УДК 547.789.1

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ БЕНЗО[*de*]ІЗОХІНОЛІНОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

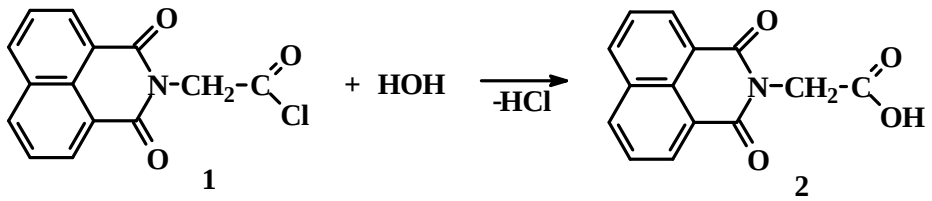
Кривов'яз А.О., Балог І.М., Лендєл В.Г.

Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул О. Фединця 53/1

Дане дослідження являється продовженням серії робіт присвячених синтезу нових гетероциклічних систем, що містять в своєму складі фрагменти відомих біологічно активних сполук. Раніше, нами було проведено дослідження по одержанню нових функціональних похідних 2-меркаптобензотіазолу [1]. Отримані сполуки можуть становити інтерес для поповнення бази відомих речовин для біологічних досліджень. Оскільки з літератури [2, 3] відомо, що якщо в органічній молекулі є амідні та сульфамідні фрагменти, то дана сполука в більшій або в меншій степені проявляє біологічну активність до цілого ряду мікроорганізмів. Тому продовження цього напрямку дослідження нам видається актуальним. Крім того, в якості базової гетероциклічної системи ми вибрали похідне, що містить 1,3-діоксо-2,3-дигідробензо [*de*]ізохіноліновий фрагмент, який ідентичний відомому лікарському препарату при лікуванні цукрового діабету – ізодибуті. Крім того, є дані про те, що одержані похідні схожої структури є інгібіторами в біологічних процесах [4-9].

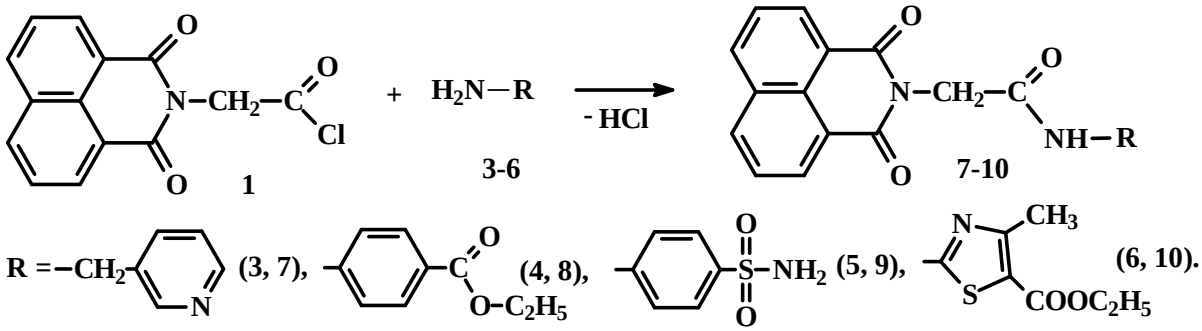
З цією метою, нами був одержаний хлорангідрид **1**. При його гідролізі синтезована кислота **2** (схема 1).

Схема 1



Взаємодією хлорангідриду **1** з амінами **3-6** в середовищі піридину з високими виходами виділено сполуки **7-10** (схема 2). Дана методика синтезу не є новою, проте в нашому випадку вона цікава тим, що дозволяє одержувати різноманітні органічні сполуки з однаковими амідними фрагментами, що і було продемонстровано в цій роботі.

Схема 2



Кінцеві продукти **2, 7-10** були нами індивідуально виділені, очищені та охарактеризовано даними елементного аналізу (на N) та ЯМР ^{1}Н спектрами.

У ЯМР ^{1}Н спектрі сполуки **2** спостерігається характерний розмитий сигнал (-ОН) групи при 13.08 м.ч. Для продуктів **7-10** у протонних спектрах наявні сигнали ароматичного кільця у вигляді двох мультиплетів в областях 7.36-8.52 м.ч. Сигнал амідного протону сполук **8,9** дає розщеплення в межах 8.78-12.98 м.ч. у вигляді чіткого синглету, а у сполуках **7, 10** цей сигнал має вигляд розмитого синглету в межах 8.78-12.98 м.ч. Таке зміщення в слабе поле амідного сигналу пояснюється існуючою взаємодією протону з найближчими оточуючими функціональни ми групами.

Таким чином, нами одержані нові амідні похідні 2-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо [*de*]ізохінолін-2-іл) оцтової кислоти, що містять у своєму складі лікарські субстанції (анестезин, стрептоцид). Чітко встановлена їх будову та запропоновано препаративні методики одержання таких сполук.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^{1}Н зняті на приладі “Varian VXR-300” (300 МГц) в ДМСО-d_6 (ТМС).

2-(1,3-Діоксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо [*de*]ізохінолін-2-іл) оцтова кислота (2). До (0.05 моль) хлорангідриду **1** додають 20 мл води. Отриману суспензію перемішуючи нагрівають на водяній бані 30 хвилин.

Після охолодження реакційної суміші, утворений хлопковидний білий осад відфільтровують, промивають двома порціями води по 10 мл і сушать на повітрі протягом 6 годин.

Вихід 76 %. $T_{топл}$. 172-175 $^\circ$C (етанол).

Спектр ЯМР ^{1}Н в ДМСО–D_6 (δ, м.ч.) 4.74 с (2Н, CH_2); 7.89 т (2Н, 2СН); 8.50 м (4Н, 4СН); 13.09 с (1Н, ОН).

Розраховано, %:N 5.49. $C_{14}H_9NO_4$

Знайдено, % N 5.41.

Загальна методика одержання продуктів (7-10).

Нагрівають (0.50 моль) аміну **3-6** з 5 мл піридину до повного розчинення, а потім вносять порціями (0.50 моль) сполуки **1**. Перемішуючи, нагрівання продовжують 30 хвилин, а потім приливають 30 мл води. Утворений білий осад відфільтровують, промивають водою та етиловим спиртом і сушать на повітрі. Продукт перекристалізовують з етанолу.

***N*1-(3-Піридилметил)-2-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо[*de*]ізохінолін-2-іл) ацетамід (7).** Вихід 88 %. $T_{топл}$. 186-189°C.

Спектр ЯМР ^{1}Н в ДМСО–D_6 (δ, м.ч.) 4.34 д (2Н, CH_2); 4.72 с (2Н, CH_2); 7.36 м (1Н, СН); 7.65 д (1Н, СН); 7.89 т (2Н, 2СН); 8.50 м (6Н, 6СН); 8.78 м (1Н, NH).

Розраховано, %:N 12.16. $C_{20}H_{15}N_3O_3$

Знайдено, % N 12.08.

4-Етил (1,3-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо [*de*]ізохінолін-2-ілметилкарбокс амідо) бензоат (8).

Вихід 61 %. $T_{топл}$. 164-166 $^\circ$C.

Спектр ЯМР ^{1}Н в ДМСО–D_6 (δ, м.ч.) 1.31 т (3Н, CH_3); 4.30 т (2Н, OCH_2); 4.94 с (2Н, CH_2); 7.72 д (2Н, 2СН); 7.92 м (4Н, 4СН); 8.52 м (4Н, 4СН); 10.73 с (1Н, NH).

Розраховано, %:N 6.96. $C_{23}H_{18}N_2O_5$

Знайдено, % N 6.73.

***N*1-(4-Сульфамідофеніл)-2-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-бензо[*de*]ізохінолін-2-іл)ацет амід (9).** Вихід 75 %. $T_{топл}$. 189-191 $^\circ$C.

Спектр ЯМР ^{1}Н в ДМСО–D_6 (δ, м.ч.) 4.93 с (2Н, CH_2); 7.28 с (2Н, NH_2); 7.76 м (4Н, 4СН); 7.91 т (2Н, 2СН); 8.52 т (4Н, 4СН); 10.72 с (1Н, NH).

Розраховано, %:N 10.26. $C_{20}H_{15}N_3O_5S$

Знайдено, % N 10.18.

2-Етил(1,3-діоко-2,3-дигідро-1*H*-бензо [*de*]ізохінолін-2-ілметилкарбоксамідо)-4-метил-1,3-тіазоло-5-карбоксилат (10).

Вихід 78 %. $T_{топл}$. 173-176 $^\circ$C.

Спектр ЯМР ^{1}Н в ДМСО–D_6 (δ, м.ч.) 1.25 т (3Н, CH_3); 4.21 м (2Н, CH_2); 5.01 с (2Н, CH_2); 7.92 т (2Н, 2СН); 8.51 м (4Н, 4СН); 12.98 с (1Н, NH).

Розраховано, %:N 9.92. $C_{21}H_{17}N_3O_5S$

Знайдено, % N 9.66.

Література

1. Кривов’яз А.О., Кривов’яз О.О., Фаринюк Ю.І., Лендєл В.Г. Реакції похідних 2-меркаптобензотіазолу // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. - В.19-20. - 2008.-С. 29-33.

2. El-Sherief H.A., Mahmoud A.M., Abdel-Rahman A.E. El-Naggar G.M. Synthesis of some new Benzoxazole, Benzthiazole and Benzimidazole Derivatives with Biological Activity // J. Indian Chem. Soc. – Vol. LX. – 1983. – P. 58-60.

3. Mahmoud A.M., El-Ezbawy S.R., Abdel-Wahab A.A., El-Sherief H.A. Synthesis of some new aryl- and aralkylmercapto-benzoxazoles, Benzimidazoles and –benzthiazoles of Biological interest // Acta Pharm. Jugosl. – Vol. 32. – 1982. – P. 45-51.

4. Luo Znegwei, Li Baohma, Fang Xiantao, Hu Kai, Wu Xiaojun, Fu Engin. Novel chiral solvating agents derived from natural amino acid: enantiodiscrimination for chiral alpha-arylalkylamines //Tetrahedron Lett. – Vol. 48. – 2007. – № 10. – P. 1753-1756.

5. Jursic Branko S., Patel Paresh K. Cyclodextrin assisted enantiomeric recognition of benzo[*de*]isoguinoline-1, 3-dione derived amino acids // Tetrahedron. – Vol. 61. – 2005. – № 4. – P. – 919-926.

6. Ikeda Hisafumi, Nakamura Yushin, Saito Isao. Synthesis and characterization of naphthalimide – containing peptide nucleic acid // Tetrahedron. – Vol. 43. – 2002. – № 32. – P. 5525-5528.

7. Smar Michael W., Ares Jeffrey J., Nakayama Toshihiro, Itabe Hiroyuki, Kador Peter F., Miller Duane D. Selective irreversible inhibitors of aldose reductase // J. Med. Chem. – Vol. 35. – 1992. – № 6. – S. 1117-1120.

8. Sarges Reinhard, Schnur Rodney C., Belletire John L., Petersson Michael J. Spiro Hidantion aldose reductase inhibitors // J. Med. Chem. – Vol. 31. – 1988. – № 1. – P. 230-243.

9. Ares J.J., Kador P.F., Miller D.D. Synthesis and biological evaluation of irreversible inhibitors of aldose reductase // J. Med. Chem. – Vol. 29. – 1986. – № 11. – P. 2384-2389.

SYNTHESIS DERIVATIVES OF BENZO[*de*]ISOQUINOLIN ACETIC ACID

Kryvovyaz A.A., Balog I.M., Lendel V.G.

Its shown the possibility of formation new functional benzo[*de*]isoquinoline derivatives. The preparative procedures of synthesis of new functional derivatives on base of benzo[*de*]isoquinoline acetic acid had been evoluted.