

УДК 547.789.1

ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 6-(1,3-ДИОКСО-2,3-ДИГІДРО-1H-БЕНЗО[de]ІЗОХІНОЛІН-2-ІЛ)ГЕКСАНОВОЇ КИСЛОТИ

Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Лендел В.Г.

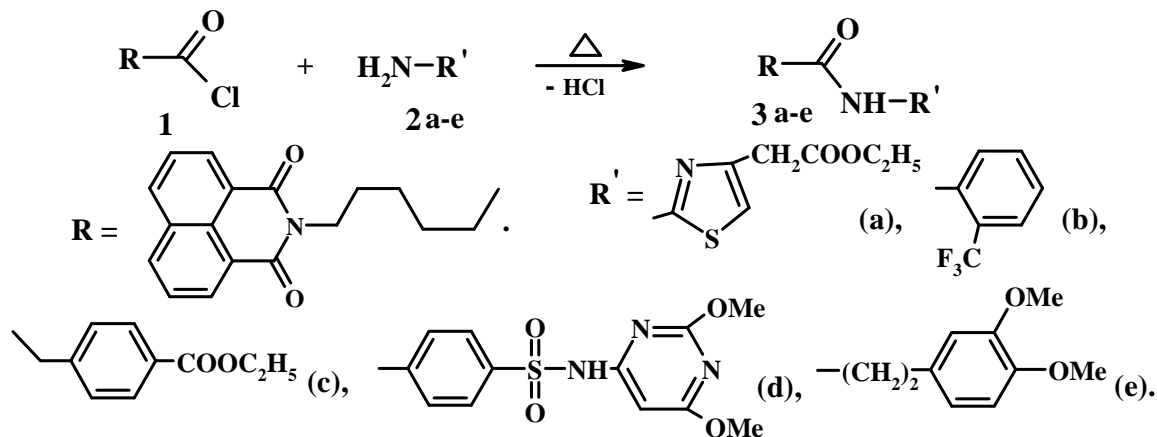
Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,
88000, м. Ужгород, вул. О. Фединця 53/1, 1977andr13@mail.ru

Відомо, що органічні сполуки з амідними фрагментами проявляють активність до ряду мікроорганізмів [1-4]. Так, в попередньому дослідженні, де в якості базової структури була використана система 4-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)масляна кислота більш відома як лікарський засіб «Ізодибут» – препарат для профілактики ускладнень діабету, нами було синтезовано ряд її ацетамідних похідних [5]. Проведене біологічне дослідження показало, що такі сполуки проявляють високу антимікробну активність до ряду грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів (акт експертизи кафедри мікробіології, вірусології

та імунології з курсом інфекційних хвороб медичного університету ДВНЗ «УжНУ» від 20.09.11р.)

Для розширення комбінаторної бази сполук для біологічного скринінгу нами проведено ціленаправлений синтез 6-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)гексанової кислоти. З неї було одержано хлорангідрид **1**, який використаний в реакціях з ароматичними та гетероциклічними амінами **2a-e**. Препаративні виходи та висока чистота ацетамідних похідних **3a-e** робить наведену методику синтезу перспективною (схема 1).

Схема 1



На даний момент відомо, що для деяких амідних похідних нашої базової структури вже проведено біологічне дослідження, де встановлено високу антимікробну активність синтезованих сполук [6, 7].

Продовженням наших досліджень було проведення подальшої функціоналізації

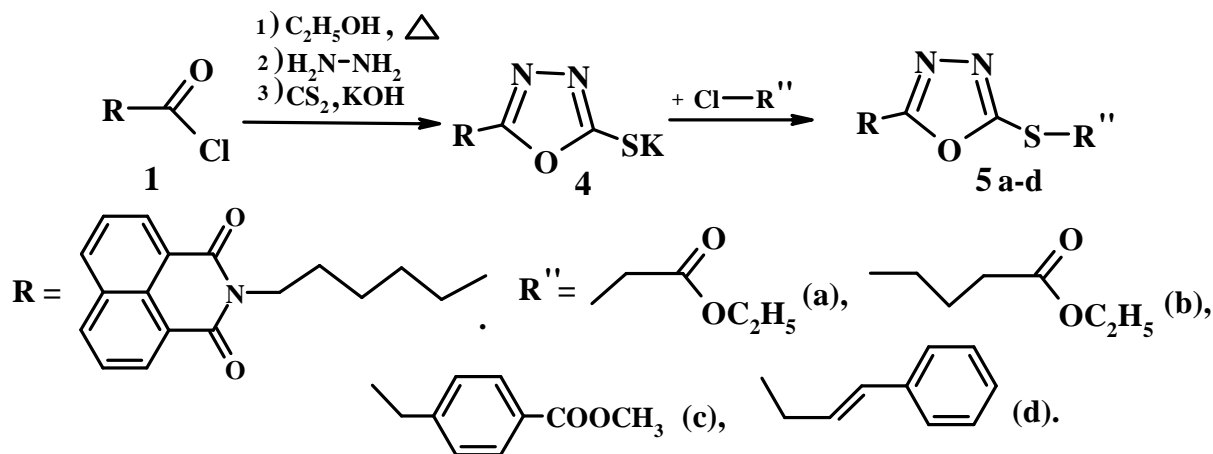
хлорангідриду **1** з метою отримання гетероциклічної системи 1,3,4-оксадіазолу. Для цього хлорангідрид 6-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)гексанової кислоти **1** був переведений в естер 2-х годинним нагріванням з надлишком етанолу. Утворений естер відфільтрували і обробили

гідразин-гідратом з метою отримання гідразиду.

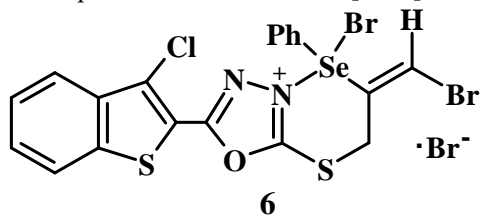
Використавши відому методику синтезу 1,3,4-оксадіазольної системи із гідразиду, сірковуглецю та калій гідроксиду,

нами був одержаний цей гетероцикл у вигляді калієвої солі **4**. Проведено алкілування сполуки **4** в спиртовому середовищі і виділено цільові продукти **5a-d** (схема 2).

Схема 2



Синтезовані продукти **3a-e** та **5a-d** є повністю стійкими на повітрі тривалий час і без додаткової очистки можуть бути використані в подальших перетвореннях. Їх структуру було встановлено ЯМР¹H спектрами, а склад – елементним аналізом. Сполука **5d** представляє значний інтерес для вивчення реакцій електрофільного приєднання до кратних зв'язків, тому що раніше нами було встановлено, що 2-алілтіо-5-(3-хлорбензо[*b*]тіофен-2-іл)-1,3,4-оксадіазол з фенілселенійтрибромідом утворює продукт **6**, що володіє високою антибактеріальною активністю [8-10].



Для сполуки **6** проведено клінічні випробування на можливість використання її в якості дезинфіканта в трьох лікувальних закладах м.Ужгорода. Встановлено високу ефективність робочого розчину (до 97,9-98%) сполуки **6** до грамнегативних ентеробактерій, грампозитивних коків, включаючи збудників шигельозу, сальмонельозу, стафілококових інфекцій (видані відповідні акти впровадження).

В результаті проведеної роботи одержано нові ацетамідні похідні 6-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо[*de*]ізохінолін-2-іл)гексано вої кислоти **3a-e** та похідні 1,3,4-оксадіазолу **5a-d**, встановлено будову за допомогою ЯМР¹H спектрів та елементного аналізу. Розроблено оптимальні умови препаративного одержання таких сполук та створено комбінаторну бібліотеку на їх основі. Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності програмою **PASS** одержаних сполук.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР¹H отримані на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО-*d*₆ з внутрішнім стандартом ТМС.

Загальна методика одержання продуктів 3a-e. Нагрівають (0,50 моль) хлорангідриду **2** з 25 мл етанолу, і до утвореного розчину прибавляють (0,50 моль) аміну ароматичної або гетероциклічної природи. Реакційну суміш нагрівають (+60...+80°C) протягом 1 год. Після охолодження, випавші кристали продукту **3a-e** відфільтровують, промивають водою, етанолом і сушать на повітрі. Утворені кінцеві продукти можуть бути використані в подальших перетвореннях без додаткової очистки.

2-Етил-2-[5-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо[*de*]ізохінолін-2-

іл)пентилкарбоксамі до]-1,3-тіазол-4-ілацетат (3a).

Вихід 83 %. $T_{\text{топл.}} = 186-187^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.):

1.18 т (3H, CH_3); 1.35 м (2H, CH_2); 1.65 м (4H, 2CH_2); 2.42 т (2H, CH_2); 3.67 с (2H, CH_2); 4.07 м (4H, 2CH_2); 6.93 с (1H, CH); 7.87 т (2H, 2CH); 8.47 м (4H, 4CH); 12.08 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 8.76. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$.

Знайдено, % N 8.71.

Н1-(2-Трифлуорометилфеніл)-6-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)гек санамід (3b).

Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}} = 154-155^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.):

1.40 м (2H, CH_2); 1.66 м (4H, 2CH_2); 2.35 т (2H, CH_2); 4.07 т (2H, CH_2); 7.45 д (2H, CH_2); 7.65 м (2H, 2CH); 7.87 т (2H, 2CH); 8.47 м (4H, 4CH); 9.49 м (1H, NH). Розраховано, %:N 6.16. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Знайдено, % N 5.98.

Етил 4-[5-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)пентилкарбоксамі до метил]бензоат (3c).

Вихід 91 %. $T_{\text{топл.}} = 173-174^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.):

1.31 м (3H, OC_2H_5); 1.34 м (2H, CH_2); 1.63 м (4H, 2CH_2); 2.18 т (2H, CH_2); 4.05 т (2H, CH_2); 4.32 м (4H, 2CH_2); 7.37 д (2H, 2CH); 7.87 м (4H, 4CH); 7.87 м (2H, 2CH); 8.37 м (1H, NH); 8.47 м (4H, 4CH). Розраховано, %:N 5.93. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$. Знайдено, % N 5.86

Н1-[4-(2,6-Диметокси-4-піримідин ілсульфамідо)феніл]-6-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)гексан амід (3d).

Вихід 838%. $T_{\text{топл.}} = 166-168^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.):

1.41 м (2H, CH_2); 1.67 м (4H, 2CH_2); 2.36 т (2H, CH_2); 3.77 д (6H, 2OCH_3); 4.05 т (2H, CH_2); 5.95 с (1H, CH); 7.75 д (2H, 2CH); 7.85 м (4H, 4CH); 8.46 м (4H, 4CH); 10.30 с (1H, NH); 11.50 с (1H, NH). Розраховано, %:N 11.60. $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$. Знайдено, % N 11.55.

Н1-(3,4-диметоксифенетил)-6-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)гексан амід (3e).

Вихід 78 %. $T_{\text{топл.}} = 155-158^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.):

1.30 м (2H, CH_2); 1.54 м (4H, 2CH_2); 2.06 т (2H, CH_2); 2.51 т (2H, CH_2); 2.59 м (2H, CH_2); 3.23 м (2H, CH_2); 3.72 д (6H, 2OCH_3);

4.03 т (2H, CH_2); 6.82 д (2H, 2CH); 6.86 д (1H, CH); 7.86 м (2H, 2CH); 8.45 с (1H, NH); 8.50 м (4H, 4CH). Розраховано, %:N 5.90. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$. Знайдено, % N 5.82.

2-[5-(2-Тіоксо-2,3-дигідро-1,3,4-оксадіазол-5-іл)пентил]-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон 4.

Змішують 16,3 г. (0,05 моль) гідразиду та 12,0 г. (0,15 моль) сірковуглецю. До утвореної суміші приливають розчин 2,8 г. (0,05 моль) калій гідроксиду в 20 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівають, в витяжній шафі протягом 20 год. До охолодженого спиртового розчину приливають 30 мл 10% розчину оцтової кислоти. Утворений білий осад основи **4** відфільтровують, промивають етанолом та дистильованою водою. Продукт сушать на повітрі при 60°C .

Вихід – 93 %. $T_{\text{топл.}} = 198-199^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO - d_6): 1,42 м (2H, CH_2); 1,71 м (4H, 2CH_2); 2,74 т (2H, CH_2); 4,04 т (2H, CH_2); 7,85 т (2H, 2CH); 8,49 т (4H, 4CH); 14,27 с (1H, NH).

Розраховано, (%):N 11,2. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Знайдено, (%): N 10,8.

Загальна методика одержання продуктів 5a-d. Нагрівають (0,50 моль) основи **4** з (0,50 моль) калій гідроксидом у 25 мл етанолу, і до утвореного розчину додають (0,50 моль) відповідного хлористого алкілу. Реакційну суміш нагрівають ($+60\dots+80^{\circ}\text{C}$) протягом 2 год. Після охолодження, кристали продукту **5a-d** відфільтровують, промивають водою, етанолом і сушать на повітрі.

2-Етил-5-[5-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)пентил]-1,3,4-оксадіазол-2-ілсульфанилацетат (5a).

Вихід 89 %. $T_{\text{топл.}} = 179-181^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.): 1.18 т (3H, OC_2H_5); 1.41 м (2H, CH_2); 1.74 м (4H, 2CH_2); 2.85 т (2H, CH_2); 4.05 т (2H, CH_2); 4.14 м (4H, 2CH_2); 7.87 т (2H, 2CH); 8.44 м (4H, 4CH).

Розраховано, %:N 9.27. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Знайдено, % N 9.22.

4-Етил-5-[5-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл)пентил]-1,3,4-оксадіазол-2-ілсульфанилбутаноат (5b).

Вихід 94 %. $T_{\text{топл.}} = 187-189^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.):

1.17 т (3H, OC₂H₅); 1.41 м (2H, CH₂); 1.75 м (4H, 2CH₂); 1.96 м (2H, CH₂); 2.43 т (2H, CH₂); 2.85 т (2H, CH₂); 3.22 т (2H, CH₂); 4.06 м (4H, 2CH₂); 7.86 т (2H, 2CH); 8.47 м (4H, 4CH).

Розраховано, %:N 8.73. C₂₅H₂₇N₃O₅S.

Знайдено, % N 8.69.

4-Метил-5-[5-(1,3-диоксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо[de]ізохінолін-2-іл)пентил]-1,3,4-оксадіазол-2-ілсульфаніл метилбензоат (5c).

Вихід 78 %. T_{топл.} = 131-132 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.):

1.38 м (2H, CH₂); 1.68 м (4H, 2CH₂); 2.83 т (2H, CH₂); 3.82 с (3H, OCH₃); 4.03 т (2H, CH₂); 4.53 д (2H, CH₂); 7.57 д (2H, 2CH); 7.86 д (2H, 2CH); 7.89 м (2H, 2CH); 8.46 м (4H, 4CH).

Розраховано, %:N 8.15. C₂₈H₂₅N₃O₅S.

Знайдено, % N 8.09.

2-(5-5-[(E)-3-Феніл-2-пропенілсульфаніл]-1,3,4-оксадіазол-2-ілпентил)-2,3-дигідро-1*H*-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон (5d).

Вихід 78 %. T_{топл.} = 131-132 °C.

Спектр ЯМР ¹H в ДМСО-D₆ (δ, м.ч.):

1.41 м (2H, CH₂); 1.72 м (4H, 2CH₂); 2.84 т (2H, CH₂); 4.02 д (4H, 2CH₂); 6.40 м (1H, CH); 6.63 д (1H, CH); 7.30 т (2H, 2CH); 7.38 м (3H, 3CH); 7.86 т (2H, 2CH); 8.48 м (4H, 4CH).

Розраховано, %:N 8.69. C₂₈H₂₅N₃O₃S.

Знайдено, % N 8.61.

Література

1. El-Sherief H.A., Mahmoud A.M., Abdel-Rahman A.E. El-Naggar G.M. // J. Indian Chem. Soc. – Vol. LX. – 1983. – P. 58-60.

2. Mahmoud A.M., El-Ezbawy S.R., Abdel-Wahab A.A., El-Sherief H.A. // Acta Pharm. Jugosl. – Vol. 32. – 1982. – P. 45-51.

3. Crane Sheldon N., Black Cameron W., Palmer James T., Davis Dana E. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol.49. – № 3. – P. 1066-1079.

4. Chandra Trilok, Garg Neha, Lata Suman, Saxena K., Kumar Ashok // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45. – № 5. – P. 1772-1776

5. Кривовяз А.А., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтетические модификации препарата «ИЗОДИБУТ». VII Всероссийская интерактивная (с международным участием) конференция молодых ученых. – Саратов. – Июнь 2010 г. – С. 84-85.

6. Vaisburg A., Bernstein N., Frechette S. and other. (2-Amino-phenyl)-amides of ω-substituted alkanolic acids as new histone deacetylase inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2004. – Vol.14. – № 1. – P. 283-288.

7. Galust'yan G. G., Ziyaev A. A. Interaction of 5-Aryl-1,3,4-oxadiazoline-2(3*H*)-thiones with N-Substituted Chloroacetamides // Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States), – 2002. – Vol.38. – № 9. – P. 1104-1109.

8. Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Солі [1,3,4]оксадіазоло[2,3-*b*][1,4,3]тіаселеназин-4-ію і [1,3]тіазоло[2,3-*b*][1,4,3]оксадіазол-4-ію, що мають антимікробну активність // Патент № 61996 Україна. – № у 2011 00024. – заявл. 04.01.2011. – опубл. 10.08.2011. – Бюл.№ 15.

9. Slivka M.V., Kryvov'yaz A.A., Koval' G.M., Slivka Mar.V., Rusin I.F., Lendel V.G. Technology of the creation of Selenium-, Tellurium-containing heterocyclic bactericides // Scientific Conference. Biologically active substances: Fundamental and Applied Problems. – Novy Svet. – AR Crimea. – Ukraine. – May 23-28. – 2011. – P. 169-170.

10. Krivovyaz A., Koval G., Lendel V. Selenium-containing heterocycles on a 1,3,4-oxadiazole base // 2-nd International Conference on Organic Chemistry: «Advanced in Heterocyclic Chemistry». – September 25-27. Tbilisi. – Georgia. – 2011. – P. 138.

SYNTHESIS DERIVATIVES OF 6-(1,3-DIOXO-2,3-DIHYDRO-1*H*-BENZO[de]ISOQUINOLIN-2-YL)HEXANOIC ACIDE

Kryvovyaz A.A., Kryvovyaz A.A., Lendel V.G.

Its shown the possibility of formation new functional 6-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[de]isoquinolin-2-yl)hexanoic acide derivatives. The preparative procedures of synthesis of new functional derivatives on base of benzo[de]isoquinoline acetic acid had been evolved.

A computer prediction of biological activity PASS program from compounds and identified compounds Leaders. Synthesized compounds are perspective in a plan of biological evolution.