

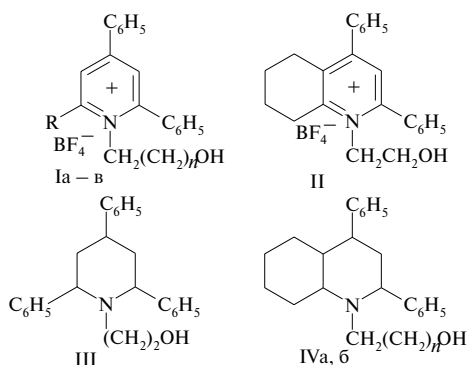
СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ N-ОКСИАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИНИЕВЫХ, ГИДРОХИНОЛИНИЕВЫХ СОЛЕЙ И ИХ ИЗОЛОГОВ

Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского

N-оксиалкилпиперидины (пергидрохинолины), N-оксиалкилпиридиниевые (гидрохинолиниевые) соли, оксазоло(оксазино)гидрохинолины, полученные на основе 1,5-дикетон и продуктов их O-гетероциклизации, проявляют умеренную антихолинэстеразную активность по сравнению с галантамином. Максимальный ингибирующий эффект отмечен у N-оксиалкилпиридиниевых солей.

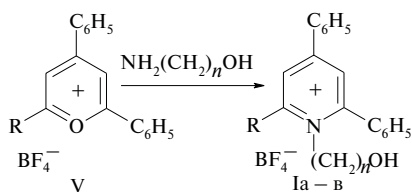
Пиперидиновый цикл входит в состав различных природных соединений, многие из которых являются ценными лекарственными веществами с разнообразным фармакологическим действием: *n*-холиноблокирующим [1], анестезирующим [2], психотропным [3, 4], антихолинэстеразным [5]. Антихолинэстеразная активность N-оксиалкилпиперидинов и -пиридиниевых солей, содержащих структурный фрагмент ацетилхолина, не изучена.

В связи с указанным нами был осуществлен синтез и изучена антихолинэстеразная активность пиридиниевых Ia – в, гидрохинолиниевой II солей, их изоологов III, IV (в виде свободных оснований), содержащих при гетероатоме оксиалкильный заместитель, в структуре которых сочетаются фармакофорные фрагменты — азотсодержащий гетероцикл и остаток этанол(пропанол)амина.



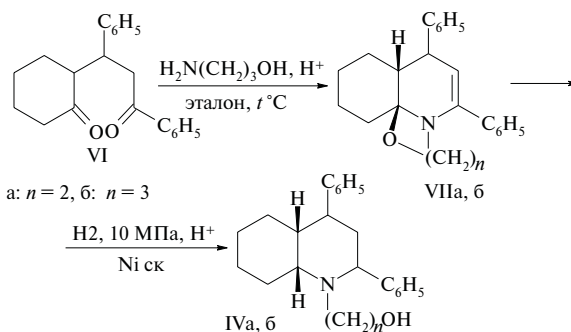
I: $n = 1$, R = C₆H₅ (а), C₂H₅ (б); $n = 2$, R = C₆H₅ (в), IV: $n = 1$ (а), $n = 2$ (б)

Тетрафторбораты 1-(2-оксиэтил)-2,4-дифенил-6-этилпиридиния (Ia), 1-(3-оксипропил)-2,4-дифенил-6-этилпиридиния (Iб) и 1-(3-оксипропил)-2,4,6-трифенилпиридиния (Iв) получены посредством рециклизации солей пиридия V под действием этанол(пропанол)аминов:



1-(2-Оксиэтил)-2,4-дифенилпергидрохинолин IVа и его гомолог IVб синтезированы при поэтапном восста-

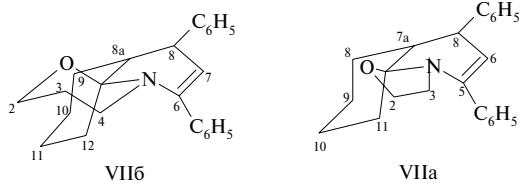
новительном аминировании дикетона VI — этанол(пропанол)аминировании с образованием 5,7-дифенил-2,3,7,7а,8,9,10,11-октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолина (VIIа) и 6,8-дифенил-3,4,8,8а,9,10,11,12-октагидро-2Н-оксаино[2,3-*j*]хинолина (VIIб) с последующей их гидрогенизацией на скелетном никелевом катализаторе в присутствии эквимолекулярного количества тетрафторборной кислоты, способствующей раскрытию O-гетероцикла:



Соединения Iв, II, III, IVа описаны нами ранее [6, 7].

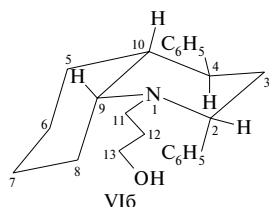
Состав и строение впервые синтезированных соединений Ia, б, IVб, VIIа, б подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. В ИК-спектрах соединений Ia, б имеются полосы валентных колебаний гидроксильной группы при 3525 и 3536 см⁻¹, колебания пиридиниевого кольца при 1560 см⁻¹. Наиболее информативными сигналами в спектре ЯМР ¹H являются сигналы протонов метиленовых групп N-CH₂ и O-CH₂, находящиеся в области 4,64 – 4,70 и 3,39 – 3,44 м.д. из-за сильного дезэкранирования и проявляющиеся в виде триплетов с КССВ 6 Гц.

С помощью спектров ЯМР ¹³C установлено, что оксазологидрохинолин VIIа и оксаиногидрохинолин VIIб имеют *cis*-сочленение карбо- и гидропиридинового циклов. Такое отнесение было сделано на основании сигналов ядер атомов углерода C₉, C₁₁ (соединение VIIа) и C₁₀, C₁₂ (соединение VIIб), проявляющихся при 20,54; 21,31 и 23,15; 23,47 м.д., что свидетельствует об аксиальной ориентации связей C₈-C_{8а} и C₇-C_{7а} по отношению к циклогексановому кольцу:



В спектре ЯМР ^1H фенильный заместитель при атоме C_8 (соединение VIIб) и C_7 (соединение VIIа) ориентирован псевдоэкваториально, что определено на основании КССВ протонов Н-7 и Н-8 (J 2 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C соединения IVб имеет 12 сигналов sp^3 гибридных атомов углерода. Наиболее сильнополюсный сигнал (19,84 м.д.) соответствует атому углерода C_6 , экранированному за счет γ -гош эффекта со стороны аксиальной связи $\text{C}_4\text{-C}_{10}$, что свидетельствует о *цис*-сочленении карбо- и гетероколец. Фенильный заместитель при C_2 и связь $\text{C}_8\text{-C}_9$ ориентированы аксиально по отношению к азагетероциклу и экранируют атомы углерода C_9 (47,43 м.д.) и C_4 (35,96 м.д.):



В ИК-спектре имеется широкая полоса поглощения ассоциированной ОН группы с максимумом при 3316 см^{-1} .

Пергидрохинолин IVа имеет аналогичную конфигурацию [6].

Таким образом, нами выделены индивидуальные изомеры IVб, VIIа, VIIб.

Исследование антихолинэстеразной активности синтезированных соединений проводили на ацетилхолинэстеразе эритроцитов крови человека методом потенциометрического титрования. Антихолинэстеразную активность оценивали по величине pI_{50} (отрицательный логарифм концентрации препарата, вызывающей 50 % ингибирование ацетилхолинэстеразы).

Установлено, что исследованные соединения Ia – в, II, III, IVб и VIIб проявляют антихолинэстеразную активность, уступая по силе действия галантамину (таблица). Замещение в пиридиновом кольце и длина оксиалкильного заместителя практически не влияет на силу ингибирования. Несколько более высокая ингибирующая активность солей Ia – в, II по сравнению со

Антихолинэстеразная активность синтезированных соединений

| Соединение | pI_{50} | Соединение | pI_{50} |
|------------|------------------|------------|------------------|
| Ia | 3,2 | III | 2,5 |
| Iб | 3,0 | IVб | 2,8 |
| Iв | 3,4 | VIIб | 2,6 |
| II | 3,1 | галантамин | 5,2 |

свободными основаниями III и IVб, вероятно, связана с четвертичноаммонийным состоянием атома азота.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе “Varian FT-80” с рабочей частотой 80 и 20 МГц для ^1H и ^{13}C соответственно, внутренний стандарт TMS. ИК-спектры записаны на приборе “Spectord M80” в вазелиновом масле в кристаллах КВг. Контроль за ходом реакций осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254”, элюэнт: эфир – гексан – ацетон 1:3:1.

Данные элементного анализа соответствуют приведенным брутто-формулам.

Соединения Iв, II, III, IVа синтезированы по методике [9].

1-(2-Оксиэтил)-2,4-дифенил-6-этилпиридиний тетрафторборат (Iб). Раствор 3,48 г (10 ммоль) тетрафторбората 2,4-дифенил-6-этилпиридия V в 20 мл абсолютного этанола нагревают до $45\text{--}50\text{ }^\circ\text{C}$ и при постоянном перемешивании, добавляют 1,22 г (20 ммоль) этаноламина. Нагревание продолжают в течение 2 – 3 ч. При охлаждении раствора выпадают кристаллы тетрафторбората Iб. Выход 2,6 г (67 %), т. пл. $127\text{--}129\text{ }^\circ\text{C}$ (из этанола). $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NOBF}_4$. ИК-спектр, ν_{max} , см^{-1} : 3524 (О–Н); 3028, 3064 (СН аром.); 2944, 2876 (CH_2); 1552 (пиридиновое кольцо); 1072 (BF_4^-); 764, 700 (СН аром.). ЯМР ^1H спектр (хлороформ-d), δ , м.д.: 3,39 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 6,2 Гц), 4,70 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{-N}$, J 6,7 Гц), 2,51 (с, 1Н, ОН), 1,48 (т, 3Н, CH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 3,45 (т, 2Н, CH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 7,48 – 7,92 (м, 10Н, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

1-(3-Оксипропил)-2,4-дифенил-6-этилпиридиний тетрафторборат (IV). Синтезирован аналогично соединению Iб при использовании в качестве аминирующего агента 1,5 г (20 ммоль) пропаноламина. Выход 2,8 г (71 %), т. пл. $106\text{--}108\text{ }^\circ\text{C}$ (из этанола). $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NOBF}_4$. ИК-спектр, ν_{max} , см^{-1} : 3528 (О–Н); 3026, 3060 (СН аром.); 2938, 2872 (CH_2); 1564 (пиридиновое кольцо); 1065 (BF_4^-); 762, 698 (СН аром.). ЯМР ^1H спектр (хлороформ-d), δ , м.д.: 3,44 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 6,0 Гц), 4,64 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{-N}$, J 5,9 Гц), 1,85 – 2,10 (м, 2Н, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,44 (с, 1Н, ОН), 1,55 (т, 3Н, CH_2CH_3 , J 7,4 Гц), 3,40 (т, 2Н, CH_2CH_3 , J 7,4 Гц), 7,51 – 7,97 (м, 10Н, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

1-(3-Оксипропил)-2,4-дифенилпергидрохинолин (IVб). В автоклав емкостью 150 мл помещают 4 г (12 ммоль) соединения VIIб в растворе 70 мл этанола, 14 ммоль HBF_4 , 0,5 г катализатора Nick (10 % от массы исходного соединения), и гидрируют при начальном давлении водорода 10 МПа, температуре $120\text{ }^\circ\text{C}$. По поглощении 24 ммоль водорода гидрогенизат обрабатывают 5 % раствором гидроксида натрия до pH 8 – 9, экстрагируют эфиром трижды порциями по 50 мл, эфир отгоняют. Остаток очищают при помощи хроматографической колонки диаметром 20 мм длиной 250 мм, заполненной силикагелем 40/100, элюэнт гексан – эфир 3:1. Выход 3,4 г (82 %), $R_f = 0,420$ (гексан – эфир – ацетон, 3:1:1). $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}$. ЯМР ^{13}C

спектр, δ , м.д.: 53,63 (C_2); 33,79 (C_3); 35,96 (C_4); 28,21 (C_5); 19,84 (C_6); 26,35 (C_7); 25,11 (C_8); 47,43 (C_9); 46,19 (C_{10}); 48,38 (C_{11}); 31,31 (C_{12}); 63,86 (C_{13}).

6,8-Дифенил-2,3,4,5,8,9,10,11,12-декагидрооксазино[2,3-*j*]хинолин (VIIб). Раствор 3,06 г (10 ммоль) 1,3-дифенил-3-(2-циклогексанонил)-1-пропанола VI, 1,5 г (20 ммоль) пропаноламина в 40 мл этанола с добавлением 2–4 капель концентрированной соляной кислоты кипятят в течение 4–6 ч до исчезновения diketона VI (контроль по ТСХ). По охлаждении раствора выпадают кристаллы VIIб. Выход 2,5 г (73%), т. пл. 154–155 °С (из этанола). $C_{24}H_{27}NO$. ИК-спектр, ν_{\max} , cm^{-1} : 3081, 3063 (CH аром.), 2932, 2860 (CH_2), 1632 (C=C), 1120 (C–O–C). ЯМР ^{13}C спектр (хлороформ-*d*), δ , м.д.: 59,44 (C_2); 29,71 (C_3); 48,34 (C_4); 145,36 (C_6); 110,70 (C_7); 40,94 (C_8); 41,72 (C_{8a}); 25,57 (C_9); 21,31 (C_{10}); 25,24 (C_{11}); 23,47 (C_{12}); 84,60 (C_{12a}).

Экспериментальная биологическая часть

Антихолинэстеразная активность соединений Ia–в, II, III, IVб, VIIб была изучена в отношении АХЭ в системе *in vitro* методом потенциометрического титрования.

В термостатированную кювету помещали смесь водных растворов АХЭ, выделенной из эритроцитов крови человека (К. Ф.3.1.1.7.), ацетилхолин-йодида в концентрации $2 \cdot 10^{-3}$ М, буфера (рН 7,0) и растворов ингибиторов в концентрации от 10^{-1} до 10^{-7} М. Образующую уксусную кислоту титровали 0,02 н. раствором гидроксида натрия. Антихолинэстеразную активность оценивали по величине pI_{50} .

ЛИТЕРАТУРА

1. Б. Б. Кузьмицкий, А. А. Ахрем, Л. И. Ухова и др., *Изв. АН БССР. Сер. хим.*, № 3, 82–85 (1979).
2. К. Д. Пралиев, Е. В. Фищук, В. Б. Рожнов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(8), 931–935 (1989).
3. Т. В. Московкина, М. Н. Тиличенко, В. И. Куриленко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **6**(3), 3–6 (1973).
4. Д. В. Соколов, Б. Т. Садыков, К. Д. Пралиев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **6**(12), 7–10 (1973).
5. А. С. Садыков, Д. Н. Далишов, Н. Н. Годовиков, *Успехи химии*, **52**(10), 1602–1623 (1983).
6. А. Г. Голиков, П. В. Решетов, А. П. Кривенько, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 9, 1294–1296 (2002).
7. А. Г. Голиков, П. В. Решетов, А. П. Кривенько, *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, В. Г. Карцев (ред.), Т.1, IBS PRESS, Москва (2003), сс. 65–79.

Поступила 11.05.04

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY OF N-OXYALKYL-SUBSTITUTED PYRIDINIUM AND HYDROQUINOLINIUM SALTS AND THEIR ISOLOGS

A. G. Golikov, P. V. Reshetov, A. P. Kriven'ko, and A. A. Safonova

Saratov State University, Saratov, Russia

N-oxyalkylpiperidines(perhydroquinolines), N-oxyalkylpyridinium(hydroquinoline) salts, and oxazolo(oxazino)hydroquinolines obtained from 1,5-diketones and from the products of their O-heterocyclization exhibit moderate anticholinesterase activity in comparison with galanthamine. The maximum inhibiting effect was observed for N-oxyalkylpyridinium salts.