

ХИМИЯ

УДК 547.461.8:547.94:547.152

Р.Т. Тлегинов

СИНТЕЗ 8-БЕНЗОДИОКСАНОВЫХ АЗОМЕТИНОВ 4-АМИНО-1-ФЕНИЛ-2,3-ДИМЕТИЛПИРАЗОЛОНА-5

Каракалпакский государственный университет им. Бердаха

В настоящее время исследования в направлении синтеза и дизайна новых противовирусных, противоопухолевых и антибактериальных препаратов азометинового ряда активно продолжается [1–2]. Среди азометинов, синтезированных на основе ароматических и гетероциклических альдегидов, найдены противотуберкулезные средства (фтивазид, салюзид, тиаоацетазон), активные против грамположительных и грам-отрицательных бактерий (фурациллин, фурадонин, фуразолидон) и другие, широко используемые в медицинской практике [3]. Показано, что вид биологической активности и величина её в значительной мере зависят от природы заместителей по альдегидной группе.

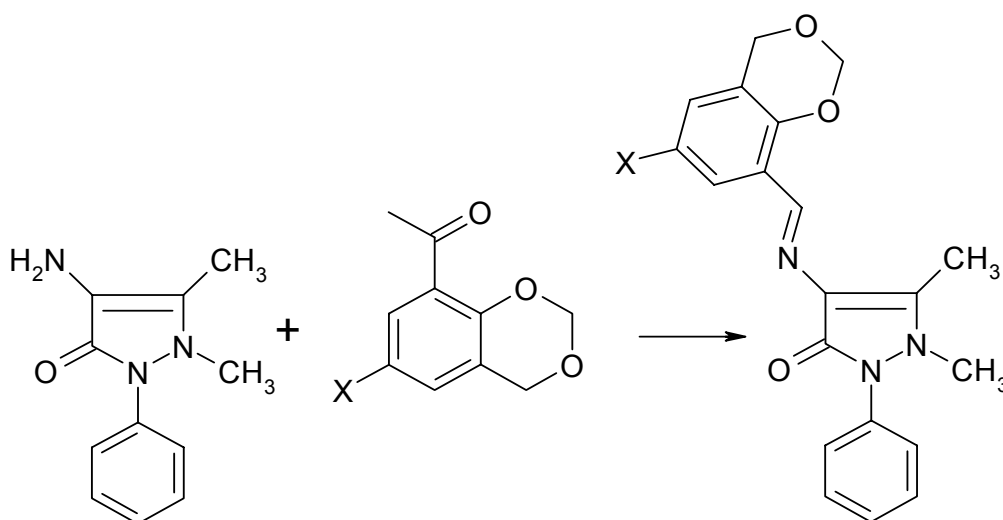
Поэтому в качестве исходных альдегидов мы использовали некоторые 8-бензодиоксановые, в качестве аминного компонента – 4-амино-1-фенил-2,3-диметил-пиразолон-5 (4-аминоантипирин). Как известно, 4-аминоантипирин – сильное жаропонижающее средство, производные его – известные болеутоляющие препараты – пирамидон, анальгин и другие [4].

Конденсацию 4-амино-1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 осуществляли нагреванием спиртовых растворов соответствующих 8-бензодиоксановых альдегидов в течение 3–4 часов по следующей схеме:

Полученные азометины представляют собой яркоокрашенные микрокристаллические вещества, нерастворимые в воде, плохо растворимые в большинстве органических растворителей. Выходы продуктов (таблица) зависят от природы заместителя в ароматическом кольце азометина. Введение электроноакцепторных (NO_2 , Cl) групп напротив увеличивают выход продуктов. Строение конечных соединений установлено методами УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Сравнительное рассмотрение УФ-спектров поглощения синтезированных веществ с УФ-спектрами исходных компонентов позволяет сделать вывод об образовании в результате конденсации новых соединений. Так, в УФ-спектрах поглощения синтезированных соединений наблюдаются высокоинтенсивные максимумы поглощения в области 345–385 нм, возникающие в соединениях, содержащих азометиновую группу.

В ИК-спектрах азометинов I–III удалось зафиксировать полосу поглощения группы $1637\text{--}1655$ ($\text{HC}=\text{N}$), $1590\text{--}1620$ cm^{-1} (Ar). В соединениях (II) наличие групп (NO_2) также подтверждается характеристическими полосами поглощения в области 1540 cm^{-1} .



R: X = Cl (I), NO_2 (II), COOH (III)

В спектрах азометинов (I–III) выявлены характеристические для производных антипирина сигналы метильных групп в виде синглетов при атоме C_5 (2.4 м.д.) и при атоме азота N_1 (3.1 м.д.), сигналы фенольного заместителя при атоме азота N_2 в виде двух мультиплетов (2H 7.3 м.д. и 3H 7.5 м.д.). Конкретно в спектре этого соединения имеются сигналы ароматических протонов в виде дублетов с интегральной интенсивностью 2H при 6.8 и 7.6 м.д. В ЯМР-спектрах соединений I–II сигналы (HC=N) группы проявляются в виде синглета в диапазоне 8.4–8.5 м.д., что характерно для (E)-изомеров азометинового фрагмента.

Кроме того, спектр азометина III характеризуется сигналом протона CH=N-группы, проявляющимся в виде синглета с химическим сдвигом 9.4 м.д., смещенного в сторону слабого поля на 1 м.д., по сравнению с его обычным положением около 8.5 м.д., очевидно, вследствие попадания его в область экранирования карбонильной группы при атоме C_3 молекулы антипирина.

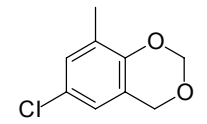
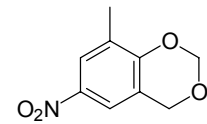
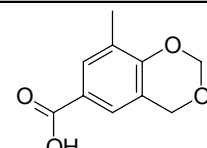
Положения других сигналов зависят от конкретного типа заместителя и подтверждают строение 8-бензодиоксановых азометинов 4-амино-1-фенил-2,3-диметилпиразолона-5. Синтезированные вещества были исследованы *in vitro* на противотуберкулезную

активность против *M. tuberculosis* R₃₇Rv по программе TAACF, Southern Research Institute [5] и скрининга на наличие противоопухолевой активности на 60 линиях раковых клеток National Cancer Institute (USA) [6]. Исследование антимикробактериальной и противоопухолевой активности азометинов (I–III) показало, что они не проявляют активности против *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv при 6.25 мг/мл и анти-HIV CEM-SS при концентрации $5.00 \cdot 10^{-5}$ *in vitro*.

8-бензодиоксановые азометины 4-амино-1-фенил-2,3-диметилпиразолона-5 также были исследованы на тест-культур микроорганизмов музейных штаммов: *Bac.subtilis v.mesentericus*, *Bac.subtilis, v.niger*, *Bac.cereus v.mycoides*, *Bac.brevis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas marginata*, *Xantomonas campestris*, *Escherichia coli* по методике работы [7]. При концентрациях вещества 0.1, 0.2 и 0.3 мг/мл отмечалось ингибирование бактерий, причем оно возрастало с увеличением концентрации соединений. Среди синтезированных азометинов I–III выявлено усиление антибактериальной активности при введении в структуру нитрогруппы.

Данные биологических исследований дают основания для продолжения поиска эффективных препаратов среди азометинов 4-амино-1-фенил-2,3-диметилпиразолона-5.

Физико-химические характеристики 4-амино-1-фенил-2,3-диметилпиразолона-5

№	-R	Выход, %	$T_{пл}, ^\circ C$	R_f	Найдено/вычислено, %			Формула
					C	H	N	
I		90	179–180	0.44	62.51 62.58	4.95 4.69	10.74 10.95	$C_{20}H_{18}N_3O_3$ Cl
II		96	227–229	0.56	60.66 60.91	4.77 4.57	14.44 14.21	$C_{20}H_{18}N_4O_5$
III		83	209–210	0.61	63.90 64.12	5.08 4.83	10.46 10.68	$C_{21}H_{19}N_3O_5$

Экспериментальная часть

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Merck, Германия). элюент-бензол-этанол, 9:1.

ИК-спектры снимались на приборе Specord IR-75 в области $500-4000 \text{ см}^{-1}$ в KBr. УФ-спектры сняты на спектрофотометре СФ-26, толщина кюветы 10 мм; концентрация 0.002 %. Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на приборе Bruker AC-300 (Германия) (с рабочей частотой 300 МГц) в DMSO-d_6 ; в качестве внут-

ренного стандарта использовали Me_4Si . Данные элементного анализа соединений отвечали вычисленным. Исходные 8-формил-6-X-1,3-бензодиоксаны были получены по методикам работ [8–9].

4-[(6-хлор-8-ил-1,3-бензилиденодиоксан)-имино]-1-фенил-2,3-диметилпиразолоны-5 (I)

В круглодонную колбу помещали 0.02 моля 4-амино-1-фенил-2,3-диметилпиразолона-5 и растворяли в 25 мл этилового спирта. К полученному раство-

ру добавляли 0.02 моля соответствующего альдегида. Смесь нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения раствора образуется осадок белого цвета. Полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Блестящие мелкие иглы ярко-желтого цвета, без запаха.

УФ-спектр (ДМФА), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 345(4,13). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1715 (C=O), 1640 (CH=N), 1612 (Ar), 950 (C-Cl).

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.42 с (3H, CMe), 3.08 с (3H, N-Me), 5.10 с (2H, CH₂), 5.43 с (2H, CH₂), 6.84 д (2H, 2CH аром), 7.31–7.50 м (5H аром), 7.65 д (2H, 2CH аром), 7.92 с (1H аром), 8.15 с (1H аром) 8.46 с (1H, CH=N).

4-[(6-нитро-8-ил-1,3-бензилидендиоксан)-имино]-1-фенил-2,3-диметилпиразолоны-5 (II)

УФ-спектр (ДМФА), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 380 (3.87). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1710 (C=O), 1655 (CH=N), 1620 (Ar), 1540 (NO₂).

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.43 с (3H, CMe), 3.05 с (3H, N-Me), 5.07 с (2H, CH₂), 5.45 с (2H, CH₂), 6.81 д (2H, 2CH аром), 7.29–7.50 м (5H аром), 7.61 д (2H, 2CH аром), 7.83 с (1H аром), 8.20 с (1H аром) 8.43 с (1H, CH=N).

4-[(6-карбокси-8-ил-1,3-бензилидендиоксан)-имино]-1-фенил-2,3-диметилпиразолоны-5 (III)

УФ-спектр (ДМФА), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 385(3.92). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3320 (OH), 1715 (C=O), 1637 (CH=N), 1590 (Ar).

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.42 с (3H, CMe), 3.05 с (3H, N-Me), 5.10 с (2H, CH₂), 5.42 с (2H, CH₂), 6.89 д (2H, 2CH аром), 7.37–7.58 м (5H аром), 7.66 д (2H, 2CH аром), 7.95 с (1H аром), 8.13 с (1H аром) 9.4 с (1H, CH=N), 10.9 с (1H, OH).

Автор благодарен сотрудникам Национального института здоровья (США) и микробиологической лаборатории Нукусского филиала ТашПМИ за помощь при определении биологической активности синтезированных соединений.

Литература

1. Барам Н.И., Пайзиева Р.З., Исмаилов А.И. // Хим.-фарм. журн. 1978. № 2. С. 73–75.
2. Барам Н.И., Пайзиева З.З., Исмаилов А.И. и др. // Природные полифенолы и их производные противовирусные препараты и индукторы интерферона. Ташкент, 1981.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1984. Т. 2. С.302–304, 317–327.
4. Синтез и биологическая активность N-алкилзамещенных азометинов / И.В. Владимирцев, В.М. Черкасов, С.С. Хрипко и др. // Физиологически активные вещества: Сборник. Киев, 1974. Вып. 6. С. 117–120.
5. Collins L., Franzblau S.G. Microplate Alamar Blue Assay versus BACTEC 460 System for High-throughput Screening of Compounds against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium. Antimicrob. Agents Chemother. 1997. V. 41. P. 1004–1009.
6. Weislow O.W., Kiser R., Fine D., et al. New soluble-formazan assay for HIV-1 cytopathic effects: application to high-flux screening of Synthetic and natural products for AIDS-antiviral activity // J. Nat. Cancer Inst. 1989. V. 81. P. 577–586.
7. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. М., 1962.
8. Айтмамбетов А. и др. Синтез замещенных 1,3-бензодиоксанов. II. Хлорметилирование п-хлор и п-бромфенолов // Вестник ККО АН РУз. 1999. № 3. С. 44
9. Айтмамбетов А. и др. Синтез замещенных 1,3-бензодиоксанов. I. Хлорметилирование п-нитрофенола // Вестник ККО АН РУз. 1999. № 2. С. 56–58.

Поступила в редакцию 20. 02. 2007