016	1826	306	108	258	-496	1444	-705	5,01
11.	-2013	3024	1825	129	896	83	-419	1399	-625	4,48
13.	-1979	3033	1858	612	-11	562	-533	1720	-731	5,48
14.	-2015	3026	1823	-83	1844	-202	-336	1301	-549	5,86
15.	-1556	2965	1811	496	-292	434	-534	1469	-761	4,83
16.	-1550	2970	1799	124	902	72	-400	1332	-628	4,34
18.	-1511	2976	1832	607	-9	554	-539	1650	-738	5,43





zim. MAO afīnā hromatogrāfija, izmantojot sorbentu S-1-3.