

9. US Patent N 4725610. C07D 417/12. Thiazolodinedione derivatives, their production and use / Kanji Meguro & Takeshi Fujita (Japan); Takeda Chemical Industries Ltd. – № 783628; Filed. 13.10.85; Publ. 16.02.88. – 27 p.
10. Osei K. Thiazolidinediones increase hepatic insulin extraction in African Americans with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. A pilot study of rosiglitazone / K. Osei, T. Gaillard, D. Schuster // Metabolism. – 2007. – V.56. – P.24-29.

Поступило до редакції 06.06.2009 р.

**М. В. Мельник, О. В. Боднарчук, Б. М. Гуцуляк**  
Івано-Франківський національний медичний університет

УДК 547.835

## ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ *N*-АЛКІЛЦИКЛОПЕНТА[*c*]ХІНОЛІНІЮ ІЗ АРОМАТИЧНИМИ АЛЬДЕГІДАМИ

Наявність в гетероциклічних сполуках, що містять хінолінове кільце насиченого п'ятичленного циклу робить їх подібними до стероїдів і є ознакою їх біологічної активності [1]. Представники хінолінів відомі як протипухлинні препарати [2,3], імунодепресанти [4], речовини із антикоагуляційною активністю [5], засоби для лікування ЦНС [6]. Пошук нових лікарських препаратів вимагає широкого набору сполук, що містять різні замісники в фармакофорних фрагментах молекули.

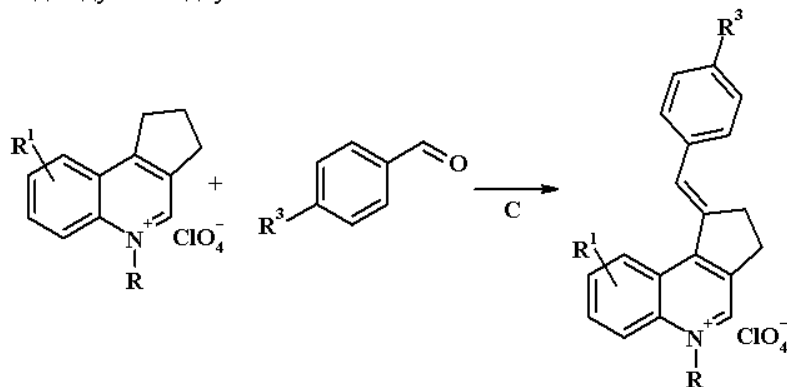
Таким фармакофорним фрагментом є циклопента[*c*]хінолінієвий цикл, умови одержання якого були вивчені нами раніше [7] при взаємодії вторинних ароматичних амінів з формальдегідом і циклопентаном в суміші бутанолу і нітробензолу в кислому середовищі (HClO<sub>4</sub>) в одну стадію.

Відомо, що наявність активних метиленових груп в  $\gamma$ -положенні піридинового циклу робить дані сполуки нуклеофільними реагентами в реакціях нуклеофільного приєднання – відщеплення за участю карбонільної групи ароматичних альдегідів.

Залежно від ступеня активності метиленової групи реакція відбувається в спиртах у присутності основних катализаторів, піридині, оцтовій кислоті і оцтовому ангідриді. Найменш активні сполуки реагують тільки в розчині оцтової кислоти чи оцтовому ангідриді [8]. Для виключення впливу замісника на атомі нітрогену на активність метиленової групи, нами були підібрані солі циклопента[*c*]хінолінію із радикалами етил- і бензил-, які подібні за спектральними характеристиками.

Наявність в ароматичних альдегідах замісників як донорного, так і акцепторного характеру в *n*-положенні ароматичного ядра дозволяє вивчити їх вплив на активність карбонільної групи, умови проходження реакції, спектральні характеристики та біологічну активність одержаних продуктів реакції конденсації їх з солями циклопента[*c*]хінолінію.

Дослідження умов проходження реакції виявило їх залежність від впливу замісника в ароматичному ядрі альдегіду яка відбувається за схемою:



1,2 а-е

1. R = Et, R<sup>1</sup> = H, R<sup>3</sup> = H (а), R<sup>3</sup> = OH (б), R<sup>3</sup> = NO<sub>2</sub> (в), R<sup>3</sup> = Cl (г), R<sup>3</sup> = 4-OH, 3-OMe (д), R<sup>3</sup> = NMe<sub>2</sub> (е)  
2. R = Bz, R<sup>1</sup> = H, R<sup>3</sup> = H (а), R<sup>3</sup> = OH (б), R<sup>3</sup> = NO<sub>2</sub> (в), R<sup>3</sup> = Cl (г), R<sup>3</sup> = 4-OH, 3-OMe (д), R<sup>3</sup> = NMe<sub>2</sub> (е)

Реакції з *n*-диметиламінобензальдегідом ефективно відбувається в середовищі оцтового ангідриду при кип'ятінні еквімолярних кількостей реагентів впродовж 0.5 год. Реакційну суміш обробляли діетиловим етером і перекристалізували з етанолу. Для альдегідів з менш вираженими донорними властивостями (Cl, OH) та електроноакцепторними групами (NO<sub>2</sub>) оптимальними виявились умови кип'ятіння реакційної суміші в піридині в присутності каталітичних кількостей піперидину впродовж 0.5-1 год. з наступним осадженням водою. Виходи, константи, дані елементного аналізу та спектральні характеристики одержаних сполук **1a-e** і **2a-e** представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, константи, дані елементного аналізу та спектральні характеристики *n*-заміщених 1-бензиліденциклопента[с]хіноліній перхлоратів

№ сполук.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T <sub>топл.</sub> , °C	Вихід, %	Знайдено N, %	Формула	Обчислено N, %	Спектр поглинання λ <sub>max</sub> , нм, (lg ε)
<b>1a</b>	Et	H	H	155-157	53	3.52	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub>	3.63	223(3.9) 323(3.5) 401(2.7)
<b>1б</b>	Et	H	OH	245-250	74	3.39	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>5</sub>	3.49	233(3.6) 248(3.7) 333(3.1) 457(3.5) 599(3.7)
<b>1в</b>	Et	H	NO <sub>2</sub>	167	85	6.25	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	6.50	232(3.6) 247(3.7) 333(3.3) 387(3.4) 400(3.4)
<b>1г</b>	Et	H	Cl	182	83.5	3.01	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>	3.33	231(3.62) 243(3.61) 333(3.2) 434(3.45)
<b>1д</b>	Et	H	4-OH 3-OMe	175-176	40	3.20	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>6</sub>	3.24	235(4.1) 286(3.5) 330(3.4) 465(3.6) 514(2.6)
<b>1e</b>	Et	H	NMe <sub>2</sub>	141	60	6.62	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	6.53	232(3.62) 247(3.41) 333(3.25) 565(3.40)
<b>2a</b>	Bz	H	H	145-146	58	3.01	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>4</sub>	3.13	235(3.8) 335(2.9) 430(3.25)
<b>2б</b>	Bz	H	OH	155	38	2.95	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>5</sub>	3.02	240(3.1) 333(2.5) 460(2.8) 620(2.3)
<b>2в</b>	Bz	H	NO <sub>2</sub>	179	83	5.52	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	5.68	240(3.6) 333(3.2) 400(3.2) 520(2.9)
<b>2г</b>	Bz	H	Cl	200-203	68	2.84	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>	2.9	275(3.3) 333(3.1) 460(3.4) 610(2.9)
<b>2д</b>	Bz	H	4-OH 3-OMe	207-210	66	3.20	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>6</sub>	2.84	285(3.1) 333(2.9) 470(3.3) 650(2.8)
<b>2e</b>	Bz	H	NMe <sub>2</sub>	244-246	95	5.66	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	5.71	239(3.1) 324(2.9) 329(3.2) 560(3.50)

Нами встановлено, що замісники в ароматичному ядрі мають суттєвий вплив на поглинання у видимій області. Так сполука **1a**, що не містить замісників в ароматичному ядрі, не має яскравого забарвлення, а максимум поглинання знаходиться на межі видимої області спектра (λ<sub>max</sub>, lg ε) – 420 нм (3.25). Якщо нітрогрупа практично не приводить до зміщення максимуму поглинання, то введення хлору викликає незначний зсув на 34 нм, а у випадку наявності двох замісників 4-OH і 3-OMe спостерігається батохромний зсув на 114 нм. Найбільший батохромний зсув спостерігається у випадку групи NMe<sub>2</sub> – 165 нм.

За умови введення в реакцію з ароматичними альдегідами четвертинної солі циклопента[с]хінолінію з *N*-бензильним замісником (**2**) спектри мають подібний вигляд із вираженим батохромним зсувом та збереженням тенденції до переходу λ<sub>max</sub> в бік батохромного зсуву.

## Експериментальна частина

### *Перхлорат 1-бензиліден-5-етил-2,3-дигідроциклопента[с]хінолінію 1a.*

Суміш солі **1** з еквімолярною кількістю бензальдегіду нагрівали в піридині з додаванням каталітичних кількостей піперидину при 100<sup>0</sup>С впродовж 1 год. При цьому спостерігається поява і поглиблення забарвлення реакційної суміші. Через добу осад, що випав, промивали водою до зникнення запаху піридину. Перекристалізацію проводили з суміші ДМФА-вода (1:2) при додаванні 2-3 крапель перхлоратної кислоти. Сполуки **1a-д** і **2a-д** одержували аналогічно з відповідних альдегідів і солей **1,2**.

### *Перхлорат 1-(*n*-диметиламінобензиліден)-5-етил-2,3-дигідроциклопента[с]хінолінію 1e.*

Еквімолярну суміш солі **1** і *n*-диметиламінобензальдегіду нагрівали в оцтовому ангідриді при 140<sup>0</sup>С впродовж 0.5 год. При цьому спостерігається поява і поглиблення забарвлення реакційної суміші. Через добу осад, що випав, обробляли діетиловим етером. Перекристалізацію проводили з водно-спиртового (1:1) розчину. Сполуку **2e** одержували аналогічно.

## РЕЗЮМЕ

N-алкілциклопента[с]хінолінієві солі реагують з *n*-заміщеними ароматичними альдегідами, утворюючи N-етил- і N-бензил- *n*-заміщені 1-бензиліденциклопента[с]хінолінієві солі. Встановлено залежність умов проходження реакції від характеру замісника в ароматичному ядрі альдегіду та його вплив на спектральні характеристики одержаних сполук.

## РЕЗЮМЕ

N-алкілциклопента[с]хінолінієві солі реагують з *n*-заміщеними ароматичними альдегідами, образуя N-етил- и N-бензил- *n*-заміщені 1-бензиліденциклопента[с]хінолінієві солі. Установлено зависимость условий протекания реакции от характера заместителя в ароматическом ядре альдегида и его влияние на спектральные характеристики полученных соединений.

## SUMMARY

N-alkylcyclopenta[с]quinoline salts react with *n*-substituted aromatic aldehydes forming N-ethyl- and N-benzyl- *p*-substituted 1-benzylidencyclopenta[с]quinoline salts. It has been detected the dependence of reaction conditions upon the feature of a substitute in the aromatic aldehyde nucleus and its influence upon spectral characteristics of obtained compounds.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ластухін Ю. О. Хімія природних сполук : навч. посібник / Ю. О. Ластухін. – Львів: Інтеллект-Захід, 2005. – 560 с.
2. Cancer chemotherapy by liposomal 6-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-с]quinolin-7 one dihydrochloride (TAS-103), a novel anticancer agent / K. Shimizu, M. Takada, T. [et al.] // Biological & Pharmaceutical Bulletin. – 2002. – Vol. 25(10). – P. 1385–1387.
3. Dihydroquinolines with amine-containing side chains as potent n-NOS inhibitors / S. Jaroch, P. Holscher, H. Rehwinkel [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2003. – Vol. 13 (12). – P. 1981–1984.
4. Synthetic study on novel immunosuppressant KF20444 / I. Chujo, Y. Masuda, K. Fujino [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2001. – Vol. 9(12). – P. 3273–3286.
5. Therapeutic efficacy of a new topoisomerase I and II inhibitor, TAS-103, against both P-glycoprotein-expressing and -nonexpressing drug-resistant human small-cell lung cancer / P. Parajuli, S. Yano, Y. Nishioka [et al.] // Oncology Research. – 1999. – Vol. 11(5). – P. 219–224.
6. Distinct Profiles of  $\alpha 7$  nAChR Positive Allosteric Modulation Revealed by Structurally Diverse Chemotypes / J. Halvard Grønlien, M. Håkerud, H. Ween [et al.] // Molecular Pharmacology. – 2007. – Vol. 72. – P. 715–724.
7. Циклізація вторичних ароматических амінів с формальдегідом и циклопентаноном / М. В. Мельник, А. В. Туров, З. Л. Новицкий [и др.] // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76, Вып. 4. – С. 668–671.
8. Lundch S. M. Kinetics of Styrylquinoline Formation / S. M. Lundch, M. Gordjn // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1972. – Vol. 9, № 4. – P. 789–799.

Поступило до редакції 11.06.2009 р.