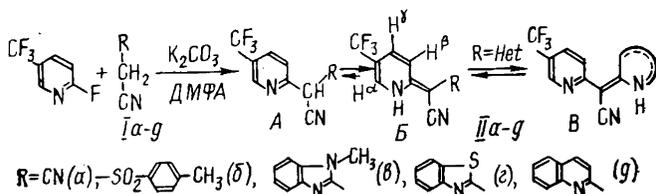


Ю. М. Воловенко, Т. В. Шокол;  
Л. И. Власык, Н. Г. Проданчук, В. Г. Синченко

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ $\alpha$ -ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДИЛАЦЕТОНИТРИЛОВ

Взаимодействие 5-трифторметил-2-фторпиридина с малондинитрилом, тозилацетонитрилом и 2-азагетарилацетонитрилами приводит к  $\alpha$ -замещенным (5-трифторметилпиридин-2-ил)ацетонитрилам. Изучено алкилирование полученных соединений. Исследована противомикробная, цитотоксическая и диуретическая активность некоторых из них.

Известно, что 2-галогенпиридины реагируют с метиленактивными нитрилами, такими как малондинитрил, арил- и арилсульфилацетонитрилы, в присутствии сильных оснований ( $\text{LiH}$ ,  $\text{NaN}$ ,  $\text{NaNH}_2$ ) и катализаторов [1—4]. Активирование пиридинового ядра сильной электроноакцепторной группой позволяет провести данную реакцию в более мягких условиях. Мы нашли, что 5-трифторметил-2-фторпиридин реагирует с малондинитрилом (I а), тозилацетонитрилом (I б) и 2-азагетарилацетонитрилами (I в—д) при кипячении в диметилформамиде в течение 2—3 ч в присутствии поташа с образованием  $\alpha$ -замещенных (5-трифторметилпиридин-2-ил)ацетонитрилов (II а—д).

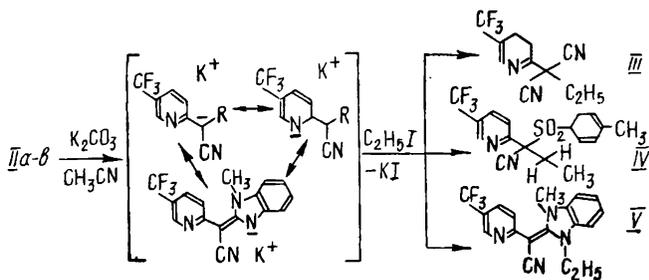


Строение полученных соединений можно представить несколькими таутомерными формами: А и Б — для продуктов II а, б и А, Б, В — для продуктов II в—д. В ИК-спектрах соединений II б—д наблюдается полоса поглощения сопряженной нитрильной группы в области 2160—2180  $\text{см}^{-1}$ , для вещества II а — две полосы: при 2170 и 2200  $\text{см}^{-1}$ . В спектре ПМР соединения II а, снятом в  $\text{DMFSO-D}_6$ , присутствуют сигналы протонов пиридинового ядра при 7,17 ( $\text{H}^\beta$ , д,  $J=9$  Гц), 7,89 ( $\text{H}^\gamma$ , дд,  $J_{\gamma-\beta}=9$  Гц,  $J_{\gamma-\alpha}=2$  Гц) и 8,08 м. д. ( $\text{H}^\alpha$ ), а также однопротонный сигнал N—H в слабом поле (12,2 м. д.), исчезающий при добавлении  $\text{D}_2\text{O}$ . Для спектров ПМР соединений II б—д также характерен слабopольный сигнал N—H протона в области 12,2—15,5 м. д. (обменивается с  $\text{D}_2\text{O}$ ); сигналы протонов пиридинового ядра наблюдаются в более слабом поле по сравнению с II а в области 8,7—8,97 м. д. ( $\text{H}^\alpha$ ), 7,98—8,25 м. д. ( $\text{H}^\gamma$ ), сигнал протона  $\text{H}^\beta$  попадает в область поглощения ароматических протонов (7,20—8,20 м. д.).

Наиболее длинноволновый максимум в электронных спектрах соединений II а — в наблюдается в области 392—395 нм. Для продукта II б характерен батохромный сдвиг этой полосы поглощения до 408 нм, а для соединения II д — до 560 нм, что обусловлено более длинной цепью сопряжения. Данные электронных спектров свидетельствуют об эффективном сопряжении пиридинового ядра с нитрильной группой и азагетероциклическим ядром (для соединений II в—д).

Таким образом, приведенные спектральные данные позволяют исключить из рассмотрения форму А и предположить существование соединений II а, б в форме Б, а соединений II в—д — в одной из N—H-форм (Б или В).

Соединения II в присутствии оснований образуют амбидентные ионы, алкилирование которых может проходить как по атому углерода с образованием С-алкилпроизводных, так и по атому азота с образованием N-алкилпроизводных. При алкилировании соединений IIа — иодистым этилом в ацетонитриле в присутствии поташа получены алкилпроизводные III, IV и V соответственно.



В спектре ПМР продукта III, снятом в  $CDCl_3$ , наблюдается обычное расщепление сигналов этильной группы: триплет при 1,27 м. д. и квартет при 2,47 м. д. Наличие хирального атома углерода в соединении IV обуславливает энантиотопность протонов метиленовой группы, что проявляется в спектре ПМР присутствием двух мультиплетов при 2,5 и 2,92 м. д. Подавление сигнала метильной группы при 1,02 м. д. приводит к вырождению сигналов метиленовой группы в дублеты с КССВ 13,5 Гц. Полоса поглощения нитрильной группы в ИК-спектре продукта IV почти не наблюдается, тогда как в спектре соединения V присутствует интенсивная полоса сопряженной нитрильной группы при  $2150\text{ см}^{-1}$ . В спектре ПМР соединения V квартет метиленовой группы проявляется в более слабом поле по сравнению с таковым для продукта III — при 4,36 м. д. Электронный спектр продукта V тождествен спектру продукта II в, что подтверждает изоэлектронное строение данных соединений. В то же время в спектре соединения IV наблюдается сильный гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения на 131 нм по сравнению с продуктом II б в связи с укорочением цепи сопряжения. Приведенные спектральные данные свидетельствуют об алкилировании соединений II а, б по атому углерода с образованием С-алкилпроизводных III и IV, а соединения II в — по атому азота бензимидазольного ядра.

Ряд полученных продуктов был исследован на цитотоксическую и противомикробную активность в НИИ медико-экологических проблем Минздрава СССР (г. Черновцы). Проведенные испытания на противомикробную активность по методу [5] показали, что соединение II г обладает противогрибковой активностью по отношению к дрожжевым грибам *S. cerevisiae* и *C. albicans* в концентрациях 125 и 250 мкг/мл соответственно, одинаковым антибактериальным действием по отношению как к грамположительным (*S. aureus*), так и к грамотрицательным (*E. coli*, *P. aeruginosa*) бактериям в концентрациях 250 мкг/мл и более слабым действием в отношении спорообразующих бактерий (*B. subtilis*) — 500 мкг/мл.

Изучение диуретической активности соединения II г, проведенное по методу [6], показывает, что под влиянием препарата в дозе 25 мг/кг отмечено повышенное мочеотделение, которое было статистически достоверным также при пересчете на 1 кг массы и на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела. Одновременно имеется тенденция к росту натрий- и калийуреза, но изменения оказались статистически недостоверными. Соединение II г способствует выведению жидкости, однако его диуретическое действие уступает фуросемиду.

Как показали исследования на цитотоксическую активность, соединения II а и II б не обладают цитолитическим действием и проявляют цитотоксическую активность с минимальной концентрацией соответственно 19,5 мкг/мл и менее.

ИК-спектры записаны на приборе «Pye Unicam SP 3-300» в таблетках KBr. Спектры ПМР сняты на спектрометре WP-100 SY «Bruker» с рабочей частотой 100 МГц с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Электронные спектры записаны на спектрофотометре «Spectord UV-VIS» в изопропанол. Индивидуальность веществ устанавливали методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254». Элюент — смесь бензол — этанол (9 : 1).

*α-Замещенные (5-трифторметилпиридин-2-ил)ацетонитрилы (IIa—d).* Смесь 1,65 г (0,01 моль) 5-трифторметил-2-фторпиридина [7], 0,01 моль замещенного ацетонитрила I a—d и 1,38 г (0,01 моль) карбоната калия кипятили в 10 мл диметилформамида в течение 2—3 ч. Упаривали растворитель в вакууме, остаток растирали в 10 мл воды, нейтрализовали уксусной кислотой и отфильтровывали осадок. Характеристики полученных соединений приведены в таблице.

#### Характеристики соединений II, IV, V

Соединение	Т. пл., °С	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено N, %	Выход, %	Растворитель для перекристаллизации
IIa	146	20,0	C <sub>9</sub> H <sub>4</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	19,9	86	Ацетонитрил
IIб	158	8,1	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	8,2	79	Пропанол-2
IIв	241	17,9	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	17,7	72	Диоксан
IIг	256	13,4	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S	13,2	81	Ацетонитрил
IIд	282	13,9	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	13,4	89	Ацетонитрил
IV	110	7,8	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	7,6	95	Пропанол-2
V	173	15,9	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	16,3	96	Нитрометан

*Алкилирование соединений IIa—в.* Смесь 1 ммоль соединения IIa—в, 0,78 г (5 ммоль) иодистого этила и 0,14 г (1 ммоль) карбоната калия кипятили в 20 мл ацетонитрила в течение 5 ч. Упаривали растворитель в вакууме, остаток растирали в 20 мл воды и отфильтровывали осадок. Характеристики полученных α-тозил-α-этил-(5-трифторметилпиридин-2-ил)ацетонитрила (IV) и α-(1-метил-3-этилбензимидазол-2-илиден)-(5-трифторметилпиридин-2-ил)ацетонитрила (V) приведены в таблице.

α-Циано-α-этил-(5-трифторметилпиридин-2-ил)ацетонитрил (III) выделяется в виде желтого масла, которое экстрагировали хлороформом и очищали хроматографированием на колонке с силикагелем (элюент — CHCl<sub>3</sub>).

**РЕЗЮМЕ.** Взаємодія 5-трифторметил-2-фторпіридина з малонодінітрилом, тозил-ацетонітрилом і 2-азагетарилацетонітрилами приводить до α-заміщених (5-трифторметилпіридин-2-іл)ацетонітрилів. Вивчено алкілування одержаних сполук. Досліджено протимікробну, цитотоксичну та діуретичну активність деяких з них.

1. Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства / Под ред. А. Г. Натрадзе. — М.: Медицина, 1983. — С. 150—151.
2. Buschauer A. // Arch. Pharm. — 1989. — 322, N 3. — S. 165—171.
3. Ogura F., Hama Y., Aso Y., Otsubo T. // Synth. Met. — 1988. — 27, N 3/4. — P. B295—B300.
4. Sakamoto T., Katon E., Kondo Y., Yamanaka H. // Chem. Pharm. Bull. — 1990. — 38, N 6. — P. 1513—1517.
5. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г. Н. Першина. — М., 1971. — С. 100, 318.
6. Иванов Ю. И. // Фармакология и токсикология. — 1983. — № 23. — С. 119—121.
7. Pat. 4493939 USA, C 07 D 213/26. Chlorine exchange for fluorine in 2-fluoro-pyridine compounds // J. A. Werner. — Publ. 15.01.85.

Київ. ун-т  
НИИ медико-экол. проблем МЗ СССР, Черновцы

Поступила 22.05.91