

В. В. Халтурина¹, Ю. В. Шкляев¹, Р. Р. Махмудов², А. Н. Масливец²**СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ (2Z,5Z)-1-АРИЛ-3-ГИДРОКСИ-5-(3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1(2H)-ИЛИДЕН)ПЕНТ-2-ЕН-1,4-ДИОНОВ**¹ Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия;² Естественнонаучный институт Пермского государственного университета, Пермь, Россия

5-Арилфуран-2,3-дионы и (Z)-алкил-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноаты реагируют с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами с образованием (2Z,5Z)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)пент-2-ен-1,4-дионов, обладающих анальгетической и противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: 5-арилфуран-2,3-дионы, эфиры ароилпировиноградных кислот, 1-метил-3,4-дигидроизохинолины, анальгетическая и противовоспалительная активность.

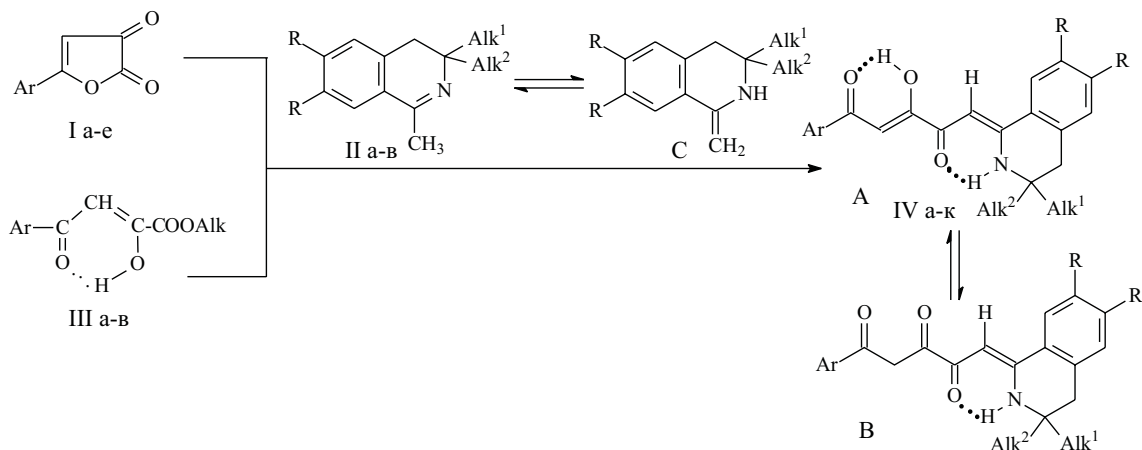
В литературе имеются противоречивые сведения о реакциях 5-арилфуран-2,3-дионов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами. Описано ацилирование 5-арилфуран-2,3-дионами NH-группы енаминоформы 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина с образованием N-ароилпировоил-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-2-метиленизохинолинов [1] и ацилирование 5-фенилфуран-2,3-дионом (Ia) CH₂ группы енаминоформы 1-метил-3,3-пентаметил-3,4-дигидроизохинолина с образованием (2Z,5Z)-3-гидрокси-5-(3,3-пентаметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-1-фенилпент-2-ен-1,4-диола [2]. Нами предпринято исследование структуры образующихся соединений современными физико-химическими методами [3], а также изучена анальгетическая и противовоспалительная активность продуктов синтеза.

При взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов (Ia – e) с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (IIa – в) в соотношении 1:1 при нагревании в среде безводного хлороформа или безводного бензола в течение 2 – 30 мин (до исчезновения ярко-желтой окраски исходных фурандионов) (метод а) или при взаимодействии (Z)-алкил-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-

2-еноатов (алкиловых эфиров ароилпировиноградных кислот) (IIIa – в) с 3,3-диалкил-1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (IIa – в) в соотношении 1:1 при нагревании в среде безводного хлороформа в течение 5 – 7 ч (контроль ТСХ) (метод б) получены (2Z,5Z)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)пент-2-ен-1,4-дионы (IVa – к).

Соединения IVa – к получают с высокими выходами (табл. 1) и представляют собой желто-оранжевые кристаллические вещества с высокими температурами плавления (плавящиеся с разложением), трудно растворимые в обычных органических растворителях, нерастворимые в воде и алканах.

Структура полученных соединений IVa – к подтверждена данными ИК, ПМР спектроскопии. Так, в ИК-спектрах соединений IVa – к присутствуют полосы валентных колебаний енольной группы OH и группы NH, участвующих в образовании внутримолекулярных водородных связей (ВВС), в виде широкой полосы в области 3150 – 3195 см⁻¹, карбонильных групп в положении 1 и 4, участвующих в образовании ВВС, в виде широкой полосы в области 1593 – 1603 см⁻¹.



I: Ar=Ph (а), C₆H₄Me-*n* (б), C₆H₄Cl-*n* (в), C₆H₄OMe-*n* (г), C₆H₄F-*n* (д), C₆H₄Br-*n* (е); II: R=H, Alk¹=Alk²=Me (а), Alk¹=Me, Alk²=Bu (б), R=OMe, Alk¹=Alk²=Me (в); III: Alk=Me, Ar=Ph (а), C₆H₄OMe-*n* (б), C₆H₄F-*n* (в); IV: R=H, Alk¹=Alk²=Me, Ar=Ph (а), Ar=C₆H₄Me-*n* (б), Ar=C₆H₄Cl-*n* (в), Ar=C₆H₄F-*n* (г), Ar=C₆H₄Br-*n* (д), Alk¹=Me, Alk²=Bu, Ar=C₆H₄Me-*n* (е), R=OMe, Alk¹=Alk²=Me, Ar=Ph (ж), Ar=C₆H₄Me-*n* (з), Ar=C₆H₄Cl-*n* (и), Ar=C₆H₄OMe-*n* (к)

В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений IVa – к в ДМСО- d_6 кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют синглет 6 протонов 2 метильных групп в положении 3 изохинолинового фрагмента в области 1,30 – 1,32 м. д. [у соединений IVa – д, ж – к], синглет 3 протонов метильной группы при 1,27 м. д. и группа сигналов 9 протонов бутильной группы в положении 3 изохинолинового фрагмента в области 1,06 – 1,31 м. д. [у соединения IVe], синглет 2 протонов группы CH_2 в положении 4 изохинолинового фрагмента в области 2,84 – 2,99 м. д., синглет протона группы C^5H в области 6,35 – 6,60 м. д., синглет протона группы C^2H в области 7,07 – 7,22 м. д., синглет протона группы NH в области 12,02 – 12,58 м. д., уширенный синглет протона енольной группы OH в области 15,80 – 16,20 м. д., относящиеся к енольной форме А соединений IVa – к. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H растворов соединений IVa – к в ДМСО- d_6 имеются минорные наборы сигналов дикетонной формы В: сигналы протонов ароматических колец и связанных с ними групп, синглет 6 протонов 2 метильных групп в положении 3 изохинолинового фрагмента в области 1,26 – 1,28 м. д. [у соединений IVa – д, ж-к], синглет 3 протонов метильной группы при 1,24 м. д. и группа сигналов 9 протонов бутильной группы в положении 3 изохинолинового фрагмента в области 0,99 – 1,25 м. д. [у соединения IVe], синглет 2 протонов группы CH_2 в положении 4 изохинолинового фрагмента в области 2,81 – 2,96 м. д., синглет 2 протонов группы C^2H_2 в области 4,40 – 4,55 м. д., синглет протона группы C^5H в области 6,13 – 6,36 м. д., синглет протона группы NH в области 11,54 – 11,72 м. д. Спектральные характеристики соединений IVa – к свидетельствуют о их существовании в растворе в ДМСО- d_6 в виде смеси енольной формы А и дикетонной формы В в соотношении ~ 9:1.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре ФСМ-1201 в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-400 (рабочая частота 400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС.

Т а б л и ц а 1
Константы и выходы полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
IVa	87	146 – 148	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$
IVб	88	163 – 165	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$
IVв	85	166 – 168	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$
IVг	83	108 – 110	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{F}$
IVд	85	149 – 150	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Br}$
IVе	84	157 – 159	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$
IVж	88	174 – 176	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_5$
IVз	87	138 – 140	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$
IVи	85	153 – 155	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{Cl}$
IVк	86	153 – 155	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_6$

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol, элюенты — этилацетат — бензол, 1:5, этилацетат; хроматограммы проявляли парами иода.

(2Z,5Z)-3-Гидрокси-5-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-1-фенилпент-2-ен-1,4-дион (IVa). (а). Раствор 3,0 ммоль диона Ia и 3,0 ммоль изохинолина IIa в 20 мл абсолютного хлороформа кипятят 30 мин, охлаждают, выпавший осадок соединения IVa отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. (б). Раствор 5,0 ммоль (Z)-метил-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата (IIIa) и 5,0 ммоль изохинолина IIa в 20 мл абсолютного хлороформа кипятят 5 ч, охлаждают, выпавший осадок соединения IVa отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Соединения IVб – к синтезируют аналогично.

Экспериментальная биологическая часть

Анальгетическую активность изучали на беспородных мышах массой 18 – 22 г по методике “горячая пластинка” [4]. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозах 25 и 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Показателем анальгетического дейст-

Т а б л и ц а 2
Анальгетическая активность соединений IVa – к

Соединение	Доза, мг/кг, в/б	Время оборонительного рефлекса (с) через:	
		2 ч	2,5 ч
IVa	50	18,40 ± 1,96 $p < 0,05$	20,20 ± 1,50 $p < 0,05$
IVб	50	17,78 ± 1,54 $p < 0,05$	19,50 ± 2,75 $p < 0,05$
IVв	50	16,70 ± 2,23 $p < 0,05$	19,70 ± 1,23 $p < 0,05$
IVг	50	14,20 ± 2,60 $p < 0,05$	15,17 ± 1,80 $p < 0,05$
IVд	50	17,40 ± 1,45 $p < 0,05$	19,20 ± 1,12 $p < 0,05$
IVе	50	11,90 ± 1,45 $p < 0,1$	12,40 ± 1,70 $p < 0,5$
IVж	50	13,33 ± 1,12 $p < 0,25$	13,50 ± 2,45 $p < 0,05$
IVз	50	9,80 ± 1,15 $p > 0,5$	12,70 ± 1,12 $p < 0,5$
IVи	50	12,90 ± 0,75 $p < 0,02$	13,70 ± 1,42 $p < 0,5$
IVк	50	15,28 ± 1,56 $p < 0,1$	17,40 ± 3,30 $p < 0,1$
Анальгин	93 (ЕД ₅₀)	12,75 ± 1,85 $p < 0,05$	16,33 ± 3,02 $p < 0,1$
Ортофен	10(ЕД ₅₀)	26,00 ± 0,84 $p < 0,01$	26,2 ± 0,96 $p < 0,01$
Контроль 2 % крахмальная слизь	–	8,95 ± 0,78	10,75 ± 1,63

Таблица 3
Противовоспалительная активность соединений IVa, б, з

Соединение	Доза, мг/кг, в/б	Прирост отека в сравнении с исходным фоном через 4 ч после введения каррагенина, %	Торможение отека в сравнении с контролем через 4 ч, %
IVa	50	58,61 ± 4,32	16,89
IVб	50	42,07 ± 3,16	39,95 *
IVз	50	64,89 ± 6,25	9,14
Ортофен	10 (ЕД ₅₀)	27,88 ± 5,22	61,20 *
Контроль	—	72,10 ± 3,00	—

* $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

вия служило увеличение длительности пребывания животного на “горячей пластинке” до наступления оборонительной реакции — облизывания задних лапок. Эффект оценивали через 2,0 и 2,5 ч после введения соединений. В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Препаратами сравнения служили анальгин и ортофен.

Противовоспалительную активность изучали на беспородных белых крысах обоего пола массой 180 – 220 г на модели острого воспалительного отека лапки, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагенина. Изучаемые вещества вводили внутривентриально за 1 ч до введения флоггена в дозе 50 мг/кг. Показателем действия исследуемых соединений служила величина отека лапки, определяемая онкометрически через 4 ч после моделирования воспаления. Контрольным животным вводили эквивалент-

ное количество растворителя. Каждое соединение испытывали на 6 животных. О силе антиэкссудативного действия судили по степени ингибирования воспалительной реакции в % к контролю [5]. Сравнивали эффект с ортофеном.

Статистическую обработку данных проводили с использованием коэффициента Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$ [6].

Установлено, что соединения IVa – д обладают анальгетическим действием (табл. 2). Наиболее активные соединения IVa, б по силе действия превосходят анальгин, хотя и уступают ортофену.

Соединение IVб проявляет также слабую (по сравнению с ортофеном) противовоспалительную активность (табл. 3).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-03-01032).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. С. Андрейчиков, В. С. Шкляев, Б. Б. Александров и др., *Химия гетероцикл. соед.*, **420** (1982).
2. Ю. В. Шкляев, А. Н. Масливец, *Ж. орган. химии*, **32**, 319 (1996).
3. В. В. Халтурина, Ю. В. Шкляев, З. Г. Алиев, А. Н. Масливец, *Ж. орган. химии*, **5**, 743 (2009).
4. N. V. Eddy, D. J. Leimbarh, *Pharmacol. Exper. Gher.*, **385** (1953).
5. *Методические рекомендации по экспериментальному доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, Москва (1982).
6. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).

Поступила 18.06.09

SYNTHESIS AND ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF (2Z,5Z)-1-ARYL-3-HYDROXY-5-(3,3-DIALKYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLIN-1(2H)-YLIDENE)PENT-2-EN-1,4-DIONES

V. V. Khalturina¹, Yu. V. Shklyayev, R. R. Makhmudov², and A. N. Maslivets²

¹ Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia;

² Institute of Natural Sciences, Perm State University, Perm, Russia

It is established that 5-arylfuran-2,3-diones and (Z)-alkyl-4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoates react with 3,3-dialkyl-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolines with the formation of (2Z,5Z)-1-aryl-3-hydroxy-5-(3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-ylidene)pent-2-en-1,4-diones. The synthesized compounds exhibit analgesic and anti-inflammatory activity.

Key words: 5-arylfuran-2,3-diones, aroylpyruvic acid esters, 1-methyl-3,4-dihydroisoquinolines, analgesic activity, anti-inflammatory activity