

А. Кархут, Л. Якимів, В. Огурок, Ю. Лень, Х. Болібрух,
О. Ковальчук, М. Курка, Л. Журахівська, В. Новіков

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

СИНТЕЗ НОВИХ ЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 2,3-ДИХЛОР-1,4-НАФТОХІНОНУ

© Кархут А., Якимів Л., Огурок В., Лень Ю., Болібрух Х.,
Ковальчук О., Курка М., Журахівська Л., Новіков В., 2012

Досліджено реакції утворення четвертинних амонієвих солей ряду азометинів 3-амінопіридину та 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону та розроблено зручні та ефективні препаративні методики їх синтезу. Склад та будову одержаних сполук підтверджено елементним аналізом та $^1\text{H-NMR}$ спектроскопією.

Ключові слова: амінопіридин, 1,4-хінони, четвертинні амонієві солі.

The formation of quaternary ammonium salts of some azomethines of 3-aminopyridine and 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone was studied and a convenient and efficient preparative methods of synthesis were developed. Composition and structure of the obtained compounds are confirmed by elemental analysis and $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy.

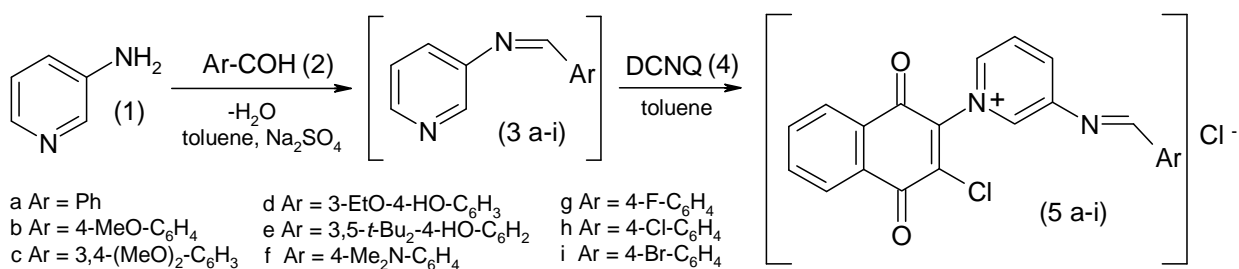
Keywords: aminopyridine, 1,4-quinones, quaternary ammonium salts.

Амінопіридини є зручними реагентами для одержання цілого ряду біологічно активних сполук завдяки своїй високій реакційній здатності та доступності. Серед їхніх похідних відомі речовини, що застосовуються при травмах головного та спинного мозку, розсіяному склерозі [1], як антагоністи курареподібних препаратів [2]. Не менш важливим фармакофорним фрагментом є 1,4 нафтохінон. Його похідні проявляють фунгіцидну, гербіцидну активність, застосовуються для лікування розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, атеросклерозу) [3], мають високу антиоксидантну та протиракову активність [4]. Відома важлива фізіологічна роль нафтохінонів в організмі тварин та людини, що робить перспективним пошук нових антигіпоксантів на їх основі.

Метою роботи було розроблення зручних і ефективних препаративних методик синтезу четвертинних солей ряду азометинів 3-амінопіридину та 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону.

Можливі два напрямки приєднання замісників до амінопіридинового фрагмента – з використанням аміногрупи та у піридинове ядро, оскільки пірольний атом азоту амінопіридинів здатний досить легко утворювати четвертинні солі [5]. У роботі було використано обидва ці напрями: приєднання ряду ароматичних альдегідів до аміногрупи 3-амінопіридину шляхом утворення основ Шифа та його взаємодія з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном з утворенням четвертинних солей за пірольним атомом азоту.

Синтез азометинів з альдегідів та амінів – добре відома реакція, в якій для вилучення води з реакційного середовища використовується азеотропна відгонка або додавання водовідбірного агенту [6]. Для реакції 3-амінопіридину (**1**) з рядом альдегідів (**3 а-і**) ми використовували середовище толуолу та безводний сульфат натрію. Також реакцію проводили в присутності надлишку альдегіду, що дає змогу проводити наступну реакцію з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном (**4**) без виділення продукту, оскільки присутність у реакційному середовищі непрореагованого амінопіридину веде до утворення побічних продуктів його взаємодії з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном, а вихідні речовин та проміжні продукти мають хорошу розчинність у толуолі порівняно з кінцевими сполуками.



Експериментальна частина

¹H-ЯМР спектри сполук записані на спектрографі Varian VRX 300 MHz. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”.

Методики одержання

3-[(бензиліден-аміно)-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5a)

До 0,230 г (0,0024 моль) 3-амінопіридину (1) в 5 мл толуолу додавали 0,311 г (0,0028 моль) бензальдегіду (2a) і 1 г. безводного сульфату натрію для вилучення води. Реакцію проводили при кипінні протягом 3 годин. Відпрацьований сульфат натрію відфільтровували з гарячої реакційної маси і у фільтрат додавали 0,556 г. (0,0024 моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону (4) та кип'ятили зі зворотним холодильником ще чотири години, охолоджували та фільтрували. Продукт – темно-оранжеві кристали, вихід 72% (0,72 г., 0,0017 моль).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,24 (m, 3H); 8,16 (d, 1H); 7,96 (m, 3H); 7,88 (t, 1H); 7,43 (m, 3H).

Обчислено (C₂₂H₁₅Cl₂N₂O₂), %: C 64,6; H 3,4; N 6,8; Cl 17,3; O 7,8.

Знайдено, %: C 64,1; H 3,9; N 7,5; Cl 16,5.

Аналогічно було одержано:

3-[(4-метокси-бензиліден)-аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5b)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,24 (m, 3H); 8,16 (d, 1H); 7,98 (m, 4H); 7,88 (t, 1H); 7,04 (d, 2H); 3,83 (s, 3H).

Обчислено (C₂₃H₁₇Cl₂N₂O₃), %: C 62,89; H 3,67; Cl 16,14; N 6,38; O 10,93.

Знайдено, %: C 63,91; H 4,55; Cl 17,30; N 5,41.

3-[(3,4-диметокси-бензиліден)-аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5c)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,32 (s, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,20 (m, 4H); 7,97 (t, 1H); 7,88 (t, 1H); 7,55 (m, 2H); 6,92 (d, 1H); 3,76 (s, 2H).

Обчислено (C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₄), %: C 61,42; H 3,87; Cl 15,11; N 5,97; O 13,64.

Знайдено, %: C 62,38; H 2,96; Cl 16,23; N 4,90;

3-[(3-етокси-4-гідрокси-бензиліден)-аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5d)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,32 (s, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,20 (m, 4H); 7,97 (t, 1H); 7,88 (t, 1H); 7,50 (d, 2H); 6,88 (d, 1H); 4,10 (m, 2H); 1,40 (t, 3H).

Обчислено (C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₄), %: C 61,42; H 3,87; Cl 15,11; N 5,97; O 13,64.

Знайдено, %: C 62,52; H 2,93; Cl 14,73; N 4,80.

3-[(3,5-дитретбутил-4-гідрокси-бензиліден)-аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5e)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,3 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,81 (d, 1H); 8,23 (m, 4H); 7,96 (t, 1H); 7,66 (s, 2H); 1,37 (s, 18H).

Обчислено (C₃₀H₃₁Cl₂N₂O₃): C 67,04; H 5,63; Cl 13,19; N 5,21; O 8,93.

Знайдено, %: C 66,35; H 6,50; Cl 12,29; N 4,18.

3-[(4-диметиламіно-бензиліден)-аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5f)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,20 (m, 4H); 7,98 (t, 1H); 7,88 (m, 4H); 6,77 (d, 2H); 3,03 (s, 6H).

Обчислено (C₂₄H₁₉Cl₂N₃O₂), %: C 63,73; H 4,23; Cl 15,68; N 9,29; O 7,07.

Знайдено, %: C 64,39; H 5,31; Cl 16,33; N 8,44.

3-[(4-фторо-бензиліден)-аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5g)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,65(s, 1H); 8,2 (m, 4H); 7,96 (m, 3H); 7,88 (t, 1H); 7,30 (t, 2H).

Обчислено (C₂₂H₁₄Cl₂FN₂O₂), %: C 61,85; H 3,07; F 4,45; Cl 16,60; N 6,56; O 7,49.

Знайдено, %: C 62,19; H 4,35; Cl 17,58; N 5,40.

3-[(4-хлоро-бензиліден)-аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5h)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,20 (m, 4H); 8,06 (d, 2H); 7,97 (t, 1H); 7,88 (t, 1H); 7,75 (d, 2H).

Обчислено (C₂₂H₁₄Cl₃N₂O₂), %: C 59,55; H 2,95; Cl 23,97; N 6,31; O 7,21.

Знайдено, %: C 60,21; H 3,01; Cl 22,83; N 7,56.

3-[(4-бромо-бензиліден)-аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохінон-2-іл)-піридинію хлорид (5i)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 9,58 (d, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,20 (m, 4H); 7,97 (t, 1H); 7,88 (t, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,60 (d, 2H).

Обчислено (C₂₂H₁₄Cl₂BrN₂O₂), %: C 54,13; H 2,68; Br 16,37; Cl 14,52; N 5,97

Знайдено, %: C 53,18; H 3,38; Cl 16,93; N 6,54.

Висновки

Досліджено перебіг реакцій утворення четвертинних амонієвих солей 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з рядом азометанів на основі 3-амінопіридину та розроблено зручні методики їх синтезу.

Проведений попередній скринінг за допомогою програми комп'ютерного прогнозування біологічної активності PASS показав доцільність проведення досліджень у цьому напрямі.

1. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C (2001). Solari, Alessandra. ed. "Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis". *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD001330.
2. Wu, ZZ; Li, DP; Chen, SR; Pan, HL (2009). "Aminopyridines Potentiate Synaptic and Neuromuscular Transmission by Targeting the Voltage-activated Calcium Channel β Subunit". *The Journal of biological chemistry* 284 (52): 36453–61.
3. Babula, P; Adam, V; Havel, L; Kizek, R (2007). "Naphthoquinones and their pharmacological properties". *Ceska a Slovenska farmacie : casopis Ceske farmaceuticke spolecnosti a Slovenske farmaceuticke spolecnosti* 56 (3): 114–20.
4. Verma RP. Anti-cancer activities of 1,4-naphthoquinones: a QSAR study. *Anticancer Agents Med Chem.* 2006 Sep;6(5):489-99.
5. Smith, Michael B.; March, Jerry (2001), *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (5th ed.)*, New York: Wiley-Interscience.
6. Вейганд К., Хильгетг Г. *Методы эксперимента в органической химии: пер. с нем.* – М., 1968;