

УДК 547.859.5:547.895

СИНТЕЗ КОМБІНАТОРНИХ БІБЛІОТЕК 3-ЗАМІЩЕНИХ 2-МЕТИЛ-4-ТІОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГІДРО-2H-2,6-МЕТАНО-1,3,5-БЕНЗОКСАДІАЗОЦИНІВ ТА ЇХ 4-ОКСОАНАЛОГІВ ЗА РЕАКЦІЄЮ БІДЖИНЕЛЛІ

С.С.Коваленко, О.В.Заремба, Т.А.Борисова, В.М.Нікітченко,
С.М.Коваленко, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: реакція Біджинеллі; 2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцини;
комбінаторні бібліотеки; високопродуктивний скринінг

Розроблено підхід до синтезу комбінаторних бібліотек 3-заміщених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів та їх 4-оксоаналогів за реакцією Біджинеллі. Будову отриманих сполук підтверджено методами ¹H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Синтезовані комбінаторні бібліотеки можуть бути використані для пошуку нових біологічно активних речовин методом високопродуктивного скринінгу.

SYNTHESIS OF COMBINATORIAL LIBRARIES OF 3-SUBSTITUTED 2-METHYL-4-THIOXO-3,4,5,6-TETRAHYDRO-2H-2,6-METHANO-1,3,5-BENZOXADIAZOCINES AND THEIR 4-OXO ANALOGUES IN THE BIGINELLI REACTION CONDITIONS

S.S.Kovalenko, O.V.Zaremba, T.A.Borisova, V.M.Nikitchenko, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh
The approach to the synthesis of combinatorial libraries of 3-substituted of 2-methyl-4-thioxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-2,6-methano-1,3,5-benzoxadiazocine and their 4-oxo analogues in the Biginelli reaction conditions has been developed. The structure of the compounds obtained has been confirmed by ¹H NMR-spectroscopy and mass-spectrometry. The combinatorial libraries synthesized could be used for searching novel biologically active substances by the high-throughput screening method.

СИНТЕЗ КОМБІНАТОРНИХ БІБЛІОТЕК 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛ-4-ТИОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРО-2H-2,6-МЕТАНО-1,3,5-БЕНЗОКСАДИАЗОЦИНОВ И ИХ 4-ОКСОАНАЛОГОВ ПО РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

С.С.Коваленко, О.В.Заремба, Т.А.Борисова, В.М.Никитченко, С.Н.Коваленко, В.П.Черных
Разработан подход к синтезу комбинаторных библиотек 3-замещенных 2-метил-4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцинов и их 4-оксоаналогов в условиях реакции Биджинелли. Структура полученных соединений подтверждена методами ¹H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Синтезированные комбинаторные библиотеки могут быть использованы для поиска новых биологически активных соединений методом высокопроизводительного скрининга.

Сучасний алгоритм пошуку нових БАР та створення на їх основі нових лікарських засобів вимагає синтезу великого масиву схожих за будовою молекул, що мають відмінності в топології лише в точках рандомізації базової структури (скафолду) та тотального біологічного скринінгу зазначених масивів (так званих комбінаторних бібліотек). Одним з перспективних шляхів утворення складних молекул з декількома точками рандомізації є мультикомпонентні реакції, які полягають у тому, що з декількох (трьох та більше) відносно простих речовин утворюється одна молекула [1].

Прикладом таких взаємодій є реакція Біджинеллі, яка була відкрита ще в 1893 році [2]. За цією реакцією при взаємодії бензальдегіду, етилового

естеру ацетооцтової кислоти та сечовини утворюється етил 6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилат [3-7]. Використання саліцилового альдегіду як карбонільної компоненти призводить до утворення етил 2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцин-11-карбоксилату [8]. Серед похідних метанобензоксадіазоцину виявлено ряд сполук, які є блокаторами кальцієвих каналів [9-12], що робить даний клас сполук перспективним для подальших досліджень. На сьогодні похідні 4-тіоксо- та 4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцину в літературі представлені доволі широко [13-16], однак їх 3-заміщені похідні вивчені недостатньо [17].

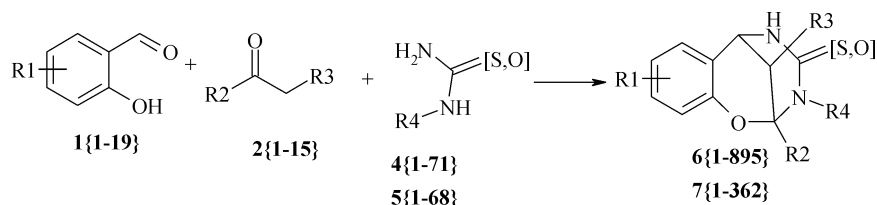


Схема 1

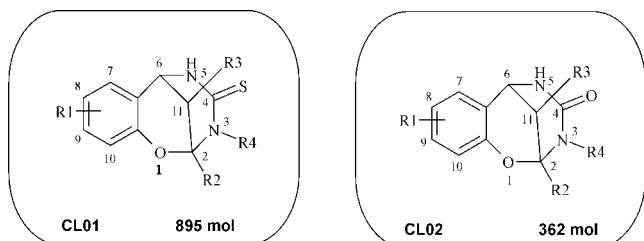


Рис. 1. Комбінаторні бібліотеки 3-замішених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів **CL01** та їх 4-оксоаналогів **CL02**.

За мету нашого дослідження було поставлено вивчення можливостей розширення меж застосування зазначеної реакції та розробка препаративних методик, придатних для синтезу комбінатор-

них бібліотек 3-замішених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів **CL01** та їх 4-оксоаналогів **CL02** (рис. 1).

Для синтезу метанобензоксадіазоцинів використовували еквімолярні кількості тіосечовини (сечовини) і саліцилового альдегіду та метиленактивну компоненту з надлишком 10% (схема 1). Реакцію проводили в *ізо*-пропанолі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості хлористоводневої кислоти. Контроль перебігу реакції здійснювали методом ТШХ (толуол-етил-ацетат 1:2). Кінцеві продукти утворювали кристалічний осад, який відокремлювали і кристалізували із суміші *ізо*-пропанол — ДМФА.

Для побудови комбінаторних бібліотек використовувались реагенти, представлені на рис. 2-4.

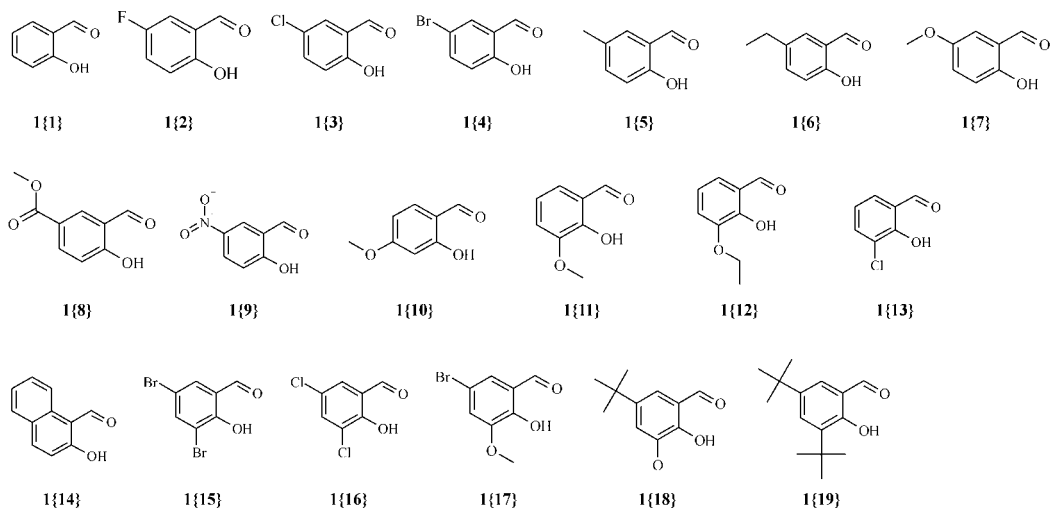


Рис. 2. Перелік саліцилових альдегідів **1{1-19}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

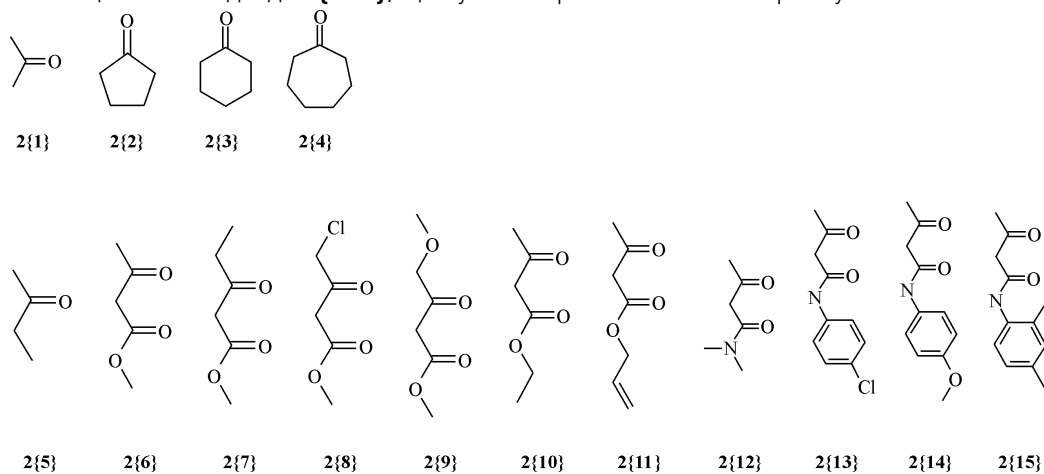


Рис. 3. Перелік метиленактивних агентів **2{1-15}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

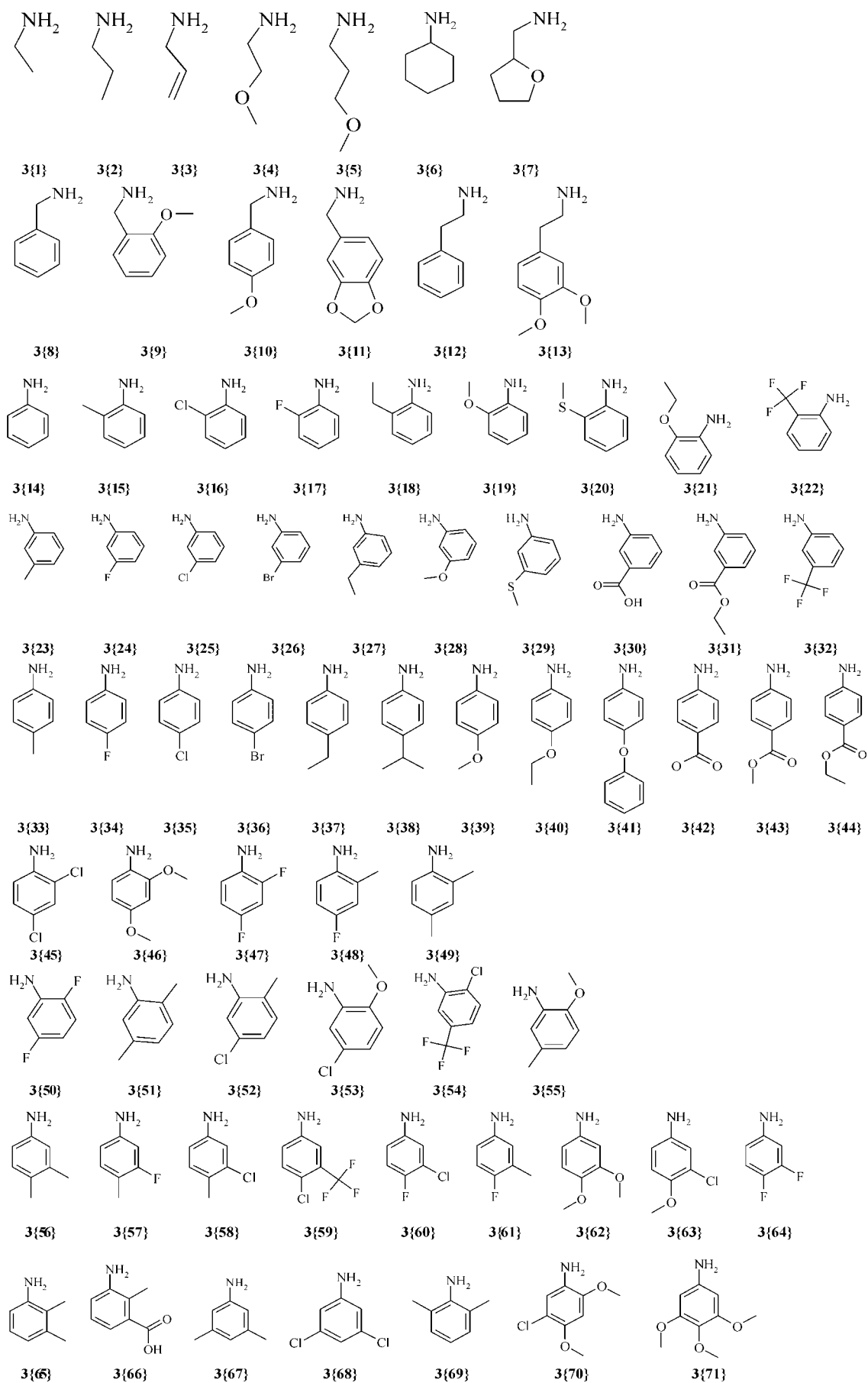


Рис. 4. Перелік амінів **3{1-71}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

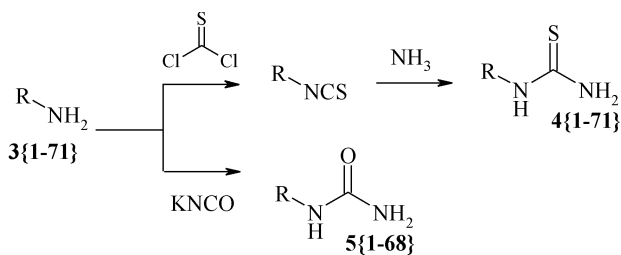


Схема 2

Вихідні N-заміщені тиосечовини отримували шляхом взаємодії відповідного аміну з тиофосгеном та подальшою обробкою отриманого ізотіоціанату амоніаком у діоксані. N-Заміщені сечовини отримували взаємодією відповідного аміну з ціанатом калію у кислому середовищі (схема 2).

Будову синтезованих сполук доведено методами ¹H-ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. В таблицях 1 та 2 наведені приклади отриманих сполук із бібліотек **CL01**, **CL02** та їх спектральні характеристики.

У ПМР-спектрах синтезованих сполук спостерігаються синглет метильної групи в положенні 2 метанобензоксадіазоцину в межах 1,33-1,84 м.ч., мультиплет протону в положенні 6 в межах 4,19-4,57 м.ч. та сигнали ароматичних протонів у межах 6,33-7,87 м.ч. Сигнали протонів NH-групи сполук бібліотек **CL01** та **CL02** спостерігаються в більшості випадків у вигляді дублету в межах 8,98-9,58 та 7,40-7,52 м.ч., відповідно. Це дає під-

стави стверджувати, що замісник, який був при нітрогені в молекулі тиосечовини (сечовини), знаходиться в 3-му положенні 2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцину, що утворюється. У випадку симетричної метиленактивної компоненти (наприклад, ацетону) немає сумнівів щодо будови отриманих сполук. У ПМР-спектрах сигнали протонів положення 11 спостерігаються у вигляді дублету дублетів при 2,20-2,60 м.ч., що пов'язано з магнітною нееквівалентністю даних протонів. У випадку ж несиметричної метиленактивної компоненти (наприклад, етилового естер ацетооцтової кислоти) існує можливість утворення двох структурних ізомерів (схема 3).

Однак дані ПМР-спектрів отриманих сполук свідчать, що утворюється саме 11-заміщені похідні. Сигнал протону положення 11 спостерігається у вигляді мультиплету при 2,26-3,84 м.ч. Для підтвердження структури продуктів реакції нами проведено рентгеноструктурне дослідження на прикладі етил 6-етокси-10-(3-метоксипропіл)-9-метил-11-тіоксо-8-окса-10,12-діазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-трієн-13-карбоксилату [18]. Також у випадку 11-заміщених похідних у ПМР-спектрах спостерігається набір сигналів діастереомерів, що зумовлено появою центру асиметрії в положенні 11.

Встановлено, що реакції за участю N-заміщених тиосечовин або сечовин перебігають значно

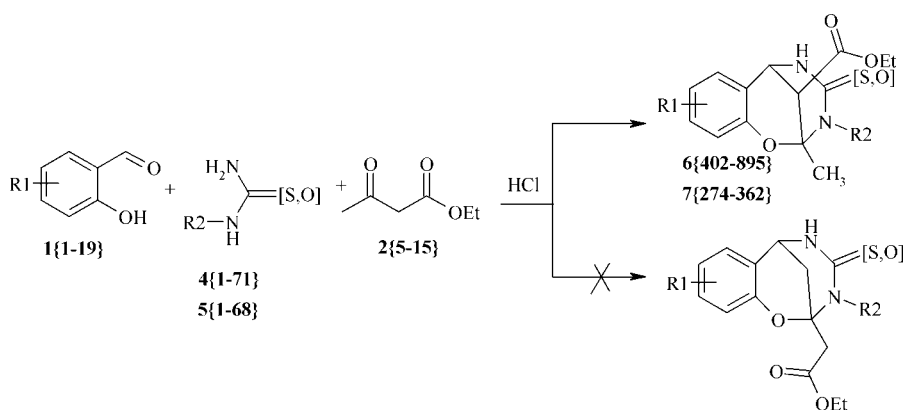


Схема 3

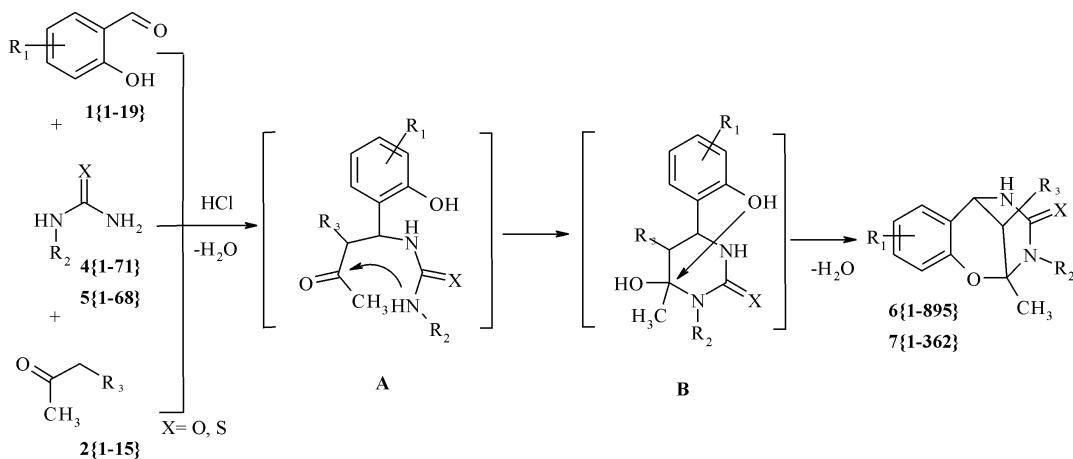


Схема 4

Таблиця 1

Спектральні характеристики сполук бібліотеки CL01

№	Структура	Сигнали ПМР					LC/MS: m/z [M+1], (%)	
		ОН, NH	Н-аром.	Н-6	Н-аліф	11-Н/11-R		2-CH ₃
6{45}		9,20 (д, 1H, J=4,8 Гц, H-5)	7,84 (д, 1H, J=2,2 Гц, H-7); 7,79 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=2,2 Гц, H-9); 6,93 (д, 1H, J=8,6 Гц, H-10)	4,37 (м, 1H)	4,06 (м, 1H, CH ₂ CH ₃), 3,80 (с, 3H, OCH ₃), 3,73 (м, 1H, CH ₂ CH ₃), 1,15 (т, 3H, J=7,0 Гц, CH ₂ CH ₃)	2,39 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,23 (мд, J=13,5 Гц, H-11б)	1,84 (с, 3H)	307,5
6{94}		9,17 (д, 1H, J=4,4 Гц, H-5)	7,25-7,17 (м, 2H, H-7, H-8); 6,92 (дт, 1H, J=7,3 Гц, J=1,2 Гц, H-9); 6,80 (д, 1H, J=8,4 Гц, H-10)	4,55 (м, 1H)	5,86 (м, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂), 5,18 (дд, 1H, J=17,5 Гц, J=1,7 Гц, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂), 5,05 (дд, 1H, J=10,2 Гц, J=1,7 Гц, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂), 4,60-4,29 (м, CH ₂ -CH=CH ₂)	2,35 (дд, 1H, J=13,6 Гц, J=3,1 Гц, H-11a), 2,2 (мд, J=13,6 Гц, H-11б)	1,76 (с, 3H)	261,3
6{164}		9,40 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,41-6,81 (м, 9H)	4,43 (м, 1H)		2,55 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,35 (мд, J=13,5 Гц, H-11б)	1,33 (с, 3H)	297,4
6{168}		9,34 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,41-6,92 (м, 8H)	4,45 (м, 1H)		2,60 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,28 (мд, J=13,5 Гц, H-11б)	1,35 (с, 3H)	331,3/333,2 (100/32)
6{189}		9,34 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,38-6,82 (м, 8H)	4,45 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH ₃)	2,60 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,28 (мд, J=13,5 Гц, H-11б)	1,35 (с, 3H)	326,4
6{240}		9,28 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,32-6,80 (м, 8H)	4,41 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,52 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,32 (мд, J=13,5 Гц, H-11б)	1,37 (с, 3H)	311,4
6{298}		9,27 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,35-6,90 (м, 7H)	4,45 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,55 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,35 (мд, J=13,5 Гц, H-11б)	1,39 (с, 3H)	345,4/347,3 (100/32)
6{357}		9,27 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,18-6,78 (м, 7H)	4,40 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH ₃), 2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,51 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,32 (мд, J=13,5 Гц, H-11б)	1,39 (с, 3H)	341,4
6{373}		9,41 (с, 1H, H-5)	7,49-7,37 (м, 2H), 7,16-6,86 (м, 3H), 6,58-6,47 (м, 1H)	4,44 (м, 1H)	2,24-2,13 (м, 6H, 2CH ₃)	2,55 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,35 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11б)	1,36 (с, 3H)	403,5/405,5 (100/97)
6{388}		9,44 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,0-6,76 (м, 5H, H-7,8,9,2',6'), 6,45 (с, 1H, H-4')	4,37 (м, 1H)	4,08 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, OCH ₂ CH ₃), 2,25 (с, 3H, Ar-CH ₃), 2,22 (с, 3H, Ar-CH ₃), 1,41-1,27 (м, 3H, OCH ₂ CH ₃)	2,55 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,35 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11б)	1,36 (с, 3H)	369,4
6{401}		9,42 (д, 1H, J=4,8 Гц, H-5)	7,26-7,04 (м, 5H, H-9,10,3',5',6'), 6,84 (д, 1H, J=8,2 Гц, H-7); 6,71 (уш. с, 1H, H-2')	4,37 (м, 1H)	2,89 (м, 1H, CH(CH ₃) ₂), 2,56 (кварт, 2H, J=7,5 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,26-1,11 (м, 9H, 3CH ₃)	2,53 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,33 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11б)	1,33 (с, 3H)	367,3
6{589}		8,98 (с, 1H, H-5)	7,23-7,07 (м, 2H, H-7, H-9), 6,89 (т, 1H, J=7,3 Гц, H-8), 6,78 (д, 1H, J=8,2 Гц, H-10)	3,98 (м, 1H)	4,10 (м, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 3,51 (м, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,92-1,77 (м, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,58-1,36 (м, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,77 (т, 3H, J=7,5 Гц, CH ₂ CH ₂ CH ₃)	2,26 (м, 1H, H-11), 1,02 (д, 3H, J=7,0 Гц, 11-CH ₃)	1,73 (с, 3H)	277,4
6{671}		2 ізомери 1:3 9,58 і 9,35 (д і д, 1H, J=4,7 Гц, H-5)	7,44-6,79 (м, 8H)	4,67-4,56 (м, 1H)	3,84-3,55 (м, 6H, COOCH ₃ , OCH ₃)	3,84-3,55 (м, 1H, H-11)	2 ізомери 1:3 1,49 і 1,46 (с і с, 3H)	385,5
6{734}		9,22 (д, 1H, J=4,9 Гц, H-5); 9,08 (с, 1H, OH)	7,36-7,06 (м, 3H, H-3',4',5'), 6,84 (д, 1H, J=7,6 Гц, H-6'); 6,88 (д, 1H, J=2,3 Гц, H-7); 6,74 (д, 1H, J=2,3 Гц, H-9)	4,57 (м, 1H)	2,71 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,25 (с, 9H, 3CH ₃), 1,23 (т, 3H, J=7,6 Гц, CH ₂ CH ₃)	3,77 (с, 3H, 11-COOCH ₃), 3,63 (м, 1H, H-11)	1,44 (с, 3H)	455,5
6{815}		9,10 (д, 1H, J=5,0 Гц, H-5)	7,50-7,41 (м, 2H), 7,27 (т, 1H, J=8,0 Гц, H-5'); 7,04-6,84 (м, 3H), 6,55-6,33 (уш м, 1H, H-6')	4,55 (м, 1H)	3,74 (с, 3H, OCH ₃)	3,80 (м, 1H, H-11), 3,09 (с, 3H, NCH ₃), 2,92 (с, 3H, NCH ₃)	1,38 (с, 3H)	476,3/478,3 (100/97)

Таблиця 2

Спектральні характеристики сполук бібліотеки CLO2

№	Структура	Сигнали ПМР					LC/MS: m/z [M+1], (%)	
		ОН, NH	Н-аром.	Н-6	Н-аліф	11-Н/11-R		2-CH ₃
1	2	3	4	5	6	7	8	9
7{40}		7,47 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,41-6,87 (м, 9H)	4,31 (м, 1H)		2,53 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,32 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,33 (с, 3H)	281,3
7{84}		7,47 (уш с, 1H, Н-5)	7,41-6,92 (м, 8H)	4,35 (м, 1H)		2,54 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,32 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	315,2/317,1 (100/32)
7{107}		7,45 (уш с, 1H, Н-5)	7,39-6,77 (м, 8H)	4,28 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH ₃)	2,52 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,30 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	311,4
7{126}		7,43 (уш с, 1H, Н-5)	7,29-6,85 (м, 8H)	4,30 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,51(дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,30 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	295,4
7{147}		7,40 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,32-6,86 (м, 7H)	4,31 (м, 1H)	2,28 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,51 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,28 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,31 (с, 3H)	329,3/331,2 (100/32)
7{174}		7,41 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,18-6,76 (м, 7H)	4,25 (м, 1H)	3,78 (с, 3H, OCH ₃), 2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,50 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,25 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	325,4
7{197}		7,42 (д, 1H, J=4,0 Гц, Н-5)	7,10 (д, 1H, Н-9); 6,99 (д, 1H, J=2,1 Гц, Н-7); 7,13 (д, 2H, J=7,9 Гц, Н-2',6'), 6,90 (д, 2H, J=7,9 Гц, Н-3',5')	4,29 (д, J=4,0 Гц, 1H)	3,81 (с, 3H, OCH ₃), 2,34-2,22 (м, 4H, Н-11, 4'-СН ₃)		1,34 (с, 3H)	403,5/405,5 (100/97)
7{216}		7,42 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	6,88-6,76 (м, 3H, Н-7,9,10), 6,91 (с, 1H, Н-4'); 6,65 (с, 2H, Н-2',6')	4,24 (м, 1H)	3,71 (с, 3H, OCH ₃), 2,23 (с, 6H, 2СН ₃)	2,45 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,28 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,32 (с, 3H)	339,4
7{238}		7,43 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,30-6,85 (м, 8H)	4,31 (м, 1H)	2,90 (м, 1H, J=6,9 Гц, СН(СН ₃) ₂), 1,23 (д, 3H, СН(СН ₃) ₂), 1,19 (д, 3H, СН(СН ₃) ₂)	2,52 (дд, 1H, J=13,3 Гц, J=2,9 Гц, Н-11а), 2,31 (мд, J=13,3 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	323,6
7{245}		13,1 (уш с, 1H, COOH), NH-в обмінні	7,87 (д, 1H, J=7,8 Гц, Н-4'); 7,66 (м, 2H, Н-2',6'), 7,48 (т, 1H, J=7,8 Гц, Н-5'); 7,33 (д, 1H, J=7,8 Гц, Н-7); 7,02-6,77 (м, 2H, Н-8,9)	4,31 (д, J=4,0 Гц, 1H)	3,79 (с, 3H, OCH ₃)	2,54 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,7 Гц, Н-11а), 2,33 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,36 (с, 3H)	355,4
7{256}		7,52 (д, 1H, J=4,4 Гц, Н-5)	7,25 (т, 1H, J=7,9 Гц, Н-5'); 7,12-7,00 (м, 2H, Н-10, 2'); 6,88 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=2,4 Гц, Н-9); 6,81 (д, 1H, J=7,9 Гц, Н-4'); 6,66 (д, 1H, J=7,9 Гц, Н-6'); 6,60 (д, 1H, J=2,0 Гц, Н-7)	4,24 (м, 1H)	3,71 (с, 3H, OCH ₃), 2,24 (с, 3H, 8-СН ₃)	2,48 (дд, 1H, J=13,4 Гц, J=2,6 Гц, Н-11а), 2,30 (мд, J=13,4 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	325,6
7{272}		8,94(с, 1H, ОН); 7,42 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	6,98 (д, 2H, J=8,9 Гц, Н-3',5'); 6,84 (д, 2H, J=8,9 Гц, Н-2',6'); 6,79 (д, 1H, J=2,3 Гц, Н-7), 6,67 (д, 1H, J=2,3 Гц, Н-9)	4,19 (м, 1H)	4,00 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, ОСН ₂ СН ₃), 1,31 (т, 3H, J=7,0 Гц, ОСН ₂ СН ₃), 1,23 (с, 9H, 3СН ₃)	2,44 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,26 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,34 (с, 3H)	397,4
7{302}		2 ізомери 1:1 7,67 і 7,52 (д і д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,46-6,70 (м, 7H)	3,97 (м, 1H)	4,05 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, ОСН ₂ СН ₃), 1,33 (т, 3H, J=7,0 Гц, ОСН ₂ СН ₃)	2,40 (м, 1H, Н-11), 2 ізомери 1:1 0,92 і 1,18 (д і д, 3H, СН ₃)	1,26 (с, 3H)	373,3/375,3 (100/32)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7{321}		7,45 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,03-6,81 (м, 3H, Н-7,8,9), 6,93 (с, 1H, Н-4'), 6,70 (с, 2H, Н-2',6')	4,50 (т, 1H)	3,83 (с, 3H, OCH ₃), 2,25 (с, 6H, 2CH ₃)	4,23 (м, 2H, OCH ₂ CH ₃), 3,51 (д, 1H, Н-11), 1,26 (т, 3H, J=7,0 Гц, OCH ₂ CH ₃)	1,45 (с, 3H)	411,4
7{361}		9,50 (1H, NH амідна), 7,60 (м, 1H, Н-5)	7,64-6,90 (м, 10H)	4,77 (с, 1H)		3,55 (с, 1H, Н-11), 2,20 (с, 3H, CH ₃), 2,28 (с, 3H, CH ₃)	1,45 (с, 3H)	496,4/498,4 (100/64)

довше (5-24 год), ніж за участю незаміщених тіо-сечовини або сечовини (1-2 год). Цей факт можна пояснити стеричними ускладненнями, які створює замісник, що уповільнює нуклеофільну атаку нітрогену на стадії утворення тетрагідропіримідинового циклу (A→B, схема 4), а також зменшенням нуклеофільності атому азоту завдяки акцепторному впливу кільця у випадку ароматичних амінів.

Експериментальна частина

Всі вихідні реагенти та розчинники отримані із комерційних джерел. Температури плавлення синтезованих сполук одержані на приладі фірми "Buchі" (Швейцарія) модель В-520. ¹H-ЯМР спектри виміряні на спектрометрах фірми "Varian WXR-400" (робоча частота 400 MHz) в DMSO-D₆ або CDCl₃, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри отримані на приладі "PE SCIEX API 150EX". Перебіг реакції контролювали методом ТШХ силікагелю на алюмінієвих пластинках Silufol UV₂₅₄ (5 см × 15 см) (Kavalier, Czech Republic), елюент — система розчинників толуол — етилацетат (1:2).

Загальна методика отримання N-заміщених тіо-сечовин 4

Розчиняють 0,11 Моль тіофосгену в 100 мл діоксану і додають 50 мл води. До отриманої суміші додають обережно по краплях при перемішуванні розчин відповідного аміну 3 (0,1 Моль). Суміш витримують протягом 1-2 год при кімнатній температурі при перемішуванні. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Далі додають порціями 0,25 Моль карбонату калію. При цьому спостерігається виділення CO₂. Перемішування продовжують ще протягом 30 хв. Далі до реакційної суміші додають 10-20 мл 25%-го розчину аміаку. Реакційну суміш витримують при t = 50°C при перемішуванні. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Суміш охолоджують, додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою або *ізо*-пропанолом та переكري-

сталізують з водного *ізо*-пропанолу. Вихід — 68-75%.

Загальна методика отримання N-заміщених сечовин 5

Відповідні аміни 3 (0,1 Моль) розчиняють у суміші 50 мл води та 50 мл оцтової кислоти при кімнатній температурі. Додають KNCO (0,2 Моль) порціями протягом 30 хв. Через 1 год додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою. Вихід — 68-81%.

Загальна методика синтезу 3-заміщених 4-тіо-оксо- та 4-оксо-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів 6, 7 (комбінаторні бібліотеки CL01, CL02)

Паралельний синтез комбінаторних бібліотек CL01, CL02 проводиться в синтезаторі "Combi-Syn-012-3000". В кожен із 12 реакторів синтезатора вносять по 10 мл 0,1 М розчину відповідної тіосечовини (сечовини) в *ізо*-пропанолі, додають 0,001 Моль відповідного саліцилового альдегіду та 0,0011 Моль відповідної метиленактивної компоненти. Далі в кожен реактор додають 2 краплі концентрованого розчину HCl і витримують реакційну суміш при кімнатній температурі при постійному перемішуванні протягом 5-24 год. Осади, що утворюються, відфільтровують, промивають *ізо*-пропанолом та кристалізують із *ізо*-пропанолу. Вихід продуктів складає 65-91%.

Висновки

Досліджено особливості перебігу реакції Біджинеллі за участю саліцилових альдегідів. Знайдено оптимальні умови та синтезовано комбінаторні бібліотеки 3-заміщених 2-метил-4-тіо-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів та їх 4-оксоаналогів CL01, CL02. Структуру отриманих сполук підтверджено методами ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Синтезовані комбінаторні бібліотеки можуть бути використані для пошуку нових БАР методом високопродуктивного скринінгу.

Література

1. Kobayashi S. // Chem. Soc. Rev. — 1999. — Vol. 28. — P. 1-26.
2. Biginelli P. // Gazz. Chim. Ital. — 1893. — Vol. 23. — P. 360-413.
3. Конохов В.Н., Сакович Г.С., Крупнова Л.В., Пушкарева З.В. // ЖОХ. — 1964. — Вып. 8, Т. 1. — С. 1487-1489.

4. Frederick Sweet, John D. Fissekis // *J. Am. Chem. Soc.* — 1995. — Vol. 26. — P. 8741-8749.
5. Karl Folkers, Treat B. Johnson. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1933. — Vol. 55. — P. 3784-3791.
6. Hinkel L.E., Hey D.H. // *Rec. Trav. Chim.* — 1929. — Vol. 48. — P. 1280-1286.
7. Folker K., Johnson T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1932. — Vol. 54. — P. 3751.
8. Girke Wolfgang P.K. // *Chem. Ber.* — 1979. — Vol. 112 (1). — P. 1-15.
9. Пат. 4609494 США. / Baldwin John J., Claremon David A., McClure David E. — Опубл.: 02.09.1986.
10. Kettmann V., Drimal J., Svetlik J. // *Pharmazie.* — 1996. — Vol. 51 (10). — P. 747-750.
11. Kettmann V., Svetlik J. // *Acta Crystallogr., Sect. C.* — 1996. — Vol. 52 (6). — P. 1496-1499.
12. Kettmann V., Svetlik J. // *Acta Crystallogr., Sect. C.* — 1997. — Vol. 53 (10). — P. 1493-1495.
13. Svetlik J., Hanus V., Bella J. // *J. Chem. Res., Synop.* — 1991. — Vol. 1. — P. 4-5.
14. Fu Nan-Yan, Yuan Yao-Feng, Cao Zhong et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58 (24). — P. 4801-4807.
15. Fu Nan-Yan, Yuan Yao-Feng, Pang Mei-Li, Wang Ji-Tao // *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xueba.* — 2003. — Vol. 24 (1). — P. 79-81.
16. Bose D.S., Kumar Racherla Kishore, Fatima Liyakat // *Synlett.* — 2004. — Vol. 2. — P. 279-282.
17. Lewandowski K., Murer P., Svec F., Frechet J.M.J. // *J. Comb. Chem.* — 1999. — Vol. 1 (1). — P. 105-112.
18. Konovalova I.S., Zaremba O.V., Kovalenko S.S. et al. // *Acta Cryst.* — 2007. — E63. — P. 4906.

Надійшла до редакції 28.02.2008 р.