

УДК 547.333.4+ 547.754+547.722.3

DOI: 10.15372/ChUR2019119

Синтез и биологическое исследование хлоридов диалкил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония, их внутримолекулярная циклизация и рециклизация полученных продуктов

А. Р. ГЕВОРКЯН

Институт органической химии научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, Ереван (Армения)

Национальный политехнический университет Армении, Ереван (Армения)

E-mail: hasmikgevorgyan973@gmail.com

(Поступила 31.07.18; после доработки 04.03.19)

Аннотация

Синтезированы потенциально биоактивные хлориды диалкил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония. Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией этих солей и последующей внутримолекулярной рециклизацией циклических продуктов получены 4-диалкиламинометил-5-хлор-1,3-дигидронафто[1,2-с]фураны. На основании данных биологических исследований установлено, что хлорид диметил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония обладает антикоагуляционными и сильно выраженными антиоксидантными свойствами.

Ключевые слова: внутримолекулярная циклизация-дегидрохлорирование, хлориды диалкил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония, внутримолекулярная рециклизация, производные дигидронафто[1,2-с]фуранов, биологическая активность, антиоксидант, антикоагулянт

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в молекулярных механизмах патогенеза многих заболеваний ключевую роль играет дисбаланс в системе свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. В этой связи синтез новых соединений-антиоксидантов и изучение их антиокислительных свойств является актуальной задачей [1].

Среди солей, содержащих β,γ -непредельную группу наряду с различными ениновыми фрагментами, и производных солей изоиндолина, полученных на основе внутримолекулярной циклизации, катализируемой основанием, имеются представители с высокой фармакологической активностью. Рассматриваемые соединения обла-

дают такими важными фармакологическими свойствами, как гипо- и гипертензивная активность, анальгетическое действие ненаркотического характера, антикоагуляционное, антиоксидантное действие и др. Фармакологическая активность данных веществ защищена многочисленными авторскими свидетельствами СССР и двумя патентами Республики Армения [2–4].

Ранее было показано, что в результате взаимодействия водных растворов солей, содержащих β,γ -непредельные группы наряду с различными 3-арил-2,3-дихлораллильной или 2,3-дихлор-2,4-пентадиенильной группами, с водной щелочью в качестве конечных продуктов образуются производные 4-хлорбензо[*f*]изоиндоли-

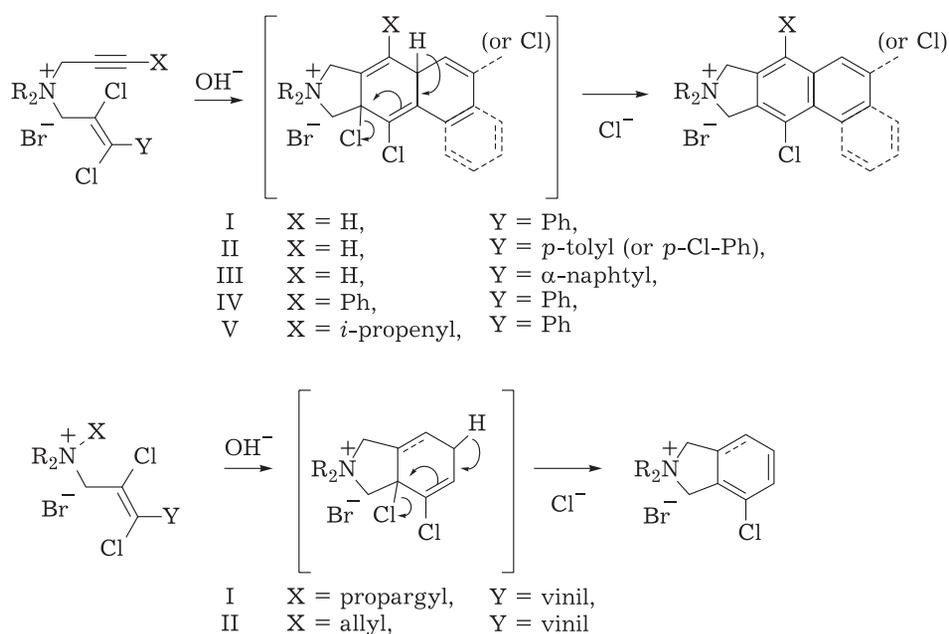


Схема 1.

ния, -изоиндолина и -дигидроизоиндолина соответственно с высокими выходами (схема 1) [5–9]. Последние могли бы образоваться по двум направлениям (А и Б). По направлению А исходная соль сначала циклизуется, затем происходит дегидрохлорирование промежуточного циклического продукта, а по направлению Б дегидрохлорирование предшествует циклизации. В работах [6, 7] авторами убедительно было установлено, что циклизация испытуемых солей предшествует дегидрохлорированию.

Цель настоящей работы – разработка методики синтеза новых биологически активных производных изоиндолина на основе расширения и развития области применения катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации солей аммония, содержащих 4-гидроксид-2-инильную группу наряду с различными ениновыми фрагментами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методики синтеза и характеристики исследуемых соединений

Исходные диметил-, диэтил(3-фенил-2,3-дихлораллил)амины получены по методике, описанной в [5].

Синтез исходных солей 1а, б (общая методика). Хлориды диметил- (**1а**), диэтил(4-гидроксид-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония (**1б**) с высокими выходами были получены алкилированием 31 ммоль соответствующего амина 4.86 г (46 ммоль) 4-гидрокси-1-хлор-бут-

2-ином [10] (молярное соотношение амин/алкилирующий агент = 1 : 1.5) в среде 6 мл ацетонитрила. Саморазогревание не наблюдалось. Реакционную смесь нагревали в течение 3–4 ч, затем под низким давлением досуха отгоняли растворитель. Остаток промывали абсолютным диэтиловым эфиром (3 × 30 мл), соли растворяли в абсолютном этаноле и осаждали с использованием абсолютного эфира выделяли соль **1а** в кристаллическом, а **1б** в медообразном виде.

Хлорид диметил(4-гидроксид-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония (1а). Выход 7.4 г (71 %), т. пл. 136–138 °С (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 710, 770 (монозамещенное бензольное кольцо), 1520, 1600, 3050 (ароматическое кольцо), 1670 (тетразамещенная двойная связь), 2225 (дизамещенная ацетиленовая связь), 3100–3350 (группа OH). Спектр ЯМР ^1H δ , м. д. (J , Гц): 3.47 (6H, с, CH_3); 4.21 (2H, дт, $J = 5.4, 2.0$, OCH_2); 4.91 (2H, т, $J = 2.0$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$); 4.94 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{CCl}=\text{CCl}$); 5.53 (1H, т, $J = 5.4$, OH); 7.40–7.48 (3H, м, C_6H_5), 7.58–7.62 (2H, м, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 48.8 (CH_2); 50.1 (2CH_3); 55.3 (CH_2); 65.1 (CH_2); 72.1 ($\equiv\text{C}$); 92.6 ($\equiv\text{C}$); 118.5 (C); 127.9 (2CH); 128.4 (2CH); 129.5 (CH); 135.6 (C); 139.4 (C). Найдено, %: C 54.04; H 5.29; Cl 31.55; N 4.33. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}$. Вычислено, %: C 53.83; H 5.42; Cl 31.78; N 4.19.

Хлорид диэтил(4-гидроксид-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония (1б). Выход 8.7 г (78 %). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 700, 760 (монозамещенное бензольное кольцо), 1560, 1600, 3050 (ароматическое кольцо), 1675 (тетразамещенная двойная связь), 2220 (дизамещенная ацетиленовая

вая связь), 3100–3340 (группа OH). Спектр ЯМР ^1H δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (6H, т, $J = 7.2$, CH_3); 3.68 (4H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 4.21 (2H, дт, $J = 4.8, 1.8$, OCH_2); 4.91 (2H, т, $J = 1.8$, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$); 4.94 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{CCl}=\text{CCl}$); 5.61 (1H, т, $J = 4.8$, OH); 7.41–7.48 (3H, м, C_6H_5), 7.58–7.62 (2H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 56.54; Н 6.22; Cl 29.02; N 3.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}$. Вычислено, %: С, 56.29; Н, 6.11; Cl, 29.32; N, 3.86.

Внутримолекулярная циклизация солей 1a, b и последующая внутримолекулярная рециклизация циклических продуктов (общая методика). К раствору 21 ммоль соли **1a, b** в 5.5 мл воды добавляли 10.5 мл раствора 3 М KOH (молярное соотношение соль/щелочь = 1 : 1.5). Температура реакционной смеси саморазогреванием поднималась от 25–28 до 43–45 °С. Реакционную смесь экстрагировали раствором эфир/гексан в объемном соотношении 1 : 1 (2 × 30 мл). В экстракте титрованием раствора 0.05 М H_2SO_4 обнаружено наличие амина (10–12 %). Экстракт подкисляли соляной кислотой до кислой реакции. Подщелачиванием солянокислого слоя и последующим экстрагированием смесью эфир/гексан в объемном соотношении 1 : 1 (2 × 30 мл) выделяли амины. Экстракт промывали водой, высушивали с помощью MgSO_4 . После отгонки растворителя выделяли амины рециклизации **3a, b**. Затем к реакционной смеси добавляли двукратное мольное количество KOH, смесь нагревали до 75–80 °С и выдерживали в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали раствором эфир/гексан в объемном соотношении 1 : 1 (2 × 30 мл). Обычной обработкой экстракта получали амины рециклизации **3a, b**. В обоих случаях из реакционной смеси выделяли смолообразное вещество черного цвета, которое не смогли идентифицировать.

4-Диметиламинометил-5-хлор-1,3-дигидронафто[1,2-с]фуран (3a). Выход 3.5 г (56 %), т. кип. 145–146 °С (1 мм рт. ст.), т. пл. пикрата 146 °С (абс. этанол), т. пл. хлоргидрата 208–210 °С (абс. этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 730, 770 (1,2-замещенное бензольное кольцо); 1040, 1080, (группа $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 1600, 3030, 3050 (ароматическое кольцо). Спектр ЯМР ^1H δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (6H, с, CH_3); 3.72 (2H, с, NCH_2); 5.27 (2H, т, $J = 3.0$, OCH_2); 5.38 (2H, т, $J = 3.0$, OCH_2); 7.53–7.62 (3H, м, Ph), 8.28–8.32 (1H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 44.8 (2C, CH_3); 58.5 (NCH_2); 72.2 (OCH_2); 73.7 (OCH_2); 123.7 (CH); 125.1 (CH); 126.1 (CH); 126.3 (CH); 126.9 (CH); 128.8 (CH); 129.8; 133.4; 136.1, 137.2 (Ph). Найдено, %: С 68.49; Н 6.23; Cl 13.77; N 5.19. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 68.83; Н 6.12; Cl 13.57; N 5.35.

4-Диэтиламинометил-5-хлор-1,3-дигидронафто[1,2-с]фуран (3b). Выход 3.4 г (76 %), т. пл. 55–57 °С, т. пл. пикрата 175–177 °С (абс.

этанол), т. пл. хлоргидрата 155–157 °С (абс. этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 740, 770 (1,2-замещенное бензольное кольцо); 1040, 1080, (группа $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 1600, 3010, 3050 (ароматическое кольцо). Спектр ЯМР ^1H δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (6H, т, $J = 7.2$, CH_3); 2.52 (4H, к, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 3.88 (2H, с, NCH_2); 5.29 (2H, т, $J = 3.0$, OCH_2); 5.37 (2H, т, $J = 3.0$, OCH_2); 7.50–7.62 (3H, м, Ph), 8.23–8.32 (1H, м, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 11.2 (2C, CH_3); 46.0 (2C, NCH_2); 53.0 (NCH_2); 72.0 (OCH_2); 73.9 (OCH_2); 123.7 (CH); 124.9 (CH); 126.1 (CH); 126.2 (CH); 126.8 (CH); 129.5 (CH); 129.6; 129.7; 133.4; 137.1 (Ph). Спектр ЯМР ^1H хлоргидрата **3b**, δ , м. д. (J , Гц): 1.45 (6H, т, $J = 6.7$, CH_3); 3.15–3.32 (4H, м, NCH_2CH_3); 4.51 (2H, д, $J = 5.6$, NCH_2); 5.47 (2H, уш. с., OCH_2); 5.68 (2H, уш. с., OCH_2); 7.62–7.75 (3H, м, Ph), 8.31–8.38 (1H, м, Ph), 11.59 (1H, уш.с., NH_4^+). Найдено, %: С 67.36; Н 6.85; Cl 12.43; N 5.09. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 70.46; Н 6.96; Cl 12.23; N 4.83.

Физико-химические методы исследования

ИК-спектры солей **1a, b** (пленки из хлороформа) и аминов **3a, b** (тонкий слой) зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury-300 VX (300.077 и 75.463 МГц соответственно) в $\text{DMCO}-d_6$ - CCl_4 . Химические сдвиги приведены относительно сигнала ТМС как внутреннего стандарта.

Элементный анализ проведен с помощью компактного элементного анализатора Vario MICRO cube.

Температуры плавления солей определены с использованием прибора фирмы VEB Wägetechnik Rapido Radebeul Betriebes VEB Kombinat NAGEMA DDR.

Анализ крови проведен с помощью гемокоагулятора Stago Start-4 (Франция).

Методика биологических исследований

Опыты проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г, содержащихся на обычном пищевом рационе. Подопытным животным вводился раствор 0.6 мг соли **1a** в 1 мл воды, а контрольным животным – 1 мл воды. Животные обезглавливались под легким эфирным наркозом, изолированную печень промывали физраствором, очищали от кровеносных сосудов и гомогенизировали в *tris*-HCl буфере (pH 7.4). Уровень липидных пероксидов определяли в неферментативной системе перекисления по выходу конечного продукта – малонового диальдегида (МДА), образующего с тибарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена, интенсивность окра-

ски которого регистрировали спектрофотометрически (при длине волны $\lambda = 535$ нм) и соответствовала количеству образовавшегося пероксида.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований изучено поведение хлоридов диметил- (**1a**), диэтил(4-гидросибут-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония (**1b**) по отношению к водной щелочи.

Из структуры испытуемых солей видно, что теоретически имеются несколько возможных направлений для химических превращений этих соединений в водно-щелочной среде (схема 2). На основании результатов ранее проведенных исследований в этой области [5–9] предположено, что циклизация солей **1a, b** также предшествует дегидрохлорированию, приводя к формированию потенциально биоактивных хлоридов 2,2-диметил- (**2a**) и 2,2-диэтил-4-гидросиметил-9-хлорбензо[*f*]изоиндолиния (**2b**).

В условиях водно-щелочного расщепления соли **2a, b**, аналогично галогенидам 4-гидроксиметилизоиндолиния и их конденсированным производным [11], также могут подвергаться внутримолекулярной рециклизации с образованием 4-диметил- (**3a**) и 4-диэтиламинотетил-5-хлор-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуранов (**3b**).

При взаимодействии солей **1a, b** с раствором 3М КОН в молярном соотношении соль/щелочь = 1 : 1.5 температура реакционной смеси с умеренным саморазогреванием медленно поднимается от 25–28 до 43–45 °С. В этих условиях

продукты циклизации солей **1a, b** подвергаются внутримолекулярной рециклизации, образуя **3a, b** с выходами 10–12 %. Все попытки получить соответствующие циклические продукты **2a, b** в кристаллическом виде оказались неудачными. Как следствие, циклизацию солей **1a, b** проводили с последующей рециклизацией циклических солей **2a, b** под действием двукратного мольного количества КОН на один моль исходной соли при нагревании с обратным холодильником при 85–90 °С в течение 2 ч. Амины рециклизации **3a, b** получаются с выходами 56 и 76 % соответственно, хлоридраты которых не дают депрессии температуры плавления с хлоридратами аминов, полученных при циклизации солей **1a, b** в условиях основного катализа.

При циклизации солей **1a, b** и последующей рециклизации циклических солей **2a, b** также происходит осмоление. В обоих случаях из реакционной смеси выделено смолообразное вещество черного цвета, которое не смогли идентифицировать.

При добавлении к водному раствору солей **1a, b** водной щелочи в молярном соотношении соль/щелочь = 1 : 1.5 наблюдается саморазогревание реакционной смеси, а это также свидетельствует о том, что циклизация предшествует дегидрохлорированию, поскольку дегидрохлорирование – эндотермический процесс.

С целью выявления антиокислительных свойств соли **1a** было проведено ее биологическое исследование. Показано, что различия в содержании МДА (нМ/мг белка) в печени подопытных и контрольных животных составляют

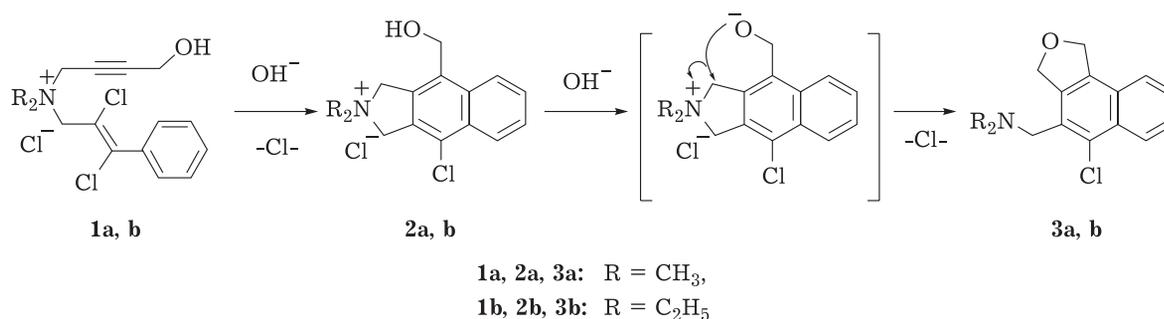


Схема 2.

ТАБЛИЦА 1

Влияние соли **1a** на сдвиг некоторых параметров системы свертывания крови

Параметр	Контроль	Опыт (соль 1a)
Протромбиновое время, с	16.4	18.6
Тромбиновое время, с	14.6	16.5
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	30.0	33.5
Количество фибриногена, мг	325	335

63 % (контроль – 10.58 ± 0.22 , опыт (соль **1a**) – 6.66 ± 0.26). Соответственно, соль **1a** проявляет сильно выраженную антиоксидантную активность. Кроме того, изучено влияние соли **1a** на сдвиг некоторых параметров системы свертывания крови (табл. 1). Из анализа ее данных следует, что соль **1a** обладает антикоагуляционными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы потенциально биоактивные хлориды диалкил(4-гидроксIBUT-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония. Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией этих солей и последующей внутримолекулярной рециклизацией циклических продуктов получены 4-диалкиламинометил-5-хлор-1,3-дигидронафто[1,2-с]фураны. На основе проведенных биологических исследований показано, что хлорид диметил(4-гидроксIBUT-2-инил)(3-фенил-2,3-дихлораллил)аммония обладает антикоагуляционным действием по отношению к контрольному опыту, а также сильно выраженной антиоксидантной активностью.

Автор благодарит сотрудников и зав. лабораторией биологических исследований Научно-технологического центра органической и фармакологической химии НАН РА канд. биол. наук С. С. Овакимяна за проведенные биологические исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Мартусевич А. К., Карузин К. А., Самойлов А. С. // Биорадикалы и антиоксиданты. 2018. Т. 5, № 1. С. 5–23.
- 2 Чухаджян Э. О. // ХГС. 1993. № 4. С. 435–449.
- 3 Пат. РА 573, 1999.
- 4 Пат. РА 574, 1999.
- 5 Бабаян А. Т., Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О. // ЖОрХ. 1971. Т. 7. С. 470–473.
- 6 Бабаян А. Т., Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О., Бабаян Р. П. // ЖОрХ. 1974. Т. 10. С. 1638–1642.
- 7 Атомян А. В., Чухаджян Э. О., Бабаян А. Т. // Арм. хим. журн. 1984. Т. 37, № 10. С. 664–667.
- 8 Чухаджян Э. О., Манасян Л. А., Бабаян А. Т. // ХГС. 1988. № 11. С. 1481–1483.
- 9 Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К. Г., Геворкян Н. Т. // ХГС. 1998. № 8. С. 1061–1064.
- 10 Dupont G., Dulou R., Lefebvre G. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1954. Vol. 6. P. 816–820.
- 11 Чухаджян Э. О., Геворкян А. Р., Шахатуни К. Г., Чухаджян Эл. О., Айрапетян Л. В., Хачатрян А. А. // ЖОрХ. 2018. Т. 54, № 4. С. 519–527.

