

УДК 547.742

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-БЕНЗИЛПРОЛУ

Р. Мартяк*, Д. Фролов, В. Матійчук, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: martyak@ukr.net*

Взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів **2a–g** з β -кетоестерами (метил- і етил-ацетоацетатами, бензоїлоцтовим естером) та аміаком чи метиламіном за методом Ганча синтезовано 4-бензилзаміщені піроли **3a–i**, які за реакцією Вільсмайера-Хаака перетворено у відповідні піролкарбальдегіди **4a–d**. Одержано продукти конденсації цих альдегідів зі сполуками, що містять активні метиленові групи. В умовах реакції Вільгеродта-Кіндлера нагріванням піролкарбальдегідів **4a–c** з сумішшю сірки та аміну отримано тіоамідні похідні піролу **8a–c**. Досліджено протипухлинну активність синтезованих сполук.

Ключові слова: 3-арил-2-хлоропропаналі, 4-бензилпіроли, реакція Ганча, піролкарбальдегіди, реакції конденсації, протипухлинна активність.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.276>

Пірол та його похідні належать до одного з найбільш численних і важливих у практичному відношенні класів гетероциклічних сполук. Вони широко поширені у природі, де відіграють надзвичайно важливу роль у багатьох ключових процесах життєдіяльності. Серед монопірольних природних продуктів варто виокремити *порфобіліноген* – біосинтетичний попередник природних пірольних пігментів, *пролін* та *гідроксипролін* – амінокислоти білків, *гігрин*, *кускгігрин*, *стахідрин* – алкалоїди групи піролідину.

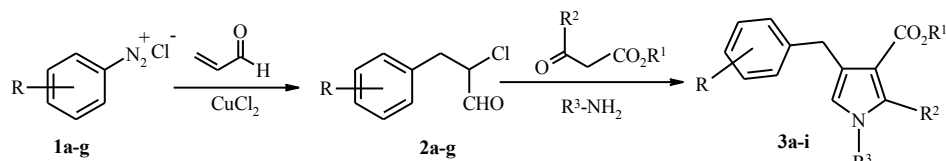
Багато монопірольних похідних, що мають властивості антибіотиків, виділено з мікроорганізмів, рослин та вищих організмів (*ніолотеорин*, *піролінтрин*). Важливими природними сполуками, що містять декілька пірольних ядер, є *продігіозини* – трипірольні антибіотики, пігменти жовчі (*білірубін*), хлорофіли, гем, вітаміни групи B₁₂, ферменти (*пероксидази*, *каталази*). Практично цінними синтетичними похідними піролу є барвники – *фталоціаніни* й фармацевтичні препарати – *пірацетам*, *каптоприл*, *тавегіл* тощо [1–3]. Водночас піроли належать до класу органічних сполук, які мають високу реакційну здатність, і тому їх широко використовують в органічному синтезі [1, 2].

У літературі описано чимало способів побудови пірольного циклу з нециклічних попередників [4, 5]. Формування пірольного циклу сягають, головню, декількома способами: а) взаємодією α -амінокетонів з α -метиленактивними карбонільними сполуками – синтез Кнорра [6]; б) взаємодією 1,4-дикарбонільних сполук з аміаком чи первинними амінами – синтез Пааля-Кнорра [7]; в) взаємодією

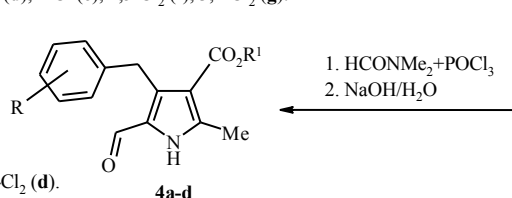
оксимів кетонів з ацетиленом у середовищі інертного органічного розчинника за наявності супероснови – реакція Трофімова [8]; г) взаємодією β -кетоестерів з α -галогензаміщеними альдегідами чи кетонами та аміаком у середовищі водного органічного розчинника – синтез Ганча [9–11]. Метод Ганча особливо важливий під час одержання полізаміщених піролів, зокрема 2,5-диалкіл- та 2,4,5-триалкілпірол-3-карбонових кислот.

У попередніх публікаціях ми запропонували метод синтезу 4-бензилпіролів на основі 3-арил-2-хлоропропаналів за реакцією Ганча [12, 13]. Простота умов проведення синтезу та доступність вихідних речовин сприяють усебічному вивченню запропонованого методу. У цій статті ми описуємо результати досліджень, одержані під час опрацювання способів синтезу 4-бензилзаміщених піролкарбальдегідів, отримання на їх основі продуктів конденсації з метиленактивними компонентами, а також вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

Взаємодія 3-арил-2-хлоропропаналів **2a-g**, що легко одержують хлорарилуванням акролеїну арендіазонієвими солями **1a-g** в умовах реакції Меєрвейна, з β -кетоестерами – алкілацетоацетатами та бензоїлоцтовим естером й аміаком чи метиламіном у водно-спиртовому середовищі – приводить до утворення заміщених піролів **3a-i** з добрими виходами (схема 1).



1, 2: R = H (a), 3-Me (b), 2-Cl (c), 3-Cl (d), 4-Cl (e), 2,5-Cl₂ (f), 3,4-Cl₂ (g).



4: R¹ = Me, R = 2,5-Cl₂ (a);

R¹ = Et, R = 3-Cl (b), 2,5-Cl₂ (c), 3,4-Cl₂ (d).

3	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	2-Cl	2,5-Cl ₂	H	3-Cl	4-Cl	2,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂	2-Cl	3-Me
R ¹	Me	Me	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et
R ²	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Ph
R ³	H	H	H	H	H	H	H	Me	H

Схема 1

Будову піролів **3a-i** підтверджують дані ЯМР ¹H-спектроскопії. У спектрах є характерні сигнали метильної групи, розташованої в положенні 2 гетероциклу (синглет при 2,3–2,5 м.ч.), метиленової групи бензильного замісника (синглет при 3,9–4,1 м.ч.), протону в положенні 5 пірольного циклу (синглет чи дублет при 6,0–6,5 м.ч. з константою спин-спінової взаємодії 1,5–2,5 Гц), а також широкий синглет NH-групи в слабкому полі (10,6–11,2 м.ч.).

В отриманих полізаміщених піролах вільним залишається положення 5 пірольного циклу, що мало б бути активним в реакціях електрофільного заміщення. Використавши метод формілювання Вільсмайєра-Хаака, ми одержали з високими виходами альдегіди **4a-d** (схема 1).

Виявилось, що піролкарбальдегіди легко вступають у різноманітні реакції конденсації, зокрема зі сполуками з активними метиленовими групами, що показано на прикладі взаємодії з ціаноцтовою кислотою та її похідними. При цьому одержували сполуки **5a–d** (схема 2). Альдегіди **4a–d** є активними в реакції Вільгеродта-Кіндлера – з добрими виходами з реакційного середовища виділили тіоаміди **8a–c**.

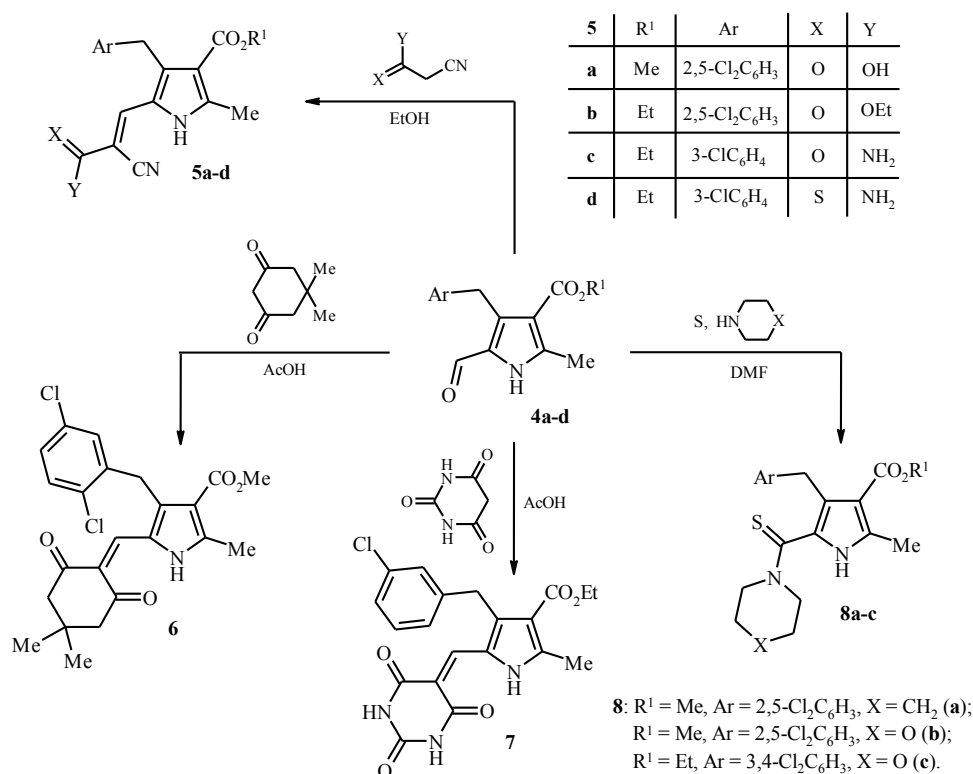


Схема 2

Цікаві результати одержано під час вивчення конденсації метил 4-(2,5-дихлоробензил)-2-метил-5-форміл-1H-3-піролкарбоксилату **4a** з дімедоном (5,5-диметил-1,3-циклогександіоном) та барбітуровою кислотою в середовищі крижаної оцтової кислоти. Зокрема, на відміну від альдегідів аліфатичного ряду 2-піролкарбальдегід утворив продукт конденсації за метиленовою групою лише з однією молекулою дімедону, що підтверджено даними спектра ЯМР ¹H сполуки **6**. Слід зазначити аномально високе значення хімічного зсуву протону NH-групи пірольного циклу (13,76 м. ч.), що, очевидно, зумовлене існуванням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N–H⋯O=.

Протипухлинну активність *in vitro* синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку США *Developmental Therapeutic Program (DTP NCI)*. Для скринінгу відібрали 13 сполук. Протипухлинну активність вивчали на 60 лініях

клітин, що охоплюють майже весь спектр ракових захворювань людини (лейкемії, меланоми, раку легень, кишківника, ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози) в концентрації речовин 10^{-5} моль/л. Як кількісний параметр активності, розраховували середні значення відсотків росту клітин ліній раку (GP, %) порівняно з контролем. Результати досліджень протипухлинної активності піролів та похідних піролкарбальдегідів наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати досліджень протипухлинної активності 4-бензилпіролів та їх похідних

Table 1

Results of antitumor activity studies of 4-benzylpyrroles and their derivatives

Номер сполуки	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP %
3a	84,41	56,45–113,27	MOLT-4562 (лейкемія) – 72,58; SR (лейкемія) – 69,53; UO-31 (рак нирок) – 59,54; MCF7 (рак молочної залози) – 56,45
3b	84,56	67,34–112,16	UO-31 (рак нирок) – 76,24; CCRF-CEM (лейкемія) – 76,13; MCF7 (рак молочної залози) – 67,34
3c	75,35	52,49–101,33	MCF7 (рак молочної залози) – 68,44; UO-31 (рак нирок) – 63,68; GROV1 (рак яєчників) – 52,30
3e	79,93	43,32–108,53	HCT-116 (рак товстої кишки) – 71,25; COLO 205 (рак товстої кишки) – 63,25; MCF7 (рак молочної залози) – 62,41; SR (лейкемія) – 43,32
3h	82,39	51,49–121,83	PC-3 (рак простати) – 71,11; MCF7 (рак молочної залози) – 69,53; SF-268 (рак ЦНС) – 65,26; SR (лейкемія) – 51,49
3i	78,65	49,48–107,81	CCRF-CEM (лейкемія) – 63,12; HL-60 (ТВ) (лейкемія) – 59,54; MOLT-4 (лейкемія) – 49,48
5b	91,25	71,32–121,41	SNB-19 (рак ЦНС) – 71,32
5c	87,23	46,58–105,93	RPMI-8226 (лейкемія) – 64,13; NCI-H460 (рак легень) – 46,58
5d	89,53	31,45–111,84	MALME-3M (меланома) – 73,21; NCI/ADR-RES (рак яєчників) – 68,54; NCI-H460 (рак легень) – 31,45
7	88,45	47,90–112,41	CCRF-CEM (лейкемія) – 58,51; K-562 (лейкемія) – 50,70; UO-31 (рак нирки) – 50,50; MOLT-4 (лейкемія) – 49,94; SAKI-1 (рак нирки) – 47,90
8b	75,53	29,31–105,11	SW-620 (рак товстої кишки) – 54,45; MDA-MB-435 (мелонома) – 41,24; SK-MEL-5 (мелонома) – 32,29; M14 (мелонома) – 29,31; MCF7 (рак молочної залози) – 29,28

З'ясовано, що отримані сполуки володіють помірною протипухлинною активністю. Зокрема, для піролів **3a–c, e, h** простежувалася активність стосовно ліній раку молочної залози MCF7, а для **3i** – ліній лейкемії CCRF-CEM. Натомість сполука **7** активна стосовно лейкемії (лінії CCRF-CEM, K-562, MOLT-4), а сполука **8b** – меланоми (лінії M14, MDA-MB-435, SK-MEL-5) та раку молочної залози (лінія MCF7).

Отже, проведеними дослідженнями визначено, що 3-арил-2-хлоропропаналі є зручними реагентами для побудови пірольного циклу та отримання реакційноздатних 4-бензилзаміщених піролкарбальдегідів, а синтезовані на їх основі похідні показують помірну протипухлинну активність.

Експериментальна частина. Температури плавлення синтезованих сполук визначали у відкритих капілярних трубках і не відкоректовували. Спектри ЯМР ^1H записували на приладах Varian Mercury (400 МГц) (сполуки **3a–c, 3h, 4c, 5a–c, 6**) та Bruker DRX500 (500 МГц) (сполуки **3f, 3g**), розчинники – ДМСО- d_6 та ДМСО- d_6 + CCl_4 . Спектри ЯМР ^{13}C сполук **3b, 3f–h** записували на приладі Varian Mercury (50 МГц), розчинник – CDCl_3 . Хімічні зміщення (δ , м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.), константи спіні-спінової взаємодії зазначено у герцах.

3-Арил-2-хлоропропаналі 2a–g отримували хлорарилуванням акролеїну діазонієвими солями **1a–g** за методикою [14], константи синтезованих сполук **2a–g** відповідають наведеним у [14–16].

Загальна методика синтезу піролів 3a–i. До суміші 0,015 моль відповідного β -кетоестеру і 7 мл 25%-ного водного аміаку в 10 мл етанолу додавали 0,015 моль 3-арил-2-хлоропропаналю **2a–g**. Залишали на 48 год за кімнатної температури, після чого екстрагували ефіром. Ефірний шар промивали 10%-ним водним розчином NaOH , 5%-ною соляною кислотою і водою. Ефір упарювали, а залишок перекристалізували з етанолу (сполуки **3b, 3e–i**) чи суміші ефір–петролейний ефір, 1:1 – **3a, 3c, d**.

Метил 2-метил-4-(2-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 3a: Вихід 51 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 115\text{--}116^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H δ : 2,41 с (3H, CH_3), 3,63 с (3H, CH_3O), 4,02 с (2H, CH_2), 6,04 с (1H, 5-H), 7,00–7,37 м (4H, C_6H_4), 10,68 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C, 63,64; H, 5,31; N, 5,24. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$. Обчислено, %: C, 63,76; H, 5,35; N, 5,31.

Метил 2-метил-4-(2,5-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 3b: Вихід 69 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 119\text{--}120^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H δ : 2,51 с (3H, CH_3), 3,73 с (3H, CH_3O), 4,10 с (2H, CH_2), 6,20 д (1H, $J = 2,2$, 5-H), 7,09–7,39 м (3H, C_6H_3), 10,79 ш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C δ : 14,1 (CH_3), 30,6 (CH_2), 50,5 (OCH_3), 110,1 ($\text{C}_{\text{pyrrole-4}}$), 115,5 ($\text{C}_{\text{pyrrole-5}}$), 122,6 ($\text{C}_{\text{pyrrole-3}}$), 127,1 ($\text{C}_{\text{pyrrole-2}}$), 130,1 (C_{Ar}), 131,6 (C_{Ar}), 132,1 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 132,3 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 136,6 (C_{Ar}), 141,4 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 166,2 (COO). Знайдено, %: C, 56,47; H, 4,33; N, 4,78. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Обчислено, %: C, 56,40; H, 4,39; N, 4,70.

Етил 4-бензил-2-метил-1H-пірол-3-карбоксилат 3c: Вихід 52 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 83\text{--}84^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H δ : 1,22 т (3H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,40 с (3H, CH_3), 3,92 с (2H, CH_2), 4,10 к (2H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6,05 с (1H, 5-H), 7,00–7,23 м (5H, C_6H_5), 10,61 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C, 73,89; H, 6,97; N, 5,72. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Обчислено, %: C, 74,05; H, 7,04; N, 5,76.

Етил 2-метил-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 3d. Характеристики сполуки наведено у праці [13].

Етил 2-метил-4-(4-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 3e. Характеристики сполуки наведено у праці [12].

Етил 2-метил-4-(2,5-дихлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 3f: Вихід 54 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 144\text{--}145^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H δ : 1,05 т (3H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,40 с (3H, CH_3), 3,98 с (2H, CH_2), 4,01 к (2H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6,36 д (1H, $J = 2,5$, 5-Н), 7,00 д (1H, $J = 2,5$, 6-Н C_6H_3), 7,26 д.д (1H, $J = 2,5$; 8,5, 4-Н C_6H_3), 7,44 д (1H, $J = 8,5$, 3-Н C_6H_3), 11,14 ш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C δ : 14,1 (CH_3), 14,2 (CH_3), 30,7 (CH_2), 59,2 (CH_2CH_3), 110,3 ($\text{C}_{\text{pyrrole-4}}$), 115,5 ($\text{C}_{\text{pyrrole-5}}$), 122,1 ($\text{C}_{\text{pyrrole-2}}$), 127,0 ($\text{C}_{\text{pyrrole-3}}$), 130,0 (C_{Ar}), 131,6 (C_{Ar}), 132,1 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 132,3 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 136,7 (C_{Ar}), 141,6 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 165,7 (COO). Знайдено, %: С, 57,59; Н, 4,91; N, 4,54. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Обчислено, %: С, 57,71; Н, 4,84; N, 4,49.

Етил 2-метил-4-(3,4-дихлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 3g: Вихід 51 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 119\text{--}120^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H δ : 1,13 т (3H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,36 с (3H, CH_3), 3,91 с (2H, CH_2), 4,05 к (2H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6,45 д (1H, $J = 2,0$, 5-Н), 7,12 д.д (1H, $J = 2,0$; 8,0, 6-Н C_6H_3), 7,35 д (1H, $J = 2,0$, 2-Н C_6H_3), 7,47 д (1H, $J = 8,5$, 5-Н C_6H_3), 11,08 ш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C δ : 14,1 (CH_3), 14,4 (CH_3), 32,2 (CH_2), 59,2 (CH_2CH_3), 110,1 ($\text{C}_{\text{pyrrole-4}}$), 115,2 ($\text{C}_{\text{pyrrole-5}}$), 123,9 ($\text{C}_{\text{pyrrole-3}}$), 128,1 ($\text{C}_{\text{pyrrole-2}}$), 129,3 (C_{Ar}), 129,9 (C_{Ar}), 130,5 (C_{Ar}), 131,8 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 136,5 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 142,3 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 165,7 (COO). Знайдено, %: С, 57,79; Н, 4,90; N, 4,42. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Обчислено, %: С, 57,71; Н, 4,84; N, 4,49.

Етил 1,2-диметил-4-(2-хлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 3h: Вихід 54 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 75\text{--}76^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H δ : 1,11 т (3H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,45 с (3H, CH_3), 3,49 с (3H, CH_3N), 3,99 с (2H, CH_2), 4,05 к (2H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6,17 с (1H, 5-Н), 7,02–7,10 м (1H, C_6H_4), 7,11–7,18 м (2H, C_6H_4), 7,29–7,36 м (1H, C_6H_4). ЯМР ^{13}C δ : 11,5 (CH_3), 14,2 (CH_2CH_3), 30,9 (CH_2), 33,6 (NCH_3), 59,0 (CH_2CH_3), 110,6 ($\text{C}_{\text{pyrrole-4}}$), 120,6 ($\text{C}_{\text{pyrrole-5}}$), 121,9 ($\text{C}_{\text{pyrrole-3}}$), 126,5 ($\text{C}_{\text{pyrrole-2}}$), 127,0 ($\text{C}_{\text{Ar-4}}$), 129,0 (C_{Ar}), 130,4 (C_{Ar}), 133,9 ($\text{C}_{\text{Ar-6}}$), 136,9 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 139,7 ($\text{C}_{\text{Ar-1}}$), 165,9 (COO). Знайдено, %: С, 65,95; Н, 6,19; N, 4,91. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$. Обчислено, %: С, 65,86; Н, 6,22; N, 4,80.

Етил 2-феніл-4-(3-метилбензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 3i. Характеристики сполуки наведено у праці [12].

Загальна методика синтезу альдегідів піролів 4a–d. Реакцію проводили в 250 мл круглодонній тришийковій колбі, спорядженій механічною мішалкою, крапельною лійкою, термометром і зворотним холодильником. До 17 г свіжоперегнаного диметилформаміду додавали краплями, за інтенсивного перемішування та охолодження ($0\text{--}5^\circ\text{C}$) 7,15 г POCl_3 . Після цього до отриманого розчину за кімнатної температури додавали невеликими частинами відповідний пірол **3a–i**. Реакційну суміш витримували ще 1,5 год при 80°C , охолоджували і виливали у 20%-ний водний розчин NaOH . Осад, що утворився, перемішували 1 год, відфільтровували, промивали водою, сушили і перекристалізували з суміші етанол–ДМФА, 10:1.

Метил 2-метил-5-форміл-4-(2,5-дихлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 4a: Вихід 65 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 144\text{--}145^\circ\text{C}$. Знайдено, %: С, 55,11; Н, 4,04; N, 4,35. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Обчислено, %: С, 55,24; Н, 4,02; N, 4,29.

Етил 2-метил-5-форміл-4-(3-хлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 4b. Характеристики сполуки наведено у праці [13].

Етил 2-метил-5-форміл-4-(2,5-дихлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 4c: Вихід 67 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 164\text{--}165^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H δ : 1,10 т (3H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,53 с (3H, CH_3); 4,07 к (2H, $J = 7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4,39 с (2H, CH_2); 6,75 д (1H, $J = 2,0$, 6-Н C_6H_3); 7,13 д.д (1H, $J = 2,4$; 8,4, 4-Н C_6H_3); 7,34 д (1H, $J = 8,4$, 3-Н C_6H_3);

9,50 с (1H, CHO); 12,38 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C, 56,37; H, 4,38; N, 4,18. $C_{16}H_{15}Cl_2NO_3$. Обчислено, %: C, 56,49; H, 4,44; N, 4,12.

Етил 2-метил-5-форміл-4-(3,4-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 4d: Вихід 82 %. Білі кристали; $T_{пл} = 157-158^{\circ}C$. Знайдено, %: C, 56,55; H, 4,49; N, 4,03. $C_{16}H_{15}Cl_2NO_3$. Обчислено, %: C, 56,49; H, 4,44; N, 4,12.

(2E)-3-[5-Метил-4-(метоксикарбоніл)-3-(2,5-дихлоробензил)-1H-пірол-2-іл]-2-ціаноакрилова кислота 5a. Розчиняли за нагрівання 1,01 г (3,1 ммоль) альдегіду **4a** та 0,26 г (3,1 ммоль) ціаноцтової кислоти в суміші з 10 мл ізопропанолу та 5 мл ДМФА. До отриманого розчину додавали декілька крапель піперидину та кип'ятили близько 2 год, охолоджували, виливали у 25 мл води. Утворений осад відфільтровували та перекристалізували з суміші етанол-ДМФА, 2:1. Виділили 1,14 г продукту. Вихід 79 %. Жовтуваті кристали; $T_{пл} = 237-238^{\circ}C$ (розкл). ЯМР 1H δ : 2,63 с (3H, CH_3); 3,64 с (3H, CH_3O); 4,26 с (2H, CH_2); 6,67 с (1H, 6-H C_6H_3); 7,18 д (1H, $J = 8,0$, 4-H C_6H_3); 7,40 д (1H, $J = 8,0$, 3-H C_6H_3); 7,81 с (1H, $CH=$); 11,42 ш.с (1H, NH). ДМФА: 2,77 с (3H, CH_3), 2,93 с (3H, CH_3), 7,90 с (1H, CHO). Знайдено, %: C, 53,91; H, 4,68; N, 8,89. $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_4 \cdot C_3H_7NO$. Обчислено, %: C, 54,09; H, 4,54; N, 9,01.

Етил 5-[(1E)-3-етокси-3-оксо-2-ціанопрор-1-ен-1-іл]-2-метил-4-(2,5-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5b. Суміш 1,05 г (3,1 ммоль) альдегіду **4c**, 0,35 г (3,1 ммоль) етилціаноацетату та декілька крапель триетиламіну в 15 мл етанолу кип'ятили близько 1 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували та промивали на фільтрі етанолом. Виділили 0,97 г продукту. Вихід 72 %. Жовті кристали; $T_{пл} = 217-218^{\circ}C$. ЯМР 1H δ : 1,15 т (3H, $J = 7,0$, $CH_3CH_2O_{пірол}$); 1,35 т (3H, $J = 7,0$, CH_3CH_2O); 2,67 с (3H, CH_3); 4,12 к (2H, $J = 7,0$, $CH_3CH_2O_{пірол}$); 4,20-4,32 м (4H, CH_3CH_2O і CH_2); 6,73 с (1H, 6-H C_6H_3); 7,14 д (1H, $J = 8,4$, 4-H C_6H_3); 7,35 д (1H, $J = 8,4$, 3-H C_6H_3); 7,83 с (1H, $CH=$); 11,31 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C, 58,03; H, 4,57; N, 6,57. $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_4$. Обчислено, %: C, 57,94; H, 4,63; N, 6,44.

Етил 5-[(1E)-3-аміно-3-оксо-2-ціанопрор-1-ен-1-іл]-2-метил-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5c. Суміш 0,95 г (3,1 ммоль) альдегіду **4b**, 0,26 г (3,1 ммоль) ціанацетаміду та декілька крапель триетиламіну в 10 мл етанолу кип'ятили близько години, охолоджували, утворений осад відфільтровували та перекристалізували з суміші етанол-ДМФА, 3:1. Виділили 0,75 г продукту. Вихід 65 %. Жовтуваті кристали; $T_{пл} = 231-232^{\circ}C$. ЯМР 1H δ : 1,22 т (3H, $J = 7,0$, CH_3CH_2O); 2,59 с (3H, CH_3); 4,15 к (2H, $J = 7,0$, CH_3CH_2O); 4,24 с (2H, CH_2); 6,98 д (1H, $J = 8,0$, 6-H C_6H_4); 7,07 д (1H, $J = 8,0$, 4-H C_6H_4); 7,11 с (1H, 2-H C_6H_4); 7,17 т (1H, $J = 8,0$, 5-H C_6H_4); 7,34 ш.с (2H, NH_2); 7,93 с (1H, $CH=$); 11,00 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C, 61,29; H, 4,82; N, 11,23. $C_{19}H_{18}ClN_3O_3$. Обчислено, %: C, 61,38; H, 4,88; N, 11,30.

Етил 5-[(1E)-3-аміно-3-тіоксо-2-ціанопрор-1-ен-1-іл]-2-метил-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5d. Суміш 0,95 г (3,1 ммоль) альдегіду **4b**, 0,31 г (3,1 ммоль) тіоціанацетаміду та декілька крапель триетиламіну в 15 мл етанолу кип'ятили близько 1,5 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували та перекристалізували з етанолу. Виділили 0,85 г продукту. Вихід 71 %. Коричневі кристали; $T_{пл} = 158-159^{\circ}C$. Знайдено, %: C, 58,69; H, 4,62; N, 10,93. $C_{19}H_{18}ClN_3O_2S$. Обчислено, %: C, 58,83; H, 4,68; N, 10,83.

Метил 2-метил-5-[(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)метил]-4-(2,5-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 6. Суміш 1,01 г (3,1 ммоль) альдегіду **4a** та 0,87 г (6,2 ммоль) дімедону в 10 мл оцтової кислоти кип'ятили близько 2 год, залишали на ніч за кімнатної температури, після чого додавали 20 мл води.

Утворений осад відфільтровували та перекристалізували з суміші етанол–ДМФА, 3:1. Виділили 0,93 г продукту. Вихід 67 %. Жовті кристали; $T_{\text{пл}} = 181\text{--}182^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H δ : 1,05 с (6H, CH_3); 2,47 с (3H, $\text{CH}_{3\text{пірол}}$); 2,61 с (2H, CH_2); 2,69 с (2H, CH_2); 3,69 с (3H, CH_3O); 4,40 с (2H, $\text{CH}_{2\text{бензил}}$); 6,63 с (1H, 6-H C_6H_3); 7,19 д (1H, $J = 8,0$, 4-H C_6H_3); 7,42 д (1H, $J = 8,0$, 3-H C_6H_3); 7,83 с (1H, $\text{CH}=\text{}$); 13,76 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C, 61,49; H, 5,11; N, 3,19. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$. Обчислено, %: C, 61,62; H, 5,17; N, 3,12.

Етил 2-метил-5-[(2,4,6-тріоксотетрагідропіримідин-5(2H)-ліден)метил]-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 7. Суміш 0,95 г (3,1 ммоль) альдегіду **4b**, 0,4 г (3,1 ммоль) барбітурової кислоти та 0,45 г тригідрату ацетату натрію в 15 мл оцтової кислоти кип'ятили близько 1,5 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували та кип'ятили в ДМФА. Виділили 0,8 г продукту. Вихід 62 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}} = 246\text{--}247^\circ\text{C}$. Знайдено, %: C, 57,62; H, 4,31; N, 10,19. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Обчислено, %: C, 57,77; H, 4,36; N, 10,10.

Загальна методика синтезу тіоамідів 8a–c. Суміш 3,3 ммоль відповідного альдегіду **4a** чи **4d**, 3,3 ммоль (106 мг) сірки і 3,3 ммоль піперидину або морфоліну в 4 мл ДМФА нагрівали на повітряній бані за температури $130\text{--}140^\circ\text{C}$ 8 год, охолоджували, виливали у воду. Олієподібний залишок відділяли, розтирали з спиртом та перекристалізували з суміші етанол–ДМФА, 5:1.

Метил 2-метил-5-(піперидин-1-ілкарбонотіоїл)-4-(2,5-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 8a: Вихід 44 %. Оранжеві кристали; $T_{\text{пл}} = 199\text{--}200^\circ\text{C}$. Знайдено, %: C, 56,34; H, 5,17; N, 6,68; S, 7,60. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C, 56,47; H, 5,21; N, 6,59; S, 7,54.

Метил 2-метил-5-(морфолін-4-ілкарбонотіоїл)-4-(2,5-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 8b: Вихід 45 %. Оранжеві кристали; $T_{\text{пл}} = 193\text{--}194^\circ\text{C}$. Знайдено, %: C, 53,27; H, 4,63; N, 6,61; S, 7,47. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C, 53,40; H, 4,72; N, 6,56; S, 7,50.

Етил 2-метил-5-(морфолін-1-ілкарбонотіоїл)-4-(3,4-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 8c: Вихід 48 %. Оранжеві кристали; $T_{\text{пл}} = 158\text{--}159^\circ\text{C}$. Знайдено, %: C, 54,55; H, 5,09; N, 6,46; S, 7,21. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C, 54,43; H, 5,02; N, 6,35; S, 7,26.

1. Comprehensive organic chemistry / D. Barton, W. D. Ollis (Eds.), Moscow: Khimiya, 1985. Vol. 8. Nitrogenous heterocycles. (in Russian).
2. Katritzky A., Lagowski J. Heterocyclic chemistry. Moscow: Izdat. Inostr. Lit., 1963. (in Russian).
3. Soldatenkov A. T., Kolyadina N. M., Shendrik I. V. Fundamentals of the organic chemistry of drugs. Moscow: Khimiya, 2001. (in Russian).
4. Heterocyclic compounds / R. Elderfield (Ed.), Moscow: Izdat. Inostr. Lit., 1953. Vol. 1. (in Russian).
5. Terent'ev A. P., Yanovskaya L. A. Methods for the synthesis of pyrrole compounds // Usp. Khim. 1954. Vol. 23. No. 6. P. 697–736 (in Russian).
6. Patterson J. M. Recent synthetic methods for pyrroles and pyrrolenines (2H- or 3H-pyrroles) // Synthesis. 1976. No. 5. P. 281–304.
7. Gilchrist T. Heterocyclic chemistry. Moscow: Mir, 1996. (in Russian).

8. *Sobenina L. N., Mikhaleva A. I., Trofimov B. A.* Synthesis of pyrroles from aliphatic compounds // *Russ. Chem. Rev.* 1989. Vol. 58. No. 2. P. 163–180. DOI: <https://doi.org/10.1070/RC1989v058n02ABEH003433>
9. *Roomi M. W., MacDonald S. F.* The Hantzsch pyrrole synthesis // *Canad. J. Chem.* 1970. Vol. 48. P. 1689–1697.
10. *Kirschke K., Costisella B., Ramm M., Schulz B.* Pyrrole aus einem 3-Amino-3-arylaazo-propensäuremethylester und α -Halogen-carbonylverbindungen und die Bildung des Pyrrolo[3,2-e][1,2,4]-triazin-Ringsystems // *J. Prakt. Chem.* 1990. Bd. 332. Nr. 2. S. 143–147.
11. *Trautwein A. W., Süßmuth R. D., Jung G.* Hantzsch pyrrole synthesis on solid support // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. Vol. 8. N 17. P. 2381–2384.
12. *Matiychuk V. S., Martyak R. L., Obushak N. D., Ostapiuk Yu. V., Pidlypnyi N. I.* *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*. 2004. Vol. 40. P. 1218. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:COHC.0000048299.17625.7f>
13. *Martyak R., Obushak M., Matiychuk V., Ostapiuk Yu., Voloshchuk R.* The Hantzsch 4-benzylpyrrole derivatives synthesis and their reactions // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Khim.* 2005. No. 46. P. 164–169 (in Ukrainian).
14. *Obushak N. D., Matiichuk V. S., Vasylyshin R. Ya., Ostapyuk Yu. V.* Heterocyclic syntheses on the basis of arylation products of unsaturated compounds: X. 3-Aryl-2-chloropropanals as reagents for the synthesis of 2-amino-1,3-thiazole derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2004. Vol. 40. No. 3. P. 383–389. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:RUJO.0000034976.75646.85>
15. *Obushak N. D., Matiichuk V. S., Ganushchak N. I.* Heterocyclic syntheses on the basis of anionarylation products of unsaturated compounds. I. 2-Amino-5-arylmethyl-1,3-thiazoles // *Russ. J. Org. Chem.* 1997. Vol. 33. No. 7. P. 1010–1013.
16. *Malinowski S., Benbenek S.* O pewnych reakcjach soli dwuazoniowych ze związkami nienasyconymi. V. Reakcje z α,β -nienasyconymi aldehydami // *Roczn. Chem.* 1956. Vol. 30. P. 1121–1127.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 4-BENZYLPIRROLE DERIVATIVES

R. Martyak*, D. Frolov, V. Matiychuk, M. Obushak

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: martyak@ukr.net*

4-Benzyl substituted pyrroles **3a–i** were prepared by the treatment of 3-aryl-2-chloropropanals **2a–g** (aryl = C₆H₅ (**a**), 3-MeC₆H₄ (**b**), 2-ClC₆H₄ (**c**), 3-ClC₆H₄ (**d**), 4-ClC₆H₄ (**e**), 2,5-Cl₂C₆H₃ (**f**), 3,4-Cl₂C₆H₃ (**g**)) with 1,3-dicarbonyl compounds (methyl- and ethylacetoacetates, ethyl benzoylacetate) and ammonia or methylamine solutions under Hantzsch reaction conditions in moderate to high yields. α -Chloroaldehydes **2a–g** were synthesized via the Meerwein arylation. In the Vilsmeier-Haack reaction pyrroles **3a–i** were successfully formylated to the corresponding pyrrole aldehydes **4a–d** in the yields of 65–85 %. Pyrrole aldehydes **4a–d** were condensed with compounds that contain active methylene groups, such as cyanoacetic acid, ethyl cyanoacetate, cyanoacetamide,

thiocyanoacetamide, dimedone and barbituric acid, to give the corresponding derivatives **5a–d**, **6**, **7**. In the reaction of aldehydes **4a–d** with secondary amine (morpholine or piperidine) and sulfur (Willgerodt-Kindler reaction) the corresponding thioamides **8a–c** were obtained in the yields of 44–48 %. The structures of the synthesized compounds were confirmed by the ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy and element analysis data. Antitumor activity of 4-benzyl substituted pyrroles and their derivatives were studied *in vitro* in 60 cancer cell lines. As the result of screening tests, compounds in most cases show moderate activity. Pyrroles **3a–c**, **e**, **h** have been found to be active in relation to MCF7 Breast Cancer cell line, while **3i** to CCRF-CEM Leukemia cell line. Compound **7** produced significant effect on CCRF-CEM, K-562 and MOLT-4 Leukemia cell line, **8b** – on the M14, MDA-MB-435, SK-MEL-5 Melanoma cell line and MCF7 Breast Cancer cell line.

Keywords: 3-aryl-2-chloropropanals, 4-benzylpyrroles, Hantzsch pyrrole synthesis, pyrrole aldehydes, condensation reactions, antitumor activity.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017

Прийнята до друку 11.04.2018