

1-(3-ИНДОЛИЛ)- β -КАРБОЛИНЫ – НОВАЯ ГРУППА ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

Кузнецова П.А.^{1,2}, Краснов К.А.¹, Краснова А.А.¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, тел.: +7 (812) 365-06-80, institute@toxicology.ru*

² *Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, г. Санкт-Петербург, пр. Московский, д. 26, тел.: +7 (812) 494-93-39, office@technolog.edu.ru*

РЕЗЮМЕ.

Получены новые фармакологически перспективные 1-индол-3-ил производные β -карболина. Согласно теоретическому прогнозу, сделанному помощью пакета программ PASS Online, полученные вещества являются активными антиоксидантами, что было подтверждено в экспериментах *in vitro*. Данные виртуального скрининга этих веществ также позволяют ожидать психотропной и противоопухолевой активности.

Ключевые слова: β -карболины, производные, реакция Пикте-Шпенглера, получение, антиоксиданты, PASS Online.

1-(3-INDOLYL)- β -CARBOLINES– THE NEW GROUP OF PERSPECTIVE ANTIOXIDANTS

Kuznetsova P.A.^{1,2}, Krasnov K.A.¹, Krasnova A.A.¹

¹ *Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency "192019, St. Petersburg, st. Bekhtereva, 1, tel.: +7 (812) 365-06-80, institute@toxicology.ru*

² *St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), 190013, St. Petersburg, Moskovsky Ave., 26, tel.: +7 (812) 494-93-39, office@technolog.edu.ru*

ABSTRACT.

New pharmacologically promising 1-indole-3-yl derivatives of β -carboline have been obtained. According to the theoretical prediction made using the PASS Online software, the obtained substances are active antioxidants, which was confirmed by *in vitro* experiments. The data of virtual screening of these substances also allow us to expect psychotropic and antitumor activity.

Key-words: β -carboline, Pictet-Spengler reaction, synthesis, antioxidants, PASS Online.

ВВЕДЕНИЕ.

Гетероциклическая система β -карболина является структурной основой множества природных веществ и синтетических фармацевтических препаратов. Производные β -карболина привлекают внимание широким спектром биологических свойств, наиболее важными из которых являются седативные, противосудорожные, противоопухолевые, противовирусные, противопаразитарные и противомикробные [1, 2].

Незамещенный β -карболин был впервые выделен из многолетнего травянистого растения *Peganum harmala* в 1841 году, различные части которого (включая семена, кору и корень) на протяжении многих веков применялись в народной медицине для лечения рака пищеварительного тракта, малярии, а также как abortивное средство [2, 3, 4, 5]. Многочисленные производные β -карболина были выделены из различных морских обитателей: беспозвоночных (*Aglaophenia*), оболочников (*Ritterella*, *Pseudodistoma*, *Eudistoma*), мягких кораллов (*Lignopsis*), некоторых видов морских губок [5]. Исследования показали, что для этих соединений характерны противоопухолевая, противовирусная и антибиотическая активности [6, 7]. Биологические свойства β -карболинов в значительной степени объясняются их способностью к интеркаляции ДНК, оказывающую влияние на ферментативную активность в процессе репарации ДНК или приводящую к изменению точности репликации [2].

Особый интерес вызывает действие β -карболинов на центральную нервную систему (далее ЦНС). Многие производные этого ряда проявляют противосудорожные, седативные, галлюциногенные или анксиолитические свойства, что обусловлено воздействием на серотонин-реактивные структуры ЦНС у млекопитающих [1].

Другим перспективным направлением является изучение противоопухолевой активности производных β -карболина. Ряд исследований показал значительную активность представителей данного класса соединений против нескольких линий опухолевых клеток человека (включая и лекарственно-устойчивые) [5]. Также можно отметить наличие противовирусных (против вируса герпеса, гриппа и полиовируса) и антибактериальных свойств [2, 8, 9] у некоторых метаболитов β -карболина [2, 8, 9].

О фармакологической перспективности производных данного класса свидетельствует наличие значительного числа лекарственных средств, применяемых в медицине, причем этот список продолжает пополняться. Например, растительный алкалоид гармалин (I) применяется в качестве стимулятора ЦНС и обратимого ингибитора МАО-А [10], при лечении различных химических зависимостей [11], а также как мощный ингибитор ацетилхолинэстеразы для улучшения когнитивных функций и лечения деменции [12]. Другой алкалоид – резерпин (II) широко применяется как

гипотензивное и нейролептическое средство, а иохимбин (**III**) - для лечения астении и половой слабости [13]. Потенциальным препаратом для лечения взрослых с метастатическим мелкоклеточным раком легкого является лурбинектин (**IV**). В настоящее время на стадии доклинических исследований находится новый синтетический противомалярийный препарат – ципаргамин (**V**) [14], а триптолин (**VI**) и пинолин (**VII**) изучаются в качестве перспективных антиоксидантов [15] (Рисунок 1).

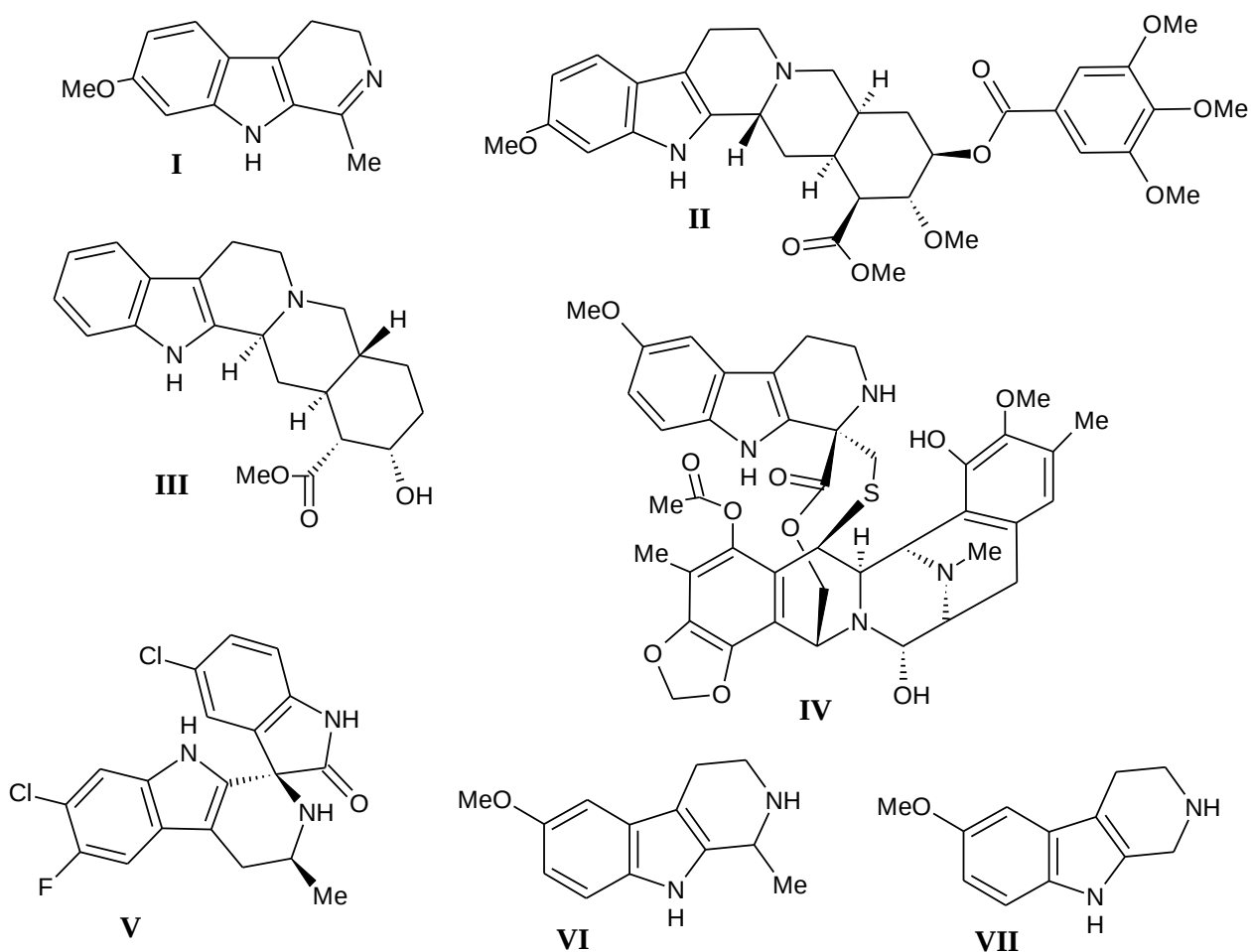


Рисунок 1. Структуры лекарственных препаратов в ряду производных β -карболина

Таким образом, с точки зрения фармацевтической химии, β -карболин является важным scaффолдом, на основе которого возможно конструирование новых химических соединений, перспективных для изучения в качестве потенциальных терапевтических агентов. При этом особенно приоритетна разработка методов получения новых, труднодоступных производных, отличающихся необычным характером заместителей и оригинальностью молекулярного дизайна. К таким веществам могут быть отнесены и полученные в настоящей работе производные β -карболина, содержащие индольные заместители в положении 1, подходы к синтезу которых не были ранее описаны.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ.

Получение и изучение новых 1-(3-индолил)замещенных производных β -карболина, перспективных для дальнейших биоскрининговых исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Целевые производные 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина получали из триптамина и соответствующего 1-алкилиндол-3-альдегида по методу Пикте-Шпенглера. В ходе работы использовали химически чистые реактивы и растворители.

Контроль чистоты полученных веществ и мониторинг протекания реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «TLC Silica gel 60 WF254s» производства Merk KgaA (Germany). В качестве элюентов были использованы: хлороформ (система А), этилацетат (система Б), 50% раствор уксусной кислоты в ацетоне (система В).

Структура и чистота целевых веществ была подтверждена на основе данных спектров ^1H ЯМР и элементного анализа. Спектры ^1H ЯМР снимались в растворе CDCl_3 или в DMSO-d_6 на спектрометре Bruker WM-400 (рабочая частота 400 МГц, программное обеспечение WIN-NMR Bruker-Franzen Analytik GmbH Version: 950 801.1).

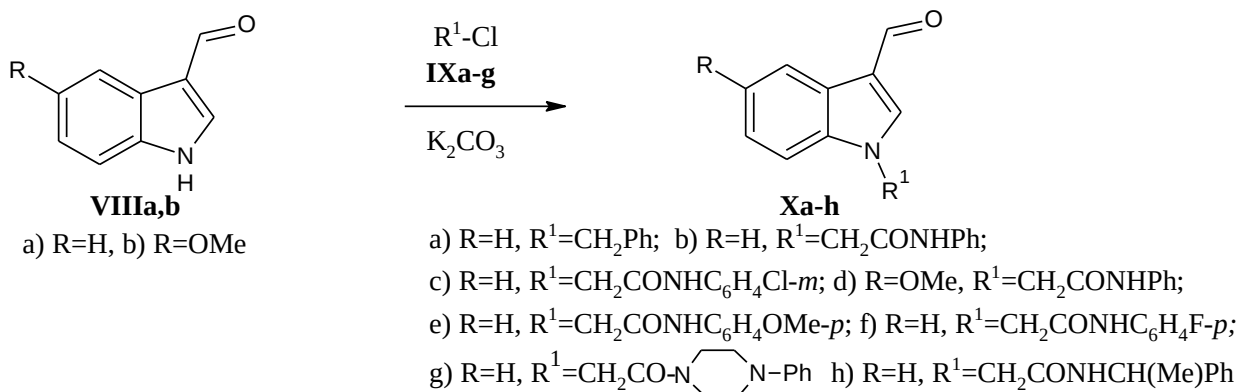
Алкилирующие агенты **IX** синтезировали из соответствующих аминов и хлорангирида хлоруксусной кислоты по стандартной методике.

Температуры плавления целевых веществ измеряли в запаянном капилляре на приборе для измерения температуры плавления ПТП, в условиях повышения температуры $1^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Прогнозирование биологической активности синтезированных соединений было осуществлено с помощью пакета программ PASS Online (<http://www.way2drug.com>).

Методика синтеза промежуточных производных индол-3-карбоксальдегидов (**Xa-h**) (схема 1).

Схема 1 – общая схема синтеза производных индол-3-карбоксальдегида (**Xa-h**)



1-Бензилиндол-3-карбоксальдегид (**Xa**). В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником, загружали 1,45 г (0,01 моль) индол-3-карбоксальдегида (**VIIIa**, R = H) и 1,38 г (0,01 моль) поташа, добавляли 1,26 г (0,01 моль) бензилхлорида (**IXa**, R¹ = CH₂Ph) и 7 мл диметилформаида. Смесь перемешивали при температуре 140 °C в течение 6 часов. Полноту протекания реакции оценивали с помощью метода тонкослойной хроматографии (в системе А). Смесь остужали до комнатной температуры и добавляли 15 г измельченного льда при перемешивании. Выделившееся кристаллическое вещество отфильтровывали, дважды промывали холодной водой. Для очистки осадок растворяли в 15 мл спирта, отфильтровывали, высаживали водой и сушили на воздухе. Получили 1,15 г целевого продукта (**Xa**) в виде светло-желтых кристаллов. По данной методике получали вещества **Xb-h**. Выход и T_{пл} приведены в табл. 1.

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболин (**XIIIi**). В стеклянной виае объемом 20 мл растворяли 0,29 г (0,002 моль) индол-3-карбоксальдегида (**VIIIa**, R = H) и 0,32 г триптамина (**XI**) в 4 мл ледяной уксусной кислоты и нагревали в течение 4 суток при 60 °C (время нагревания варьировали для разных веществ с целью оптимизации методики синтеза). Полноту протекания реакции оценивали с помощью метода тонкослойной хроматографии (в системах А и В). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 40 мл воды. Вязкую жидкость центрифугировали, осадок отбрасывали, а центрифугат фильтровали через угольный фильтр. Фильтрат подщелачивали водным аммиаком до pH 9. Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и обрабатывали 30 мл 5%-ного водного раствора уксусной кислоты. После выдерживания водно-уксуснокислый раствор фильтровали от нерастворившегося осадка и подщелачивали фильтрат водным аммиаком до pH 9. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Получили 0,135 г целевого продукта (**XIIIi**) в виде светло-желтых кристаллов. Выход и T_{пл} приведены в табл. 2. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2,53-2,71 (м+м, 1H+1H, CH₂(Ind)); 2,78-2,93 (м+м, 1H+1H, NHCH₂); 5,29 (с, 1H, NHCH₂); 6,96-7,24 (м, 9H); 9,17 (с, 1H, NH); 10,05 (с, 1H, NH). Элементный анализ C₁₉H₁₇N₃. Вычислено: C (79,41%); H (5,96%); N (14,62%). Найдено: C (79,47%); H (5,99%); N (14,48%).

По аналогичной методике получали целевые вещества **XII (a-f, h-i)**

1-(1-Бензил-1*H*-индол-3-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболин **XIIa** (из **Xa** и **XI**) Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2,86-2,94 (м+м, 1H+1H, CH₂(Ind)); 3,19-3,42 (м+м, 1H+1H, NHCH₂); 5,23 (с, 2H, NCH₂); 5,49 (с, 1H, NHCH₂); 7,03-7,56 (м, 14H); 7,72 (с, 1H, NH).

Элементный анализ $C_{26}H_{23}N_3$. Вычислено: С (82,73%), Н (6,14%), N (11,13%). Найдено: С (82,54%), Н (6,03%), N (11,00%).

N-Фенил(3-(2,3,4,9-тетрагидро-1-*H*- β -карболин-1-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетамид **XIIb** (из **Xb** и **XI**). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2,80-2,96 (м+м, 1H+1H, $CH_2(Ind)$); 3,10-3,30 (м+м, 1H+1H, $NHCH_2$); 5,00 (с, 2H, NCH_2); 5,23 (с, 1H, $NHCH$); 6,92-7,75 (м, 14H); 8,31 (с, 1H, NH); 9,37 (с, 1H, NH). Элементный анализ $C_{27}H_{24}N_4O$. Вычислено: С (77,12%), Н (5,75%), N (13,32%). Найдено: С (77,03%), Н (5,97%), N (13,11%).

N-(3-Хлорфенил)(3-(2,3,4,9-тетрагидро-1-*H*- β -карболин-1-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетамид **XIIc** (из **Xc** и **XI**). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2,40-2,68 (м+м, 1H+1H, $CH_2(Ind)$); 2,87-3,07 (м+м, 1H+1H, $NHCH_2$); 4,75 (с, 2H, NCH_2); 5,60 (с, 1H, $NHCH$); 6,73-7,65 (м, 13H); 9,30 (с, 1H, NH); 9,95 (с, 1H, NH). Элементный анализ $C_{27}H_{23}ClN_4O$. Вычислено: С (71,28%), Н (5,10%), N (12,31%). Найдено: С (71,17%), Н (5,17%), N (12,12%).

(5-Метокси-3-(2,3,4,9-тетрагидро-1-*H*- β -карболин-1-ил)-1*H*-индол-1-ил)-*N*-фенилацетамид **XIId** (из **Xd** и **XI**). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$ + DMSO), δ , м.д.: 2,80-2,93 (м+м, 1H+1H, $CH_2(Ind)$); 3,05-3,17 (м+м, 1H+1H, $NHCH_2$); 3,49 (с, 3H, CH_3); 4,65 (с, 1H, NH); 4,71 (с, 2H, CH_2); 5,47 (с, 1H, $NHCH$); 6,76-7,54 (м, 13H); 9,04 (с, 1H, NH); 9,38 (с, 1H, NH). Элементный анализ $C_{28}H_{26}N_4O_2$. Вычислено: С (74,65%), Н (5,82%), N (12,44%). Найдено: С (74,72%), Н (5,79%), N (12,22%).

N-(4-метоксифенил)3-(2,3,4,9-тетрагидро-1-*H*- β -карболин-1-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетамид **XIIe** (из **Xe** и **XI**). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$ + DMSO), δ , м.д.: 2,76-2,90 (м+м, 1H+1H, $CH_2(Ind)$); 3,11-3,39 (м+м, 1H+1H, $NHCH_2$); 3,70 (с, 3H, CH_3); 4,75 (с, 2H, CH_2); 5,50 (с, 1H, $NHCH$); 6,92-7,47 (м, 13H); 9,00 (с, 1H, NH); 9,42 (с, 1H, NH). Элементный анализ $C_{28}H_{26}N_4O_2$. Вычислено: С (74,65%), Н (5,82%), N (12,44 %). Найдено: С (74,54%), Н (5,65%), N (12,20%).

N-(4-Фторфенил)3-(2,3,4,9-тетрагидро-1-*H*- β -карболин-1-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетамид **XIIIf** (из **Xf** и **XI**). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$ + DMSO), δ , м.д.: 2,66-2,85 (м+м, 1H+1H, $CH_2(Ind)$); 2,98-3,20 (м+м, 1H+1H, $NHCH_2$); 5,00 (с, 2H, CH_2); 5,45 (с, 1H, $NHCH$); 6,91-7,68 (м, 13H); 10,41 (с, 1H, NH); 10,47 (с, 1H, NH). Элементный анализ $C_{27}H_{23}FN_4O$. Вычислено: С (73,95%), Н (5,29%), N (12,78 %). Найдено: С (73,97%), Н (5,18%), N (12,73%).

N-(1-фенилэтил)3-(2,3,4,9-тетрагидро-1-*H*- β -карболин-1-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетамид **XIIIf** (из **Xh** и **XI**). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1, 31 (т, J = 7,3 Гц, CH_3); 2,73-2,91 (м+м, 1H+1H, $CH_2(Ind)$); 3,07-3,27 (м+м, 1H+1H, $NHCH_2$); 3,50-3,60 (м, 1H, NH); 4,58 (т, J = 2,8 Гц, CH_2); 5,01 (с, 1H, CH); 5,47 (с, 1H, $NHCH$); 6,86-7,44 (м, 14H); 9,11 (д, J = 7,7 Гц,

1H, NH). Элементный анализ C₂₉H₂₈N₄O. Вычислено: C (77,65%), H (6,29%), N (12,49%). Найдено: C (77,51%), H (6,17%), N (12,03%).

1-(4-Фенилпиперазин-1-ил)-2-(3-(2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил)-1H-индол-1-ил)этанон **XIIg**. В стеклянной виае объемом 20 мл растворяли 0,5 г (0,0015 моль) 1-[2-оксо-2-(4-фенилпиперазин-4-ил)этил]-1H-индол-3-карбоксальдегида (**Xg**) и 0,23 г триптамина (**XI**) в 4,5 мл муравьиной кислоты и нагревали в течение 4 суток при 60 °С. Полноту протекания реакции оценивали с помощью метода тонкослойной хроматографии (в системах А и Б). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 40 мл воды. Вязкую жидкость центрифугировали, осадок отбрасывали, а центрифугат фильтровали через угольный фильтр. Фильтрат подщелачивали водным аммиаком до pH 9. Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и обрабатывали 30 мл 5%-ного водного раствора уксусной кислоты. После выдерживания водно-уксуснокислый раствор фильтровали от нерастворившегося осадка и подщелачивали фильтрат водным аммиаком до pH 9. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Получили 0,195 г целевого продукта (**XIIg**) в виде светло-коричневых кристаллов. Выход и T_{пл} приведены в табл. 2. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ + DMSO), δ, м.д.: 2,51-2,63 (м+м, 1H+1H, CH₂(Ind)); 3,10-3,29 (м+м, 1H+1H, NHCH₂); 3,53-3,75 (м, 4H, 2CH₂); 3,67-3,83 (м, 4H, 2CH₂); 4,90 (с, 2H, CH₂); 5,26-5,38 (м, 1H, NHCH); 6,86-7,44 (м, 14H); 7,60 (д, J = 1,8 Гц, 1H, NH). Элементный анализ C₃₁H₃₁N₅O. Вычислено: C (76,05%), H (6,38%), N (14,30%). Найдено: C (75,84%), H (6,21%), N (14,11%).

ОБСУЖДЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ.

Одним из наиболее распространенных подходов к синтезу производных β-карболина является реакция Пикте-Шпенглера, которая основана на циклоконденсации производных триптамина с альдегидами [1]. Этот метод позволяет получать самые разнообразные 1-алкил- и 1-арилпроизводные β-карболина, однако для синтеза β-карболинов с гетароароматическими заместителями в положении 1 реакция Пикте-Шпенглера не столь эффективна. Для синтеза 1-(3-индолил)замещенных производных β-карболина эта реакция ранее не использовалась, и вероятно поэтому данная группа соединений осталась не рассмотренной. По доступным информационным источникам, все полученные в настоящей работе 1-(3-индолил) производные β-карболина не были ранее описаны, за исключением простейшего члена ряда – соединения **XIIi** [16]. Однако, методика, разработанная нами для синтеза целевых соединений, отлична от способа получения **XIIi**, описанного в литературе [16].

Алкилированием индол-3-альдегида (**VIII**) мы синтезировали серию 1-замещенных производных индол-3-карбоксальдегида (**X**) (Схема 1).

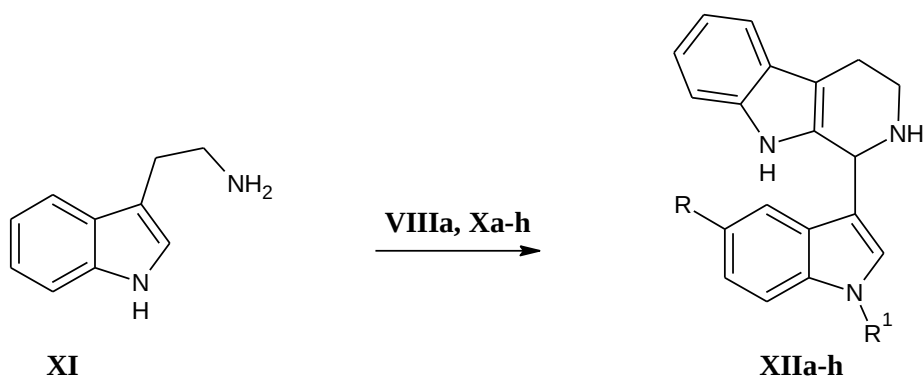
№ соединения	Выход, %	T _{пл} , °C
X a	81,3	121
X b	53,7	233
X c	54,9	232
X d	57,1	190
X e	50,5	205
X f	53,3	269
X g	52,7	167
X h	58,4	176

Таблица 1. Производные индол-3-карбоксальдегида, синтезированные по схеме 1

Полученные 1-замещенные производные индол-3-карбоксальдегида **X** были далее использованы как субстраты в реакции Пикте-Шпенглера. В ходе работы были испробованы стандартные методы проведения реакции Пикте-Шпенглера: кипячение в протонных или апротонных растворителях (спирт, хлороформ, дихлорметан), в том числе в присутствии кислотных катализаторов (соляная, серная, уксусная, трифторуксусная или муравьиная кислоты) [16, 17]. При этом было установлено, что взаимодействие триптамина с индол-3-альдегидом или его производными в стандартных условиях либо не протекает совсем, либо приводит к образованию полимеров неустойчивого строения.

Целевые вещества удалось получить путем проведения реакции Пикте-Шпенглера в уксусной кислоте (для **XIIa-f, h-i**) или в муравьиной (для **XIIg**) кислоте при нагревании в течение нескольких дней. Попытки ускорить реакцию путем повышения температуры не только не приводили к желаемому результату, но и вызвали оседание реакционной смеси.

Схема 2 – общая схема синтеза 1-(3-индолил) производных β -карболина



- a) R=H, R¹=CH₂Ph; b) R=H, R¹=CH₂CONHPh; c) R=H, R¹=CH₂CONHC₆H₄Cl-*m*;
d) R=OMe, R¹=CH₂CONHPh; e) R=H, R¹=CH₂CONHC₆H₄OMe-*p*;
f) R=H, R¹=CH₂CONHC₆H₄F-*p*; g) R=H, R¹=CH₂CO-N $\begin{smallmatrix} \diagup & \diagdown \\ \text{---} & \text{---} \end{smallmatrix}$ -N-Ph
h) R=H, R¹=CH₂CONHCH(Me)Ph; i) R=R¹=H

№ соединения	Время проведения реакции, сут	Растворитель	Выход, %	T _{пл} , °C
XIIa	9	AcOH	49,0	156
XIIb	4	AcOH	26,8	173
XIIc	9	AcOH	29,4	182
XIId	9	AcOH	27,8	186
XIIe	14	AcOH	40,0	145
XIIIf	14	AcOH	29,4	182
XIIg	9	AcOH	29,8	205
XIIh	4	HCOOH	21,2	130
XIIi	4	AcOH	23,5	170

Таблица 2. 1-(3-Индолил) производные β-карболина, синтезированные по схеме 2

Синтезированные соединения интересны для дальнейшего изучения их биологической активности, так как, в соответствии с данными пакета программ PASS Online, они обладают высокой вероятностью «быть активными» в качестве противоопухолевых, ноотропных препаратов и антиоксидантов. Согласно теоретической оценке, все полученные соединения могут рассматриваться, как потенциальные антиоксиданты. Это подтверждалось в экспериментах *in vitro*: целевые соединения быстро реагировали с молекулярным кислородом, что является характерным признаком антиоксидантов.

Наибольшая противоопухолевая активность была предсказана для соединений **XIIa** и **XIIi**. Высокую вероятность наличия ноотропной активности, по теоретической оценке, следовало ожидать у соединений **XIIi**, **XIIh** и **XIIg**.

№ соединения	Биологическая активность					
	Антиоксидантная		Противоопухолевая		Ноотропная	
	P _a	P _i	P _a	P _i	P _a	P _i
XIIa	0,839	0,010	0,532	0,005	0,552	0,100
XIIb	0,803	0,004	0,487	0,007	0,478	0,148
XIIc	0,750	0,005	0,473	0,025	0,378	0,064
XIId	0,697	0,008	0,487	0,022	0,440	0,180
IIIf	0,719	0,006	0,487	0,022	0,448	0,174
XIIg	0,694	0,008	0,459	0,009	0,534	0,110
XIIh	0,789	0,013	0,465	0,009	0,534	0,110
XIIi	0,588	0,020	0,451	0,010	0,617	0,004
XIIj	0,849	0,003	0,623	0,003	0,946	0,003

Таблица 3. Теоретическая оценка биологической активности синтезированных соединений по данным пакета программ PASS Online

P_a – вероятность «быть активным» (оценивает вероятность того, что соединение относится к подклассу активных веществ);

P_i – вероятность «быть неактивным» (оценивает вероятность того, что соединение относится к подклассу неактивных веществ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящей работе впервые получен и охарактеризован ряд труднодоступных 1-(3-индолил)производных β -карболина. Проведенная теоретическая оценка биологических свойств этих веществ указывает на перспективность их дальнейшего изучения на предмет антиоксидантной, противоопухолевой, ноотропной и других видов фармакологической активности.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дуленко, В.И. и др., β -карболины. Химия и нейробиология / В.И. Дуленко и др. – Киев : Наук. Думка, 1992. – 216 с.
- [2] Cao R. et al. β -Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions //Current medicinal chemistry. – 2007. – Т. 14. – №. 4. – С. 479-500.
- [3] Moloudizargari M. et al. Pharmacological and therapeutic effects of Peganum harmala and its main alkaloids //Pharmacognosy reviews. – 2013. – Т. 7. – №. 14. – С. 199.
- [4] Ang K. K. H. et al. In vivo antimalarial activity of the beta-carboline alkaloid manzamine A //Antimicrobial agents and Chemotherapy. – 2000. – Т. 44. – №. 6. – С. 1645-1649.
- [5] Aaghaz S. et al. β -Carbolines as potential anticancer agents //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2021. – С. 113321.
- [6] Lake R. J., Blunt J. W., Munro M. H. G. Eudistomins from the New Zealand ascidian *Ritterella sigillinoides* //Australian Journal of Chemistry. – 1989. – Т. 42. – №. 7. – С. 1201-1206.
- [7] Schupp P. et al. Eudistomins W and X, two new β -carbolines from the micronesian tunicate *Eudistoma* sp //Journal of natural products. – 2003. – Т. 66. – №. 2. – С. 272-275.
- [8] Meruva S. B. et al. An oxidative amidation and heterocyclization approach for the synthesis of β -carbolines and dihydroeudistomin Y //Beilstein journal of organic chemistry. – 2014. – Т. 10. – №. 1. – С. 471-480.
- [9] Badre A. et al. Eudistomin U and Isoeudistomin U, New Alkaloids from the Caribbean Ascidian *Lissoclinum fragile* //Journal of natural products. – 1994. – Т. 57. – №. 4. – С. 528-533.
- [10] Massaro E. J. (ed.). Handbook of Neurotoxicology: Volume II. – Springer Science & Business Media, 2002. – Т. 2.
- [11] Lotsof H. S. Method of treating chemical dependency using β -carboline alkaloids, derivatives and salts thereof: пат. 5591738 США. – 1997.
- [12] Zheng X. et al. Acetylcholinesterase inhibitive activity-guided isolation of two new alkaloids from seeds of *Peganum nigellastrum* Bunge by an in vitro TLC-bioautographic assay //Archives of pharmacal research. – 2009. – Т. 32. – №. 9. – С. 1245-1251.
- [13] Машковский М. Д. Лекарства XX века //М.: Новая волна. – 1998. – Т. 239.
- [14] Szabó T., Volk B., Milen M. Recent Advances in the Synthesis of β -Carboline Alkaloids //Molecules. – 2021. – Т. 26. – №. 3. – С. 663.

[15] Millán-Plano S. et al. Melatonin and structurally-related compounds protect synaptosomal membranes from free radical damage //International journal of molecular sciences. – 2010. – Т. 11. – №. 1. – С. 312-328.

[16] Santhanam S. et al. Application of metal free aromatization to total synthesis of perlolyrin, flazin, eudistomin U and harmane //Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – Т. 57. – №. 5. – С. 2121-2127.

[17] Lin N. et al. Synthesis and antithrombotic activity of carbolinecarboxyl RGD sequence //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2002. – Т. 12. – №. 4. – С. 585-587.