

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.815.1 + 547.788 + 547.786.1 DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.3.66>Е. А. Дикусар¹, Е. А. Акишина¹, С. Г. Стёпин², А. П. Поликарпов¹, В. И. Поткин¹

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЦИНХОФЕНСОДЕРЖАЩИХ КСАНТЕНОВ

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Ксантены и их производные являются важным классом гетероциклических соединений, перспективных для использования в медицинской химии, поскольку обладают широким спектром фармакологической активности: антибактериальной, фунгицидной, противоопухолевой и противовоспалительной, а хинолиновый фрагмент является ключевым строительным блоком при получении фармацевтических субстанций, также обладающих антибактериальной, противоопухолевой, антиоксидантной и противовирусной активностью. В статье представлены результаты синтеза цинхофенсодержащих кетоспиртов (полупродуктов для дальнейших химических превращений) и производных ксантенов с использованием в качестве катализатора сульфокатионита ФИБАН К-1. Комбинация в одной молекуле различных фармакофорных фрагментов может привести к синергизму их свойств, способствовать появлению новых видов биологической активности. Синтезированные производные ксантена являются перспективными объектами для использования в медицинской химии, а применение гетерогенного катализатора делает экспериментальную процедуру их получения простой и экологически чистой, поскольку его можно легко удалить из реакционной смеси и регенерировать. Приведены физико-химические константы, описаны спектры полученных соединений. Было установлено, что цинхофенсодержащие кетоспирты с выходом 66–91% образуются при конденсации только мета- и пара-замещенных бензальдегидов, а в случае орто-замещенных бензальдегидов происходит алкоголиз сложноэфирных групп. Для препаративного замыкания кетоспиртов в ксантены с выходом 78–88% пришлось использовать кипячение в о-ксилоле с отгонкой образовавшейся воды с использованием ловушки Дина-Старка в присутствии в качестве катализатора сульфокатионита ФИБАН К-1. Наиболее многообещающей представляется комбинация в одной молекуле ковалентно связанных фармакофорных фрагментов димедона, цинхофена и природного альдегидофенола ванилина.

Ключевые слова: цинхофен, кетоспирты, ксантены, катализ, сульфокатионит, сложные эфиры, физико-химические константы, спектры.

ВВЕДЕНИЕ

Ксантены и их производные являются важным классом кислородсодержащих гетероциклических соединений, перспективных для использования в медицинской химии, поскольку обладают широким спектром фармакологической активности. Среди них обнаружены соединения с антибактериальными, противогрибковыми, противоопухолевыми, противовоспалительными свойствами [1, 2]. Кроме того, они могут использоваться в качестве красителей, агентов фотодинамической терапии

или рН-чувствительных флуоресцентных материалов для визуализации биомолекул [3, 4]. Хинолиновый каркас также является ключевым строительным блоком в синтезе препаратов различного назначения. Так, производные хинолин-4-карбоновой кислоты интенсивно изучаются для создания лекарственных средств, обладающих антибактериальной [5], противоопухолевой [6], антиоксидантной [7], противовирусной [8] активностью. Известно, что *цинхофен* (атофан или 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота) проявляет жаропонижающее, анальгезирующее и противоподагриче-

ское действие, однако в настоящее время не используется в качестве лекарственного средства из-за токсичности по отношению к почкам и печени. Тем не менее, *цинхофен* может служить доступным и удобным сырьем для дальнейших химических модификаций и превращений различных гидроксид- и аминоксодержащих субстратов, что в ряде случаев позволяет решить проблему токсичности соединений и снизить выраженность побочных эффектов.

Цель данной работы состояла в получении новых цинхофенсодержащих кетоспиртов (полупродуктов для дальнейших химических превращений) (1–12) и ксантенов (13–16) с использованием в качестве катализатора доступного сульфокатионита *ФИБАН К-1*, разработанного и производимого в ИФОХ НАН Беларуси. Комбинация в одной молекуле различных фармакофорных фрагментов может привести к синергизму их свойств, способствовать появлению новых видов биологической активности и других полезных свойств, а экономические и экологические соображения стимулируют применение гетерогенных катализаторов, поскольку их легко удалять

из реакционной смеси и регенерировать, что делает экспериментальную процедуру простой и экологически чистой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованные спектрометры для записи ИК-, ЯМР- и масс-спектров (их марки и спецификации), оборудование для проведения микроанализа, спецификация по катализатору *ФИБАН К-1* подробно описаны в работе [9]. Далее приведены общие методики синтеза цинхофенсодержащих кетоспиртов (3–12) – полупродуктов для дальнейшего замыкания ксантенового цикла – с целью получения цинхофенсодержащих ксантенов (13–16) (рисунок 1а), а также физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений.

Соединения 1–12 (общая методика). Смесь 2 ммоль замещенного цинхофенового бензальдегида и 4 ммоль 1,3-циклогександиона или димедона, 2 капли триэтиламина и 50 мл метанола кипятили 1 ч, затем раствор охлаждали до 0–5 °С. Продукт отфильтровывали через стеклянный пористый фильтр, промывали холодным

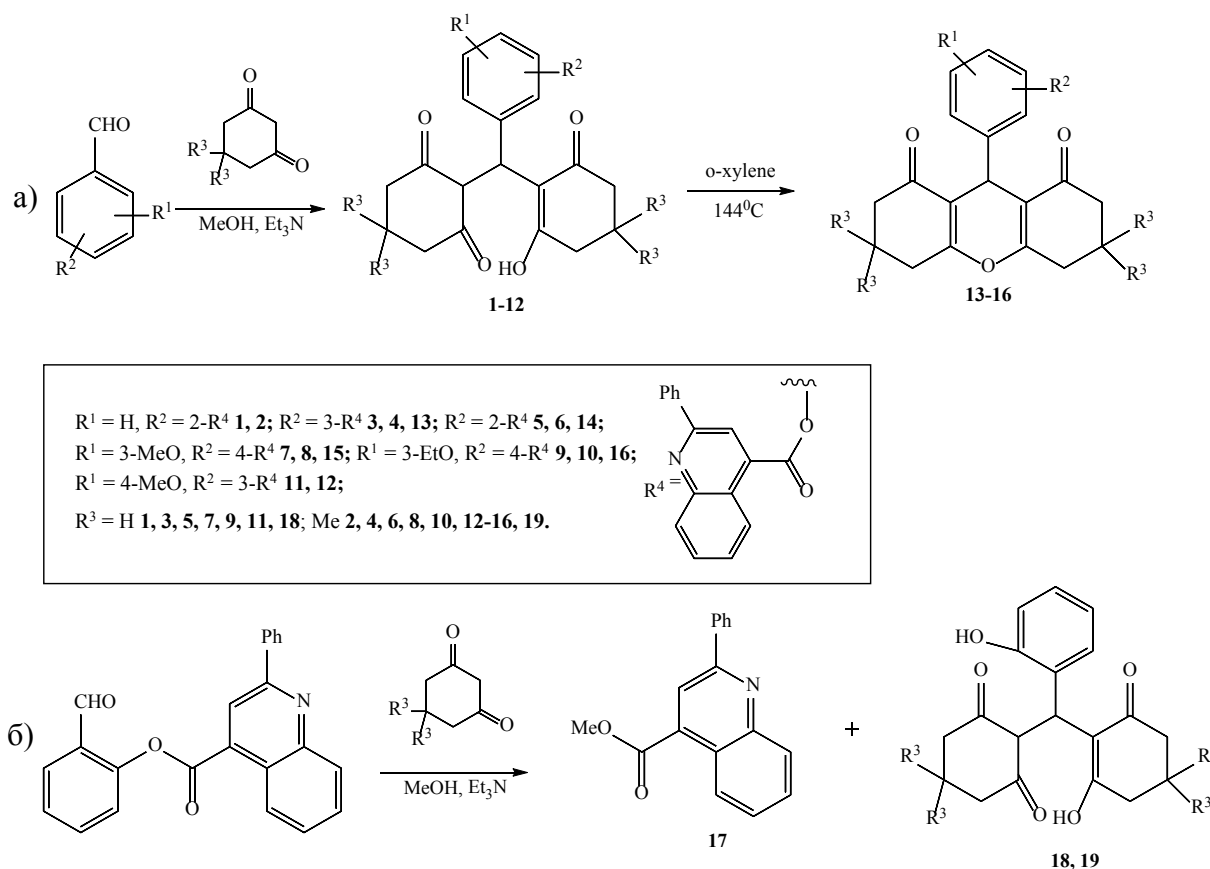


Рисунок 1. – Схема синтеза кетоспиртов 1–12 и ксантенов 13–16

метанолом, сушили на воздухе до постоянной массы.

3-(2,6-Диоксоциклогексил)(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 3. Выход 80%, т. пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405, 3278 (ОН), 3059 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром}}$), 2939, 2876 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$), 1742, 1723 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эф}}$), 1658, 1628, 1609, 1586, 1548, 1491, 1445 ($\text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1374, 1342, 1216, 1186, 1141 ($\text{C}-\text{O}_{\text{эф}}$). Найдено, %: С 75,46; Н 5,28; N 2,19. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 541 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 75,12; Н 5,22; N 2,50. M 559,20.

3-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 4. Выход 82%, т. пл. 217–218°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450 (ОН), 3100, 3070 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром}}$), 2961, 2927, 2888, 2868 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$), 1743 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эф}}$), 1597, 1580, 1551, 1444, 1419 ($\text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1374, 1360, 1241, 1185, 1150, 1128 ($\text{C}-\text{O}_{\text{эф}}$). Найдено, %: С 76,49; Н 6,08; N 2,06. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 597 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 76,08; Н 6,06; N 2,27. M 615,26.

4-(2,6-Диоксоциклогексил)(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 5. Выход 88%, т. пл. 142–143°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3417 (ОН), 3060 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром}}$), 2940, 2871 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$), 1723 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эф}}$), 1655, 1621, 1591, 1504 ($\text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1374, 1346, 1232, 1185, 1128, 1031 ($\text{C}-\text{O}_{\text{эф}}$). Найдено, %: С 75,40; Н 5,31; N 2,16. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 541 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 75,12; Н 5,22; N 2,50. M 559,20.

4-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метилфенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 6. Выход 87%, т. пл. 218–219°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440 (ОН), 3063 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром}}$), 2969, 2956, 2929, 2871 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$), 1734 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эф}}$), 1591, 1551, 1502, 1449 ($\text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1372, 1345, 1248, 1203, 1182, 1166, 1148, 1130 ($\text{C}-\text{O}_{\text{эф}}$). Найдено, %: С 76,43; Н 6,14; N 1,99. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 597 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 76,08; Н 6,06; N 2,27. M 615,26.

4-(2,6-Диоксоциклогексил)(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил-2-метоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 7. Выход 82%, т. пл.

153–154°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3387 (ОН), 3090 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром}}$), 2940, 2870, 2830 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$), 1746, 1724 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эф}}$), 1656, 1609, 1591, 1547, 1507, 1420 ($\text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1375, 1346, 1282, 1230, 1183, 1126, 1031 ($\text{C}-\text{O}_{\text{эф}}$). Найдено, %: С 73,49; Н 5,47; N 1,96. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 571 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 73,33; Н 5,30; N 2,38. M 589,64.

4-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил-2-метоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 8. Выход 89%, т. пл. 131–132°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 (ОН), 3062 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром}}$), 2957, 2869, 2837 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$), 1747 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эф}}$), 1594, 1549, 1508, 1463, 1410 ($\text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1260, 1240, 1201, 1182, 1147, 1127 ($\text{C}-\text{O}_{\text{эф}}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1,13 с (6H, 2 CH_3), 1,26с (6H, 2 CH_3), 2,29–2,55м (8H, 4 CH_2), 3,78с (3H, OMe), 5,60 с (1H, CH), 6,79 д (1H $_{\text{Ar}}$, J 8,1 Гц), 6,84–6,89м (1H $_{\text{Ar}}$), 7,16д (1H $_{\text{Ar}}$, J 8,2 Гц), 7,47–7,52 м (1H $_{\text{Ar}}$), 7,53–7,58 м (2H $_{\text{Ar}}$), 7,61–7,67 м (1H $_{\text{Ar}}$), 7,76–7,83 м (1H $_{\text{Ar}}$), 8,21–8,29 м (3H $_{\text{Ar}}$), 8,64 с (1H $_{\text{Ar}}$), 8,86 д (1H $_{\text{Ar}}$, J 8,4 Гц), 12,07 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 27,25 (2 CH_3), 30,01 (2 CH_3), 32,95 (CH), 46,57 (2 CH_2), 47,26 (2 CH_2), 55,91 (OCH $_3$), 111,74 (1CH $_{\text{Ar}}$), 119,40 (1CH $_{\text{Ar}}$), 121,12 (1CH $_{\text{Ar}}$), 122,47 (1CH $_{\text{Ar}}$), 125,75 (1CH $_{\text{Ar}}$), 127,68 (2CH $_{\text{Ar}}$), 128,10 (1CH $_{\text{Ar}}$), 129,13 (2CH $_{\text{Ar}}$), 129,92 (1CH $_{\text{Ar}}$), 130,14 (1CH $_{\text{Ar}}$), 130,47 (1CH $_{\text{Ar}}$), 31,42, 115,66, 124,32, 135,24, 137,70, 137,97, 138,93, 149,46, 150,86, 156,92, 164,62, 189,51 (C=O), 190,71 (C=O) (13C $_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 74,68; Н 6,25; N 1,90. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 627 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 74,40; Н 6,09; N 2,17. M 645,75.

4-(2,6-Диоксоциклогексил)(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил-2-этоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 9. Выход 80%, т. пл. 177–178°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3384 (ОН), 3065 ($\text{C}-\text{H}_{\text{аром}}$), 2960, 2923, 2895 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$), 1737, 1721 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эф}}$), 1658, 1627, 1605, 1592, 1548, 1504, 1426 ($\text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1369, 1267, 1186, 1032 ($\text{C}-\text{O}_{\text{эф}}$). Найдено, %: С 73,86; Н 5,62; N 2,02. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 585 (100) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 73,62; Н 5,51; N 2,32. M 603,67.

4-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил-2-

этоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 10. Выход 75%, т. пл. 186–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440 (ОН), 3059 (C–H_{аром}), 2961, 2929, 2870 (C–H_{алиф}), 1740, 1732 (C=O_{эф}), 1592, 1507, 1419 (НО–C=C–C=O, C–C_{аром}), 1371, 1249, 1240, 1214, 1146 (C–O_{эф}). Найдено, %: С 74,99; Н 6,35; N 1,87. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 641 (100) $[M-H_2O]^+$. C₄₁H₄₁NO₇. Вычислено, %: С 74,64; Н 6,26; N 2,12. *M* 659,78.

5-(2,6-Диоксоциклогексил)(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил) метил-2-метоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 11. Выход 66%, т. пл. 142–143°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405 (ОН), 3061 (C–H_{аром}), 2941, 2892, 2842 (C–H_{алиф}), 1744, 1724 (C=O_{эф}), 1656, 1612, 1591, 1548, 1509, 1445 (НО–C=C–C=O, C–C_{аром}), 1375, 1339, 1286, 1231, 1126, 1103 (C–O_{эф}). Найдено, %: С 73,56; Н 5,42; N 1,99. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 571 (100) $[M-H_2O]^+$. C₃₆H₃₁NO₇. Вычислено, %: С 73,33; Н 5,30; N 2,38. *M* 589,64.

5-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил-2-метоксифенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 12. Выход 91%, т. пл. 235–236°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3424 (ОН), 3070 (C–H_{аром}), 2962, 2931 (C–H_{алиф}), 1749 (C=O_{эф}), 1595, 1511, 1420 (НО–C=C–C=O, C–C_{аром}), 1371, 1259, 1179, 1143, 1128 (C–O_{эф}). Найдено, %: С 74,73; Н 6,18; N 1,83. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 627 (100) $[M-H_2O]^+$. C₄₀H₃₉NO₇. Вычислено, %: С 74,40; Н 6,09; N 2,17. *M* 645,75.

1,8-Диоксооктагидро-1*H*-ксантены (13–16) (общая методика). В колбу, снабженную насадкой Дина-Старка и обратным холодильником, помещали 1.5 моль соединения (4, 6, 8, 10), 0,3 г сульфокатионита ФИБАН К-1 и 50 мл *o*-ксилола. Смесь кипятили 16–18 ч, сульфокатионит отфильтровывали, используя стеклянный пористый фильтр Шотта, растворитель удаляли в вакууме. Целевые продукты (13–16) очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100–160 мкм (элюент – бензол-эфир 10:1) и последующей низкотемпературной кристаллизацией из метанола.

3-(3,3,6,6-Тетраметил-1,8-диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-ксантен-9-ил) фенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 13. Выход 78%, т. пл. 163–164°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3060, 3030 (C–H_{аром}), 2957, 2927, 2868 (C–H_{алиф}), 1743 (C=O_{эф}), 1596, 1550, 1444,

1420 (НО–C=C–C=O, C–C_{аром}), 1374, 1340, 1240, 1185, 1149, 1127 (C–O_{эф}). Найдено, %: С 78,75; Н 6,00; N 2,04. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 597 (100) $[M]^+$. C₃₉H₃₅NO₅. Вычислено, %: С 78,37; Н 5,90; N 2,34. *M* 597,71.

4-(3,3,6,6-Тетраметил-1,8-диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-ксантен-9-ил) фенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 14. Выход 86%, т. пл. 203–204°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3062, 3029 (C–H_{аром}), 2957, 2931, 2870 (C–H_{алиф}), 1748 (C=O_{эф}), 1662, 1626, 1592, 1504 (НО–C=C–C=O, C–C_{аром}), 1359, 1341, 1240, 1233, 1197, 1180, 1163, 1127 (C–O_{эф}). Найдено, %: С 78,79; Н 6,03; N 2,08. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 597 (100) $[M]^+$. C₃₉H₃₅NO₅. Вычислено, %: С 78,37; Н 5,90; N 2,34. *M* 597,71.

2-Метокси-4-(3,3,6,6-тетраметил-1,8-диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-ксантен-9-ил)фенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 15. Выход 84%, т. пл. 158–160°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3080, 3061 (C–H_{аром}), 2928, 2868 (C–H_{алиф}), 1750 (C=O_{эф}), 1670, 1589, 1548, 1507, 1407 (НО–C=C–C=O, C–C_{аром}), 1375, 1275, 1199, 1174, 1122 (C–O_{эф}). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м, д.: 1,04 с (6H, 2CH₃), 1,12 с (6H, 2CH₃), 2,20–2,31 м (4H, 2CH₂), 2,43–2,53 м (4H, 2CH₂), 3,89 с (3H, OCH₃), 4,82 с (1H, CH), 6,82 дд (1H_{Ar}, *J* 8,2, 1,7 Гц), 7,09 д (1H_{Ar}, *J* 8,1 Гц), 7,19 д (1H_{Ar}, *J* 1,5 Гц), 7,45–7,50 м (1H_{Ar}), 7,51–7,58 м (2H_{Ar}), 7,60–7,66 м (1H_{Ar}), 7,75–7,81 м (1H_{Ar}), 8,20–8,23 м (2H_{Ar}), 8,23–8,27 м (1H_{Ar}), 8,60 с (1H_{Ar}), 8,84 д (1H_{Ar}, *J* 8,5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ _C, м, д.: 27,56 (2CH₃), 29,40 (2CH₃), 31,81 (CH), 41,01 (2CH₂), 50,87 (2CH₂), 56,11 (OCH₃), 114,00 (1CH_{Ar}), 119,92 (1CH_{Ar}), 121,10 (1CH_{Ar}), 122,29 (1CH_{Ar}), 125,74 (1CH_{Ar}), 127,65 (2CH_{Ar}), 128,06 (1CH_{Ar}), 129,10 (2CH_{Ar}), 129,89 (1CH_{Ar}), 130,13 (1CH_{Ar}), 130,38 (1CH_{Ar}), 32,38, 115,55, 124,28, 135,35, 138,09, 143,69, 149,40, 150,58, 156,90, 162,69, 164,56, 196,61 (13 C_{четв}). Найдено, %: С 76,70; Н 6,01; N 2,03. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 627 (100) $[M]^+$. C₄₀H₃₇NO₆. Вычислено, %: С 76,54; Н 5,94; N 2,23. *M* 627,74.

2-Этокси-4-(3,3,6,6-тетраметил-1,8-диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-ксантен-9-ил)фенил 2-фенилхинолин-4-карбоксилат 16. Выход 88%, т. пл. 157–159°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3060 (C–H_{аром}), 2961, 2928, 2883 (C–H_{алиф}), 1733 (C=O_{эф}), 1592, 1585, 1548, 1506, 1418 (НО–C=C–C=O, C–C_{аром}), 1371, 1246, 1214, 1145, 1125 (C–O_{эф}). Найдено, %: С 76,97; Н 6,24;

N 2,06. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 641 (100) $[M]^+$. $C_{41}H_{39}NO_6$. Вычислено, %: C 76,73; H 6,13; N 2,18. M 641,76.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Посредством каскадной реакции Кнёвенагеля-Михаэля сложных эфиров *цинхофена* (2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты) с 1,3 циклодикетонами в метаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина при температуре кипения растворителя и последующим замыканием цикла последних с использованием сульфокатионита ФИБАН К-1 получены цинхофенсодержащие ксантены **13–16** и их полупродукты **3–12**. Схема реакции приведена на рисунке 1.

Процесс конденсации (сложных эфиров 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты с замещенными гидроксibenзальдегидами) и 1,3-циклогександионами (рисунок 1а) позволил получить только лишь целевые соединения (**3–12**). Было установлено, что вместо целевых продуктов (цинхофенсодержащих сложных эфиров **1** и **2**) в процессе конденсации цинхофеновых производных салицилового альдегида происходит алкоголиз сложноэфирной группы с образованием метилового эфира цинхофена (**17**) и 9-(2-гидроксифенил)-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1*H*-ксантен-1,8(2*H*)-диона (**18**) или 9-(2-гидроксифенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1*H*-ксантен-1,8(2*H*)-диона (**19**), что обусловлено пространственной затрудненностью расположения объемных заместителей в *орто*-положении друг к другу (рисунок 1б). В случае *пара*- и *мета*-расположения сложноэфирных групп относительно альдегидной, их алкоголиза у соединений (**3–12**) не происходит.

На примере соединений (**4**, **6**, **8**, **10**) выполнена их циклизация непосредственно в цинхофенсодержащие ксантены (**13–16**). Следует отметить, что в отличие от полученных нами ранее 1,2-азольных и пиридиновых производных кетоспиртов [9], циклизация которых легко протекала в кипящем бензоле, здесь в препаративном отношении требовались значительно большие усилия (длительное кипячение в ортоксилоле при температуре 144°C). Причем, часто циклизация происходит самопроизвольно при электронном ударе в условиях записи масс-спектров. Можно предполо-

жить, что аналогичный процесс также будет происходить и при действии ферментов (например, енолазы или эстеразы).

Состав и строение синтезированных соединений (**1–19**), как целевых – перспективных для проведения их дальнейшего биотестирования (**3–16**), так и образовавшихся в результате алкоголиза сложноэфирной связи (**17–19**), были подтверждены на основании современных методов физико-химических исследований. В спектрах ЯМР 1H кетоспирта **8** протон группы $C=C-OH$ проявляется в виде синглета при 12,07 м. д., а в спектрах 1,8-диоксооктагидроксантена **15** исчезает, при этом происходит смещение сигналов протона CH сильное поле на 0,78 м. д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование фармацевтических субстанций, хорошо зарекомендовавших себя в прошлом, и соответственно, прошедших все необходимые клинические испытания, но в настоящее время устаревших и не используемых в современной клинической практике, может служить перспективным методом создания новых лекарственных средств. Было установлено, что цинхофенсодержащие кетоспирты с выходом 66–91% образуются при конденсации *мета*- и *пара*-замещенных бензальдегидов, а в случае *орто*-замещенных бензальдегидов происходит алкоголиз сложноэфирных групп. Для препаративного замыкания кетоспиртов в ксантены с выходом 78–88% необходимо использовать кипячение в о-ксилоле с отгонкой образовавшейся воды с использованием ловушки Дина-Старка в присутствии в качестве катализатора сульфокатионита ФИБАН К-1.

Наиболее многообещающей представляется комбинация в одной молекуле ковалентно связанных фармакофорных фрагментов *димедона*, *цинхофена* и природного альдегидофенола *ванилина* (соединения **8** и **15**) [10, 11].

SUMMARY

E. A. Dikumar, E. A. Akishina, S. G. Stepin,
A. P. Polikarpov, V. I. Potkin
CATALYTIC SYNTHESIS OF CINCHOPHEN-CONTAINING XANTHENES

Xanthenes and their derivatives are an important class of heterocyclic compounds

promising for application in medical chemistry since they have a wide range of pharmacological activity: antibacterial, fungicidal, antitumor and antiinflammatory and the quinoline fragment is a key building block in the production of pharmaceutical substances also having antibacterial, antitumor, antioxidant and antiviral activity. The synthesis results of cinchophen containing ketoalcohols (semiproducts for further chemical transformations) and xanthene derivatives using FIBAN K-1 sulfocationite as a catalyst are presented. Combination of different pharmacophore fragments in one molecule can lead to synergism of their properties, contribute to the onset of new types of biological activity. Synthesized xanthene derivatives are promising agents to be used in medical chemistry, and a heterogeneous catalyst makes the experimental procedure of their preparation simple and environmentally friendly since it can be easily removed from the reaction mixture and regenerated. Physicochemical constants are given and spectra of the compounds acquired are described. It was found that cinchophencontaining ketospirits with 66–91% yield are formed by condensation of *meta*- and *para*-substituted benzaldehydes only, and in case of *ortho*-substituted benzaldehydes alcoholization of ester groups occurs. For ketospirits preparatory closure into xanthenes with 78–88% yield it was necessary to use boiling in *o*-xylene with the distillation of the resulting water using a Dean-Stark trap in the presence of FIBAN K-1 sulfocationite as a catalyst. Combination of covalently bound pharmacophore fragments of dimedone, cinchophen and natural aldehydophenol vanillin in one molecule seems to be the most promising.

Keywords: cinchophen, ketoalcohols, xanthenes, catalysis, sulfocationite, esters, physicochemical constants, spectra.

ЛИТЕРАТУРА

1. Xanthenes in Medicinal Chemistry – Synthetic strategies and biological activities / M. Maia [et al.] // *Europ. j. of medicinal chemistry*. – 2021. – Vol. 210. – P. 113085.
2. Ghahsare, A. G. Structure-Bioactivity Relationship Study of Xanthene Derivatives: A Brief Review / A. G. Ghahsare, Z. S. Nazifi, S. M. R. Nazifi // *Current organic synthesis*. – 2019. – Vol. 16, N 8. – P. 1071–1077.
3. Iodinated xanthene-cyanine NIR dyes as potential photosensitizers for antimicrobial pho-

todynamic therapy / T. M. Ebaston [et al.] // *Dyes and pigments*. – 2021. – Vol. 184. – P. 108854.

4. Altering Fundamental Trends in the Emission of Xanthene Dyes / L. G. Wang [et al.] // *The J. of organic chemistry*. – 2019. – Vol. 84, N 5. – P. 2585–2595.

5. Design, Synthesis and Antibacterial Evaluation of Some New 2-Phenyl-quinoline-4-carboxylic Acid Derivatives / X. Wang [et al.] // *Molecules*. – 2016 – Vol. 21, N 3. – P. 340.

6. Discovery of 2-(4-Acrylamidophenyl)-Quinoline-4-Carboxylic Acid Derivatives as Potent SIRT3 Inhibitors / Q. Hui [et al.] // *Frontiers in Chemistry*. – 2022. – Vol. 10. – P. 880067.

7. Fikriya, S. H. Study of Antioxidant Activity of the Derivatives of Quinoline-4-carboxylic Acids by the Modification of Isatin via Pfitzinger Reaction / S. H. Fikriya, A. H. Cahyana // *Makara j. of science*. – 2023. – Vol. 27, N 2. – P. 160–164.

8. Синтез и противовирусная активность некоторых производных хинолинового ряда / М. Н. Земцова [и др.] // *Химико-фармацевт. журн.* – 2011. – Т. 45, № 5. – С. 9–11.

9. Каталитический синтез 1,2-азольных производных 1,8-диоксооктагидроксантенов с использованием волокнистого сульфокатионита ФИБАН К-1 / Е. А. Акишина [и др.] // *Журн. общ. химии*. – 2023. – Т. 93, № 3. – С. 338–351.

10. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. – 582 с.

11. Фильц, О. А. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов / О. А. Фильц, В. В. Проиков // *Успехи химии*. – 2012. – Т. 81, № 2. – С. 158–174.

REFERENCES

1. Maia M, Resende DISP, Durães F, Pinto MMM., Sousa E. Xanthenes in Medicinal Chemistry - Synthetic strategies and biological activities. *Eur J Med Chem*. 2021;210:113085. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.113085
2. Ghahsare AG, Nazifi ZS, Nazifi SMR. Structure-Bioactivity Relationship Study of Xanthene Derivatives: A Brief Review. *Curr Org Synth*. 2019;16(8):1071–7. doi: 10.2174/1570179416666191017094908
3. Ebaston TM, Nakonechny F, Talalai E, Gellerman G, Patsenker L. Iodinated xanthene-cyanine NIR dyes as potential photosensitizers for antimicrobial photodynamic therapy. *Dyes Pigm*. 2021;184:108854. doi: 10.1016/j.dyepig.2020.108854
4. Wang LG., Munhenzva I, Sibrian-Vazquez M, Escobedo JO, Kitts CH, Fronczek FR et al.

Altering Fundamental Trends in the Emission of Xanthene Dyes. *J Org Chem.* 2019;84(5):2585–95. doi: 10.1021/acs.joc.8b03030

5. Wang X, Xie X, Cai Y, Yang X, Li J, Li Y et al. Design, Synthesis and Antibacterial Evaluation of Some New 2-Phenyl-quinoline-4-carboxylic Acid Derivatives. *Molecules.* 2016;21(3):340. doi: 10.3390/molecules21030340

6. Hui Q, Li X, Fan W, Gao C, Zhang L, Qin H et al. Discovery of 2-(4-Acrylamidophenyl)-Quinoline-4-Carboxylic Acid Derivatives as Potent SIRT3 Inhibitors. *Front Chem.* 2022;10:880067. doi: 10.3389/fchem.2022.880067

7. Fikriya SH, Cahyana AH. Study of Antioxidant Activity of the Derivatives of Quinoline-4-carboxylic Acids by the Modification of Isatin via Pfitzinger Reaction. *Makara J Sci.* 2023;27(2):160–4.

8. Zemtsova MN, Zimichev AV, Trakhtenberg PL, Klimochkin IuN, Leonova MV, Balakhnin SM i dr. Synthesis and antiviral activity of several quinoline derivatives. *Khimiko-farmatsevt zhurn.* 2011;45(5):9–11. doi: 10.30906/0023-1134-2011-45-5-9-11. (In Russ.)

9. Akishina EA, Dikussar EA, Polikarpov AP, Alekseeva KA, Menshikova DI, Kurman PV i dr. Catalytic synthesis of 1,2-azole and pyridine de-

rivatives of 1,8-dioxooctahydroxanthenes using FIBAN K-1 fibrous sulfonic cation exchanger. *Zhurn obshch khimii.* 2023;93(3):338–351. doi: 10.31857/S0044460X23030022. (In Russ.)

10. Dikussar EA. Ethers and esters in linker technologies. Modern aspects of molecular design—from aromatic substances to biologically active compounds. Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2014. 582 s. (In Russ.)

11. Fil'ts OA, Proikov VV. Construction of molecules with specified properties using libraries of structural fragments. 2012;81(2):158–74. doi: 10.1070/RC2012v081n02ABEH004222. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,

г. Минск, ул. Сурганова, 13.

ГНУ «Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси»,

лаборатория химии гетероциклических
соединений,

тел. раб. 8(0-17)-379-16-00,

e-mail: dikussar@ifoch.bas-net.by,

Дикуссар Е.А.

Поступила 29.04.2023 г.