

XVI всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпро, 21-24 травня 2018 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА**

**Інститут органічної хімії
НАН України**

XVI ВСЕУКРАЇНСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ
молодих вчених та студентів
з актуальних питань сучасної хімії

*До 100-річчя Дніпровського національного університету
імені Олеса Гончара*



МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Дніпро
21-24 травня 2018 р.

**(3H-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗИДИ N-ЗАХИЩЕНИХ
АМІНОКИСЛОТ ТА 2-R- АМІНОАЛКІЛ-(АЛКАРИЛ-, АРИЛ-)-
[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-С]ХІНАЗОЛІНИ – ПЕРСПЕКТИВНІ
ПРОТИЗАПАЛЬНІ АГЕНТИ**

Мартиненко Ю.В.

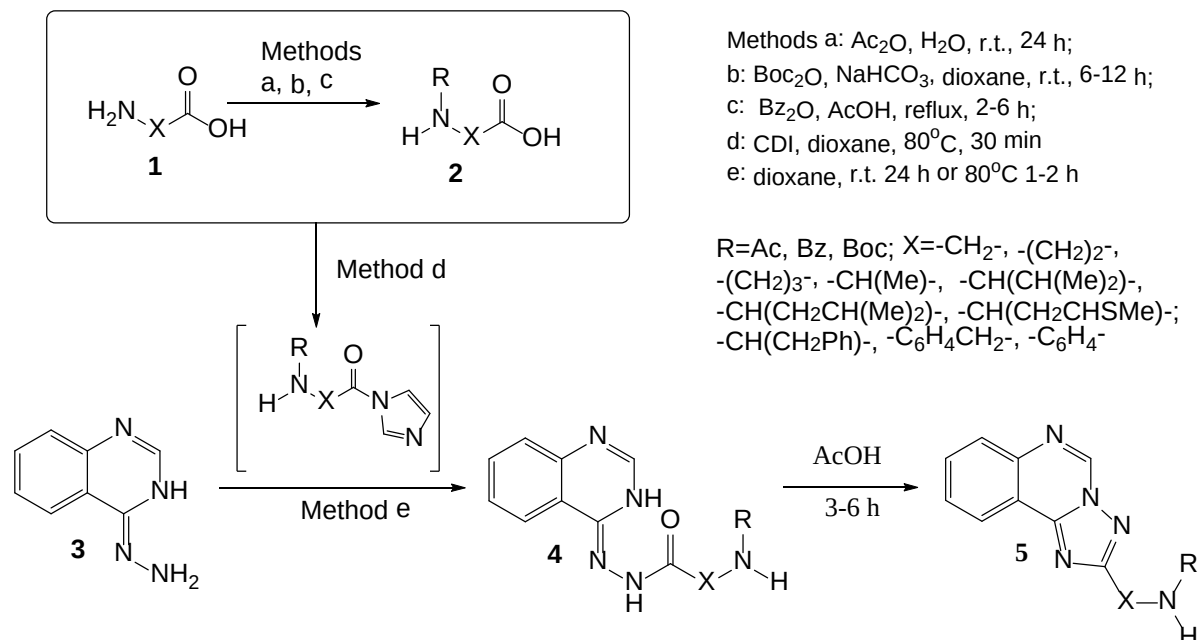
*Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26,
м. Запоріжжя, 69035, Україна
martynenkou20@gmail.com*

Останнім часом чималу увагу хіміків-синтетиків привертають хімічні речовини, що містять у своїй будові гетероциклічну систему хіназоліну та його конденсовані аналоги. Одними з цікавих об'єктів виявились (3H-хіназолін-4-іліден)гідразиди карбонових кислот, а модифікація ацильного фрагменту молекули шляхом заміни на амінокислотний залишок є виправданим напрямком пошуку потенційних біоактивних сполук. Тим більш, що амінокислоти приймають активну участь в метаболічних процесах, виступають прекурсорами біорегуляторів, мають в організмі значну кількість центрів зв'язування. Крім того, (3H-хіназолін-4-іліден)гідразиди амінокарбонових кислот можуть виступати ефективними реагентами для побудови нових маловідомих 2-аміноалкіл-(алкаріл-, арил)-[1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолінів. Крім того, серед хіназоліну та його конденсованих аналогів виявлені ефективні сполуки з антирадикальною, гепатопротекторною, протисудомною, антибактеріальною, протипухлинною та іншими видами дії. Таким чином, комбінування в одній структурі різних «фармакофорних» компонентів, а саме 4-гідразінохіназоліну та амінокислотних залишків, подальша гетероциклізація відповідних гідразидів, є одним з пріоритетних та виправданих підходів для спрямованого пошук протизапальних агентів.

Позитивним чинником, який вирішує цю проблему та розширює межі застосування амінокарбонових кислот є різноманітні підходи щодо захисту аміногрупи ацилюючими реагентами. Введення ацильованих амінокислот до молекули 4-гідразінохіназоліну дозволить цілеспрямовано змінити їх фізико-хімічні та біологічні властивості, а це, в свою чергу, відкриває нові перспективи для їх практичного застосування та подальших хімічних перетворень. Отже, на першому етапі нами проведений захист аміногрупи відповідних амінокислот (1) з використанням різноманітних ацилюючих реагентів (оцтовий ангідрид, бензоїлхлорид, BoC). Синтезовані ациламінокислоти (2) активацією карбоксильної групи були введені у реакцію нуклеофільного заміщення з 4-гідразінохіназоліном (3, схема). Встановлено, що найбільш надійними субстратами для синтезу гідразидів 4 виявились бензоїл- та Woc -амінокислоти, які в процесі активації карбоксильної групи не утворюють внутрішньо- та міжмолекулярних продуктів циклізації, на відміну від ацетиламінокислот.

При використанні зазначених амінокислот реакція протікає регіоселективно з високими виходами (63-97%). Також необхідно відмітити, що обов'язковим для протікання зазначеної реакції є наявність безводного розчинника (діоксан) та контроль температурного режиму (не вище 80°C).

Схема



На другому етапі роботи проведено циклоконденсацію сполук **4** в умовах кислотного каталізу (кип'ятіння у середовищі льодяної оцтової кислоти). Даний процес приводить до утворення відповідних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (**5**, схема). Крім того, сполуки **5** були отримані *in situ* шляхом взаємодії 4-гідразинохіназоліну **3** з імідазолидами ациламінокислот (**2**) за температури кипіння 100 °C з дистиляцією води насадкою Діна-Старка та подовження тривалості реакції до 4-6 год. Дана гетероциклізація характерна тільки для аліфатичних амінокислот. Важливо, що у даному випадку після внутрішньомолекулярної гетероциклізації [1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназоліни піддаються рециклізаційній ізомеризації за типом перегрупування Дімрота як при кислотному, так і основному каталізі.

Для ^1H ЯМР-спектрів сполук **4** характерна наявність сигналів протонів NH-груп гідрозидного та амідного фрагментів молекули. Однопротонні синглети протонів NH-групи гідрозидного фрагменту спостерігаються у спектрі як уширені або подвоєні сигнали при 11.08-9.55 м.ч. Сигнали протонів NH-групи амідного фрагменту, в залежності від магнітного оточення, резонують як триплети, уширені триплети або уширені синглети. У деяких випадках зазначені протони додатково подвоюються, що вказує на прототропну (амід-імідольну) таутомерію синтезованих сполук. Важливо, що для самого 4-гідразинохіназолінового

циклу не характерна гідразин-гідразонна таутомерія і вони існують виключно у вигляді 4(3*H*)-таутомеру. На користь цього вказує резонування сигналу у вигляді синглетного протону положення 3 у слабкому полі при 14.10-10.66 м.ч.

На користь утворення структур 5 в ¹H ЯМР-спектрах вказує сигнал протону Н-5, який спостерігається як синглет в області 9.50-9.27 м.ч. і характеризує [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліновий цикл.

Сигнали протонів ацильної групи (4) проявляються як трьохпротонний синглет при 2.10-1.86 м.ч., а сигнали протонів бензоїльної групи – як мультиплети Н-2,6 та Н-3,4,5 у «ароматичній ділянці» спільно з протонами хіназолінового циклу. Тоді як, *трет*-бутоксикарбонільна група спостерігається у вигляді дев'ятипротонного синглету при 1.86-1.23 м.ч.

Фармакологічний скринінг на протизапальну активність синтезованих сполук проведено на білих щурах лінії «Вістар» з дотриманням принципів біоетики. Протизапальну дію оцінювали за впливом на ексудативну фазу запалення, яку викликали шляхом підшкірного введення 0,1 мл флогогену (2% водний розчин формаліну) у задню лапу щурів. Про наявність протизапальною активності судили по зміні об'єму набряку лапи щура, який встановлювали за допомогою плетизмометра.

Результати досліджень показали, що отриманим речовинам характерна протизапальна активність, яка найбільше проявляється для сполук 4 та 5, які в якості «лінкерів» поміж триазинохіназоліновим циклом та ациламіногрупою містять алкільні групи (-CH₂, -(CH₂)₂-), бензильний (-CH₂C₆H₄-) та феніленовий (-C₆H₄-) фрагменти. Необхідно також зазначити, що більш виражений протизапальний ефект характерний для сполук, які в якості *N*-захисту аміногрупи містять *трет*-бутоксикарбонільний фрагмент. Досліджувані сполуки за силою протизапальної дії конкурують або перевищують активність Диклофенаку на 15-30%.

Отже, шляхом комбінування в одній структурі різних «фармакофорних» компонентів, а саме 4-гідразинохіназоліну та *N*-захисених амінокислотних залишків, реакцією нуклеофільного заміщення синтезовані (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразида *N*-захисених амінокислот, які циклоконденсацією перетворені у 2-*R*-аміноалкіл-(алкаріл-, арил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни. Вперше встановлено, що *трет*-бутоксикарбонільний фрагмент у відповідних 2-аміноалкіл-(алкаріл-, арил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів є відповідальний за прояв протизапальної активності.