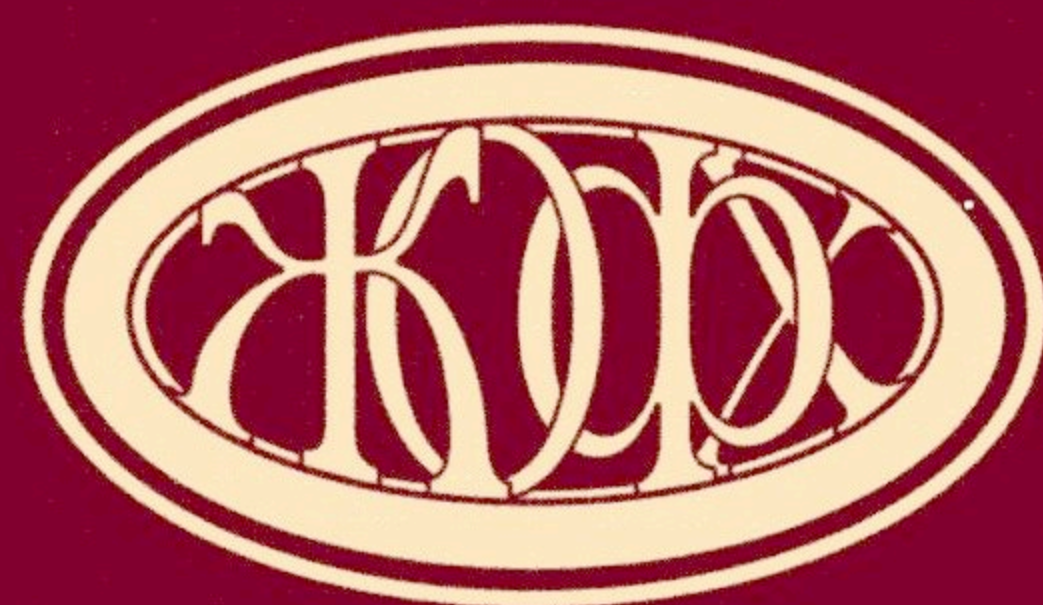


ISSN 0533-1153



ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ХІМІЇ

2009 ТОМ 7 ВИПУСК 3(27)

УДК 541.651:547.97

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В ГАЛУЗІ ПОЛІМЕТИНОВИХ БАРВНИКІВ ШКОЛИ А.І.КІПРІАНОВА

О.О.Іщенко, Ю.Л.Сломінський, О.І.Толмачов

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: ishchenko@ioch.kiev.ua

Ключові слова: поліметинові барвники; гетероцикли; місткові угруповання; поліметиновий ланцюг; природа середовища; електронна асиметрія; взаємодія хромофорів

Систематизовані та узагальнені основні напрямки досліджень школи А.І.Кіпріанова на сучасному етапі в галузі синтезу спектрально-люмінесцентних властивостей та прикладних застосувань поліметинових барвників. Проаналізовані закономірності, які зв'язують властивості електронно-несиметричних поліметинів, бісціанінів, мероціанінів, кетоціанінів, барвників з містковими угрупованнями в хромофорі, флуорофор-рецепторних сполук та поліметинів на основі хелатів бору з їх будовою та природою середовища, в тому числі полімерної матриці. Особлива увага приділена барвникам ближнього ІЧ-діапазону. Розглянуті шляхи дизайну гетероциклів і поліметинового ланцюга для направленої синтезу таких барвників.

MODERN ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF POLYMETHINE DYES OF A.I.KIPRIANOV'S SCHOOL
A.A.Ishchenko, Yu.L.Slominsky, A.I.Tolmachov

The main directions of A.I.Kiprianov's school research at the modern stage in the field of synthesis, spectral-luminescent properties and a practical application of polymethine dyes have been systematised and generalised. The regularities which connect properties of electron asymmetric polymethines, biscyanines, merocyanines, cetocyanines, dyes with the bridge groups in chromophore, fluorophore-receptor systems and polymethines based on boron chelates with their structure and the medium's nature, including a polymeric matrix, have been analyzed. The special attention is given to dyes of a near IR-range. Design ways of heterocycles and polymethine chain for a directed synthesis of such dyes have been considered.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ПОЛИМЕТИНОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ШКОЛЫ А.И.КИПРИАНОВА

A.A.Ищенко, Ю.Л.Сломинский, А.И.Толмачев

Систематизированы и обобщены основные направления исследований школы А.И.Киприанова на современном этапе в области синтеза, спектрально-люминесцентных свойств и практического использования полиметиновых красителей. Проанализированы закономерности, которые связывают свойства электронно-несимметричных полиметинов, бисцианинов, мероцианинов, кетоцианинов, красителей с мостиковыми группировками в хромофоре, флуорофор-рецепторных соединений и полиметинов на основе хелатов бора с их строением и природой среды, в том числе полимерной матрицы. Особое внимание уделено красителям ближнего ИК-диапазона. Рассмотрены пути дизайна гетероциклов и полиметиновой цепи для направленного синтеза таких красителей.

Перший поліметиновий барвник (ПБ) синтезований Г.Вільямсом у 1856 р. Поряд з мовеїном, одержаним Перкіном у тому ж році, він є найстарішим з синтетичних барвників. Барвнику Г.Вільямса було надано назву "ціанін" (від грецьк. "ціанос" — синій). Звідси походить і друга назва ПБ — ціаніни. Спочатку хімія ПБ розвивалася дуже повільно. Так, хімічна будова ціаніну була встановлена лише в 1906 р. Але в ХХ-му сторіччі завдяки тому, що ПБ знайшли практичне застосування, насамперед для спектральної сенсibiлізації фотоматеріалів, ситуація різко змінилася. Період забуття ПБ змінився періодом бурхливого

розвитку. В нашій країні дослідження в цій галузі започатковані академіком А.І.Кіпріановим. Ним же був заснований відділ кольору і будови органічних сполук. Піонерські роботи А.І.Кіпріанова та його учнів В.М.Зубаровського, К.Д.Сич, І.К.Ушенка, Г.Т.Пілюгіна, К.С.Тимошенко, В.Є.Петрунькіна, С.Г.Фрідман, Г.Г.Дядюші, А.Я.Ільченка, Ф.А.Михайленка, І.Л.Мушкала, Ю.Л.Сломінського, О.І.Толмачова в області електронної симетрії, просторової будови, заміщення в поліетиновому хромофорі, взаємодії хромофорів і сольватохромії ціанінів лягли в основу сучасної теорії кольоровості органічних сполук [1, 2].

Високий науковий рівень робіт школи А.І.Кіпріанова завжди гармонійно поєднував експериментальні і теоретичні дослідження. Це дало змогу закласти фундамент спрямованого пошуку барвників із заданими спектральними і хімічними властивостями [1, 2]. Фундаментальні теоретичні дослідження провів Г.Г.Дядюша, який вперше в СРСР застосував квантово-механічні методи у теорії кольоровості органічних сполук [3, 4]. Згодом ці дослідження продовжили розвивати його учні О.Д.Качковський [5] і М.Л.Дехтяр [6].

За останні десятиріччя інтерес до ПБ значно зріс, що зумовлено бурхливим розвитком новітніх технологій, які використовують світлочутливі матеріали. Саме поліметини, маючи найбільш широкий асортимент у всьому видимому і ближньому ІЧ-діапазоні спектра фотофізичних і фотохімічних властивостей серед органічних барвників, особливо перспективні для таких матеріалів [7-9].

Для вирішення сучасних практичних питань важливу роль відіграв запропонований О.І.Толмачовим та Ю.Л.Сломінським метод стабілізації молекул глибокозабарвлених ПБ шляхом введення в їх хромофор місткових угруповань. Цей метод знайшов широке розповсюдження в світовій практиці. Він дав змогу вперше з успіхом вирішити низку практичних питань, пов'язаних з перетворенням світлової енергії в ближньому ІЧ-діапазоні [10].

Як було відомо, в одній і тій же спектральній області можуть поглинати барвники з різною формою смуг. Форма, в першу чергу ширина смуги, визначає селективність спектрального поглинання. Барвники з вузькими смугами поглинання потрібні для об'єктивного відображення кольору при сенсibiliзації фотоемулсій. Навпаки, для панхроматичної сенсibiliзації необхідні барвники з широкими смугами поглинання. Для більш ефективного цілеспрямованого пошуку ціанінів для прикладних задач виникла потреба у встановленні закономірностей між їх будовою і формою смуг [11]. Такі закономірності вперше були одержані Г.Г.Дядюшею та О.О.Іщенком [7]. Вони налагодили математичну обробку електронних смуг за методом моментів, що дозволило надійно кількісно охарактеризувати не тільки положення та інтенсивність, а й форму смуг — ширину, асиметрію, крутизну і структурованість [12]. Запропонована теоретична характеристика — величина квадратичних змін порядків зв'язків при збудженні [7], яка дала змогу цілеспрямовано підбирати гетероциклічні сполуки для синтезу барвників із заданою селективністю поглинання. На численних прикладах показано, що за допомогою квантово-хімічних розрахунків цієї величини можна прогнозувати щонайменше тенденції в зміні форми електронних смуг [13].

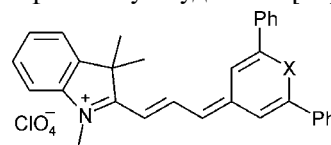
Винайдена здатність ціанінів модулювати і змінювати частоту лазерного випромінювання в широких межах простимулювала дослідження в області їх люмінесценції. О.О.Іщенком закладений

фундамент молекулярної люмінесценції ціанінових барвників [14]. Встановлені загальні закономірності, які зв'язують спектрально-люмінесцентні властивості ПБ з їх хімічною будовою і природою середовища. Виявлені чинники, які визначають ці властивості. Це дало змогу отримати якісно нову інформацію про природу внутрішньої і міжмолекулярних взаємодій в розчинах ціанінів, що, в свою чергу, дозволило вирішити ряд прикладних задач, пов'язаних з перетворенням світлової енергії і знайти нові сфери практичного застосування для поліметинів [15].

1. Несиметричні ПБ

В 1937 р. А.І.Кіпріанов і Г.Т.Пілюгін [16] встановили загальну закономірність, згідно з якою максимума поглинання несиметричних барвників зміщуються в порівнянні з середньоарифметичною величиною максимумів поглинання відповідних симетричних ("материнських") барвників у короткохвильову область на певну величину. Ця величина пізніше була названа американським ученим Л.Брукером девіацією. Величина девіації використана Л.Брукером для оцінки електронної асиметрії барвників і лягла в основу шкали "основності" (точніше електронодonorності) кінцевих гетероциклічних груп. Квантово-хімічний метод оцінки електронодonorності гетероциклічних залишків запропонований в [17]. Встановлена кількісна залежність між девіацією несиметричних ПБ і різницею електронодonorностей гетероциклічних залишків в їх молекулах [18]. Знайдена залежність дозволяє по девіаціях оцінювати електронодonorності нових гетерозалишків і передбачувати максимума поглинання нових несиметричних барвників з цими залишками.

На прикладі несиметричних ПБ 1-3 винайдено, що для барвників одного структурного типу мірою електронної асиметрії може також бути відношення інтенсивностей $0 \rightarrow 0'$ переходу і вібронного переходу на коливальний підрівень. [19]. Так, у ряду ПБ це відношення симбатно зменшується з ростом електронної асиметрії при послідовному заміщенні залишків пірилію на тіо- і селенопірилії. Це пов'язано зі зростанням ймовірності переходів на вищі коливальні підрівні за рахунок збільшення між'ядерних рівноважних відстаней при електронному збудженні [14] (схема 1).



№	X	λ_{\max}^a , нм (lg ϵ) в MeCN
1	O	585, 625 (4.91; 4.96)
2	S	615, 660 (4.90; 4.90)
3	Se	630, 675 (4.81; 4.81)

Схема 1

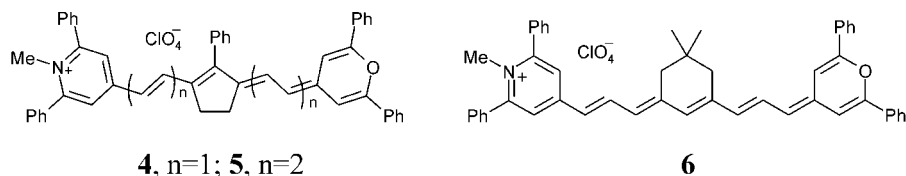


Схема 2

Винайдено, що закономірності в спектрах флуоресценції навіть типових електроннесиметричних ціанінів, у протилежність спектрам поглинання [20], близькі до таких у відповідних симетричних барвників: практично відсутні девіації, стали вініленові зсуви близькі до 100 нм; вузькі смуги з універсальним ціаніновим контуром; слабка залежність спектрів емісії від полярності розчинника [20]. Показано, що заряди і порядки зв'язків в їх збудженому стані значно більше вирівняні, ніж в основному, що зумовлює суттєву відмінність закономірностей в спектрах поглинання та флуоресценції, а також зростання стоксових зсувів порівняно з відповідними симетричними барвниками [21].

На основі аналізу електронної будови передбачено, що максимально підсилити електронну асиметрію можна шляхом одночасного збільшення різниці електрондонорностей гетерозалишків і довжини поліметинового ланцюга. Саме таким шляхом на прикладі синтезованих піридопіролополікарбоціанінів **4-6** досягнуті рекордні девіації (>500 нм) і стоксові зсуви (>400 нм) серед органічних барвників [22, 23] (схема 2).

Керуючись встановленими спектрально-люмінесцентними закономірностями, створені несиметричні поліметини, які забезпечують ефективну генерацію лазерного випромінювання у діапазоні 750-960 нм при накачці ексимерним і мідним лазерами [24].

Сильна зміна електронної густини у несиметричних барвників при збудженні є поштовхом для перебудови сольватної оболонки в флуоресцентному стані порівняно з основним станом. Цей процес визначається часом життя збудженого стану барвника і часом релаксації молекул середовища. Зміна співвідношення цих часів суттєво відбувається на флуоресцентних властивостях несиметричних барвників. Саме ця особливість лягла в основу створення флуоресцентних зондів на основі несиметричних ціанінів для визначення

мікрів'язкості фосфоліпідного бішару мембран, оскільки вона впливає на час перебудови сольватної оболонки мікрооточення [25].

2. Бісціаніни

А.І.Кіпріановим і І.Л.Мушкалом винайдений ефект взаємодії хромофорів, що знаходяться в одній молекулі барвника (в бісціанінах) [26], який був теоретично обґрунтований [27] і надалі широко вивчений як для спряжених, так і для неспряжених хромофорів у залежності від кута і відстані між ними, а також електронної симетрії хромофорів [28]. Встановлено, що взаємодія двох спряжених хромофорів, які знаходяться в одній молекулі, приводить до появи двох смуг поглинання, причому їх максимуми поглинання зміщені в довгохвильову і в короткохвильову області від максимумів взаємодіючих хромофорів ("розсування" смуг поглинання взаємодіючих хромофорів). Співвідношення інтенсивностей цих смуг залежить від кута між хромофорами [29]. Прийняте раніше уявлення, що в таких випадках з'являється тільки одна довгохвильова смуга, виявилось справедливим тільки в тому випадку, коли взаємодіючі хромофори лежать на одній прямій. Навпаки, коли хромофори паралельні, спостерігається тільки одна інтенсивна короткохвильова смуга. Це яскраво доведено синтезом першого представника макроциклічного поліметинового барвника з неспряженими паралельними хромофорами **7** [30]. Показано також, що взаємодія хромофорів спостерігається й у спектрах бісціанінових барвників з неспряженими ангулярними хромофорами [29]. Встановлено, що їх взаємодія підсилюється зі зростанням електронної симетрії хромофору [32] зі зближенням енергій переходу хромофорів між собою та зменшенням відстані між ними [31] (схема 3).

Синтезований перший ПБ з трьома хромофорами (трисціанін) [33]. Завдяки взаємодії трьох хромофорів досягнуто сильне звуження і зростан-

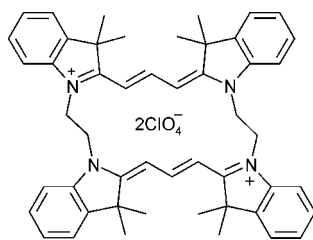
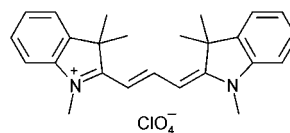
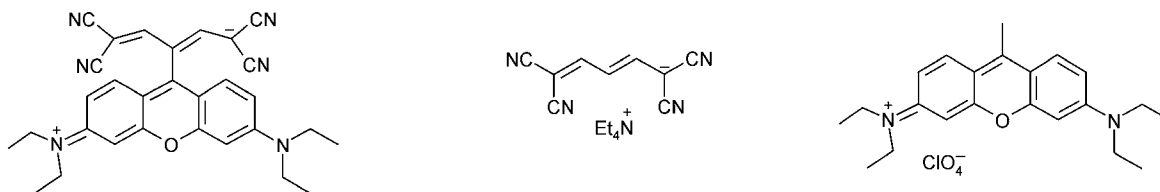
7, λ_{\max}^a , нм (lg ϵ) = 501(5.64)8, λ_{\max}^a , нм (lg ϵ) = 542(5.14) в MeCN

Схема 3



9, λ_{\max}^a , нм ($\lg \epsilon$) = 430(4.97) і 570(5.09) **10**, λ_{\max}^a , нм ($\lg \epsilon$) = 441(4.99) **11**, λ_{\max}^a , нм ($\lg \epsilon$) = 550(5.03)
Схема 4

ня інтенсивності смуги поглинання в області 694 нм, що зумовило ефективну пасивну модуляцію добротності рубінового лазера трісціаніном [34].

Відомі випадки, коли взаємодія хромофорів у молекулах бісціанінів приводить не до “розсування” смуг поглинання материнських барвників, а навпаки, до їх зближення. Ефекту дано квантово-хімічне тлумачення, яке експериментально підтверджено на прикладі ПБ похідних 7-гідроксихіноліну, в яких взаємодіють високоосновний внутрішньоіонічний короткохвильовий хромофор з довгохвильовим ціаніновим [35].

Встановлено, що квантовий вихід флуоресценції в бісціанінах з неспряженими хромофорами закономірно знижується з ростом ступеня їх взаємодії [36]. На основі вивчення ефекту зовнішнього важкого атома показано, що зменшення флуоресцентної здатності бісбарвників обумовлене ростом інтеркомбінаційної конверсії. Останнє пов'язане зі зближенням синглетних і триплетних рівнів у збудженому стані внаслідок взаємодії хромофорів. Теоретично обґрунтована і експериментально здійснена термо- і фотоактивація оберненої інтеркомбінаційної конверсії у бісціанінах. Це дало змогу вперше отримати на основі бісбарвника 7 потужну сповільнену люмінесценцію типу E з великим “червоним” зсувом [37].

Синтезований ПБ **9** зі спряженими протиіонами. Виявлена суттєва нерезонансна взаємодія хромофорів його катіона та аніона, яка проявляється в розсуванні смуг поглинання, перерозподілі їх інтенсивностей та гасінні флуоресценції порівняно з ізольованими іонами **10** і **11** [38] (схема 4).

Встановлено, що взаємодія хромофорів може відбуватися також у випадку ковалентно незв'язаних забарвлених катіона та аніона, якщо вони утворюють контактну іонну пару [39]. Показано, що такі пари можуть утворюватись не тільки в малополярних розчинах [39-41], а й у воді за рахунок гідрофобних взаємодій [42, 43]. Аналогічний ефект спостерігався також на прикладі інших класів барвників [42-44]. Взаємодія хромофорів може носити як резонансний, так і нерезонансний характер. Останнє проявляється в зростанні ширини і падінні інтенсивності смуг поглинання та скороченні часу релаксації збудженого стану протиіонів при незмінності їх області поглинання. Цей ефект був використаний для створення надшвидкісних пасивних лазерних затворів з

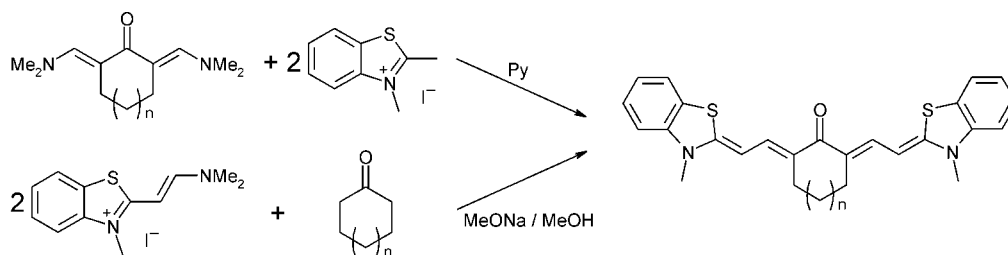
високим ступенем просвітлення на основі катіон-аніонних барвників [41].

3. Мероціаніни

Учені школи А.І.Кіпріанова започаткували роботи по вивченню залежності кольору внутрішньоіонних мероціанінових барвників від полярності розчинників (сольватохромії) [45]. Виявилось, що при переході від менш полярного розчинника до більш полярного одні барвники такого типу поглиблюють забарвлення (позитивна сольватохромія), а інші, навпаки, підвищують його (негативна сольватохромія). Показано, що в першому випадку розчинник у більшій мірі стабілізує (тобто понижує енергію) збуджений стан, а в останньому — основний стан. Аналогічні уявлення про сольватохромію мероціанінових барвників стали загальноновизнаними [45].

На сучасному етапі мероціанінові барвники завдяки широкому набору практично важливих властивостей: яскраво вираженої сольватохромії, здатності суттєво змінювати дипольний момент при збудженні, сенсифікувати різноманітні фізико-хімічні процеси все ширше використовуються в новітніх технологіях [46]. Синтезовані ряди нових мероціанінів з позитивною, негативною та оберненою сольватохромією на основі малонітрилу, індантіону, барбітурової та тіобарбітурової кислот, в яких за рахунок варіювання донорності та акцепторності термінальних груп і довжини поліметинового ланцюга відбувається плавна зміна електронної симетрії [47-49]. На підставі детального дослідження їх спектрально-флуоресцентних властивостей в широкому діапазоні полярності розчинників в порівнянні з відповідними симетричними катіонними та аніонними барвниками виявлені всі граничні ідеальні стани мероціанінів — нейтральний полієн, поліметин (ціаніновий ліміт), біполярний полієн [47-54]. Сформульовані загальні закономірності досягнення цих станів в залежності від хімічної будови мероціанінів, полярності розчинника та температури [46].

Завдяки комплексному аналізу характеристик положення та форми електронних смуг синтезованих мероціанінів сумісно з даними ^1H і ^{13}C ЯМР, рентгеноструктурного методу та ІЧ-спектрів, квантово-хімічних розрахунків їх електронної будови винайдено низку неординарних ефектів [47-56]: порушення класичного закону дзеркаль-



12, n=1; 13, n=2

Схема 5

ної симетрії спектрів поглинання та флуоресценції як за рахунок звуження, так і поширення смуг флуоресценції; незвичний для несиметричних барвників з відкритим поліметиновим ланцюгом ефект різкого зростання квантового виходу флуоресценції з подовженням ланцюга; наближення мероціанінів у флуоресцентному стані незалежно від їх знаку сольватохромії до ціанінового ліміту.

Виявлена незвичайна сольватохромія мероціанінів на основі барбітурової кислоти [48]. У сильно-нуклеофільних апротонних розчинниках, наприклад, ДМФА, утворення водневих зв'язків з групами *NH* барбітурового залишку приводить до зменшення біполярності даних барвників. Цей ефект нівелює або переважає вплив полярності розчинників, спрямований на збільшення альтернативі зарядів у хромофорі та дипольного моменту і зумовлює суттєві відмінності в сольватохромії похідних барбітурової кислоти та її *N,N*-діалкілпохідних.

Всупереч загальноприйнятій думці про більший об'єм сольватофлуорохромії порівняно з сольватохромією у внутрішньоіонних барвників з позитивним знаком останньої на прикладі мероціанінів похідних малонітрилу та барбітурової кислоти показано протилежне. Це пояснено наближенням їх збудженого стану до ідеального поліметину, що призводить до послаблення полярних взаємодій з розчинником у цьому стані порівняно з основним [52].

Встановлено, що у позитивно сольватохромних мероціанінів підвищення полярності розчинника, а у негативно сольватохромних — її пониження супроводжується зростанням квантових виходів флуоресценції та зменшенням стоксових зсувів за рахунок наближення до ідеального поліметинового стану обох типів барвників [52, 53].

Показано, що мероціаніни характеризуються термохромією та термофлуорохромією, знак яких збігається зі знаком сольватохромії та сольватофлуорохромії [54]. При цьому змінюється не тільки положення електронних смуг та флуоресцентна здатність, а й форма смуг. Це зумовлено поліен-поліметиновими релаксаціями електронної будови барвників за рахунок реорганізації сольватних оболонок у залежності від температури [54].

Керуючись встановленими закономірностями між електронною будовою і спектрально-люміне-

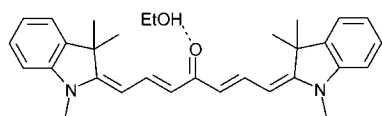
сцентними властивостями мероціанінів, були синтезовані мероціанінові барвники з вузькими, інтенсивними смугами поглинання і високими квантовими виходами флуоресценції у ближньому ІЧ-діапазоні спектра. Показано, що композити для фототермопластичної голографії та фотовольтаїки на їх основі мають кращі фото- та електрофізичні властивості, ніж міжмолекулярні комплекси з переносом заряду [57]. Спрогнозовано і синтезовано перспективні для нелінійної оптики мероціаніни з високою квадратичною [58] і кубічною полярізованістю [59], а також перерізом двофотонного поглинання [60].

Досліджено явище металохромії мероціанінів, тобто вивчена зміна забарвлення при комплексоутворенні з іонами металів [61]. Для цього вони модифікували комплексоутворювачі різних типів хромофором поліметинового типу. Такий прийом дозволив у широких межах впливати на забарвлення та флуоресценцію базових структур простим додаванням солей тих чи інших металів до розчинів відповідних мероціанінів.

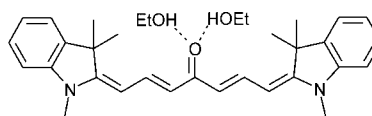
4. Кетоціаніни

До барвників мероціанінового типу належать кетоціаніни. Останні являють собою внутрішньоіонні сполуки, в яких гетероциклічний залишок (один чи обидва) зв'язаний поліметиновим ланцюгом з електроноакцепторним фрагментом — карбонільною групою кетонів. В [62] започатковані роботи в галузі кетоціанінів. Показано, що аліциклічні енамінокетони (або біс(енаміно)кетони) в присутності органічних основ реагують з метилзаміщеними четвертинними солями азотистих гетероциклів з утворенням різного типу кетоціанінів [63]. У присутності сильних основ (алкоголятів лужних металів) аліциклічні енамінокетони реагують з ω -діалкіламіновільними (поліенільними) похідними четвертинних солей азотистих гетероциклів з утворенням особливого типу внутрішньоіонних сполук — кетогеміціанінів. Знайдено, що ω -діалкіламіновільні (поліенільні) похідні четвертинних солей азотистих гетероциклів реагують і з самими аліциклічними кетонами або ацетоном у присутності алкоголятів з утворенням кетоціанінів (схема 5).

Обидва методи дозволяють отримувати кетоціаніни досить складної будови, що мають у хро-



14a, $\lambda_{\max}^a = 487$ нм, $\lambda_{\max}^f = 540$ нм



14b, $\lambda_{\max}^a = 565$ нм, $\lambda_{\max}^f = 620$ нм

Схема 6

мофори до п'ятнадцяти метинових груп, при цьому електроноакцепторна карбонільна група може бути розташована в хромофори симетрично або несиметрично відносно електронодонорних гетероциклічних залишків. На базі дослідження ІЧ- та ПМР-спектрів був зроблений висновок, що кетоціаніни — внутрішньоіонні сполуки, які мають в поліметиновому ланцюгу карбонільну групу, поляризовану під впливом двох електронодонорних гетерозалишків і з хромофором, розташованим у полярних розчинниках у всюди-транс конформації.

Показано, що всі кетоціанінові барвники виявляють позитивну сольватохромію. При переході від полярного розчинника до неполярного спостерігається не тільки гіпсохромний зсув максимуму поглинання, а й зміна форми кривих — вони стають вузькими та більш структурованими, як у полієнів. Кетоціанінам притаманна виражена галохромія. Протон кислоти приєднується до атома кисню карбонільної групи з утворенням оксизаміщених полікарбоціанінів, що супроводжується великим батохромним зсувом смуги поглинання.

Отримані фундаментальні знання про міжмолекулярні взаємодії в протонодонорних розчинах кетоціанінів. Встановлено, що в електронних спектрах таких розчинів порівняно з апротонними та навіть більш полярними, ніж спирти спостерігається довгохвильовий зсув, що збільшується з ростом протонодонорності розчинника [64]. Одночасно підвищується квантовий вихід флуоресценції. Знайдено, що в неполярних розчинниках з кетоціанінами стається зворотне фототропне перетворення, яке проходить з квантовою ефективністю приблизно 0,5 [65]. Ця фотохімічна реакція пов'язана зі зміною конфігурації поліметинового ланцюга біля зв'язку з підвищеним порядком і призводить до стійких у розчинах фотопродуктів. Знайдений каталіз реакції стереоізомеризації та досліджена її кінетика в присутності різних органічних кислот [66]. Встановлено, що швидкість реакції зростає зі збільшенням сили кислоти та основності барвника. На базі спектрально-люмінесцентних та кінетичних вимірювань, а також дослідження температурних залежностей спектрів поглинання спиртових розчинів кетоціанінів показали, що молекули такого типу барвників в цих середовищах існують в двох сольватаційних формах **14a** і **14b**. Вивчено рівновагу цих форм при різних температурах та визначені його термодинамічні параметри. Для форми сольватації, яка визначає флуоресценцію та генерацію кетоціанінів у протонодонорних розчинниках запропоно-

вано будову комплексу двох молекул протонодонора, зв'язаних водневими зв'язками з карбонільним киснем у поліметиновому ланцюгу барвника [67]. В збудженому стані можливість утворення таких комплексів зростає, оскільки негативний заряд на атомі кисню при збудженні збільшується. Це приводить до збільшення як стоксового зсуву, так і квантового виходу флуоресценції. Завдяки цьому спиртові розчини кетоціанінів знайшли застосування як активні лазерні середовища при ламповій або лазерній накачці [68] (схема 6).

Співставлені спектральні характеристики кетоціанінів, що мають різні гетерозалишки та місткові угруповання в хромофори, з їх окиснювальними-відновлювальними потенціалами. Показано, що для кетоціанінів з однаковим містковим угрупованням з ростом електронодонорності кінцевих гетерозалишків спостерігається симбатне зменшення величини окиснювального потенціалу кетоціаніну. Така сама залежність знайдена в катіонах відповідних ПБ. Це свідчить про те, що вища зайнята молекулярна орбіталь (ВЗМО) в кетоціанінах має ту саму природу, що й в поліметинових барвниках, тобто делокалізована по всій молекулі.

Розроблені загальні шляхи перетворення кетоціанінів та біс(амінополієніл)кетонів на полікарбоціаніни нового типу, що мають у хромофори місткові угруповання та одночасно в мезо-положенні замісники різної електронної природи (NR₂, OAlk, SAlk, SC₆H₅, CH₃, C₆H₅, OCOCH₃, SCOCH₃, OSO₂Ar, OPO(OCH₃)₂, Cl) [63, 69]. Використовуючи в якості кінцевих гетерозалишків похідні різних азотистих гетероциклів, різну природу місткового угруповання в поліметиновому ланцюгу та замісника в мезо-положенні, були отримані три-, тетра- та пентакарбоціаніни з максимумами поглинання в області від 650 до 1325 нм [70]. Тіатрикарбоціанін №4870У, отриманий на основі кетоціаніну, впроваджений на ПО "Тасма" (м. Казань) і використовувався як спектральний сенсориалізатор в інфрачервоних плівках [71].

5. Сольватохромія та сольватофлуорохромія

Взаємодія барвника з середовищем залишається однією з ключових проблем школи А.І.Кіпріанова. Вона систематично вивчається не тільки на прикладі внутрішньоіонних барвників, а й іонних.

Загальноприйнятою думкою було те, що симетричні ПБ не можуть мати сильної сольватохромії, оскільки їх основний та збуджений стан описуються однаковими граничними структурами. Однак проведений квантовохімічний аналіз

розподілу заряду в молекулах катіонних ціанінів показав, що навіть у симетричних барвників рівномірність в його розподілі може бути значно порушена [72]. Сольватація іонів тим значніша, чим більше порушена рівномірність в розподілі заряду в них. Показано, що у ціанінів, які містять гетерозалишки сильної електронодонорності при подовженні ланцюга позитивний заряд зміщується з його атомів на атоми кінцевих груп. У барвників, побудованих на основі гетерозалишків слабкої електронодонорності, спостерігається зворотна картина. Виходячи з цього, передбачено сильну сольватохромію, для якої характерна значна зміна ширини, інтенсивності та форми смуг поглинання, що і виявилось у спеціально синтезованих піридотетракарбоціанінів (гетерозалишки сильної електронодонорності) [73] і тіопірилопентакарбоціанінів (гетерозалишки слабкої електронодонорності) [74].

Встановлено, що несиметричні барвники більш чутливі до зміни природи розчинника, ніж відповідні симетричні. Сольватохромні ефекти у перших закономірно зростають зі збільшенням різниці електронодонорностей кінцевих груп і довжини поліметинового ланцюга [20]. Сольватація несиметричних барвників може здійснюватися як по однорідному (зміна вібронних взаємодій), так і неоднорідному (утворення специфічно сольватованих форм барвника) механізму. Доведено, що у середньонесиметричних барвників з коротким поліметиновим ланцюгом домінуючу роль відіграє перший механізм [75]. Під впливом полярності розчинника в них відчутно змінюється різниця електронодонорностей кіцевих груп, а, відповідно, ступеня вібронних взаємодій. Наслідком останнього є незвична для поліметинів зміна форми смуг поглинання, яка проявляється в зміні в зворотному напрямку інтенсивностей сусідніх вібронних переходів [75].

Вперше сформульовано правило впливу природи розчинника на положення, інтенсивність та форму смуг поглинання. Згідно з цим правилом максимально поглибити забарвлення, звузити смугу та підвищити її інтенсивність можна в результаті використання розчинників, що мають якомога більші показники заломлення і якомога менші — нуклеофільності [76]. Керуючись цим правилом, стало можливим не тільки оптимізувати вихідні параметри лазерних середовищ на барвниках, але і вперше в світовій практиці реалізувати режим пасивної синхронізації мод на довжині хвиль 1540 нм [74] та 1730 нм [10], найбільш перспективних для волоконної оптики та офтальмології.

Показано, що в сильнонуклеофільних ароматичних розчинниках ціаніни мають аномально вузькі смуги поглинання [77]. На основі аналізу ефекту кільцевих струмів у спектрах ЯМР у парах неароматичний і відповідний ароматичний розчинник встановлено, що молекули останнього в першій сольватній оболонці під впливом дис-

персійних взаємодій орієнтуються практично паралельно до площини молекули ціаніну, внаслідок чого нуклеофільна сольватація розподіленого заряду барвника полярними групами ароматичних розчинників суттєво послаблена [77].

Встановлено, що сильне звуження і підвищення інтенсивності смуг поглинання барвників відбувається також у фторованих аліфатичних спиртах [78]. Показано, що цей ефект досягається завдяки низькій нуклеофільності таких спиртів при збереженні високої діелектричної сталої. Таке сполучення параметрів полярності практично не досягається в інших органічних розчинників. Тому фторовані аліфатичні спирти запропоновано використовувати для підвищення селективності поглинання катіонних барвників без побічних ефектів, пов'язаних зі специфікою недисоційованих молекул барвників.

Виходячи з класичних уявлень про дзеркальність спектрів поглинання та випромінювання, слід було чекати, що аналогічні тенденції в зміні ширини смуг будуть спостерігатися і в флуоресценції. Всупереч цьому встановлено, що природа розчинника, незалежно від електронодонорності гетерозалишка і довжини ланцюга барвника, не впливає суттєво на його форму смуг флуоресценції на відміну від смуг поглинання [77]. Особливо дивним є той факт, що заряджені поліметини виявляють прекрасну кореляцію положення смуг флуоресценції з функцією показника заломлення розчинників Бейліса, яка, описуючи неспецифічні взаємодії, задовільно працює лише у випадку нейтральних сполук [77]. Нетривіальність цього факту підсилюється тим, що у того самого барвника в тих же розчинниках положення смуг поглинання зовсім не корелює з цією функцією. Ці неординарні ефекти інтерпретовано суттєвим послабленням специфічних електростатичних взаємодій зарядів барвника в збудженому стані в порівнянні з основними молекулами розчинника внаслідок сильного перерозподілу заряду при збудженні [77].

Показано, що посилення специфічних електростатичних взаємодій розподіленого заряду поліметинів з молекулами середовища приводить не тільки до розширення смуг, але і до скорочення часу життя їхнього збудженого стану [79]. Це пов'язано зі збільшенням імовірності спрямованого безвипромінювального переносу енергії збудження від "синіх" до "червоних" сольватів. Встановлено, що вплив розчинника на час релаксації, так само як і на форму смуг поглинання сильніше в тих ціанінах, де досягається найбільше порушення рівномірності розподілу заряду. Як кількісну характеристику рівномірності в його розподілі запропоновано використовувати величини сумарних зарядів на кінцевих ядрах і в поліметиновому ланцюгу [80]. Базуючись на квантово-хімічних розрахунках цих величин, здійснений вибір оптимальних барвників і розчинників для

лазерних середовищ із заданими спектрально-релаксаційними вихідними параметрами [79-81].

6. Іонні пари та їх асоціати

Традиційно вважалось, що спектрально-люмінесцентні властивості ціанінів визначаються тільки будовою хромофора і не залежать від природи протиіона. Знайдено, що в малополярних розчинниках з'являється сильна залежність від природи протиіона [82]. На основі вивчення іонних рівноваг показано, що ці ефекти зумовлені утворенням іонних пар та їх асоціатів [83, 84]. З цього моменту в світовій літературі широким фронтом розгорнулись дослідження фотоніки йонних пар поліметинів [85]. Запропонований оригінальний метод виявлення іонних пар, заснований на вивченні впливу на спектри поглинання і флуоресценції барвників добавок полярного іонізуючого розчинника в малополярні розчини [82]. Методом ЯМР-спектроскопії з використанням ефекту Оверхаузера та кільцевих токів, лантаноїдних зсуваючих реагентів і квадрупольного ефекта протиіонів в поєднанні з квантовохімічним аналізом електронної будови іонів барвників встановлено будову цих пар [83, 85, 86], що зробило можливим прогнозувати тенденції в зміні їх спектрально-люмінесцентних властивостей. Так, виходячи з того, що у катіонів нафтіндолпентакарбоціанінів у збудженому стані локалізується на п'ятичленному гетерозалишку більший позитивний заряд в порівнянні з основним, передбачено більш сильний вплив природи аніона на спектри флуоресценції, ніж поглинання [87]. Дійсно, поглинання барвників у дихлороетані не залежить від природи аніона, а в флуоресценції в ряду аніонів: йодид, перхлорат, тетрафтороборат спостерігається закономірний батохромний зсув смуг, що викликає зростання стоксового зсуву [88]. Крім того, зменшується квантовий вихід флуоресценції та час життя збудженого стану. Остання обставина дозволила повернути до "життя" давно забутий колір широко відомий лазерний барвник №3955. Справа в тому, що він належить до числа небагатьох барвників, яким притаманне 100%-ве просвітлення під дією випромінювання на довжині хвилі 1060 нм. Однак, великий час життя збудженого стану різко знижує його ефективність в якості пасивного затвору. Спроби модифікувати будову катіона №3955 приводили не тільки до зниження часу життя, але й ступеня просвітлення. Заміна ж аніона дозволила при використанні барвника №3955 в малополярному середовищі (в тому числі в полімерній матриці) значно скоротити час релаксації при 100%-вому просвітленні [41]. Встановлено механізм впливу природи аніона на дезактивацію збудженого стану. Показано, що його локалізація в області одного з гетерозалишків у момент збудження порушує електронну асиметрію барвника, що призводить до посилення альтернативі порядків зв'язків подібно до несиметрич-

них барвників, а отже зростання вібронних взаємодій і фотоізомеризаційних процесів за рахунок поворотів навколо зв'язків з пониженим порядком [41, 87]. Результатом цього є зменшення квантових виходів флуоресценції та часу життя збудженого стану.

Винайдено, що ще більш суттєві зміни спектрально-люмінесцентних властивостей іонних пар відбуваються при їх асоціації [88]. Наприклад, у карбоціаніну на основі бенз[с,д]індолу гіпсохромний зсув смуги поглинання досягає 100 нм, а батохромний — 200 нм відповідно при утворенні асоціатів типу "сендвіч" і "голова-хвіст" [88]. Сформульовані загальні закономірності асоціації іонних пар [14]. Згідно з ними барвники планарної будови, які не містять об'ємних замісників, утворюють "сендвічі" іонних пар, що призводить до появи нових короткохвильових смуг поглинання і гасіння флуоресценції; ціаніни з об'ємними замісниками схильні до утворення асоціатів з кутом між хромофорами близьким до 180°, що супроводжується виникненням нових довгохвильових смуг поглинання і флуоресценції; сильно-електроноасиметричні барвники характеризуються тільки падінням інтенсивності смуг поглинання та флуоресценції; закономірності в асоціації барвників з двома хромофорами аналогічні закономірностям відповідних барвників з одним хромофором. Однак, перші асоціюють сильніше, ніж останні внаслідок участі двох протиіонів у цьому процесі [89].

Встановлено, що асоціати в малополярних розчинах відрізняються від своїх аналогів у полярних розчинах тим, що мономери в їх структурі закріплюються протиіонами за рахунок електростатичного притягання різнойменних зарядів катіона і аніона [90]. Показано, що завдяки такому притягуванню асоціація солеподібних барвників у малополярних розчинах здійснюється при концентраціях на декілька порядків менших, ніж у полярних. Ця особливість була врахована при створенні забарвлених поліметинами полімерних матриць [14]. До таких матриць проявляється підвищений інтерес, оскільки вони мають низку експлуатаційних переваг в порівнянні з рідкими розчинами. Зокрема, дозволяють працювати при низьких температурах (і в космосі). Однак ці переваги можуть бути реалізовані лише в тому випадку, якщо в полімері не погіршаться спектрально-люмінесцентні властивості поліметинів у порівнянні з рідкими розчинами. Проведені дослідження показали, що в полімерах подібно до рідких малополярних розчинів солеподібні барвники можуть легко утворювати асоціати іонних пар [91]. Це призводить до сильної трансформації спектрів, значного падіння фотостійкості та променевої міцності, а також зниження ступеня просвітлення забарвлених матриць [92]. На основі систематичного дослідження спектрально-люмінесцентних властивостей барвників у полімерах винайдені

ефективні шляхи боротьби з цим негативним явищем, а саме: створення барвників, в яких досягається максимальна вирівняність у розподілі заряду в хромофорах і протиіонах; введення об'ємних замісників у молекули поліметинів; використання якомога більш полярних матриць із сильнонуклеофільними (для катіонних барвників) і сильноелектрофільними (для аніонних) групами [93]. Користуючись цими концепціями, розроблені високоефективні пасивні затвори на основі поліуретану і ПБ для неодимового [93] і рубінового [94] лазерів. Серед них — перший в світовій практиці полімерний забарвлений модулятор на довжині хвилі 1300 нм [95], яка широко використовується у волоконній оптиці і офтальмології. Розроблені також захисні світлофільтри від лазерного випромінювання в області 1060 нм, які за величиною його послаблення та візуального пропускання значно перевищують відомі фільтри [96].

Винайдено, що коли асоціацію поліметинів у полімерах звести до мінімуму, то квантові виходи флуоресценції, внаслідок утруднення поворотів навколо зв'язків ланцюга можна підвищити навіть сильніше, ніж при його повному закріпленні каркасними триметиленовими угрупованнями [14]. Більш того, від барвників останнього типу вони вигідно відрізняються тим, що при їх введенні в матрицю практично не зменшується стоксів зсув. Високі квантові виходи флуоресценції при великих стоксових зсувах дозволили вперше використати поліметини в зовсім не властивій їм ролі, а саме — в якості люмінесцентних сонячних конверторів світла [97]. Це дало змогу підвищити потужність сонячних батарей в 2,5 рази в порівнянні з широко розповсюдженим люмінофором родаміном 6Ж [97].

Вперше також реалізована генерація в лазері на барвниках з полімерним активним середовищем при накачці 1060 нм, при цьому досягнута ефективність перетворення 43%, що відповідає кращим зразкам видимого діапазону [98].

Виявлено, що ПБ є унікальними центрами фотогенерації та випромінювальної рекомбінації носіїв заряду в фотопровідних полімерних матрицях [99]. Ці центри в залежності від донорно-акцепторних властивостей барвника та полімера забезпечують міжмолекулярне перенесення електрона від збудженої молекули барвника до π -спряженої системи полімерної матриці і навпаки [100]. Збудження молекули барвника відбувається внаслідок поглинання світла або термодольової інжекції електронів і дірок (вакансій валентних електронів) з металічних контактів. Це призводить до утворення катіон- та аніон-радикалів, об'єднаних електростатичними силами притягання пар — позитивного (дірка) і негативного (електрон) зарядів в електронодіркових парах. Такі пари у зовнішньому електричному полі дисоціюють шляхом переходів електронів, що направлено рухаються під його впливом по π -спряженим систе-

мам полімерної матриці. Рух електронів створює фотострум у забарвленому середовищі. Рекомбінація дірок і електронів відбувається шляхом їх захоплення в молекулах барвника, переводячи останні в збуджений стан. Він релаксує, випромінюючи кванти світла, зумовлюючи електролюмінесценцію. Показано, що ймовірність дисоціації гемінальних або рекомбінації близнюкових електронодіркових пар суттєво залежить від магнітних властивостей атомів у молекулах барвника, оскільки вони впливають на спінозалежні ефекти при міжмолекулярних електронних переходах [101]. Встановлено, що при використанні ціанінів різної іонності можливо одержання діркового (p-типу), електронного (n-типу) та змішаного типів фотопровідності [102]. Цілеспрямованим підбором барвника та полімера досягається необхідний тип провідності для одержання: високого значення коефіцієнту корисної дії фотовольтаїчного ефекту у сонячних батареях; необхідного квантового виходу фотогенерації носіїв заряду і спектральної селективності голографічної чутливості в фототермопластичних реєструючих середовищах; захоплення носіїв заряду молекулою барвника з утворенням її люмінесцентного збудженого стану в електролюмінесцентних пристроях.

Запропонована теоретична модель процесів внутрішньомолекулярної конверсії барвників, утворення і релаксації електронодіркових пар, транспорту носіїв заряду в полімерній матриці [100]. Цим самим започатковано створення ефективних фоточутливих наноконкомпозитів на основі фотопровідних полімерів і ПБ для голографічних реєструючих середовищ з високими інформаційними характеристиками, які не потребують захисту від зовнішнього світла при формуванні прихованого зображення [103]; електролюмінесцентних пристроїв з вузькою смугою випромінювання [104]; фотовольтаїчних перетворювачів сонячної енергії з високою чутливістю в максимумі спектра випромінювання Сонця [105].

Переваги фотопровідних композитів на основі ціанінів над індивідуальними фотопровідними полімерами і неорганічними напівпровідниками полягають у тому, що вони можуть працювати в усьому видимому та ближньому ІЧ-діапазоні, володіють найбільшою селективністю поглинання та ефективністю перетворення світлової енергії [100].

7. ПБ ближнього ІЧ-діапазону

Протягом останніх десятиріч проводяться систематичні дослідження, спрямовані на розробку та дослідження нових підходів до ПБ, що поглинають у ближньому ІЧ-діапазоні. Постановка роботи зумовлена тим, що існуючий до цього традиційний підхід — подовження ланцюга спряження — вже не задовольняв новим галузям їх практичного застосування. Підхід до таких барвників був заснований на двох принципах: 1) вибір у якості кінцевих груп для барвників гетероциклів,

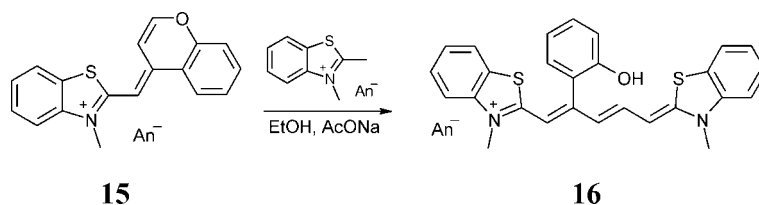


Схема 7

що забезпечують максимальну глибину забарвлення при мінімальній довжині поліметинового ланцюга і 2) введення до хромофора місткових угруповань. З урахуванням першого з факторів при синтезі ПБ в якості кінцевих груп використовувались солі пірилію, їх сірко- та селеновмісні аналоги та бензогомологи, солі бенз[cd]індолю та конденсовані гетероцикли, що мають названі системи в якості фрагмента, похідні циклогепта[с]піролу (азоніазулену), псевдоазуленів (індено[2,1-*b*]хромону, індено[2,1-*b*]хіноліну) та 2,2-дифтор-1,3,2-діоксаборинів. Реалізація другого фактора стала можливою завдяки розробленим методам “закріплення” ланок поліметинового ланцюга барвників містковими угрупованнями [10].

7.1. ПБ на основі солей пірилію. В 60-і роки минулого сторіччя ПБ на основі солей пірилію та їх гетероаналогів і бензогомологів залишались мало дослідженими, проте від них можна було очікувати нових закономірностей кольоровості, а також властивостей, корисних для ряду нових областей застосування, в першу чергу, лазерної техніки.

У роботі [106] синтезовані монометинціаніни несиметричної будови з залишком незаміщеного бензопірилію, приєднаним до хромофора положенням 4 (ПБ **15**). Подібно солям пірилію з незаміщеним α -положенням ці барвники легко приєднують СН-кислоти з розкриттям бензопірилієвого залишку. Використавши останнє перетворення, вперше були синтезовані різні типи полікарбоціанінів з *o*-гідроксифенільною групою в β -положенні хромофора, наприклад, **16** [107] (схема 7).

Знайдено, що розчини ангідросолей таких ПБ в апротонних розчинниках утворюють спіропірани типу **17a**, що супроводжується різким підвищенням забарвлення [108] (схема 8).

Систематичні дослідження проведені в галузі синтезу ПБ, що мають як кінцеві групи залишки пірилію, його сірко- і селеновмісні аналоги і бензогомологи. ПБ, що містять залишки селенопірилію [109], бензотіо- [110] та бензоселенопірилію [111], тіо- та селеноксантілію [112], отримані вперше. Розроблені методи синтезу відповідних барвників, що мають арильні, гетарильні (α -фу-

рильні і α -тієнільні) та алкільні (*трет*-бутильні [113] і метильні) замісники в гетерозалишках. Барвники синтезовані як симетричної, так і несиметричної будови з різною довжиною поліметинового ланцюга, в яких пірилієві залишки приєднані до хромофора як γ -, так і α -положеннями [114].

Встановлено, що в середовищі апротонного полярного розчинника (ДМСО) симетричні пірилоціаніни при взаємодії з первинними амінами перетворюються на симетричні піридоціаніни, в той час як у спиртовому середовищі відбувається заміщення атома кисню тільки в одному з пірилієвих залишків [115].

Раніше вважалося, що всі ПБ з незаміщеним хромофором існують у “всюди-транс” конформації. Показано, що це твердження є справедливим лише для барвників — похідних азотовмісних гетероциклів. Методом ЯМР ^1H спектроскопії з використанням ядерного ефекту Оверхаузера показано, що катіони пірило-2- і тіопірило-2-карбоціанінів існують у розчині у вигляді рівноважної суміші конформерів [116]. Збільшення об'єму гетероатома, на який замкнений гетероцикл, при переході від кисню до сірки внаслідок зростання просторових перешкод зміщує рівновагу в бік EEEE конформера. За допомогою того самого методу, доповненого рентгеноструктурними дослідженнями, встановлено, що відповідні O, S та NCH₃-вмісні монометинціаніни як у розчині, так і в кристалічному стані мають відповідно конформацію EZ, ZZ та EE [117]. Існування тіопірило-2-монометинціаніну в ZZ конформації дозволило пояснити відносно глибоке забарвлення цього барвника за рахунок електронної взаємодії через простір його атомів сірки.

Показано, що забарвлення пірилоціанінів, їх гетероаналогів та бензогомологів в залежності від гетероатома, на який замкнені цикли, поглиблюється в послідовності: O < S < Se (ПБ **18-20**), хоча різниця в поглинанні між тіа- і селеноаналогами для барвників при зростанні поліметинового ланцюга нівелюється [109] (схема 9).

Встановлено, що α -пірило- і α -тіопірилоціаніни поглинають і флуоресціюють у значно більш

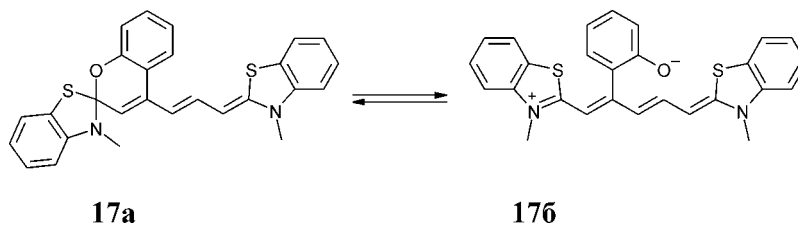
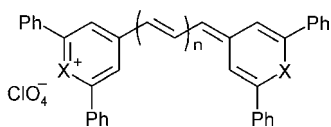


Схема 8



№	X	λ_{\max}^a , нм в MeCN			
		n = 0	n = 1	n = 2	n = 3
18	O	552	676	798	-
19	S	627	755	879	1000
20	Se	672	795	910	1035

Схема 9

довгохвильовій області спектра, ніж їх γ -ізомери на відміну від аналогічних піридоціанінів, для яких спостерігається протилежна закономірність. Цей факт був пояснений більшою участю вуглець-вуглецевих зв'язків всього гетероциклу в загальній системі спряження, в першому випадку внаслідок меншої здатності атомів кисню і сірки до спряження в порівнянні до атома азоту. Виявлена різка відмінність у формі смуг поглинання ізомерних пірилоціанінів та їх гетероаналогів. Смуги α -ізомерів значно ширші, ніж γ -ізомерів. Це пояснено значно більшим значенням квадратичних змін порядків зв'язків при фотозбудженні для перших з них за рахунок різкого зменшення порядку C3C4-зв'язків гетероциклів, що і знайшло експериментальне підтвердження. Карбоціанін з залишками 3-феніл-2-бензопірилію, в якого по цих зв'язках анелювані бензолні кільця, завдяки чому вони не можуть різко міняти свій порядок при фотозбудженні, має вужчу смугу поглинання, ніж 4,6-дифенілпірило-2- карбоціанін [10].

Синтезовано і досліджено невідомий раніше тип ПБ **21** і **22** з ядрами псевдоазуленів агрегат (індено[2,1-b]пірану, індено[2,1-b]хромену та інші), які за формальними ознаками можна віднести до пірилоціанінів [118]. Цим барвникам притаманні специфічні спектральні властивості, що зумовлено глибоким поглинанням самих гетероциклічних систем. У залежності від довжини хромофора та ступеня електронної асиметрії молекул у спектрах поглинання таких барвників найбільш довгохвильовою може бути смуга, що відповідає переходу, локалізованому переважно на поліметиновому ланцюгу або на гетерозалишках барвника. На прикладі синтезованого аніонного триметин-

ціаніну симетричної будови похідного 6H-індено[2,1-b]хінолінію вперше показано, що ПБ, похідні псевдоазуленів, здатні утворювати J-агрегати, які поглинають світло в ближній ІЧ-області спектра (схема 10).

Показано, що низка тіопірилотрикарбоціанінів може бути використана в якості активних середовищ і пасивних модуляторів добротності твердотільних лазерів ближнього ІЧ-діапазону [19, 119].

Запропоновано використовувати реакцію перетворення пірилоціанінів на піридоціаніни в молекулярній біології для візуалізації та детекції нуклеїнових кислот (НК). При цьому як амін, що реагує з пірилоціаніном, використовується аміноалкілмодифікований олігонуклеотид, комплементарний до досліджуваної ділянки НК. Запропонований метод базується на тому, що монометин- та триметинціаніни несиметричної будови, які мають залишки піридинію, флуоресціюють, як правило, більш інтенсивно, ніж їх пірилієві аналоги [120]. Завдяки цьому в запропонованому методі немає необхідності видаляти сліди вихідного пірилоціаніну, що суттєво спрощує методику. Це є суттєвим моментом, оскільки сучасне широке розповсюдження молекулярно-біологічних технологій потребує швидких і зручних методів детекції. Такий підхід може бути використаний і для ковалентної кон'югації ПБ з пептидами та їх детекції, а також для визначення біологічних молекул у розчинах, електрофоретичних гелях та твердих носіях. Він може знайти практичне значення у різних галузях прикладної медицини.

З застосуванням подібного хімічного перетворення діалкіламіністирилу пірилієвого ряду розроблено сенсорний матеріал, що дозволяє селективно визначати біогенні аміни в присутності амінокислот. Селективність досягається за рахунок того, що пірилієвий барвник ковалентно приєднаний до внутрішньої стіни шпар неорганічного матеріалу. Шпари мають нанометрові розміри і носять гідрофобний характер, що перешкоджає входженню до них полярних молекул амінокислот [121]. Метод може бути використаний для тестування якості харчових продуктів.

7.2. ПБ похідні бензо[с,d]індоли та азоніаазулену. Послідовниками А.І.Кіпріанова проведені піонерські роботи в галузі кольоровості ПБ похідних бензо[с,d]індоли. Вперше отримана низка барв-

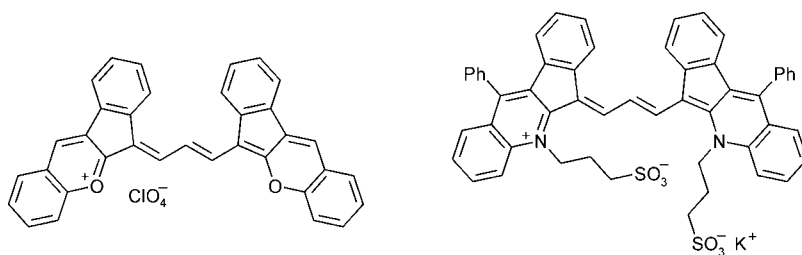
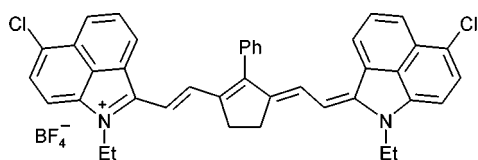
**21**, $\lambda_{\max}^a = 802$ нм (MeCN)**22**, $\lambda_{\max}^a = 751$ нм (MeOH) $\lambda_{\max}^a = 751$ нм (H₂O) J-агрегат

Схема 10



23 (3274у), λ_{\max}^a , нм (lg ϵ) = 1055(5.40) в EtOH

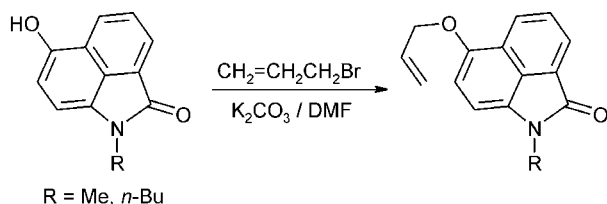
Схема 11

ників, що мають замісники різної електронної природи в ядрі бензо[с,д]індолю та досліджені їх спектральні властивості [122]. Встановлено, що вплив замісників у положеннях 4,5,7 ядра бензо[с,д]індолю на кольоровість симетричних барвників є мінімальним, у той час як введення тих самих замісників в 6-те положення викликає, незалежно від електронної природи замісників, сильне поглиблення забарвлення, причому вплив на батохромний зсув максимуму поглинання електронодонорних замісників більший, ніж від електроакцепторних. Синтезовані несиметричні ПБ похідні бензо[с,д]індолю та проведена оцінка електронодонорності цього ядра загальновідомим методом девіацій Кіпріанова-Брукера [123].

Розроблені методи синтезу четвертинних солей 2-метилбензо[с,д]індолю з алкоксильними, алкілтіо- або арилтіо-групами в 6-му положенні ядра. На базі четвертинних солей цього гетероциклу з замісниками різної електронної природи отримані трикарбо-, тетракарбо- та пентакарбоціаніни з містковими угрупованнями в поліметиновому ланцюгу. Максимуми поглинання таких барвників лежать у межах від 990 до 1340 нм [92, 93, 95].

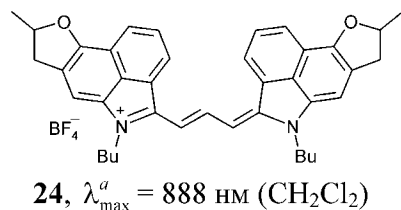
Завдяки своїм унікальним властивостям — короткий час життя збудженого стану, висока фотостабільність — деякі барвники похідних бензо[с,д]індолю знайшли практичне застосування як пасивні модулятори добротності твердотільних лазерів (3274у) [79, 80], фільтрові барвники [96] (схема 11).

На основі 1-алкіл-6-гідроксибензо[с,д]індол-2(1H)-ону розроблений синтез похідних нової ге-



R = Me, n-Bu

Схема 12



24, λ_{\max}^a = 888 нм (CH₂Cl₂)

Схема 13

14

тероциклічної системи бензо[с,д]фуоро[2,3-*f*]індолю [124]. Четвертинна сіль 5-алкіл-7,8-дигідробензо[с,д]фуоро[2,3-*f*]індолю використана для синтезу барвників різних типів: стирилів, карбоціанінів симетричної і несиметричної будови, дикарбо-, трикарбо- і тетракарбоціанінів. Знайдено, що нові ПБ поглинають значно глибше, ніж відповідні барвники похідні бензо[с,д]індолю — різниця максимумів поглинання перевищує 100 нм. Барвники на основі останнього гетерозалишка поглинають на 50-60 нм глибше від своїх аналогів похідних 1-алкіл-6-алкоксибензо[с,д]індолю. Значний батохромний зсув максимуму поглинання у барвників похідних 7,8-дигідробензо[с,д]фуоро[2,3-*f*]індолю (ПБ **24**) в порівнянні з барвниками на основі 6-бутоксibenзо[с,д]індолю (ПБ **26**) зв'язаний з більшими електронодонорними властивостями дигідрофуранового фрагменту порівняно з буюкси-групою за рахунок площинного розташування першого в гетерозалишку [125]. Ефективна довжина ядра 7,8-дигідробензо[с,д]фуоро[2,3-*f*]індолю дорівнює 7,6. На основі першого ядра отриманий тетракарбоціанін **27** з симетрично розташованим в δ, δ' -положеннях β, β -диметилтриметиленовим містком у поліметиновому ланцюгу. Його спектральні характеристики в дихлорометані $\lambda_{\max} = 1232$ нм, lg $\epsilon = 5.36$ (схеми 12-14).

ПБ, що поглинають у ближній ІЧ-області, використовуються при вирішенні низки сучасних технологічних задач. Тому актуальною є проблема їх стабільності. Вказана властивість у значній мірі залежить від вирівняності порядків π -зв'язків в їх хромофорі, яка зв'язана з електронодонорністю

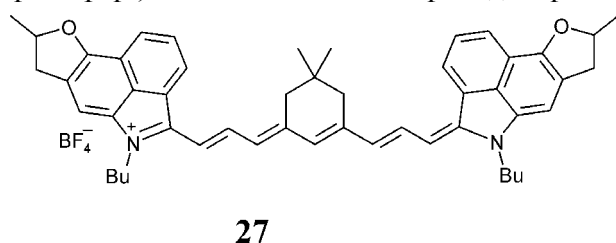
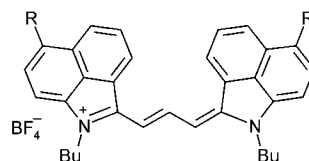
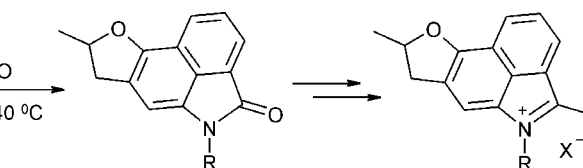
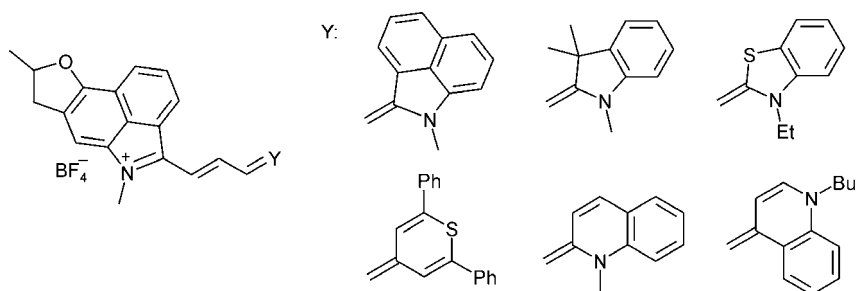


Схема 14



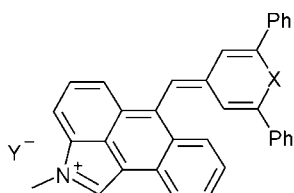
25, R = H, λ_{\max}^a = 769 нм (CH₂Cl₂)

26, R = OВu, λ_{\max}^a = 834 нм (CH₂Cl₂)



28

Схема 15



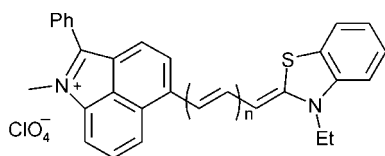
29, X=O, $\lambda_{\max}^a = 746$ нм

30, X=S, $\lambda_{\max}^a = 788$ нм (MeCN)

Схема 16

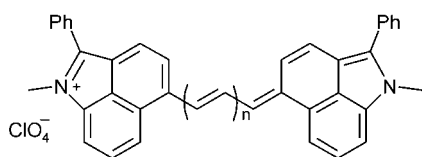
кінцевих залишків барвника. З метою дослідження впливу на цю властивість приконденсованого до бензо[с,d]індолієвого залишка дигідрофуранового циклу синтезована низка карбоціанінів несиметричної будови похідних 7,8-дигідробензо[с,d]фуоро[2,3-f]індолю загальної формули **28** (схема 15).

За методом [18] знайдене середнє значення електронодонорності (D) для останнього, що складає 1,24, тоді як для ядра бензо[с,d]індолю воно



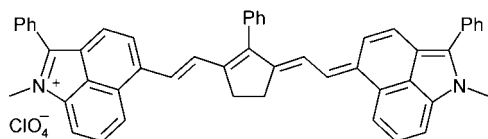
31, n=1, λ_{\max}^a , нм (lg ε) = 805(5.33)

32, n=2, λ_{\max}^a , нм (lg ε) = 927(5.31)



33, n=1, λ_{\max}^a , нм (lg ε) = 1030 (5.37)

34, n=2, λ_{\max}^a , нм (lg ε) = 1158 (5.45)



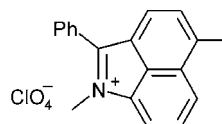
35, λ_{\max}^a , нм = 1360 (CH₂Cl₂)

Схема 17

дорівнює 0,84. Таким чином, дигідрофурановий цикл різко підвищує електронодонорність ядра бензо[с,d]індолю (на 0,4 величини D), що повинно викликати підвищення стабільності відповідних ПБ симетричної будови.

Одержані ПБ з відносно коротким зовнішнім хромофором, які поглинають у ближньому ІЧ-діапазоні за рахунок того, що значна частина їх загального ланцюга спряження проходить через самі гетероциклічні залишки. Так, була одержана сіль 2-метил-6-метилтіонафто[1,2,3-с,d]індолю і, виходячи з неї, монометинціаніни **29** і **30**, в яких хромофор приєднано до цього гетероциклу в положенні 6 [126]. Такі монометинціаніни поглинають глибше за карбоціаніни, похідні бензо[с,d]індолю-2 (схема 16).

Синтезовано 1-метил-2-фенілбензо[с,d]індолон-5 і сіль 1,5-диметил-2-фенілбензо[с,d]індолю. Показано, що метильна група в положенні 5 цього гетероциклічного катіона



здатна вступати до ціанінових конденсацій, що дозволило одержати низку ПБ як несиметричної **31, 32**, так і симетричної **33-35** будови [127] (схема 17).

Смуги їх поглинання батохромно зміщені майже на 300 нм порівняно з ізомерними їм бенз[с,d]індо-2-ціанінами. На синтезованих барвниках досягаються практично важливі області поглинання 1060 і 1320 нм при довжині поліметинового ланцюга всього в три і сім метинових груп відповідно, в той час як на 2-ізомерах для досягнення тих самих областей поглинання необхідна довжина в сім і одинадцять метинових груп.

З метою пошуку перспективних кінцевих гетероциклічних груп для синтезу довгохвильових ПБ з відносно коротким поліметиновим ланцюгом досліджені похідні циклогепта[с]піролу (2-азоніаазулену). Знайдено, що симетричні ПБ з залишками 1,3-диметил-2-феніл-2-азоніаазулену **36-38**, приєднаного до хромофору положенням 6, мають вузькі інтенсивні смуги поглинання в ближній ІЧ-області спектра (λ_{\max}^a для розчину в ацетонітрилі для карбо-, ди- та трикарбоціанінів відповідно

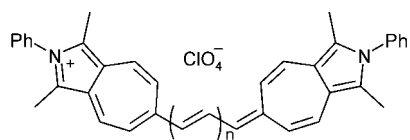
**36**, $n=1$; **37**, $n=1$; **38**, $n=1$

Схема 18

складають 810, 912 та 1038 нм) [128]. Досліджено характер спектрів поглинання карбоціанінів несиметричної будови, що містять залишок 2-азоніаазулену. Показано, що для таких барвників, коли другий гетерозалишок має середню або високу основність в їх довгохвильових смугах поглинання, спостерігаються по два максимуми, причому більш інтенсивним є більш короткохвильовий (схема 18).

7.3. ПБ з містковими угрупованнями в хромофорі. Принципово важливим є напрямок по розробці ПБ з містковими угрупованнями в хромофорі, систематичне дослідження в якому розпочато наприкінці 1960-х років у руслі вирішення чисто практичної задачі — розробки спектральних сенсориалізаторів для інфрачервоного фотоматеріалів.

А.І.Кіпріановим і І.К.Ушенком одержані тіакарбоціаніни з поліметиленовими містковими угрупованнями в хромофорі [129, 130]. Послідовниками А.І.Кіпріанова розроблений загальний метод синтезу карбоціанінів з поліметиленовими містковими групами в α, γ -положеннях хромофора, що полягає в конденсації оксопохідних гетероциклів з α, ω -ди(магнійбром)алканами і взаємодії отриманих при цьому біс-онієвих солей з діетоксиметилацетатом. Таким шляхом отримані карбоціаніни похідні ряду азолів і азинів, пірилію і його гетероаналогів, що містять ди-, три- і тетраметиленові

угруповання [131-134], наприклад, **39** (схема 19). Показано, що при дії бензохінону етиленова місткова група в хромофорі карбоціанінів окиснюється до вініленової.

Розроблені оригінальні шляхи синтезу полікарбоціанінів з містковими угрупованнями в поліметинному ланцюгу [135]. Знайдена нова реакція 1,5-диметоксициклогекса-1,4-дієну з CH_3 -заміщеними четвертинними солями азотистих гетероциклів або гетероциклічними азотистими гетероциклами, що дозволила вводити триметиленовий місток у хромофор дикарбоціанінів, тетраметинмероціанінів і триметиноксанінів, наприклад, **40** [136] (схема 20). Подібним чином реагують алкіл- і амінокарбонілзаміщені 1,5-диметоксициклогекса-1,4-дієни, а також 1,3-діалкокси-1,3-циклогексадієни і їх 5,5-діалкілпохідні [137, 138]. Реакція дала можливість синтезувати дикарбоціаніни як з незаміщеним, так і з заміщеним триметиленовим містком. Встановлено, що аналогічно діалкокси-1,4-дигідробензолу реагують конденсовані сполуки схожої з ним структури: похідні тетрагідронафталіну, тетрагідроаценафтєну, гексагідрофеналену, гексагідроантрацену, тетрагідроксантену [139, 140]. Запропонований метод дозволяє синтезувати три- і тетракарбоціаніни та інші типи ПБ, значна частина поліметинного ланцюга яких жорстко зафіксована в транс-транс-формі містковими угрупованнями, наприклад, **41** і **42** (схема 21).

Запропонований також загальний шлях отримання трикарбоціанінів з симетрично розташованою містковою групою в поліметинному ланцюгу. З цією метою розроблений синтез солей діанілів заміщених глутаконових альдегідів, оснований на застосуванні реакції формілювання за Вільмайером-Хааком ненасичених аліциклічних і гетероциклічних альдегідів, аліциклічних і гетеро-

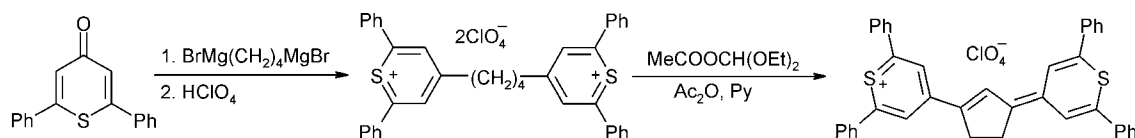
**39**, $\lambda_{\text{max}}^a = 835$ нм (CH_2Cl_2)

Схема 19

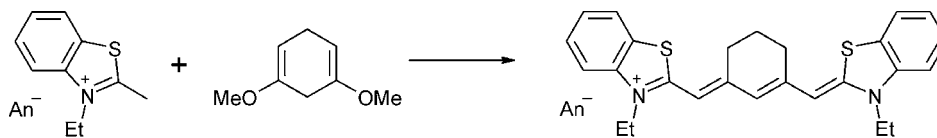
**40**, $\lambda_{\text{max}}^a = 645$ нм (MeOH)

Схема 20

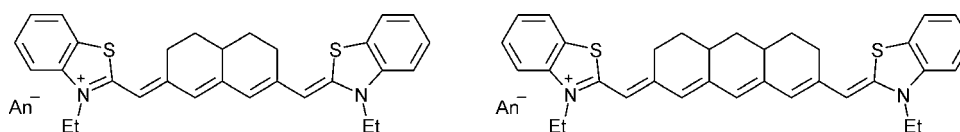
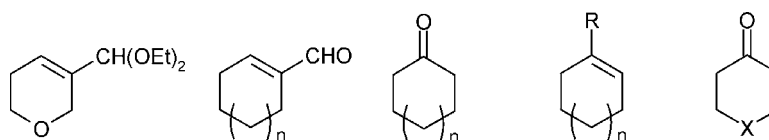
**41**, $\lambda_{\text{max}}^a = 744$ нм (MeOH)**42**, $\lambda_{\text{max}}^a = 838$ нм (MeOH)

Схема 21



$n = 0 - 2$; $R = OAlk$; Alk , Ar ; $X = O, S, NMe$

Схема 22

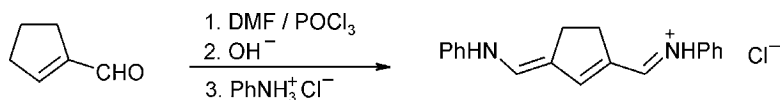


Схема 23

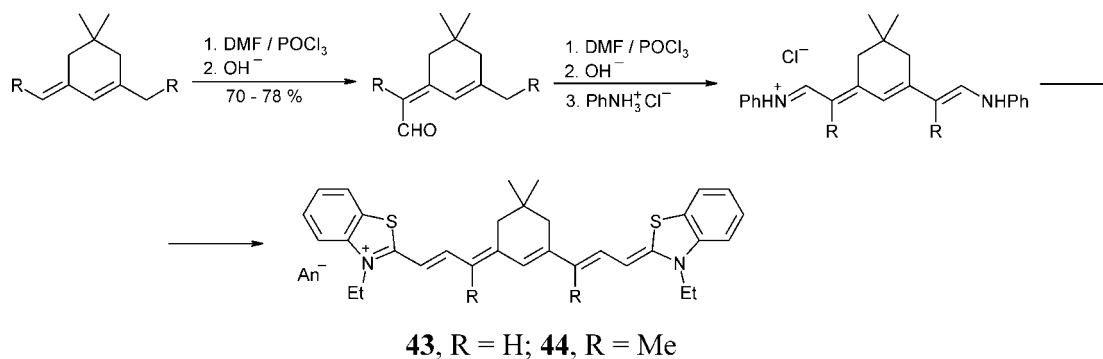
циклічних кетонів, а також алкіл- або арилзамішених циклоалкенів [141-143]. Так, формілювання циклопентен-1-альдегіду приводить до похідного діанілу глутаконового альдегіду, що містить місткове етиленове угруповання (схема 22, 23).

Розроблені реакції, що дозволяють вводити місткові угруповання також до молекул тетракарбоціанінів, зокрема як в несиметричні 3,5-, так і симетричні 4,6-положення їх поліметинового ланцюга. Синтез напівпродуктів, що дозволяє отримувати барвники першого типу, заснований на конденсації ненасичених аліциклічних або гетероциклічних альдегідів з солями діанілу малонного альдегіду. Розроблено метод отримання напівпродуктів, що дозволив вперше синтезувати тетракарбоціаніни **43** і **44** з симетрично розташованим містковим угрупованням, який полягає в двостадійному формілюванні 1,5,5-триметил-3-метилциклогексену-1, отриманого з димедону і метилмагнійїодиду [144, 145] (схема 24).

Для одержання напівпродуктів, що відкрили шлях до синтезу пентакарбоціанінів з містковим

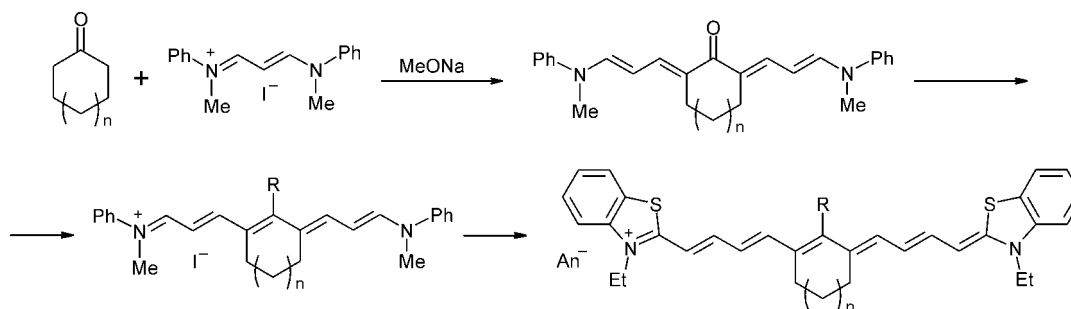
угрупованням в хромофорі, була вивчена конденсація аліциклічних кетонів з солями діанілів малонного альдегіду [146]. Знайдено, що отримані при цьому біс(амінополіеніл)кетони можна перетворити на похідні нона-3,4-триєн-1,9-діалу з ди- або триметиленовими містками в положеннях 4,6. Для цього використано відновлення в цих сполуках карбонільної групи, а також їх взаємодія з алкілюючими агентами, хлороксидом фосфору або алкіл- чи арил-магнійгалогенідами. Такі напівпродукти вперше дозволили отримати пентакарбоціаніни загальної формули **45** з симетрично розташованими ди- і триметиленовими містковими групами в хромофорі як без замісників, так і з OAlk групами або атомами Cl, алкільними чи арильними групами в його *мезо*-положенні (схема 25).

Досліджено просторову будову і низку хімічних перетворень ПБ з містковими групами. На прикладі карбо- і дикарбоціанінів показано, що замикання хромофора такими угрупованнями може призводити до змін його конформації від “всюди-транс” до “ди-цис”. Наступне ж введення заміс-



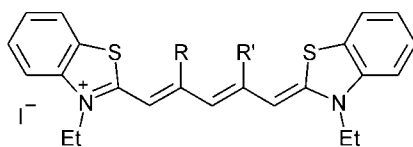
43, $R = H$; **44**, $R = Me$

Схема 24



45, $R = H, Me, Ph, OMe, Cl$; $n = 0, 1$; $\lambda_{max}^a = 980 - 1032 \text{ nm}$

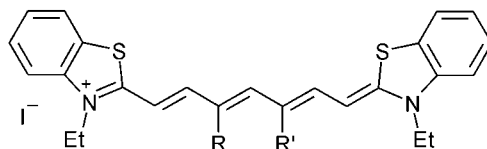
Схема 25



46, R=R'= H, $\lambda_{\max}^a = 650$ нм (MeOH)

47, R+R' = -(CH₂)₂-, $\lambda_{\max}^a = 599$ нм, $\Delta\lambda^a = -51$ нм

48, R+R' = -(CH₂)₃-, $\lambda_{\max}^a = 643$ нм, $\Delta\lambda^a = -7$ нм



49, R=R'= H, $\lambda_{\max}^a = 758$ нм (MeOH), $E_{1/2}^{\text{ox}} = 0.32$ В

50, R+R' = -(CH₂)₂-, $\lambda_{\max}^a = 802$ нм, $\Delta\lambda^a = +44$ нм, $E_{1/2}^{\text{ox}} = -0.06$ В

51, R+R' = -(CH₂)₃-, $\lambda_{\max}^a = 766$ нм, $\Delta\lambda^a = +8$ нм, $E_{1/2}^{\text{ox}} = -0.02$ В

Схема 26

ників до центрального положення хромофора таких барвників знову змінює його конформацію до “всюди-транс”. “Ди-цис” конформація для тіакарбоціаніну з етиленовим містком та її обернення у “всюди-транс” конформацію при введенні в мезо-положення хромофора цього барвника атома хлору доведено методом ПМР спектроскопії з використанням ядерного ефекта Оверхаузера. Тип конформації і її обернення залежить від відносної величини стеричних перешкод для кожної з них. У першому випадку вони менші для “ди-цис” ізомера, а в другому — для “всюди-транс” [133].

Показано, що атом хлору в мезо-положенні хромофора карбо- і трикарбоціанінів з ди- і триметиленовими містковими угрупованнями легко заміщується різними нуклеофільними угрупованнями (NAlk₂, SAr, CN та ін.) [134, 147].

Розроблений синтез низки скварилієвих барвників симетричної і несиметричної будови [148]. Вперше отримані тіо- і дітіоскварайни [149]. Їх спектральні властивості вивчені в [150, 151]. Спільно з К.П.Гриценком показана можливість отримання тонких плівок скварайнів шляхом напилення в вакуумі. Винайдено, що плівкам декотрих з них, напиленим на орієнтовану тefлонову підкладку, притаманний оптичний дихроїзм.

Методом РСА визначена молекулярна та просторова структура скварилієвих барвників з залишками ди-трет-бутилпірилію. Показано, що молекули цих барвників мають центросиметричну просторову будову [152].

На сьогодні спостерігається тенденція мініатюризації технічних пристроїв, що базуються на спектральних властивостях барвників. У зв'язку з цим їх дослідження в тонких шарах розчинів або в капілярних розчинах є актуальним. На прикладі скварилієвих барвників симетричної будови похідних м-диметиламінофенолу та 1-аліл-3,3-диме-

тиліндоленіну вперше вивчена поведінка органічних барвників у капілярних розчинах [153]. У таких розчинах спостерігається аномальна агрегація молекул скварайнів, відмінна від їх поведінки в об'ємних розчинах тієї самої концентрації. Знайдено, що індоленіновий скварайн у капілярному диметилформамідному розчині здатний утворювати Н-агрегати, в той час як 4-диметиламіно-2-гідроксифенілскварайни — J-агрегати, подібні до агрегатів в адсорбованих плівках. Орієнтація молекул діарилзаміщеного та індоленінового скварайнів до поверхні, вочевидь, є різною. Перший розташований своєю довгою віссю паралельно до неї, а другий — перпендикулярно.

Стабілізація ПБ містковими угрупованнями дозволила здійснити рециклізацію пірилополікарбоціанінів у відповідні похідні піридину. При цьому отримані перші представники сильно несиметричних три-, тетра- і пентакарбоціанінів 4-6 [23]. ПБ 4 та 5 є першим прикладом, коли подовження поліметинового ланцюга викликає не батохромний, а гіпсохромний зсув смуги поглинання.

Встановлено, що місткові угруповання можуть суттєво впливати на спектральні властивості ПБ [154]. Зокрема, спостерігається протилежний зсув смуги поглинання під впливом симетрично розташованого насиченого місткового угруповання у барвників, довжина хромофора яких відрізняється на одну вініленову групу. При довжині хромофора в 3, 7 і 11 СН-груп відбувається поглиблення забарвлення, а при 5 і 9 — його підвищення. В обох випадках етиленовий місток викликає більший спектральний ефект, ніж триметиленовий (ПБ 46-51) (схема 26).

На відміну від насичених угруповань вініленова група викликає підвищення забарвлення в непарних положеннях хромофора і поглиблення в парних. Закономірність пояснена на основі теорії

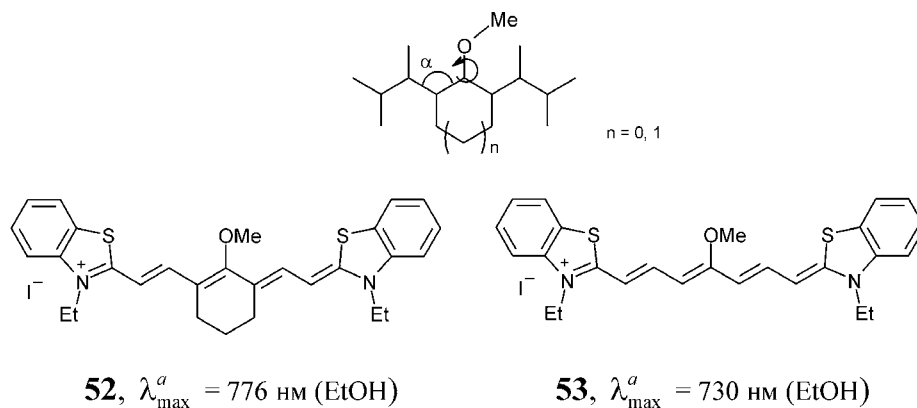


Схема 27

збурень з урахуванням симетрії граничних молекулярних орбіталей барвників [155].

Знайдено, що місткові угруповання можуть змінювати ефект замісників на забарвлення, оскільки перешкоджають усуненню викликаних ними просторових перешкод шляхом повороту по С-С зв'язках хромофору, що входять до циклу. Наприклад, в трикарбоціанінах **52** і **53** з містковим угрупованням метокси-група в центрі хромофора настільки виведена з площини молекули, що впливає на забарвлення не позитивним ефектом спряження, а негативним індуктивним ефектом, що приводить до батохромного зсуву смуги поглинання (10 нм) на відміну від барвників з незаміщеним хромофором, для яких спостерігається гіпсохромний зсув (28 нм) [10](схема 27).

Підвищення стійкості ПБ шляхом введення в їх поліметиновий ланцюг місткових угруповань дозволило синтезувати катіонні барвники, що поглинають у рекордно довгохвильовій для органічних сполук області (>1600 нм) [10].

Винайдено, що місткові угруповання в хромофорі ПБ впливають не тільки на їх забарвлення, а й на селективність поглинання [156]. Це пов'язано з тим, що вони змінюють розподіл порядків зв'язків і зарядів в іонах ПБ, а відповідно впливають на вібронні і міжмолекулярні взаємодії з розчинником. Підсилення цих взаємодій призводить до поширення смуг поглинання, а послаблення — до їх звуження [156].

На прикладі симетричних індополікарбоціанінів винайдений незвичний ефект — різке зниження квантового виходу флуоресценції при підвищенні структурної жорсткості їх хромофора шляхом часткової циклізації його ланок насиченими триметиленовими угрупованнями без порушення планарності хромофора [157]. Встановлено, що цей ефект, у першу чергу, зумовлений підсиленням вібронних взаємодій за рахунок зростання альтернатції порядків зв'язків під впливом електроннодонорного ефекту шестичленного циклу.

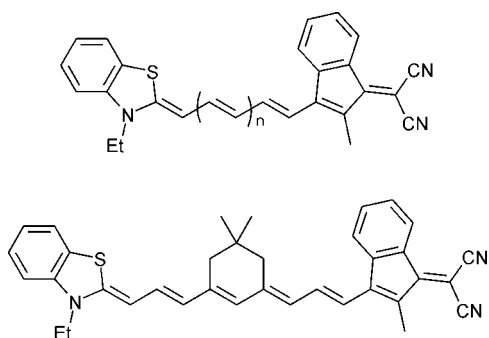
Розроблені методи синтезу та досліджені спектральні властивості аніонних барвників та мероціанінів похідних малонітрилу, що мають місткові угруповання в поліметиновому ланцюгу [158-

160]. Такі барвники отримані конденсацією малонітрилу з похідними 5-гідроксипента-2,4-дієналя-1. Встановлено, що будова барвників залежить від умов проведення реакції. В спиртовому середовищі в присутності триетиламіну утворюються внутрішньоіонні сполуки, а в полярному апротонному середовищі в присутності більш сильних органічних основ — аніонні барвники з містковими угрупованнями і замісниками різної електронної природи в поліметиновому ланцюгу. Взаємодією малонітрилу з 1,5-диметокси-1,4-циклогексадієном, 2,7-диметокси-1,4,5,8-тетрагідронафталіном, 2,7-диметокси-1,4,5,8,9,10-гексагідронафтаціном отримані мероціанінові та аніонні барвники з жорстко закріпленими містковими угрупованнями в транс-конформації три-, пента- або гептаметиновим хромофором.

Досліджені спектральні властивості мероціанінових і аніонних барвників з містковими угрупованнями в хромофорі та замісниками різної електронної природи в мезо-положенні [161, 162]. Показано, що кольоровість барвників такого типу і форма їхніх смуг поглинання визначаються не тільки електронними, а і просторовими ефектами. Встановлено, що на довгохвильовому краю смуг поглинання аніонних пентаметинціанінів з містковими угрупованнями і без замісників у мезо-положенні хромофора спостерігається малоінтенсивний перегин. Зміна температури розчину викликає перерозподіл інтенсивностей основного максимуму і перегину. Показано, що цей ефект зумовлений переходами барвника в цис- та ди-цис-конформації під впливом просторових перешкод, створюваних містковим угрупованням.

Методами спектроскопії ЯМР ^{13}C та квантової хімії досліджено розподіл заряду в аніонних барвниках та стрептоціанінах з вуглеводневими містковими угрупованнями в хромофорі [163]. Показано, що під впливом таких місткових угруповань відбувається вирівнювання зарядів на атомах всього поліметинового ланцюга.

Розроблені методи синтезу і досліджені спектральні властивості аніонних барвників і мероціанінів з о-феніленовим містковим угрупованням у поліметиновому ланцюгу [163, 164]. Пока-



№	n	λ_{\max}^a , нм (DMF)	λ_{\max}^a , нм (Бензол)
54	1	842	755
55	2	945	765
56	3	1057	785
57	4	900, 1190	810

Схема 28

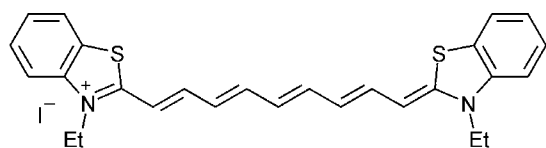
зано, що о-феніленове угруповання в залежності від розташування його в поліметиновому ланцюгу приводить або до гіпсохромного зсуву, або до батохромного зсуву максимуму поглинання барвників. Останні для синтезованих мероціанінів **54-57** у полярних розчинниках лежать у ближній ІЧ-частині спектра (до 1190 нм) (схема 28).

Дослідження в галузі синтезу полікарбоціанінів з містковими угрупованнями в хромофорі знайшли значне практичне застосування. Такий висновок, зокрема, можна зробити з проведеного співставлення фотографічної активності $S\lambda^*$ тіатетракарбоціаніну **58** з незаміщеним хромофором і аналогічних барвників з одним, двома і трьома вуглеводневими містковими угрупованнями **59-60, 42** [165]. Знайдено, що спостерігається лінійна залежність величини $S\lambda^*$ від розміру містка (в ряду **59-60, 42** величини $S\lambda^* = 100, 200, 400, 600$ відповідно). Показано, що вона пов'язана не з впливом місткових груп на величину окиснювального потенціалу барвників, а зумовлена ступенем ізо-

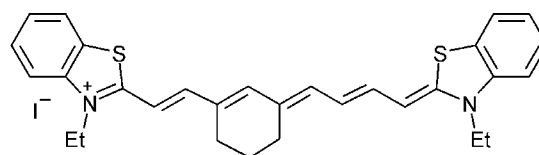
льованості хромофора від кисню і вологи повітря під впливом містка. Розроблені інфрафотосенсибілізатори широко використовувались у виробництві ІЧ-фотоплівок, які застосовувались в аеро-і космічній фотографії, астрофізиці, спектральному аналізі, криміналістиці, реставрації творів мистецтва (схема 29). Знайдено, що тіакарбоціаніни з етиленовим містковим угрупованням у хромофорі є ефективними спектральнимиенсибілізаторами AgBr (I)-емульсій в далекій червоній області спектра (приблизно 720 нм) [166]. Це зумовлено утворенням на поверхні мікрочастин галогеніду срібла фотохімічно активних J-агрегатів барвника, які поглинають у більш довгохвильовій області, ніж його мономолекулярна форма. Для спектральноїенсибілізації світлочутливих матеріалів у вказаній області застосовують дикарбоціаніни, фотографічна ефективність яких набагато нижча, ніж у карбоціанінів.

Розроблені шляхи управління важливими в практичному відношенні властивостями речовини не тільки через її молекулярну структуру, але й супрамолекулярну. Показано, що J-агрегати ПБ, крім спектральноїенсибілізації, можуть використовуватися і при вирішенні низки інших практичних завдань. Так, використовуючи дисульфолалат тіатіакарбоціаніну з етиленовим містковим угрупованням в γ,γ' -положеннях хромофора і дифеніламіно-групою в його мезо-положенні, а також його 4,5,4',5'-добензогомолог, які утворюють у желатинових тонких плівках J-агрегати, отримані ультракороткі імпульси під час пасивної синхронізації мод YAG:Nd³⁺ лазера з активним від'ємним зворотним зв'язком [167]. Це перший приклад використання J-агрегатів барвників для модуляції лазерного випромінювання.

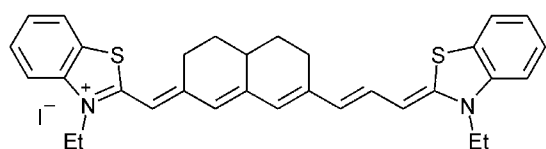
Також вперше встановлено, що нанокристалічну фазу J-агрегатів, що утворюють декотрі тіадикарбоціаніни з містковими угрупованнями в хромофорі, можна використати для отримання електролюмінесценції в ІЧ-області спектра [168].



58

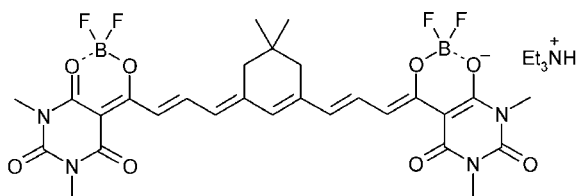


59



60

Схема 29



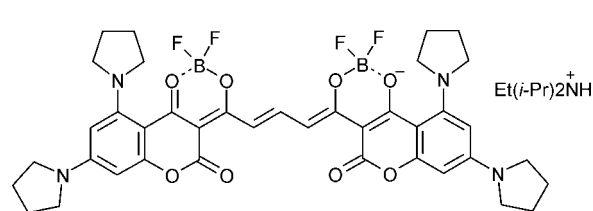
61, λ_{max}^a , нм (lg ϵ) = 844 нм (5.11) в CH_2Cl_2

Схема 30

8. ПБ на основі хелатів бору

Інтерес до барвників на основі хелатів бору обумовлений їх застосуванням в нелінійно-оптичних приладах та OLED-матеріалах. Накопичений у відділі досвід використаний для розвитку, насамперед, барвників поліметинового типу з 2,2-дифтор-1,3,2(2Н)-діоксабориновими кінцевими групами, наприклад, **61**: [169,170] (схема 30).

Вперше з'ясовано електронну будову таких барвників, зокрема те, що симетричні поліметини на основі хелатів бору є аніонними сполуками з хромофором оксонольного типу, при цьому атом бору не бере участі в першому переході, але викликає значну стабілізацію граничних електронних рівнів та вирівнювання зарядів на атомах кисню в діоксабориновому кільці. Досліджено взаємозв'язок довжини поліметинового ланцюга, а також будови різних місткових угруповань у ньому на спектральні властивості симетричних бор-хелатних полікарбоціанінів. Вперше отримано трикарбоціанін на основі діоксаборину з вініленою містковою групою у поліметиновому ланцюгу. Розроблено синтез аналогів 2,2-дифторо-1,3,2(2Н)-діоксаборинів, в яких один з атомів кисню замінено на NH- або NPh-групу та мезоіонних



62

Схема 31

барвників на основі нових хелатів. Показано, що заміна атому кисню в положенні 1 діоксаборинового кільця на NPh-групу викликає поглиблення забарвлення та значне зростання квантового виходу флуоресценції ПБ на основі хелатів бору. Шляхом цілеспрямованого модифікування лігандів у хелатних сполуках бору отримано барвники з незаміщеним поліметиновим ланцюгом, які мають рекордне значення квантового виходу флуоресценції ($\Phi = 82-86\%$) в області 650-700 нм [171]. Значний недолік діоксаборинових барвників, такий як досить слабка стійкість до гідролізу, подолано завдяки введенню в гетерозалишки сильно електроннодонорних замісників, таких як діалкіламіногрупи, які мають спряження з загальною π -системою сполуки (ПБ **62**) [171] (схема 31).

Дослідження в галузі ПБ школи А.І.Кіпріанова на сучасному етапі вийшли далеко за межі традиційних проблем, пов'язаних з кольоровістю барвників. Вони охоплюють люмінесцентні, нелінійно-оптичні та інші фотофізичні і фотохімічні властивості ПБ. Значно розширилося коло практичного застосування ПБ. Показово, що воно стосується, в першу чергу, таких новітніх технологій, як нанофотоніка [15, 46], оптоелектроніка [100], інформаційні реструктури середовища [57] і фотовольтаїка [105, 172].

Література

1. Киприанов А.И. Введение в электронную теорию органических соединений. — К.: Наук. думка, 1975. — 190 с.
2. Киприанов А.И. Цвет и строение цианиновых красителей. — К.: Наук. думка, 1979. — 666 с.
3. Дядюша Г.Г. // Укр. хим. журн. — 1964. — Т. 30, №9. — С. 929-934.
4. Дядюша Г.Г. // Укр. хим. журн. — 1965. — Т. 31, №12. — С. 1293-1301.
5. Качковский А.Д. // Успехи хим. — 1997. — Т. 66, №8. — С. 715-734.
6. Dekhtyar M. // Dyes Pigment. — 2007. — Vol. 74. — P. 744-748.
7. Ищенко А.А. // Успехи химии. — 1991. — Т. 60, №8. — С. 1708-1743.
8. Tolmachev A.I., Il'chenko A.Ya. // Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. — J. Wiley and Sons, Hoboken, US. — 2005. — Vol. 20. — P. 504-522.
9. Толмачев А.И., Сломинский Ю.Л., Кудинова М.А. // Журн. научн. прикл. фотогр. кинематогр. — 1997. — Т. 42, №5. — С. 54-71.
10. Tolmachev A.I., Slominskii Yu.L., Ishchenko A.A. New cyanine dyes absorbing in the NIR region — In book: "New Infrared Dyes for High Technology Applications" NATO ASI Series.3. High Technology / Eds. S.Daehne, U.Resch-Genger and O.S.Wolfbeis. — Dordrecht-Boston-London: Kluwer Academic Publishers, 1998. — Vol. 52. — P. 385-415.
11. Дядюша Г.Г., Ищенко А.А., Мушкало И.Л. // Журн. научн. прикл. фотогр. кинематогр. — 1981. — Т. 26, №3. — С. 174-178.
12. Дядюша Г.Г., Ищенко А.А. // Журн. прикл. спектроскоп. — 1979. — Т. 30, №6. — С. 1037-1042.
13. Ищенко А.А. // Опт. спектроскоп. — 1994. — Т. 77, №5. — С. 771-776.
14. Ищенко А.А. Строение и спектрально-люминесцентные свойства полиметиновых красителей. — К.: Наук. думка, 1994. — 232 с.

15. *Ishchenko A. Photo-Converters Based on Dye-Doped Polymers. In: "Specialty Polymers. Materials and Applications" / Ed. Faiz Mohammad I.K. — International Publishing House Pvt. Ltd. — New Delhi: Bangalore-Mumbai, 2007. — P. 301-356.*
16. Киприанов А.И., Пилюгин Г.Т. // Учені зап. Харківського університету. — 1937. — Т. 10. — С. 91-107.
17. Дядюша Г.Г., Качковский А.Д. // Укр. хім. журн. — 1978. — Т. 44, вып. 9. — С. 948-953.
18. Ильченко А.Я. // Укр. хім. журн. — 1976. — Т. 42, вып. 2. — С. 162-166.
19. Толмачев А.И., Кудинова М.А., Деревянко Н.А. // ХГС. — 1974. — №1. — С. 53-57.
20. Ищенко А.А., Зубаровский В.М., Громова Г.А., Деревянко Н.А. // ЖОрХ. — 1987. — Т. 23, №3. — С. 621-630.
21. *Ishchenko A.A., Derevyanko N.A., Svidro V.A. // Dyes Pigment. — 1992. — Vol. 19, №3. — P. 169-177.*
22. Деревянко Н.А., Ищенко А.А., Свидро В.А. и др. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27, №7. — С. 1561-1569.
23. *Derevyanko N.A., Ishchenko A.A., Slominskii Yu.L., Tolmachev A.I. // Mendeleev Commun. — 1991. — №3. — P. 91-92.*
24. Сломинский Ю.Л., Деревянко Н.А., Ищенко А.А. и др. — А.с. №1706200.
25. Воловик З.Н., Демченко А.П., Ищенко А.А. и др. // Укр. биохим. журн. — 1988. — Т. 60, №3. — С. 64-70.
26. Киприанов А.И., Мушкало И.Л. // ЖОрХ. — 1965. — Т. 1, вып. 4. — С. 744-750.
27. Киприанов А.И. // Успехи химии. — 1971. — Т. 40, вып. 7. — С. 1283-1308.
28. Киприанов А.И., Дядюша Г.Г. // Укр. хім. журн. — 1969. — Т. 35, вып. 6. — С. 608-615.
29. Михайленко Ф.А., Богуславская А.Н., Киприанов А.И. // ХГС. — 1971. — №5. — С. 618-620.
30. *Mushkalo I.L., Dyadyusha G.G., Turova L.S., Kornilov M.Yu. // Tetrahedron Lett. — 1980. — Vol. 21, №30. — P. 2977-2980.*
31. Мушкало И.Л., Согуляев Ю.А. // ЖОрХ. — 1987. — Т. 23, №10. — С. 2212-2216.
32. Мушкало И.Л., Турова Л.С. // Укр. хім. журн. — 1977. — Т. 43, №7. — С. 742-746.
33. Михайленко Ф.А., Дядюша Г.Г., Богуславская А.Н. // ХГС. — 1975. — №3. — С. 370-376.
34. Богуславская А.Н., Дядюша Г.Г., Киприанов А.И. и др. — А.с. №397130 СССР, (1972) МКИ H 01 S 3/10. — Опубл.: 15.12.81. — Бюл. №46. — С. 312.
35. Ильченко О.А., Ильченко А.Я. // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1988. — Вып. 11. — С. 33-36.
36. *Ibraev N.Kh., Ishchenko A.A., Karatysheva R.Kh., Mushkalo I.L. // J. Lumin. — 2000. — Vol. 90, №3-4. — P.81-88.*
37. Ибраев Н.Х., Ищенко А.А., Карамышева Р.Х. и др. // Опт. спектроскоп. — 1997. — Т. 82, №3. — С. 383-386.
38. *Shandura M.P., Poronik Ye.M., Kovtun Yu.P., Ishchenko A.A. // Dyes Pigment. — 2008. — Vol. 77, №2. — P. 369-373.*
39. Сломинский Ю.Л., Попов С.В., Толмачев А.И. // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1987. — №3. — С. 50-54.
40. Дядюша Г.Г., Попов С.В., Сломинский Ю.Л. // Теор. эксперим. хим. — 1989. — Т. 25, №1. — С. 47-53.
41. *Demchuk M.I., Ishchenko A.A., Krasnaya Zh.A., Mikhailov V.P. // Chem. Phys. Lett. — 1990. — Vol. 167, №1/2. — P. 170-174.*
42. Ищенко А.А., Деревянко Н.А., Попов С.В. и др. // Изв. АН. Сер. хим. — 1997. — №5. — С. 950-955.
43. *Sharovalov S.A., Koval V.L., Chernaya T.A. et al. // J. Brazil. Chem. Soc. — 2005. — Vol. 16, №2. — P. 232-240.*
44. Ищенко А.А., Шаповалов С.А. // Журн. прикл. спектроскоп. — 2004. — Т. 71, №5. — С. 557-578.
45. Киприанов А.И. // Успехи химии. — 1960. — Т. 29, вып. 11. — С. 1336-1352.
46. Кулинич А.В., Ищенко А.А. // Успехи хим. — 2009. — Т. 78, №2. — С. 151-175.
47. Кулинич А.В., Деревянко Н.А., Ищенко А.А. // Изв. АН. Сер. хим. — 2005. — №12. — С. 2726-2735.
48. Кулинич А.В., Деревянко Н.А., Ищенко А.А. // ЖОХ. — 2006. — Т. 76, №9. — С. 1503-1520.
49. *Kulinich A.V., Derevyanko N.A., Ishchenko A.A. // J. Photochem. Photobiol. A. — 2007. — Vol. 188. — P. 207-217.*
50. Ищенко А.А., Кулинич А.В., Бондарев С.Л., Кнюкшито В.Н. // ЖОХ. — 2007. — Т. 77, №10. — С. 1721-1733.
51. *Ishchenko A.A., Kulinich A.V., Bondarev S.L., Knyukshito V.N. // J. Phys. Chem. A. — 2007. — Vol. 111, №51. — P. 13629-13637.*
52. Ищенко А.А., Кулинич А.В., Бондарев С.Л., Кнюкшито В.Н. // Опт. спектроскоп. — 2008. — Т. 104, №1. — С. 64-75.
53. *Kulinich A.V., Derevyanko N.A., Ishchenko A.A. et al. // J. Photochem. Photobiol. A. — 2008. — Vol. 197, №1. — P. 40-49.*
54. Ищенко А.А., Кулинич А.В., Бондарев С.Л. и др. // Опт. спектроскоп. — 2006. — Т. 101, №1. — С. 97-105.
55. *Kulinich A.V., Ishchenko A.A., Groth U.M. // Spectrochim. Acta. A. — 2007. — Vol. 68, №1. — P. 6-14.*
56. Кулинич А.В., Ищенко А.А., Шишукина С.В. и др. // Журн. структ. хим. — 2007. — Т. 48, №5. — С. 981-988.
57. *Melenevsky D., Davidenko N., Derzhypolsky A. et al. // OSA Trends in Optics and Photonics. — 2005. — Vol. 99. — P. 348-352.*
58. *Bondarev S.L., Tikhomirov S.A., Knyukshito V.N. et al. // J. Lumin. — 2007. — Vol. 124, №1. — P. 178-186.*
59. *Ganeev R.A., Tugushev R.I., Ishchenko A.A. et al. // Appl. Phys. B. — 2003. — Vol. 76. — P. 683-686.*
60. *Svetlichnyi V.A., Ishchenko A.A., Vaitulevich E.A. et al. // Opt. Commun. — 2008. — Vol. 281. — P. 6072-6079.*
61. *Kovtun Yu.P., Prostota Ya.O., Shandura M.P. et al. // Dyes Pigment. — 2004. — Vol. 60, №5. — P. 215-221.*
62. Сломинский Ю.Л., Радченко И.Д. // ХГС. — 1974. — №5. — С. 711-712.
63. Сломинский Ю.Л., Радченко И.Д., Попов С.В., Толмачев А.И. // ЖОрХ. — 1983. — Т. 19, №10. — С. 2134-2142.
64. Данилов В.В., Дядюша Г.Г., Рыков А.А., Сломинский Ю.Л. // Опт. спектроскоп. — 1979. — Т. 46, №1. — С. 70-75.
65. Дядюша Г.Г., Рыков А.А., Сломинский Ю.Л. // Теор. эксперим. хим. — 1977. — Т. 13, №4. — С. 539-541.
66. Дядюша Г.Г., Рыков А.А., Сломинский Ю.Л. // Теор. эксперим. хим. — 1979. — Т. 15, №1. — С. 76-81.
67. Данилов В.В., Дядюша Г.Г., Рыков А.А. // Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 245, №3. — С. 639-642.
68. Данилов В.В., Еременко А.С., Мазуренко Ю.Т. и др. // Квант. электроника. — 1977. — №4. — С. 195-198.
69. Сломинский Ю.Л., Радченко И.Д. // Укр. хім. журн. — 1977. — Т. 43, №3. — С. 263-270.

70. Толмачев А.И., Сломинский Ю.Л., Кудинова М.А. // Успехи научн. фотографии. — 1984. — Т. 22. — С. 12-27.
71. Пат. України №19315. — Бюл. №6. Оpubл.: 25.12.97.
72. Ищенко А.А., Деревянко Н.А., Зубаровский В.М., Толмачев А.И. // Теор. эксперим. хим. — 1984. — Т. 20, №4. — С. 443-451.
73. Деревянко Н.А., Ищенко А.А., Сломинский Ю.Л., Толмачев А.И. // Докл. АН СССР. — 1991. — Т. 317, №1. — С. 108-112.
74. Деревянко Н.А., Ищенко А.А., Кучма И.Г. и др. // Опт. спектроскоп. — 1989. — Т. 67, №4. — С. 920-926.
75. Ищенко А.А., Деревянко Н.А., Толмачев А.И. // Докл. АН СССР. — 1984. — Т. 274, №1. — С. 106-111.
76. Деревянко Н.А., Дядюша Г.Г., Ищенко А.А., Толмачев А.И. // Теор. эксперим. хим. — 1983. — Т. 19, №2. — С. 169-178.
77. Ishchenko A.A., Svidro V.A., Derevyanko N.A. // Dyes Pigment. — 1989. — Vol. 10, №2. — P. 85-96.
78. Ищенко А.А., Деревянко Н.А., Ягупольский Л.М. // ЖОХ. — 1995. — Т. 65, №8. — С. 1010-1014.
79. Ищенко А.А., Сломинский Ю.Л., Толмачев А.И. и др. // Опт. спектроскоп. — 1988. — Т. 64, №3. — С. 653-656.
80. Grigonis R., Ishchenko A., Sinkevicius G. et al. Laser and Ultrafast Processes. — Vilnius: Vilnius University Press, 1991. — Vol. 4. — P. 197-199.
81. Григонис Р., Деревянко Н.А., Ищенко А.А., Сируткайтис В. // Квант. электроника. — 2001. — Т. 31, №11. — С. 1027-1031.
82. Ищенко А.А. // Теор. эксперим. хим. — 1998. — Т. 34, №4. — С. 214-232.
83. Ищенко А.А., Василенко Н.П., Майданник А.Г., Балина Л.В. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25, №5. — С. 1086-1099.
84. Ishchenko A.A. // Pure and Appl. Chem. — 2008. — Vol. 80, №7. — P. 1525-1538.
85. Комаров И.В., Туров А.В., Ищенко А.А. и др. // Докл. АН СССР. — 1989. — Т. 306, №5. — С. 1134-1137.
86. Комаров И.В., Туров А.В., Корнилов М.Ю. и др. // ЖОХ. — 1989. — Т. 59, №10. — С. 2356-2365.
87. Demchuk M.I., Ishchenko A.A., Mikhailov V.P., Avdeeva V.I. // Chem. Phys. Lett. — 1988. — Vol. 144, №1. — P. 99-103.
88. Ishchenko A.A., Kramarenko F.G., Maydannis A.G. et al. // J. Inf. Rec. Mater. — 1991. — Vol. 19, №3. — P. 207-219.
89. Ищенко А.А., Мушкало И.Л., Деревянко Н.А. и др. // Журн. прикл. спектроскоп. — 1989. — Т. 50, №5. — С. 772-779.
90. Ishchenko A.A., Mushkalo I.L., Derevyanko N.A. et al. // J. Inf. Rec. Mater. — 1989. — Vol. 17, №1. — P. 39-51.
91. Ищенко А.А., Докукина А.Ф., Смирнова З.А. Толмачев А.И. // Докл. АН СССР. — 1985. — Т. 284, №6. — С. 1407-1411.
92. Ищенко А.А. // Квант. электроника. — 1994. — Т. 21, №6. — С. 513-534.
93. Безродный В.И., Ищенко А.А., Карабанова Л.В., Сломинский Ю.Л. // Квант. электроника. — 1995. — Т. 22, №8. — С. 849-852.
94. Безродный В.И., Деревянко Н.А., Ищенко А.А. // Квант. электроника. — 1996. — Т. 23, №4. — С. 353-355.
95. Безродный В.И., Деревянко Н.А., Ищенко А.А., Сломинский Ю.Л. // Квант. электроника. — 1995. — Т. 22, №8. — С. 853-855.
96. Безродный В.И., Деревянко Н.А., Ищенко А.А. и др. // Опт. журн. — 1996. — Т. 63, №12. — С. 77-82.
97. Ищенко А.А. // Журн. прикладн. спектроскоп. — 1991. — Т. 55, №5. — С. 717-724.
98. Bezrodnyy V.I., Ishchenko A.A. // Appl. Phys. B. — 2001. — Vol. 73, №3. — P. 283-285.
99. Davidenko N.A., Ishchenko A.A. // Adv. Mater. Opt. Electron. — 1998. — Vol. 8. — P. 201-209.
100. Давиденко Н.А., Ищенко А.А., Кувшинский Н.Г. Фотоника молекулярных полупроводниковых композитов на основе органических красителей. — К.: Наук. думка, 2005. — 296 с.
101. Davidenko N.A., Ishchenko A.A. // Chem. Phys. — 1999. — Vol. 247. — P. 237-243.
102. Давиденко Н.А., Ищенко А.А., Деревянко Н.А. и др. // Опт. журн. — 2007. — Т. 74, №10. — С. 41-45.
103. Davidenko N.A., Kuvshinsky N.G., Ishchenko A.A. // OSA. Trends in Optics and Photonics Series (TOPS). Photorefractive Effects, Materials, and Devices / Eds. P.Delays, C.Denz, L.Mager, G.Montemezzani / Ed. A.Sawchuk Proceedings volume Optical Society of America. — 2003. — Vol. 87. — P. 224-229.
104. Davidenko N.A., Ishchenko A.A. // Tech. Phys. Lett. — 2002. — Vol. 28, №6. — P. 483-485.
105. Давиденко Н.А., Деревянко Н.А., Ищенко А.А. и др. // Изв. АН. Сер. хим. — 2004. — Т. 53, №8. — С. 1611-1617.
106. Толмачев А.И., Кудинова М.А., Шулежко Л.М. // ХГС. — 1977. — №2. — С. 178-181.
107. Толмачев А.И. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30, №9. — С. 2892-2904.
108. Толмачев А.И., Карабан Е.Ф. // Укр. хим. журн. — 1971. — Т. 37, №9. — С. 927-934.
109. Толмачев А.И., Кудинова М.А. // ХГС. — 1974. — №1. — С. 49-51.
110. Толмачев А.И., Кудинова М.А. // ХГС. — 1969. — №5. — С. 804-808.
111. Толмачев А.И., Кудинова М.А. // ХГС. — 1971. — №7. — С. 924-926.
112. Толмачев А.И., Деревянко Н.А., Кудинова М.А. // ХГС. — 1975. — №5. — С. 617-622.
113. Курдюков В.В., Ищенко А.А., Кудинова М.А., Толмачев А.И. // ХГС. — 1987. — №6. — С. 760-765.
114. Кудинова М.А., Деревянко Н.А., Дядюша Г.Г. и др. // ХГС. — 1980. — №7. — С. 898-902.
115. Толмачев А.И., Деревянко Н.А., Карабан Е.Ф., Кудинова М.А. // ХГС. — 1975. — №5. — С. 612-616.
116. Корнилов М.Ю., Туров А.В., Курдюков В.В. и др. // Теор. эксперим. хим. — 1989. — Т. 25, №1. — С. 87-92.
117. Tolmachev A.I., Ishchenko A.A., Kudinova M.A. et al. // Dyes Pigment. — 1991. — №17. — С. 71-81.
118. Krotko D.G., Fedotov K.V., Tolmachev A.I. // Dyes Pigment. — 2005. — Vol. 65. — P. 183-189.
119. Дядюша Г.Г., Ильчишин И.П., Сломинский Ю.Л. и др. // Квант. электроника. — 1976. — Т. 3, №3. — С. 638-641.
120. Europäische Pat. 1308728 A2, Int.U7 G 01N 33/533, 33/58, 33/68, C12Q 1/68. Verfahren und Verbindungen zur Fluoreszenzmarkierung von biomolekulen und Polymerpartikeln / S.M.Yarmoluk, O.M.Kostenko, O.I.Tolmachev, O.S.Wolfbeis. — Ver.07.05.2003.
121. Garcia-Acosta B., Comes M., Bricks J.L. et al. // Chem. Commun. — 2006. — P. 2239-2241.

122. Михайленко Ф.А., Василенко Н.П., Качковський А.Д., Рожинський Ю.И. // *ЖОрХ*. — 1982. — Т. 18, №2. — С. 435-441.
123. Василенко Н.П., Михайленко Ф.А. // *Укр. хім. журн.* — 1986. — Т. 52, №4. — С. 401-405.
124. Давиденко И.Г., Сломинський Ю.Л., Толмачев А.И. // *Укр. хім. журн.* — 2007. — Т. 73, №10. — С. 120-125.
125. Давиденко И.Г., Сломинський Ю.Л., Качковський А.Д., Толмачев А.И. // *Укр. хім. журн.* — 2008. — Т. 74, №4. — С. 101-109.
126. Брикс Ю.Л., Качковський А.Д., Романов Н.Н. // *ХГС*. — 1990. — №10. — С. 1413-1420.
127. Rotanov N.N., Wolfbeis S. // *Pat. USA №6,979,575,В1*. — 2005.
128. Брикс Ю.Л., Романов Н.Н. // *ХГС*. — 1994. — №2. — С. 193-198.
129. Киприанов А.И., Ушенко И.К. // *ЖОХ*. — 1950. — Т. 20, №1. — С. 134-144.
130. Ушенко И.К. // *Укр. хім. журн.* — 1948. — Т. 14, №1. — С.50-72.
131. Кудинова М.А., Майборода Е.И., Сломинський Ю.Л., Толмачев А.И. // *ХГС*. — 1993. — №10. — С. 1319-1323.
132. Кудинова М.А., Майборода Е.И., Сломинський Ю.Л., Толмачев А.И. // *ХГС*. — 1994. — №9. — С. 1186-1190.
133. Майборода Е.И., Сломинський Ю.Л., Туров А.В., Толмачев А.И. // *ХГС*. — 2008. — №1. — С. 94-102.
134. Майборода Е.И., Сломинський Ю.Л., Толмачев А.И. // *Укр. хім. журн.* — 2002. — Т. 68, №6. — С. 106-111.
135. Толмачев А.И., Сломинський Ю.Л., Кудинова М.А. // *Успехи научн. фотографии*. — 1984. — Т. 22. — С. 12-27.
136. Сломинський Ю.Л., Кулешин А.В., Толмачев А.И. // *ЖОрХ*. — 1970. — Т.6, №9. — С. 1936-1940.
137. Сломинський Ю.Л., Скульбиденко А.Л., Толмачев А.И. // *Укр. хім. журн.* — 1974. — Т. 40, №10. — С. 1166-1173.
138. Сломинський Ю.Л., Романов Н.Н., Стеценко З.Н., Толмачев А.И. // *ЖОрХ*. — 1979. — Т. 15, №4. — С. 865-868.
139. Толмачев А.И., Сломинський Ю.Л., Киприанов А.И. Докл. АН СССР. — 1967. — Т. 177, №4. — С. 869-872.
140. Сломинський Ю.Л., Скульбиденко А.Л., Толмачев А.И. // *ЖОрХ*. — 1975. — Т. 11, №2. — С.392-397.
141. Сломинський Ю.Л., Радченко И.Д., Толмачев А.И. // *Укр. хім. журн.* — 1975. — Т. 41, №7. — С. 760-761.
142. Толмачев А.И., Сломинський Ю.Л., Белая Ж.Н., Родова Э.З. // *ХГС*. — 1976. — №2. — С. 175-178.
143. Сломинський Ю.Л., Радченко И.Д., Толмачев А.И. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №10. — С. 2214-2221.
144. Сломинський Ю.Л., Смирнова А.Л., Кудинова М.А. и др. // *Укр. хім. журн.* — 1978. — Т. 44, №8. — С. 838-840.
145. Сломинський Ю.Л., Радченко И.Д., Ефименко Н.И., Толмачев А.И. // *Укр. хім. журн.* — 1980. — Т. 46, №1. — С. 61-63.
146. Сломинський Ю.Л., Радченко И.Д. // *Укр. хім. журн.* — 1977. — Т. 43, №3. — С. 263-270.
147. Сломинський Ю.Л., Радченко И.Д., Толмачев А.И. // *ЖОрХ*. — 1979. — Т. 15, №2. — С. 400-407.
148. Курдюков В.В., Кудинова М.А., Толмачев А.И. // *ХГС*. — 1996. — №8. — С.1038-1044.
149. Толмачев А.И., Курдюков В.В., Кудинова М.А. // *Журн. научн. прикл. фотогр. кинематогр.* — 1997. — Т. 42, №3. — С. 32-38.
150. Толмачев А.И., Ильченко А.Я., Курдюков В.В. // *Укр. хім. журн.* — 1999. — Т. 65, №12. — С. 119-122.
151. Ильченко А.Я., Курдюков В.В., Толмачев А.И. // *Укр. хім. журн.* — 2001. — Т. 67, №3. — С. 48-50.
152. Толмачев А.И., Курдюков В.В., Русанов Э.Б., Чернега А.Н. // *Журн. структурн. хім.* — 2000. — Т. 41, №4. — С. 781-787.
153. Dmitriev O.P., Dmitrieva A.P., Tolmachev A.I., Kurdyukov V.V. // *J. Phys. Chem. B*. — 2005. — Vol. 109. — P. 4561-4567.
154. Сломинський Ю.Л., Дядюша Г.Г., Ушенко И.К. и др. // *Укр. хім. журн.* — 1974. — Т. 40, №11. — С. 1163-1168.
155. Дядюша Г.Г. // *Укр. хім. журн.* — 1964. — Т. 30, №11. — С. 1186-1194.
156. Ищенко А.А., Кудинова М.А., Сломинський Ю.Л., Толмачев А.И. // *ЖОрХ*. — 1986. — Т. 22, №1. — С. 170-179.
157. Kulnich A.V., Derevyanko N.A., Ishchenko A.A. et al. // *J. Photochemistry and Photobiol. A*. — 2008. — Vol. 198, №2-3. — P. 119-125.
158. Сломинський Ю.Л., Попов С.В., Ильченко А.Я., Толмачев А.И. // *ЖОрХ*. — 1985. — Т. 21, №6. — С. 1294-1299.
159. Slotinsky Yu.L., Kachkovski A.D., Porov S.V. et al. // *Dyes Pigm.* — 1991. — Vol. 15. — P. 247-254.
160. Сломинський Ю.Л., Попов С.В., Качковський А.Д. // *ЖОХ*. — 1989. — Т. 59, №2. — С. 459-465.
161. Сломинський Ю.Л., Попов С.В., Толмачев А.И. // Докл. АН УССР. Сер. Б. Геол. хім. и биол. науки. — 1987. — №3. — С. 50-54.
162. Сломинський Ю.Л., Попов С.В., Репях И.В. и др. // *Теор. эксп. хім.* — 1987. — Т. 23, №6. — С. 687-692.
163. Сломинський Ю.Л., Попов С.В., Дядюша Г.Г. и др. // *ЖОрХ*. — 1985. — Т. 21, №9. — С. 1950-1958.
164. Попов С.В., Радченко И.Д., Сломинський Ю.Л. // *Укр. хім. журн.* — 1991. — Т. 57, №11. — С. 1182-1187.
165. Shapiro B.I., Slotinsky Yu.L., Kachkovsky A.D. et al. // *J. Inf. Rec. Mater.* — 1992. — Vol. 20. — С. 265-273.
166. Толмачев А.И., Майборода Е.И., Сломинський Ю.Л. и др. // *Журн. научн. прикл. фотогр. кинематогр.* — 2003. — Т. 48, №4. — С. 27-35.
167. Авдеева В.И., Кучьянов А.С., Плеханов А.И. и др. // *Квант. электроника*. — 2003. — Т. 33, №6. — С. 539-541.
168. Мальцев Е.И., Лыпенко Д.А., Бобинкин В.В. и др. // *Электрохим.* — 2004. — Т. 40, №3. — С. 279-283.
169. Zybrev K.V., Il'chenko A.Ya., Slotinskii Yu.L. et al. // *Dyes Pigm.* — 2006. — Vol. 71. — P. 199-206.
170. Zybrev K., Doroshenko A., Mikitenko E. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2008. — P. 1550-1558.
171. Gerasov A.O., Shandura M.P., Kovtun Yu.P. // *Dyes Pigm.* — 2008. — Vol. 77. — P. 598-607.
172. Vertsimakha Ya., Verbitsky A., Derevyanko N., Ishchenko A. // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. — 2008. — Vol. 497. — P. 101(433)-108(440).

Надійшла до редакції 08.04.2009 р.

UDC 54.057:547.792:547.852.9

SYNTHESIS OF NEW N-ARYL-2-[(4-AMINO-4H-1,2,4-TRIAZOLO-[4,3-b]PYRIDAZIN-3-YL)THIO] ACETAMIDE DERIVATIVES

A.I. Severina, V.A. Yanchenko*, A.R. Hayrulin*,
V.A. Georgiyants, A.M. Demchenko*

National Pharmaceutical University,
53 Pushkinskaya str., Kharkiv, 61002, Ukraine. E-mail: vgeor@ukr.net
Institute of Pharmacology and Toxicology, Kiev, Ukraine

Key words: synthesis; alkylation; acetamides; 3-mercapto-1,2,4-triazole; pyridazine

***N*-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamides were prepared by interaction of 4-amino-1,2,4-triazolyl-3-thiol with *N*-aryl-2-chloroacetamides. The condensation of *N*-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamides with pentane-2,4-dione resulted in the formation of *N*-aryl-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide derivatives.**

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ *N*-АРИЛ-2-[(6,8-ДИМЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*b*]ПИРИДАЗИН-3-ІЛ)ТІО]АЦЕТАМІДУ

А.І.Северіна, В.О.Янченко, А.Р.Хайрулін, В.А.Георгіянци, А.М.Демченко

***N*-арил-2-[(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміди були отримані взаємодією 4-аміно-1,2,4-триазоліл-3-тіолу із *N*-арил-2-хлороацетамідами. Конденсацією *N*-арил-2-[(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетамідів із пентан-2,4-діоном отримані похідні *N*-арил-2-[(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)тіо]ацетаміду.**

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ *N*-АРИЛ-2-[(6,8-ДИМЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*b*]ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)ТІО]АЦЕТАМИДА

А.И.Северина, В.А.Янченко, А.Р.Хайрулин, В.А.Георгиянц, А.М.Демченко

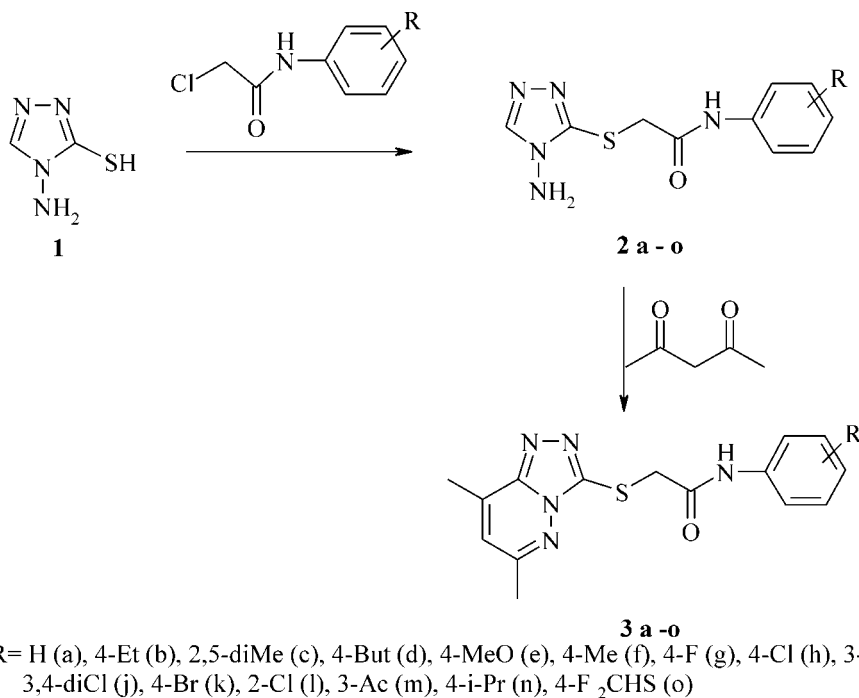
***N*-арил-2-[(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміди были получены взаимодействием 4-аміно-1,2,4-триазоліл-3-тіола с *N*-арил-2-хлороацетамідами. Конденсацией *N*-арил-2-[(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетамидов с пентан-2,4-діоном получены производные *N*-арил-2-[(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)тіо]ацетаміда.**

Heterocyclic system of 1,2,4-triazole and its derivatives have already been of considerable interest for a long time as a source of new biologically active compounds. The simplest 3-amino-1,2,4-triazole is known as herbicide, which is toxic for warm-blooded [1]. Among 1,2,4-triazole derivatives a number of medicines have been introduced into use [2]. 3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives deserve for special attention. It is known that for condensed and uncondensed 3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives expose wide spectrum of biological activity: antimicrobial [3-5], antituberculosis [6,7], antifungal [8,9], anticancer [10], anti-inflammatory and analgesic [11-13], antioxidant [14], anti-viral [15,16], antihypertensive [17] and so on. It is the variety of pharmacological effects stipulates curiosity of scientists of different countries to the synthesis of 3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives and creation of new therapeutic preparations on their basis.

Although chemistry of triazole containing compounds has been already studied well, however the data given about the methods of synthesis and pharmacological properties of the condensed [1,2,4]triazolo

[4,3-*b*]pyridazin-3-thiole derivatives are not enough. There is some information that some [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine derivatives expose antiviral, antihypertensive activity, and also they are GABA agonist [18, 19].

The methods development for the synthesis of substituted [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-thiole derivatives preparation was the purpose of our researches. The starting material was 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole **1**, which was obtained by thiocarbonylhydrazide treatment with excess of formamide by a classic method [20]. Bifunctionality of 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole **1** stipulates easiness of condensed 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole [21], 1,2,4-triazolo [3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine [22] and also [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepine [23,24] derivatives formation. However, it is the presence of high-functional mercaptogroup complicates formation of the condensed triazolo-pyridazine system. Therefore for the achievement of the purpose alkylation of thiogroup of *N*-aminotriazole has been conducted. There is enough information about the methods of synthesis of un-



Scheme

condensed derivatives of 4-amino-1,2,4-triazolyl-3-thiole by alkylation [25-27]. In the presented work substituted N-aryl-2-chloroacetamides have been used as the agents of alkylation [28] (Scheme). The study of conducting conditions of this reaction has shown that alkylation of thiogroup of N-aminotriazole **1** are passed well at heating in water-alcohol medium in the presence of the equimolar amounts KOH or K_2CO_3 . Products **2 a-o** have been obtained with good yields. Such modification not only blocks thiogroup but also multiplies the amount of pharmacophoric fragments which are perspective for pharmacological screening.

Synthesis of the direct products N-aryl-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamides derivatives **3 a-o** has been carried out by cyclization of an equimolar amounts of derivatives of N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamides **2 a-o** and pentane-2,4-dione by boiling in the acetic acid medium during 3 hours (Scheme). Products **3 a-o** have been obtained with good yields.

Thus, the N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamides derivatives **2** in the reaction with the enone system (β -diketones) behavior as the typical of 1,3-binucleophiles, that results to [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine bicyclic forming.

Presence of keto-enole tautomerism for β -diketones makes the structure similar to α, β -unsaturated ketones, which are used in the reactions of cyclocondensation for pyridazine ring forming in the ethyl alcohol medium at addition of catalytic amounts of tertiary amines [29]. However, direct products **3** in similar conditions have been not obtained.

The structures of the synthesized compounds **2 a-o** and **3 a-o** have been confirmed with the elemental analysis, ^1H NMR-, IR-spectroscopy, in some cases — mass-spectrometry.

Conclusion

We described a general synthetic route of the N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazolo-3-yl)thio]acetamides derivatives and novel classes of N-aryl-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamides. The present method may be valuable for organic synthesis.

Experimental section

All melting points were determined on a Kofler micro hot stage. IR spectra were recorded on the spectrophotometer "Specord M-82" in tablets KBr. ^1H NMR spectra were recorded on spectrometer a Varian Mercury-VX-200 in DMSO-d_6 using TMS as an internal standard (chemical shifts in ppm). Elemental analyses were carried out using Carlo Erba CHNS-O EA 1108 analyzer. LCMS spectra were taken on a Varian GCMS 1200. According to LC/MS data, all compounds have purity near 95%. Starting material **1** was prepared as described in the literature [20]. All other solvents and reagents used in this study were commercially available.

General method of synthesis of N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamides 2 (a-o). In a round-bottom flask, 4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiol **1** (0,01 mol) was dissolved in 40 mL EtOH containing KOH or K_2CO_3 (0,01 mol) and solution of (0,01 mol) correspondent N-aryl-2-chloroacetamide in 20 mL EtOH was added. The reaction mixture was boiled at reflux for 30 min and cooled. The product **2 (a-o)** precipitated after the addition of water (50-60 mL). The precipitate was crystallized from 2-isopropanol. The yields of the products are 70-86%.

N-phenyl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamides 2(a): yield — 81%, m.p. — 172-174°C, ^1H

NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 4,11 (s, 2H, SCH₂), 6,15 (s, 2H, NH₂), 7,03–7,59 (m, 5H, Ph), 8,49 (s, 1H, H-5), 10,36 (s, 1H, NH). Found, %: C 48,07; H 4,40; N 28,0. C₁₀H₁₁N₅OS. Anal. Calcd. %: C 48,14; H 4,44; N 28,09.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-ethylphenyl)acetamide 2(b): yield — 80%, m.p. — 158–160°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1,10 (t, J 5,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,50 (q, J 5,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,20 (s, 2H, SCH₂), 6,17 (s, 2H, NH₂), 7,14 (d, J 5,5, 2H, H-2, H-6), 7,44 (d, J 5,5, 2H, H-3, H-5), 8,50 (s, 1H, CH-5), 10,22 (s, 1H, NH). Found, %: C 51,88; H 5,36; N 25,17. C₁₂H₁₅N₅OS. Anal. Calcd. %: C 51,96; H 5,45; N 25,25.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(2,5-dimethylphenyl)acetamide 2(c): yield — 79%, m.p. — 157–159°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,23 (s, 3H, CH₃), 4,08 (s, 2H, SCH₂), 6,14 (s, 2H, NH₂), 6,94–7,00 (m, 2H, H-3, H-4), 7,30 (d, J 8,1, 1H, H-6), 8,50 (s, 1H, CH-5), 9,64 (s, 1H, NH). Found, %: C 52,15; H 5,39; N 25,25. C₁₂H₁₅N₅OS. Anal. Calcd. %: C 52,13; H 5,47; N 25,33.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-butylphenyl)acetamide 2(d): yield — 78%, m.p. — 169–171°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 0,90 (t, J 7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,22–1,46 (m, 2H, CH₂), 1,52 (p, J 7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,52 (t, J 7,2 Hz, 2H, CH₂), 4,09 (s, 2H, SCH₂), 6,14 (s, 2H, NH₂), 7,12 (d, J 8,2 Hz, 2H, H-3, H-5), 7,47 (d, J 8,2 Hz, 2H, H-2, H-6), 8,49 (s, 1H, CH-5), 10,28 (s, 1H, NH). Found, %: C 54,05; H 6,20; N 22,84. C₁₄H₁₉N₅OS. Anal. Calcd. %: C 55,06; H 6,25; N 22,93.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-methoxyphenyl)acetamide 2(e): yield — 81%, m.p. — 144–146°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 3,38 (s, 3H, OCH₃), 4,11 (s, 2H, SCH₂), 6,14 (s, 2H, NH₂), 7,05 (m, 4H, Ph), 8,51 (s, 1H, CH-5), 9,90 (s, 1H, NH). Found, %: C 47,20; H 4,60; N 24,95. C₁₁H₁₃N₅O₂S. Anal. Calcd. %: C 47,30; H 4,69; N 25,07.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-methylphenyl)acetamide 2(f): yield — 79%, m.p. — 177–179°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 2,27 (s, 3H, CH₃), 4,08 (s, 2H, SCH₂), 5,98 (s, 2H, NH₂), 7,10 (d, J 8,6, 2H, H-2, H-6), 7,44 (d, J 8,6, 2H, H-3, H-5), 8,48 (s, 1H, CH-5), 10,10 (s, 1H, NH). Found, %: C 50,10; H 4,89; N 26,46. C₁₁H₁₃N₅OS. Anal. Calcd. %: C 50,18; H 4,98; N 26,57.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-fluorophenyl)acetamide 2(g): yield — 80%, m.p. — 158–160°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 4,15 (s, 2H, SCH₂), 6,12 (s, 2H, NH₂), 7,49 (d, J 8,5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,70 (d, J 8,5 Hz, 2H, H-3, H-5), 8,46 (s, 1H, CH-5), 10,30 (s, 1H, NH). Found, %: C 44,86; H 3,82; N 26,10. C₁₀H₁₀N₅OSF. Anal. Calcd. %: C 44,94; H 3,81; N 26,20.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-chlorophenyl)acetamide 2(h): yield — 85%, m.p. — 204–206°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 4,11 (s, 2H, SCH₂), 6,09 (s, 2H, NH₂), 7,29 (d, J 8,6, 2H, H-3, H-5), 7,57 (d, J 8,6 Hz, 2H, H-2, H-6), 8,46 (s, 1H,

CH-5), 10,10 (s, 1H, NH). Found, %: C 42,24; H 3,48; N 24,58. C₁₀H₁₀N₅OSCl. Anal. Calcd. %: C 42,33; H 3,55; N 24,68.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(3-chlorophenyl)acetamide 2(i): yield — 74%, m.p. — 145–147°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 4,18 (s, 2H, SCH₂), 6,10 (s, 2H, NH₂), 7,12–7,40 (m, 3H, H-4, 5, 6), 7,70 (s, 1H, H-2), 8,40 (s, 1H, CH-5), 10,42 (s, 1H, NH). Found, %: C 42,29; H 3,48; N 24,57. C₁₀H₁₀N₅OSCl. Anal. Calcd. %: C 42,33; H 3,55; N 24,68.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(3,4-dichlorophenyl)acetamide 2(j): yield — 86%, m.p. — 211–213°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 4,12 (s, 2H, SCH₂), 6,10 (s, 2H, NH₂), 7,42 (d, J 5,8 Hz, 1H, H-6), 7,57 (d, J 5,8 Hz, 1H, H-5), 7,92 (s, 1H, H-2), 8,42 (s, 1H, CH-5), 10,60 (s, 1H, NH). Found, %: C 37,65; H 2,76; N 21,92. C₁₀H₉N₅OSCl₂. Anal. Calcd. %: C 37,75; H 2,85; N 22,01.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-bromophenyl)acetamide 2(k): yield — 85%, m.p. — 158–160°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 4,12 (s, 2H, SCH₂), 6,14 (s, 2H, NH₂), 7,30–7,70 (m, 4H, Ph), 8,49 (s, 1H, CH-5), 10,28 (s, 1H, NH). Found, %: C 36,50; H 3,00; N 21,26. C₁₀H₁₀N₅OSBr. Anal. Calcd. %: C 36,59; H 3,07; N 21,34.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(2-chlorophenyl)acetamide 2(l): yield — 76%, m.p. — 150–152°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 4,09 (s, 2H, SCH₂), 6,12 (s, 2H, NH₂), 7,12 (t, J 7,4 Hz, 1H, H-4), 7,28 (t, J 7,6 Hz, 1H, H-5), 7,40 (d, J 7,2 Hz, 1H, H-3), 7,70 (d, J 8,0 Hz, 1H, H-6), 8,51 (s, 1H, CH-5), 10,00 (s, 1H, NH). Found, %: C 42,25; H 3,44; N 24,59. C₁₀H₁₀N₅OSCl. Anal. Calcd. %: C 42,33; H 3,55; N 24,68.

N-(3-acetylphenyl)-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamide 2(m): yield — 75%, m.p. — 153–155°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,16 (s, 2H, SCH₂), 6,14 (s, 2H, NH₂), 7,44 (t, J 7,8 Hz, 1H, H-5), 7,69 (d, J 5,6 Hz, 1H, H-4), 7,76 (d, J 5,6 Hz, 1H, H-6), 8,45 (s, 1H, CH-5), 10,38 (s, 1H, NH). Found, %: C 49,38; H 4,40; N 23,95. C₁₂H₁₃N₅O₂S. Anal. Calcd. %: C 49,47; H 4,49; N 24,04.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-isopropylphenyl)acetamide 2(n): yield — 72%, m.p. — 169–170°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,2 (s, 3H, CH₃), 2,70–2,91 (m, 2H, CH), 4,15 (s, 2H, SCH₂), 6,12 (s, 2H, NH₂), 7,10 (d, J 8,6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,40 (d, J 8,6 Hz, 2H, H-3, H-5), 8,48 (s, 1H, CH-5), 10,30 (s, 1H, NH). Found, %: C 53,45; H 5,76; N 23,98. C₁₃H₁₇N₅OS. Anal. Calcd. %: C 53,58; H 5,88; N 24,03.

2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N-(4-mercaptophenyl)acetamide-1,1-difluoroethane 2(o): yield — 70%, m.p. — 181–183°C, ¹H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 4,12 (s, 2H, SCH₂), 6,13 (s, 2H, NH₂), 7,10 (s, 1H, CH), 7,30 (s, 1H, CH), 7,40 (d, J 8,7 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,58 (d, J 8,7 Hz, 2H, H-3, H-5), 8,41 (s, 1H, CH-5), 10,40 (s, 1H, NH). Found, %: C 39,79;

H 3,31; N 21,09. C₁₁H₁₁N₅OS₂F₂. Anal. Calcd. %: C 39,87; H 3,36; N 21,13.

General method of synthesis of 2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]-N-arylacetamides 3(a-o). In a round-bottom flask, correspondent N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamide **2(a-o)** (0,01 mol) was dissolved in 30 mL acetic acid and pentane-2,4-dione (0,01 mol) was added. The reaction mixture was boiling at reflux for 3 hours and cooled. The product **3(a-o)** precipitated after the addition of 50-60 mL water. The precipitate was filtered, washed with water and crystallized from 2-izopropanole.

2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]-N-(4-phenyl)acetamide 3(a): yield — 76%, m.p. — 203-205°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3270, 1680, 1610, 1560, 1420, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,24 (s, 2H, SCH₂), 7,06-7,53 (m, 5H, Ph), 7,11 (s, 1H, CH), 10,30 (s, 1H, NH), m/z = 314 [M⁺], Found, %: C 57,40; H 4,72; N 22,26. C₁₅H₁₅N₅OS. Anal. Calcd. %: C 57,49; H 4,82; N 22,34.

2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]-N-(4-ethylphenyl)acetamide 3(b): yield — 75%, m.p. — 188-190°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3280, 1684, 1600, 1553, 1419, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 1,14 (t, J 5,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,55 (q, J 5,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3,33 (s, 6H, 2CH₃), 4,21 (s, 2H, SCH₂), 7,10 (s, 1H, CH), 7,14 (d, J 5,5, 2H, H-2, H-6), 7,44 (d, J 5,5, 2H, H-3, H-5), 10,22 (s, 1H, NH), m/z = 342 [M⁺], Found, %: C 59,78; H 5,62; N 20,41. C₁₇H₁₉N₅OS. Anal. Calcd. %: C 59,80; H 5,61; N 20,51.

N-(2,5-dimethylphenyl)-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(c): yield — 74%, m.p. — 185-187°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3196, 1684, 1606, 1555, 1426, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,40 (s, 9H, 3CH₃), 4,10 (s, 2H, SCH₂), 7,11 (s, 1H, CH), 6,94-7,00 (m, 2H, H-3, H-4), 7,30 (d, J 8,1 Hz, 1H, H-6), 10,40 (s, 1H, NH). m/z = 342 [M⁺], Found, %: C 59,70; H 5,60; N 20,42. C₁₇H₁₉N₅OS. Anal. Calcd. %: C 59,80; H 5,61; N 20,51.

N-(4-butylphenyl)-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(d): yield — 72%, m.p. — 187-189°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3224, 1675, 1605, 1560, 1420, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 0,87 (t, J 7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,24-1,29 (m, 2H, CH₂), 1,52 (p, J 7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,52 (t, J 7,2 Hz, 2H, CH₂), 4,20 (s, 2H, SCH₂), 7,10 (d, J 8,2 Hz, 2H, H-3, H-5), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,14 (s, 1H, CH), 10,24 (s, 1H, NH), m/z = 370 [M⁺], Found, %: C 62,86; H 6,29; N 19,24. C₁₉H₂₃N₅OS. Anal. Calcd. %: C 62,95; H 6,39; N 19,32.

2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]-N-(4-methoxyphenyl)acetamide 3(e): yield — 78%, m.p. — 192-194°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3265, 1682, 1604, 1542, 1425, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 3,49 (s, 3H, OCH₃), 4,19 (s, 2H, SCH₂), 6,85 (d, J 8,6 Hz,

2H, H-2, H-6), 7,42 (d, J 8,6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,10 (s, 1H, CH), 10,12 (s, 1H, NH), m/z = 344 [M⁺], Found, %: C 55,86; H 4,89; N 20,26. C₁₆H₁₇N₅O₂S. Anal. Calcd. %: C 55,96; H 4,99; N 20,39.

2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]-N-(4-methylphenyl)acetamide 3(f): yield — 80%, m.p. — 170-172°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3245, 1684, 1595, 1550, 1422, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,48 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,22 (s, 2H, SCH₂), 7,11 (s, 1H, CH), 7,15 (d, J 8,6, 2H, H-2, H-6), 7,43 (d, J 8,6, 2H, H-3, H-5), 10,20 (s, 1H, NH). m/z = 344 [M⁺], Found, %: C 58,58; H 5,18; N 21,29. C₁₆H₁₇N₅OS. Anal. Calcd. %: C 58,69; H 5,23; N 21,39.

2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]-N-(4-fluorophenyl)acetamide 3(g): yield — 64%, m.p. — 172-174°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3230, 1680, 1610, 1555, 1424, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,23 (s, 2H, SCH₂), 7,11 (s, 1H, CH), 7,48 (d, J 8,6, 2H, H-3, H-5), 7,72 (d, J 8,6 Hz, 2H, H-2, H-6), 10,49 (s, 1H, NH), m/z = 332 [M⁺], Found, %: C 54,27; H 4,16; N 21,04. C₁₅H₁₄N₅OSF. Anal. Calcd. %: C 54,37; H 4,26; N 21,13.

N-(4-chlorophenyl)-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(h): yield — 63%, m.p. — 213-215°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3245, 1680, 1600, 1552, 1420, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,23 (s, 2H, SCH₂), 7,11 (s, 1H, CH), 7,50 (d, J 8,6, 2H, H-3, H-5), 7,78 (d, J 8,6 Hz, 2H, H-2, H-6), 10,51 (s, 1H, NH). m/z = 348 [M⁺], Found, %: C 51,65; H 3,96; N 20,05. C₁₅H₁₄N₅OSCl. Anal. Calcd. %: C 51,79; H 4,05; N 20,13.

N-(3-chlorophenyl)-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(i): yield — 61%, m.p. — 196-198°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3200, 1682, 1615, 1554, 1425, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,20 (s, 2H, SCH₂), 7,11 (s, 1H, CH), 7,13-7,40 (m, 3H, H-4, 5, 6), 7,70 (s, 1H, H-2), 10,50 (s, 1H, NH), m/z = 348 [M⁺], Found, %: C 51,69; H 3,98; N 20,05. C₁₅H₁₄N₅OSCl. Anal. Calcd. %: C 51,79; H 4,05; N 20,13.

N-(3,4-dichlorophenyl)-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(j): yield — 76%, m.p. — 187-189°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3270, 1680, 1600, 1556, 1422, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,23 (s, 2H, SCH₂), 7,11 (s, 1H, CH), 7,42 (d, J 5,8 Hz, 1H, H-6), 7,57 (d, J 5,8 Hz, 1H, H-5), 7,92 (s, 1H, H-2), 10,61 (s, 1H, NH), m/z = 382 [M⁺], Found, %: C 47,04; H 3,49; N 18,23. C₁₅H₁₃N₅OSCl₂. Anal. Calcd. %: C 47,13; H 3,43; N 18,32.

N-(4-bromophenyl)-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(k): yield — 75%, m.p. — 176-178°C, IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3246, 1682, 1602, 1550, 1422, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,22 (s, 2H, SCH₂), 7,11 (s, 1H, CH), 7,30-7,81 (m, 4H, Ph),

10,45 (s, 1H, NH), $m/z = 392 [M^+]$, Found, %: C 45,82; H 3,49; N 17,74. $C_{15}H_{14}N_5OSBr$. Anal. Calcd. %: C 45,92; H 3,59; N 17,85.

N-(2-chlorophenyl)-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(l): yield — 64%, m.p. — 148-150°C, IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3198, 1686, 1610, 1560, 1423, 1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,27 (s, 2H, SCH₂), 7,11 (s, 1H, CH), 7,16 (t, J 7,4 Hz, 1H, H-4), 7,30 (t, J 7,6 Hz, 1H, H-5), 7,45 (d, J 7,2 Hz, 1H, H-3), 7,74 (d, J 8.0 Hz, 1H, H-6), 9,84 (s, 1H, NH). $m/z = 349 [M^+]$, Found, %: C 51,69; H 4,00; N 20,04. $C_{15}H_{14}N_5OSCl$. Anal. Calcd. %: C 51,79; H 4,05; N 20,13.

N-(3-acetylphenyl)-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(m): yield — 72%, m.p. — 134-136°C, IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3270, 1684, 1600, 1552, 1424, 1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 6H, 2CH₃), 4,24 (s, 2H, SCH₂), 7,09 (s, 1H, CH), 7,44 (t, J 7,8 Hz, 1H, H-5), 7,69 (d, J 5.6 Hz, 1H, H-4), 7,76 (d, J 5,6 Hz, 1H, H-6), 8,09 (s, 1H, H-2), 10,40 (s, 1H, NH), $m/z = 355 [M^+]$, Found, %: C 57,35; H 4,75; N 19,10.

$C_{17}H_{17}N_5O_2S$. Anal. Calcd. %: C 57,45; H 4,82; N 19,17.

2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]-N-(4-isopropylphenyl)acetamide 3(n): yield — 73%, m.p. — 164-166°C, IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3194, 1680, 1617, 1553, 1423, 1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 1,11 (s, 3H, CH₃), 1,2 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 6H, 2CH₃), 2,70-2,91 (m, 1H, CH), 4,19 (s, 2H, SCH₂), 7,10 (d, J 8.6 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,19 (s, 1H, CH), 7,43 (d, J 8.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 10,41 (s, 1H, NH), $m/z = 356 [M^+]$, Found, %: C 60,78; H 5,85; N 19,60. $C_{18}H_{21}N_5OS$. Anal. Calcd. %: C 60,82; H 5,95; N 19,70.

N-[4-[(difluoromethyl)thio]phenyl]-2-[(6,8-dimethyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide 3(o): yield — 60%, m.p. — 138-140°C, IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3224, 1684, 1605, 1556, 1425, 1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,20 (s, 2H, SCH₂), 7,09 (s, 1H, CH), 7,39 (s, 1H, CH), 7,48 (d, J 8.7 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,61 (d, J 8,7 Hz, 2H, H-3, H-5), 10,50 (s, 1H, NH), $m/z = 379 [M^+]$, Found, %: C 48,49; H 3,76; N 17,62. $C_{16}H_{15}N_5OS_2F_2$. Anal. Calcd. %: C 48,59; H 3,82; N 17,71.

References

1. Hashimoto F., Sugimoto Ch., Hayashi H. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — Vol. 38. — P. 2532-2536.
2. Negwer M. *Organic chemical drugs and their synonyms. 7-th Rev.* — Berlin. Acad. Verlag, 1994. — P. 4284.
3. Kaplancki Z., Turan-Zitouni G., Ozdemir A. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №1. — P. 155-159.
4. Ulusov N., Ergenc N., Otuk G. et al. // *Boll. Chim. Farm.* — 2001. — Vol. 140, №6. — P. 417-421.
5. Hu G.Q., Sun M.F., Xie S.Q. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 42, №1. — P. 54-57.
6. Ozdemir A., Turan-Zitouni G., Kaplancikli Z. et al. // *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 22, №4. — P. 511-516.
7. Kaplancikli Z., Turan-Zitouni G., Chevallet P. et al. // *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 20, №2. — P. 172-182.
8. Ezababi I.R., Camoutsis C., Zoumpoulakis P. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16, №3. — P. 1150-1161.
9. Khawass E., El-Saueda M. // *Alixandria J. Pharm. Sci.* — 1990. — №4. — P. 49-51.
10. Marino J.P., Fisher P.W., Hofman G.A. // *J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 50, №16. — P. 3777-3785.
11. Labanauskas L., Ubrenaite E., Gaidelis P. et al. // *Farmaco.* — 2004. — Vol. 59, №4. — P. 255-259.
12. Navidpour L., Shafaroodi H., Amini K. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14, №8. — P. 2507-2017.
13. Tozkoparan B., Kupeli E., Izik E. et al. // *Arzneimittel-Forschung.* — 2005. — Vol. 55, №9. — P. 533-540.
14. Kus C., Ayhan-Kilcigil G., Ozbey S. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16, №8. — P. 4294-4299.
15. Kucukguzel I., Tatar E., Kucukguzel S. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №2. — P. 381-392.
16. Al-Soud Y.A., Al-Masoudi N.A., Schuppler T. et al. // *Nucleosides. Nucleotides. Nucleic Acids.* — 2008. — Vol. 27, №5. — P. 469-483.
17. Gupta R., Sudan S., Mengi V. Kachroo P.L. // *Ind. J. Chem.* — 1996. — Vol. 35B. — P. 621-626.
18. Shamroukh A.H., Ali M.A. // *Arch. Pharm. (Weinheim).* — 2008. — Vol. 341, №4. — P. 223-230.
19. Carling R.W., Madin A., Guiblin A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №23. — P. 7089-7092.
20. *Synthesis of Heterocyclic Compounds (Russian Translation).* - Erevan, 1964. — Iss. 6. — P. 44.
21. Zi-Yi Zh., Xiao-Wen S. // *Heterocycles.* — 2001. — Vol. 48, №3. — P. 561-584.
22. Dyablo O.V., Pojarskiy A.F. // *Chem. Heterocyc. Substances. (Russia).* — 1997. — №9. — P. 1155-1160.
23. Khan M.H., Giri S. // *Ind. J. Chem.* — 1995. — Vol. 34B. — P. 1007-1009.
24. Saczewski F., Foks H. // *Acta Pol. Pharm.* — 1988. — Vol. 45. — P. 465-469.
25. Eweiss N.F., Bahajaj A.A. Elsherbini E.A. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1986. — Vol. 23. — P. 1451-1456.
26. Cartwright D.J., Clark B.A., McNab H.J. // *Chem. Soc., Perkin Trans I.* — 2001. — P. 424-428.
27. Chande M.S., Joshi V.R. // *Ind. J. Chem.* — 1995. — Vol. 34B. — P. 54-56.
28. Demchenko A.M., Yanchenko V.A., Lozinskiy M.O. // *J. Org. Chem. (Ukraine).* — 2003. — Vol. 39, №7. — P. 1088-1091.
29. Kolos N.N., Orlov V.D., Paponov B.V., Baumer V.N. // *Chem. Heterocyc. Substances. (Russia).* — 1998. — №10. — P. 1397-1403.

Надійшла до редакції 12.02.2009 р.

УДК 547.544.3:547.551.55

СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 6-АЛКІЛСУЛЬФОНІЛ-4-МЕТИЛ-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНІВ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, Т.О.Цапко

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

Ключові слова: 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінова кислота;
сульфони; синтез; ізомеризація

Здійснено синтез ряду нових 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів шляхом алкілування відповідної сульфінкової кислоти різноманітними алкілгалогенідами. Вивчені деякі особливості взаємодії алілброміду з 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфіновою кислотою.

THE SYNTHESIS AND SOME SPECIFIC PROPERTIES OF 6-ALKYLSULFONYL-4-METHYL-1,2-DI-HYDROQUINOLIN-2-ONES REACTIVITY

V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, T.A.Tsapko

The synthesis of new 6-alkylsulfonyl-4-methyl-1,2-dihydroquinoline-2-ones has been carried out by alkylation of the corresponding sulfinic acid with different alkyl halides. Some peculiarities of the interaction of allylic bromide with 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfinic acid have been studied.

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ 6-АЛКИЛСУЛЬФОНИЛ-4-МЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-2-ОНОВ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, Т.А.Цапко

Осуществлен синтез новых 6-алкилсульфонил-4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-онов путем алкилирования соответствующей сульфоновой кислоты различными алкилгалогенидами. Изучены некоторые особенности взаимодействия аллилбромиды с 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфиновой кислотой.

Серед сірковмісних сполук, в яких атом сірки знаходиться у вищому ступені окиснення, цікавим, але практично не вивченим класом є похідні сульфонів. Аналіз літературних даних засвідчив, що більшість робіт, присвячених хімії сульфонів, стосується арилсульфонів. У той же час даних про вивчення гетерилсульфонів значно менше, а щодо їх біологічних властивостей, то існують лише поодинокі посилання. Як приклади БАР даного класу можна назвати сполуки з антимікробною [1], протівірусною по відношенню до ВІЛ [2, 3, 4], антималярійною [5], протизапальною, анагетичною [6, 7, 8] та протипухлинною [9] дією. У сучасній медичній практиці застосовуються тільки два лікарських препарати з цієї групи — 4,4'-діамінодіфенілсульфон (діафенілсульфон, дапсон) та його аналог солосульфон (рис. 1), які чинять антимікробну дію по відношенню до мікобактерій лепри та туберкульозу [10].

Враховуючи вищезазначене та продовжуючи дослідження сульфовмісних похідних хінолонів, ми поставили за мету даної роботи розробку методу синтезу 6-алкілсульфонілхінолін-2-онів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

Серед існуючих методів синтезу сульфонів можна виділити п'ять найбільш розповсюджених шляхів, а саме: а) окиснення органічних сульфідів та сульфоксидів; б) алкілування сульфінкових кислот та їх солей; в) ацилювання ароматичних вуглеводородів галогенангідрідами сульфокислот за Фриделем-Крафтсем (синтез арилсульфонів); г) сульфонування аренів з одержанням симетричних ароматичних сульфонів; е) декарбоксілювання карбонових кислот, що містять сульфонільну групу в α -положенні [11].

Для синтезу цільових хінолін-6-сульфонілпохідних 3а-ж ми обрали найбільш зручний метод в, а саме алкілування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (2) (схема 1). Вихідна сульфіннова кислота 2 була одержана в результаті відновлення 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (1) натрію сульфідом у лужному середовищі за відомою методикою. Синтез цільових 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (3а-ж) було здійснено за реакцією алкілування сульфінкової кислоти 2 відповідними алкілгалогенідами в системі ДМСО/К₂СО₃. Структура та індивідуальність сполук підтверд-

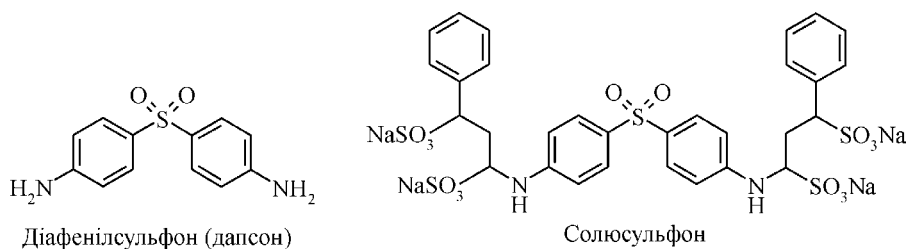
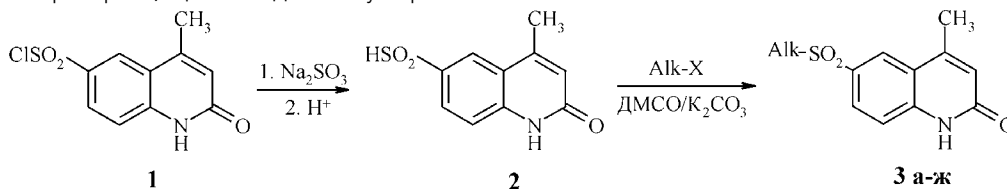


Рис. 1. Лікарські препарати, що є похідними сульфонів.



X = Cl, Br

Alk = а) CH₃; б) C₂H₅; в) C₃H₇; г) *n*-C₄H₉; д) *n*-C₅H₁₁; е) *n*-C₆H₁₃; ж) CH₂Ph

Схема 1

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (3а-з)

Сполука	Alk	Брутто-формула	Т.пл., °С	Вихід, %	R _f , гексан-і-пропанол (1:1)
3а	CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ S	283-284	63	0,39
3б	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ S	210-212	72	0,36
3в	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ S	214-216	85	0,46
3г	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S	216-218	84	0,55
3д	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₅ C ₁₉ N ₂ O ₃ S	200-202	79	0,61
3е	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ S	210-211	80	0,64
3ж	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S	286-288	72	0,43
3з	CH ₂ CH=CH ₂	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	229-230	73	0,40

жені даними ПМР-спектроскопії (табл. 2), чистота контролювалась тонкошаровою хроматографією (табл. 1). Синтезовані 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-они (3а-ж) представляють собою білі кристалічні речовини з чіткими темпера-

турами плавлення, розчинні у спиртах, ДМФА, ДМСО, не розчинні у воді.

Достатньо цікавими виявилися результати взаємодії 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (2) з алілбромідом (схема 2). Літе-

Таблиця 2

Спектри ПМР 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (3а-з)

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.						
	1-NH (1H, c)	H хінол.				4-CH ₃ хінол. (3H, c)	Alk
		5H (1H, c)	7H (1H, дд)	8H (1H, д)	3H (1H, c)		
3а	11,98	8,14	7,96	7,44	6,50	2,47	3,22 (3H, c)
3б	12,00	8,10	7,92	7,45	6,50	2,47	3,28 (2H, кв); 1,10 (3H, т)
3в	11,95	8,10	7,93	7,46	6,51	2,48	3,50 (2H, т); 1,42-1,61 (2H, м); 0,90 (3H, т)
3г	12,00	8,10	7,94	7,45	6,50	2,47	3,34 (2H, т); 1,41-1,60 (2H, м); 1,20-1,39 (2H, м); 0,82 (3H, т)
3д	11,97	8,10	7,94	7,46	6,52	2,50	3,25 (2H, т); 1,40-1,67 (2H, м); 1,10-1,36 (4H, м); 0,80 (3H, т)
3е	11,94	8,10	7,93	7,44	6,52	2,47	3,34 (2H, т); 1,40-1,67 (2H, м); 1,04-1,38 (6H, м); 0,80 (3H, т)
3ж	11,98	7,79	7,70	7,35	6,50	2,32	7,19-7,31 (3H, м); 7,05-7,18 (2H, м); 4,67 (2H, c)
3з	11,92	8,08	7,88	7,44	6,51	2,47	5,57-5,77 (1H, м); 5,28 (1H, д); 5,17 (1H, д); 4,10 (2H, д)

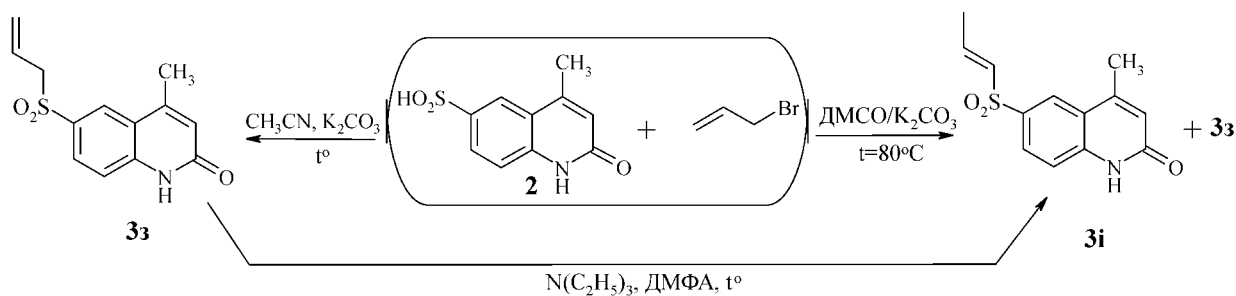


Схема 2

ратурні дані свідчать, що реакція алкілування арилсульфонових кислот β,γ -ненасиченими алкілгалогенідами відбувається неоднозначно. В якості продуктів такої взаємодії були виділені як β,γ -ненасичені сульфи [12, 13], так і продукти ізомеризації α,β -ненасичені сульфи [14], а також їх суміші в різних співвідношеннях [15]. При цьому зазначається, що результат реакції не завжди є прогнозованим та залежить від декількох факторів, а саме умов проведення синтезу (сольватуючі властивості розчинника, температура, тривалість реакції) та природи вихідної сульфінної кислоти або її солі [14, 15].

У нашому випадку при проведенні реакції алкілування за загальною методикою одержання сульфонів 3а-ж згідно з даними ПМР-спектроскопії спостерігалось утворення суміші двох продуктів у співвідношенні приблизно 85 : 15%. Переважаючою сполукою в суміші є 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-он (3i), якому відповідають сигнали в ПМР-спектрі при 7,73-7,94 м.д. (2H, м, $\text{CH}=\text{CH}$) та 1,85 м.д. (3H, д, CH_3) (рис. 2). А мінорний продукт ідентифіковано як 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (3z). Зміни часу та температурного режиму проведення реакції в системі ДМСО/ K_2CO_3 не приводили до

зсуву рівноваги в бік утворення тільки одного із зазначених ізомерів.

Одержати 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (3z) в індивідуальному стані нам вдалося, замінивши розчинник, в якому проводилася реакція алкілування, з ДМСО на ацетонітрил. У спектрі ПМР сполуки 3z спостерігаються сигнали, характерні для алільного фрагменту, та зовсім відсутні сигнали ізомерного пропенілсульфону 3i (рис. 3, табл. 2).

Для одержання 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3i) також в індивідуальному стані нами була зроблена спроба провести ізомеризацію 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3z). Відомо, що ізомеризація алільного радикалу в пропенільний для ненасичених сульфонів є можливою в умовах основного каталізу та обумовлена підвищеною рухливістю протона при α -вуглецевому атомі сульфінної групи [16]. Нами було встановлено, що в присутності сильних основ (натрію гідроксиду, натрію етилату) алілсульфон 3z розщеплюється з утворенням відповідної сульфінної кислоти 2. Тому для спроб ізомеризації 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3z) були використані третинні аміни. При проведенні реакції в піридині

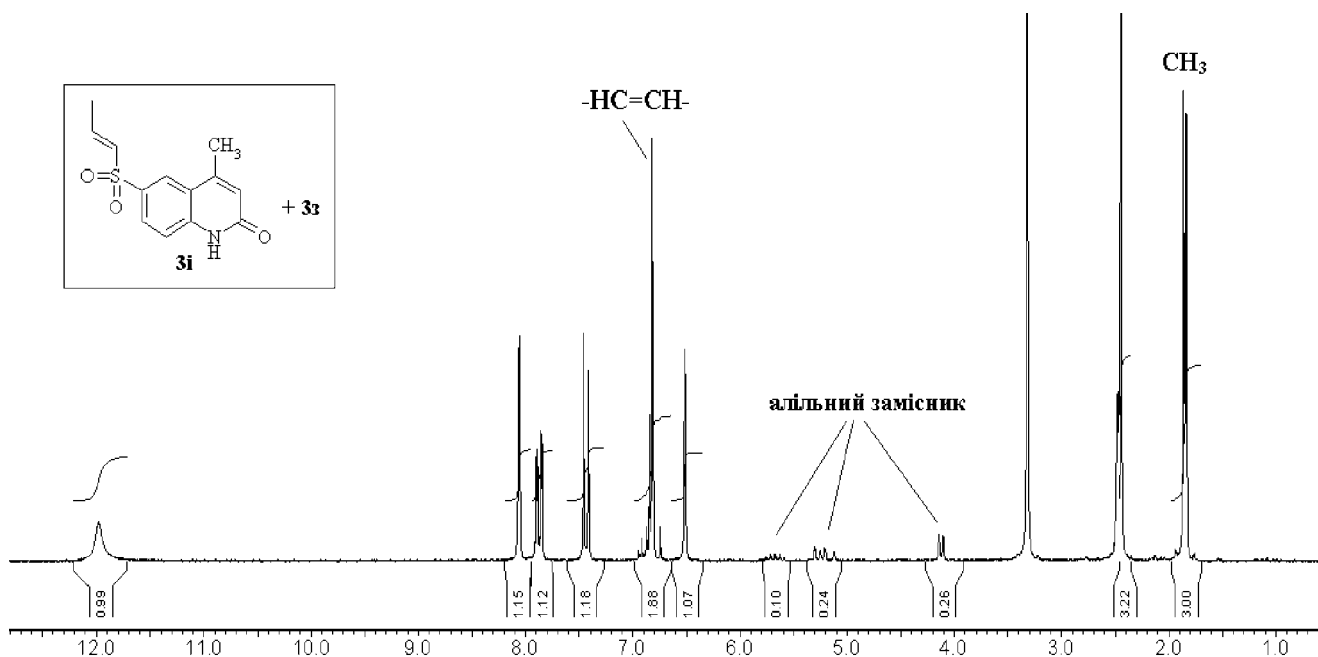


Рис. 2. ПМР-спектр суміші 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3i) та алілсульфону 3z.

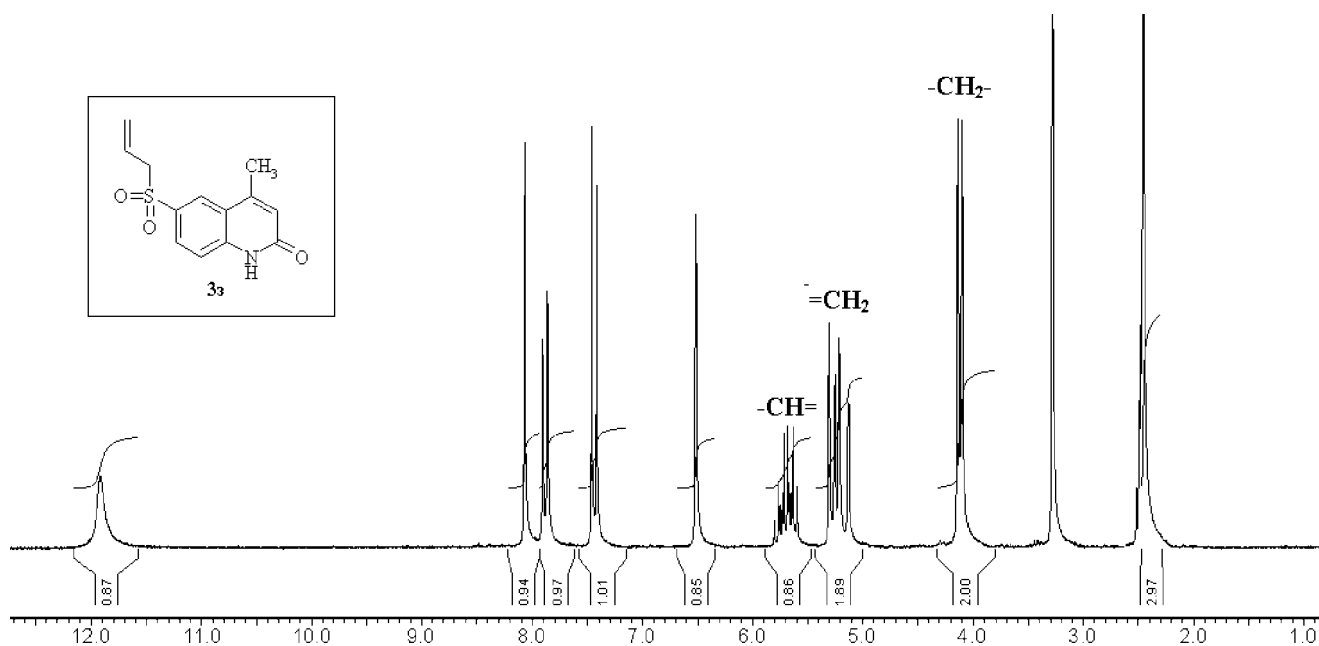


Рис. 3. ПМР-спектр 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (33).

ізомеризація зовсім не відбувається, тоді як при кип'ятінні алілсульфону 3з в суміші ДМФА-триетиламін (1:1) утворюється α,β -ненасичений ізомер 3і, але ізомеризація не відбувається повністю. Незалежно від часу перебігу реакції (0,5-24 год) присутня домішка алілсульфону (3з), яка складає близько 15%.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО- D_6 на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота — 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри записані на приладі "Varian 1200L", іонізуюча напруга — 70 eV.

Синтез 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (2). 0,2 Моль Na_2SO_3 та 0,22 Моль $NaHCO_3$ розчиняють у 100 мл води при нагріванні. При постійному перемішуванні та нагріванні (80-90°C) порціями протягом 30-40 хв додають 0,1 Моль 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (1). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Вихід — 76%. Т.пл. — 240-250°C (з розкладенням). ПМР-спектр: 11,87 (1H, с, NH); 7,90 (1H, с, 5-N); 7,75 (1H, дд, 7-N); 7,40 (1H, д, 8-N); 6,47 (1H, с, 3-N); 2,44 (3H, с, 4-CH₃); протон ОН-групи знаходиться в дейтерообміні з водою розчинника.

Загальна методика синтезу 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів 3а-ж. 0,01 Моль сульфінної кислоти 2 та 0,011 Моль K_2CO_3 нагрі-

вають у 15 мл диметилсульфоксиду до розчинення сульфінної кислоти. Додають 0,011 Моль алкілгалогеніду та перемішують при 80°C протягом 1,5-2 год. До реакційної суміші додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою. Кристалізують з етанолу. Виход див. у табл. 1.

Синтез 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3з). 0,01 Моль сульфінної кислоти 2, 0,011 Моль K_2CO_3 та 0,011 Моль алілброміду кип'ятять у 20 мл ацетонітрилу протягом 2 год. Розчинник відганяють, до залишку додають воду, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід — 73%. Мас-спектр, m/z (%): 263 (3) [M^+], 222 (23) [$M^+ - CH_2 - CH = CH_2$], 158 (38) [$M^+ - CH_2 - CH = CH_2 - SO_2$].

Ізомеризація 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону. 0,01 Моль алілсульфону 3і кип'ятять у суміші 5 мл диметилформаміду та 5 мл триетиламіну протягом 1 год. До реакційної суміші додають 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід — 45%.

Висновки

1. За реакцією алкілування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти алкілгалогенідами синтезовано ряд нових 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів.

2. Встановлено, що продуктами взаємодії 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти з алілбромідом є аліл- або пропенілсульфон у залежності від умов проведення синтезу.

Література

1. Padmavathi V., Thriveni P., Reddy G.S. et al. // *Eur. J. of Medicinal Chemistry*. — 2008. — Vol. 43, №5. — P. 917-924.
2. Samuele A., Kataropoulou A., Viola M. et al. // *Antiviral Res.* — 2009. — Vol. 81, №1. — P. 47-55.

3. Young S.D., Amblard M.C., Britcher S.F. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 1995. — Vol. 5, №5. — P. 491-496.
4. Silvestri R., De Martino G., La Regina G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №12. — P. 2482-2493.
5. Posner G.H., O'Dowda H., Caferroa T. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №16. — P. 2273-2276.
6. Tozko-parana B., Kupelib E., Yesiladac E. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, №4. — P. 1808-1814.
7. Shaabana M.R., Salehb T.S., Mayhoubc A.S. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16, №12. — P. 6344-6352.
8. Verbista B., De Cleyna M., Surkyna M. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18, №8. — P. 2574-2579.
9. Leona L.G., Machina R.P., Rodriguez C.M. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18, №19. — P. 5171-5173.
10. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2008. — 1206 с.
11. *Химическая энциклопедия: В 5 т. Т. 4. / Ред. кол.: Н.С.Зефиров и др.* — М.: "Большая Российская энциклопедия", 1995. — 639 с.
12. Пат. 3711555 США, МПК C 07 C 61/04, A 61 K 31/185. *Aryl allyl sulfones* / J. Martel, C. Huynh (FR). — Оубл.: 25.11.1973. — НКИ 260/607. — 18 с.
13. Пат. 6806387 США, МПК⁷ C 07 C 315/00. *Process for preparation of allyl sulfone derivatives and intermediates for the preparation* / Toshiya Takahashi, Hirotada Kakiya, Shinzo Seko (JP). — Оубл.: 18.03.04. — НКИ 568/28. — 11 с.
14. Dmowski W., Piasecka-Maciejewska K. // *J. of Fluorine Chemistry.* — 2005. — Vol. 126, №6. — P. 877-882.
15. Bourgeat-Lamy E., Eugene F., Langlois B. et al. // *J. of Fluorine Chemistry.* — 1992. — Vol. 58, №2-3. — P. 136.
16. Оае С. *Химия органических соединений серы / Пер. с яп.; Под ред. Е.Н.Прилежаевой.* — М.: Химия, 1975. — 512 с.

Надійшла до редакції 02.07.2009 р.

УДК 547.869 + 548.737

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТИОНИЛХЛОРИДА С 3-R-3-ОКСОПРОПАНАНИЛИДАМИ

А.Ф.Шиванюк, Э.Б.Русанов, А.Н.Чернега, М.О.Лозинский

Институт органической химии НАН Украины,
02660, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: ioch@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: тионилхлорид; хлорирование; гетероциклизация; ацетилацетанилид; ариламиды 3-этоксикарбонилпропановой кислоты; 2,4-диарилкарбамоил-2,4-диэтоксикарбонил-1,3-дитиэтан; 7-метил-2-хлор-2-этоксикарбонил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-3-он

Показано, что продуктами реакции тионилхлорида с ацетилацетанилидом и ариламидами замещенной малонаниловой кислоты являются, соответственно, (1-фенилкарбамоил-2-оксо-1-хлорпропан-1-ил)(2-гидрокси-1-фенилкарбамоилпроп-1-ен-1-ил)сульфид и 2,4-диарилкарбамоил-2,4-диэтоксикарбонил-1,3-дитиэтан с 2-хлор-2-этоксикарбонил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-3-оном.

THE INTERACTION OF THIONYLCHLORIDE AND 3-R-3-OXOPROPANANILIDES

A.F.Shivanyuk, E.B.Rusanov, A.N.Chernega, M.O.Loizinsky

The products of the interaction of thionylchloride, acetylacetanilide and 3-ethoxycarbonylpropanoic acid arylamides have been shown to be (1-phenylcarbamoil-2-oxo-1-chloropropan-1-yl)(2-hydroxy-1-phenylcarbamoilprop-1-en-1-yl)sulphide, 2,4-diarylcarbamoil-2,4-diethoxycarbonyl-1,3-dithietane and 2-chloro-2-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazine-3-one, respectively.

ВЗАЄМОДІЯ ТІОНІЛХЛОРИДУ З 3-R-3-ОКСОПРОПАНАНІЛІДАМИ

А.Ф.Шиванюк, Е.Б.Русанов, О.М.Чернега, М.О.Лозинський

Показано, що продуктами реакції тионилхлориду з ацетилацетанілідом і ариламидами 3-етоксикарбонілпропанової кислоти є, відповідно, (1-фенілкарбамоїл-2-оксо-1-хлорпропан-1-іл)(2-гідрокси-1-фенілкарбамоїлпроп-1-ен-1-іл)сульфід і 2,4-діарилкарбамоїл-2,4-діетоксикарбоніл-1,3-дитіетан з 2-хлор-2-етоксикарбоніл-2,3-дигідро-4H-1,4-бензотіазин-3-оном.

В препаративном органическом синтезе тионилхлорид обычно используется для обмена гидроксильной группы на хлор. Однако во многих случаях тионилхлорид способен вступать в реакции O- и C-сульфенирования, а также хлорировать соединения, содержащие активную метиленовую группу или кратную связь [1-3].

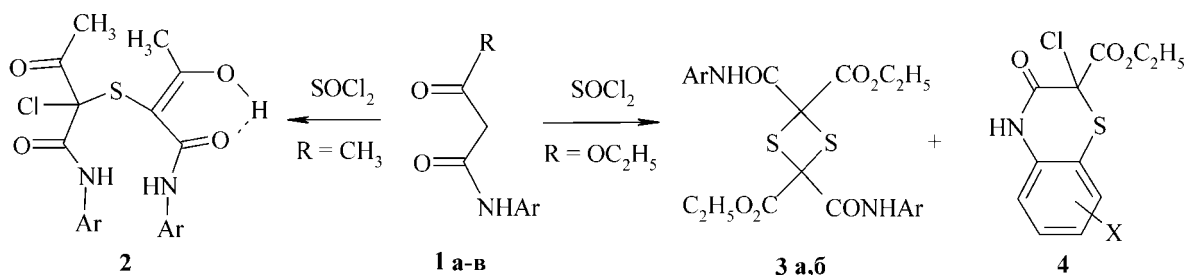
Ранее [2] нами было изучено взаимодействие этиловых эфиров замещенной малонаниловой кислоты с избытком тионилхлорида. Целью настоящего исследования является изучение реакций тионилхлорида с ацетилацетанилидом **1a** и ариламидами 3-этоксикарбонилпропановой кислоты **1б,в** и выяснение структуры их продуктов.

Установлено, что направление реакции зависит от строения, соотношения реагентов и, вероятно, кислотности метиленовой группы исходных реагентов **1a-в**. Взаимодействие ацетилацетанилида **1a** с пятикратным избытком тионилхлорида протекает избирательно с образованием (1-фенилкарбамоил-2-оксо-1-хлорпропан-1-ил)(2-гидрокси-1-фенилкарбамоилпроп-1-ен-1-ил)сульфида **2**. Селективность реакции ариламидов 3-этоксикарбонилпропановой кислоты **1б,в** с хлористым тионилхлоридом зависит от природы заместителя в арильном

кольце: в случае *орто*-хлорфенила продуктом циклизации является 2,4-диарилкарбамоил-2,4-диэтоксикарбонил-1,3-дитиэтан **3б**, тогда как в случае *пара*-толильного заместителя в этих же условиях из реакционного раствора были выделены 2,4-диарилкарбамоил-2,4-диэтоксикарбонил-1,3-дитиэтан **3a** и 7-метил-2-хлор-2-этоксикарбонил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-3-он **4** [2] (схема).

Следует отметить, что ранее в статье [4] сообщалось, что продуктом хлорирования 3-оксобутананилида тионилхлоридом является анилид 3-оксо-2-хлорбутановой кислоты. Структура полученных соединений была доказана методами спектроскопии ЯМР ¹H. Кроме того, строение тиоэфира **2** и 1,3-дитиэтана **3a** однозначно доказано рентгеноструктурным методом.

Общий вид молекулы **2**, а также ее основные геометрические параметры приведены на рис. 1. Группировка S(1)C(1-4)O(1)O(2)N(1)C(5-10) приблизительно планарная: отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.136 Å. Двугранный угол между бензольными кольцами C(5-10) и C(15-20) составляет 77.1°. Атомы N(1) и N(2) имеют плоскотригональную конфигурацию связей, соответствующая сумма



Ar = Ph (**1a**, **2**), 4-CH₃C₆H₄ (**1b**, **3a**), 2-ClC₆H₄ (**1в**, **3б**); R = CH₃ (**1a**), OC₂H₅ (**1б**, **в**), X = 7-CH₃ (**4**)

Схема

валентных углов при этих атомах составляет 358.9 и 359.9°. В результате эффективного сопряжения неподеленных электронных пар этих атомов с π-системами двойных связей O(2)=C(4) и O(4)=C(14) формально одинарные связи N(1)-C(4) 1.344(3) и N(2)-C(14) 1.329(3) Å° существенно укорочены по сравнению с интервалом 1.43-1.45 Å°, характерным для чисто одинарной связи N(sp²)-C(sp²) [5, 6]. Особенностью молекулярного строения соединения **2** является образование весьма прочной [7] внутри-молекулярной водородной связи O(1)-H(11)···O(2) [O-H 0.96(4), O···O 2.450(3), H···O 1.55(4) Å°; ННО 153(2)°], замыкающей шестичленный цикл O(1)H(11)O(2)C(4)C(1)C(2). В кристалле соединения **2** молекулы за счет водородных связей N(2)-H(2)···O(1) [N-H 0.89(3), N···O 3.001(3), H···O 2.20(3) Å°; ННО 149(2)°] объединены в centrosymmetric димеры (рис. 2).

Общий вид молекулы **3a**, а также ее основные геометрические параметры приведены на рис. 3. Центральным четырехчленным гетероциклом S(1)S(2)C(1)C(2) плоский в пределах 0.055 Å°, угол перегиба по линии S(1)···S(2) составляет лишь 10.2°. Бензольные кольца C(4-9) и C(12-17) образуют с данной плоскостью двугранные углы 89.5 и 59.3°.

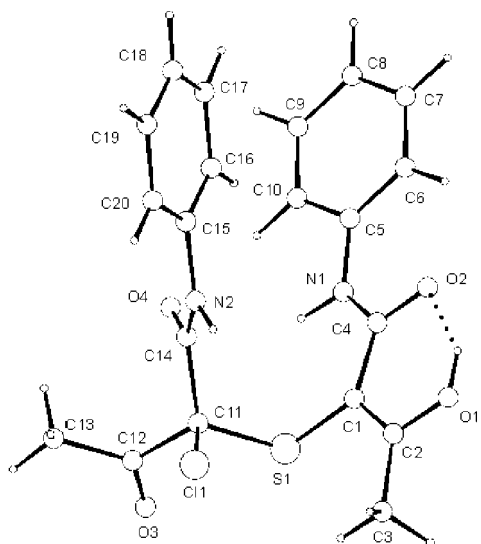


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2**. Основные длины связей (Å°) и валентные углы (град.): Cl(1)-C(11) 1.800(2), S(1)-C(1) 1.765(2), S(1)-C(11) 1.826(2), N(1)-C(4) 1.344(3), N(1)-C(5) 1.413(3), N(2)-C(14) 1.329(3), N(2)-C(15) 1.435(3); C(1)S(1)C(11) 102.9(1), C(4)N(1)C(5) 130.0(2), C(14)N(2)C(15) 126.7(2).

Атомы N(1) и N(2) имеет плоскотригональную конфигурацию связей, соответствующая сумма валентных углов при этих атомах составляет 358.7 и 360.0°. Весьма эффективное сопряжение неподеленных электронных пар этих атомов с π-системами двойных связей O(1)=C(3) и O(2)=C(11) приводит к сильному укорочению формально одинарных связей N(1)-C(3) 1.329(2) и N(2)-C(11) 1.331(2) Å° по сравнению с интервалом 1.43-1.45 Å°, характерным для чисто одинарной связи N(sp²)-C(sp²) [5, 6]. В кристалле молекулы соединения **3a** за счет водородных связей N(1)-H(1)···O(2) [N-H 0.86(4), N···O 2.921(2), H···O 2.25(3) Å°; ННО 135(2)°] объединены в centrosymmetric димеры, которые, в свою очередь, посредством водородных связей N(1)-H(1)···O(2) [N-H 0.83(3), N···O 2.906(2), H···O 2.12(3) Å°; ННО 157(2)°] связаны в бесконечные цепи (рис. 4).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H растворов веществ CD₃CN и CDCl₃ записаны на приборе Varian-300, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **2** с линейными размерами 0.19 × 0.37 × 0.49 мм было проведено при комнатной температуре на автоматическом дифрактометре Enraf Nonius CAD-4 (CuKα-излучение, λ = 1.54178 Å°, θ_{макс} 65°, 0 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 22, -13 ≤ l ≤ 12). Всего было собрано 3839 отражений (3499 независимых отражений, R_{int} 0.033). Кристаллы соединения **2** моноклинные, a = 10.250(2), b = 19.398(4), c = 11.308(2) Å°, β = 113.56(2)°, V =

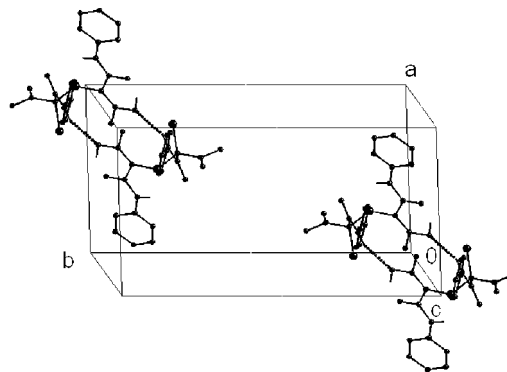
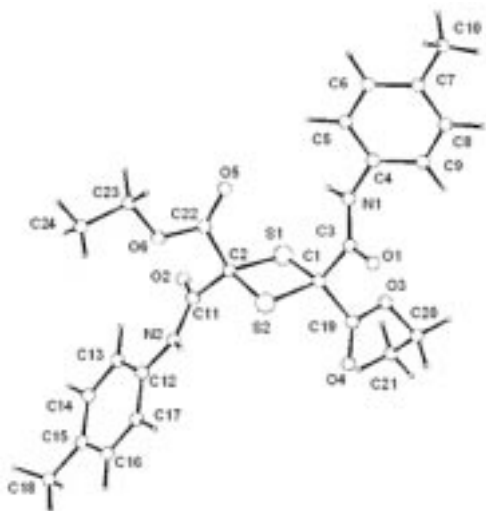


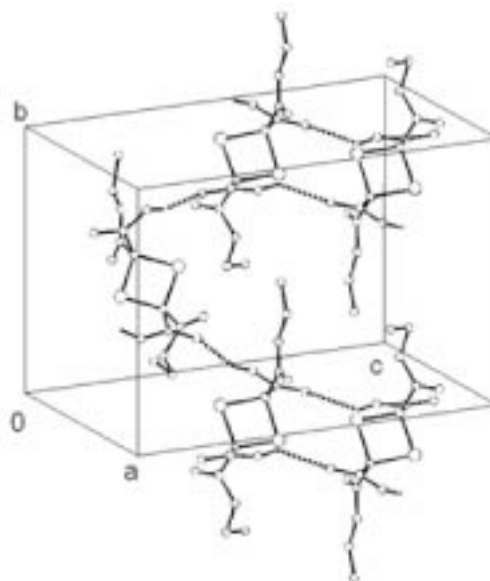
Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **2**. Пунктиром обозначены межмолекулярные водородные связи N-H···O.

Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **3а**.

Основные длины связей (Å) и валентные углы (град.):
 $S(1)-C(1)$ 1.825(2), $S(1)-C(2)$ 1.826(2), $S(2)-C(1)$ 1.824(2),
 $S(2)-C(2)$ 1.846(2), $N(1)-C(3)$ 1.329(2), $N(1)-C(4)$
 1.431(2), $N(2)-C(11)$ 1.331(2), $N(2)-C(12)$ 1.424(2);
 $C(1)S(1)C(2)$ 85.30(8), $C(1)S(2)C(2)$ 84.77(8), $S(1)C(1)S(2)$
 94.94(9), $S(1)C(2)S(2)$ 94.17(9), $C(3)N(1)C(4)$ 124.2(2),

$2061.0(8) \text{ Å}^3$, $M = 418.9$, $Z = 4$, $d_{\text{ввч}} = 1.35 \text{ г/см}^3$,
 $\mu = 28.3 \text{ см}^{-1}$, $F(000) = 872$, пространственная
 группа $P2_1/a$ (N 14). Структура расшифрована
 прямым методом и уточнена методом наимень-
 ших квадратов в полноматричном анизотропном
 приближении с использованием комплекса про-
 грамм CRYSTALS [8]. В уточнении использовано
 2815 отражений с $I > 3\sigma(I)$ (265 уточняемых
 параметров, число отражений на параметр — 10.6).
 Все атомы водорода были выявлены из разност-
 ного синтеза электронной плотности и включены
 в уточнение с фиксированными позиционными и
 тепловыми параметрами (лишь атомы $H(1)$, $H(2)$
 и $H(11)$ были уточнены изотропно). При уточне-
 нии была использована весовая схема Чебышева
 [9] с четырьмя параметрами: 1.10, -0.18, 0.51, и
 -0.30. Окончательные значения факторов расхо-
 димости — R 0.042 и R_w 0.046, GOF 1.089. Оста-
 точная электронная плотность из разностного ря-
 да Фурье составляет -0.27 и 0.25 e/Å^3 . Учет по-
 глощения в кристалле был выполнен с помощью
 метода азимутального сканирования [10].

Рентгеноструктурное исследование монокри-
 талла соединения **3а** с линейными размерами 0.28
 $\times 0.33 \times 0.5$ мм было проведено при комнатной
 температуре на автоматическом дифрактометре
 Enraf Nonius CAD-4 ($\text{CuK}\alpha$ -излучение, $\lambda = 1.54178$
 Å , $\theta_{\text{макс}} 65^\circ$, $0 \leq h \leq 16$, $0 \leq k \leq 12$, $-20 \leq l \leq 19$).
 Всего было собрано 4740 отражений (4740 незави-
 симых отражений, $R_{\text{int}} 0.023$). Кристаллы соеди-
 нения **3а** моноклинные, $a = 13.699(3)$, $b = 10.817(2)$,
 $c = 17.495(3) \text{ Å}$, $\beta = 107.38(2)^\circ$, $V = 2516.5(9) \text{ Å}^3$,
 $M = 502.6$, $Z = 4$, $d_{\text{ввч}} = 1.33 \text{ г/см}^3$, $\mu = 22.7 \text{ см}^{-1}$,
 $F(000) = 1056$, пространственная группа $P2_1/n$ (N
 14). Структура расшифрована прямым методом и
 уточнена методом наименьших квадратов в пол-

Рис. 4. Кристаллическая упаковка соединения **3а**
 (для упрощения толильные заместители не показаны).
 Пунктиром обозначены межмолекулярные
 водородные связи $N-H \cdots O$.

номатричном анизотропном приближении с ис-
 пользованием комплекса программ CRYSTALS
 [8]. В уточнении использовано 3755 отражений с
 $I > 3\sigma(I)$ (315 уточняемых параметров, число
 отражений на параметр 11.9). Все атомы водорода
 были выявлены из разностного синтеза электрон-
 ной плотности и включены в уточнение с фиксиро-
 ванными позиционными и тепловыми пара-
 метрами (лишь атомы $H(1)$ и $H(2)$ были уточнены
 изотропно). При уточнении была использована
 весовая схема Чебышева [9] с четырьмя парамет-
 рами: 2.50, 1.30, 1.80 и 0.36. Окончательные зна-
 чения факторов расхожимости — R 0.044 и R_w
 0.049, GOF 1.007. Остаточная электронная плот-
 ность из разностного ряда Фурье составляет -0.29
 и 0.31 e/Å^3 . Учет поглощения в кристалле был
 выполнен с помощью метода азимутального ска-
 нирования [10].

1-Фенилкарбамоил-2-оксо-1-хлорпропан-1-ил)
(2-гидрокси-1-фенилкарбамоилпроп-1-ен-1-ил)су-
льфид 2. К раствору 8,85 г (0,05 Моль) ацетилаце-
 тоанилида в 25 мл дихлорметана при перемеши-
 вании в течение 15-20 мин прикапывали 29,5 г
 (0,25 Моль) тионилхлорида. Смесь выдерживали
 36 ч при 20°C , затем дихлорметан и непрореаги-
 ровавший тионилхлорид упаривали в вакууме во-
 доструйного насоса. Остаток перекристаллизовы-
 вали из бензола. Выход **2** составлял 5,23 г (25%).
 Т.пл. — $128-129^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN , δ ,
 м.д., J , Гц): 2.36 с (6H, 2COCH₃), 7.00-7.48 м (10H,
 Наром. + 2NH), 8.91 м (2H, Наром.), 16.17 с (1H,
 OH)). Найдено, %: C — 57.17; H — 4.47; Cl — 8.17;
 N 6.96; S — 7.52. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{ClO}_4\text{S}$. Вычислено, %:
 C — 57.34; H — 4.57; Cl — 8.46; N — 6.68; S — 7.63.

2,4-Диарилкарбамоил-2,4-диэтоксикарбонил-1,
3-дителитан 3а,б и 7-метил-2-хлор-2-этоксикарбо-

нил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-3-он 4. К раствору 2,21 г (0,01 Моль) ариламида 3-этоксикарбонилпропановой кислоты **16,в** в 10 мл дихлорметана при перемешивании в течение 15-20 мин прикапывали раствор 3,7 мл (0,05 Моль) тионилхлорида в 5 мл дихлорметана. Смесь выдерживали 12 ч при 20°C и 6 ч при 40°C, затем дихлорметан и непрореагировавший тионилхлорид упаривали в вакууме водоструйного насоса. Полученное масло смешивали с 5 мл бензола и отфильтровывали кристаллы **3а**. Выход — 0,72 г (31%). Т.пл. — 188-189°C (из бензола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.30 т (3H, CH₂CH₃, 5.6), 2.36 с (3H, CH₃), 4.37 кв (2H, CH₂CH₃, 5.6), 7.22 д (2H, 4-C₆H₄, 8.2), 7.55 д (2H, 4-C₆H₄, 8.2), 9.58 с (1H, CONH). Найдено, %: C — 57.42; H — 5.02; N — 5.48; S — 12.60. C₂₄H₂₆N₂O₆S₂. Вычислено, %: C — 57.35; H — 5.21; N — 5.57; S — 12.76.

Бензолный фильтрат упаривали. Остаток в холодильнике закристаллизовывался. Выход бензотиазина **4** — 0,14 г (6%). Т.пл. — 164-168°C (из бензола) [2]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.39 т (3H, CH₂CH₃, 5.4), 2.34 с (3H, CH₃), 4.45 кв (2H, CH₂CH₃, 5.4), 6.92 д (1H, H_{аром.}, 7.6), 7.15 д (1H, H_{аром.}, 7.6), 7.18 с (1H, H_{аром.}), 9.14 с (1H, CONH). Найдено, %: C — 50.17; H — 4.32; Cl — 12.47; N — 4.97; S — 11.56. C₁₂H₁₂ClNO₃S.

Вычислено, %: C — 50.44; H — 4.23; Cl — 12.41; N — 4.90; S — 11.22.

Аналогичным образом получали соединение **3б**. Выход — 28%. Т.пл. — 212-213°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.30 т (3H, CH₂CH₃, 5.2), 4.38 кв (2H, CH₂CH₃, 5.2), 7.16 м (1H, 2-C₆H₄), 7.32 м (1H, 2-C₆H₄), 7.47 д (1H, 2-C₆H₄, 6.9), 8.35 д (1H, 2-C₆H₄, 7.0), 10.06 с (1H, CONH). Найдено, %: C — 48.91; H — 3.98; Cl — 13.04; N — 5.26; S — 12.02. C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₆S₂. Вычислено, %: C — 48.62; H — 3.71; Cl — 13.05; N — 5.15; S — 11.80.

Выводы

1. Показано, что направление реакции тионилхлорида с 3-R-3-оксопропананилидами (R = OEt, CH₃) зависит от строения R данных субстратов. В случае R = CH₃ образуется 1-фенилкарбамоил-2-оксо-1-хлорпропан-1-ил)(2-гидрокси-1-фенилкарбамоилпроп-1-ен-1-ил)сульфид, тогда как в случае R = OEt продуктами взаимодействия являются 2,4-диарилкарбамоил-2,4-диэтоксикарбонил-1,3-дигидро-4H-1,4-бензотиазин-3-он.

2. Рентгеноструктурным методом изучены особенности строения молекулярной и кристаллической структуры синтезированных соединений.

Литература

1. Oka S. // *Synthesis*. — 1981. — P. 661-681.
2. Шиванюк А.Ф., Лозинский М.О., Калинин В.Н. // *ЖОХ*. — 1990. — Т. 26. — С. 1345-1351.
3. Naik K.G., Thosar V.B. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1932. — №9. — С. 471.
4. Oka S., Hara S. // *Tetrahedron Lett.* — 1977. — P. 3059.
5. Burke-Laing M., Laing M. // *Acta Crystallogr. (B)*. — 1976. — Vol. 32 (12). — P. 3216-3224.
6. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. — 1987. — Vol. 12. — P. S1-S19.
7. Kuleshova L.N., Zorkii P.M. // *Acta Crystallogr. (B)*. — 1981. — Vol. 37 (7). — P. 1363-1366.
8. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. *CRYSTALS*. — Issue 10. — *Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford*, 1996.
9. Carruthers J.R., Watkin D.J. // *Acta Cryst. (A)*. — 1979. — Vol. 35 (3). — P. 698-699.
10. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // *Acta Cryst. (A)*. — 1968. — Vol. 24 (2). — P. 351-359.

Надійшла до редакції 26.07.2008 р.

УДК 547.657 : 547.46'054.2 : 547.333.1

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ N-АЛКІЛНАФТАЛІМІДІВ З ЕЛЕКТРОНОДОНОРНИМИ ЗАМІСНИКАМИ В ПОЛОЖЕННЯХ 4 ТА 5

Н.Ф.Федько, В.Ф.Анікін, В.В.Ведута

Одеський національний університет ім. І.І.Мечникова,
65026, м. Одеса, вул. Дворянська, 2. E-mail: anikin_vf@paco.od.ua*Ключові слова: нафталімід; нафталевий ангідрид; нуклеофільне заміщення*

Нуклеофільним заміщенням атомів хлору в N-алкіл-4,5-дихлоронафталімідах або в 4,5-дихлоронафталевому ангідриді синтезовані нові N-алкілнафталіміди з N- та O-електронодонорними замісниками в положеннях 4 та 5. Встановлено характер впливу замісників у положеннях 4 та 5 на спектрально-люмінесцентні властивості отриманих сполук в порівнянні з їх 4-монозаміщеними аналогами.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF N-ALKYLNAPHTHALIMIDES WITH N- AND O-ELECTRON DONATING SUBSTITUENTS AT THE POSITIONS 4 AND 5

N.F.Fed'ko, V.F.Anikin, V.V.Veduta

The new N-alkylnaphthalimides with N- and O-electron donating substituents at the positions 4 and 5 starting from N-alkyl-4,5-dichloronaphthalimides or 4,5-dichloronaphthalic anhydride have been obtained. The influence of substituents at the positions 4 and 5 on the fluorescent properties of the compounds obtained comparing with their 4-monosubstituted analogues has been found.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА N-АЛКИЛНАФТАЛИМИДОВ С ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В ПОЛОЖЕНИЯХ 4 И 5

Н.Ф.Федько, В.Ф.Аникин, В.В.Ведута

Нуклеофильным замещением атомов хлора в N-алкил-4,5-дихлоронафталимидах или в 4,5-дихлоронафталевоом ангидриде синтезированы новые N-алкилнафталимидаы с N- и O-электронодонорными заместителями в положениях 4 и 5. Установлен характер влияния заместителей в положениях 4 и 5 на спектрально-люминесцентные свойства полученных соединений в сравнении с их 4-монозамещенными аналогами.

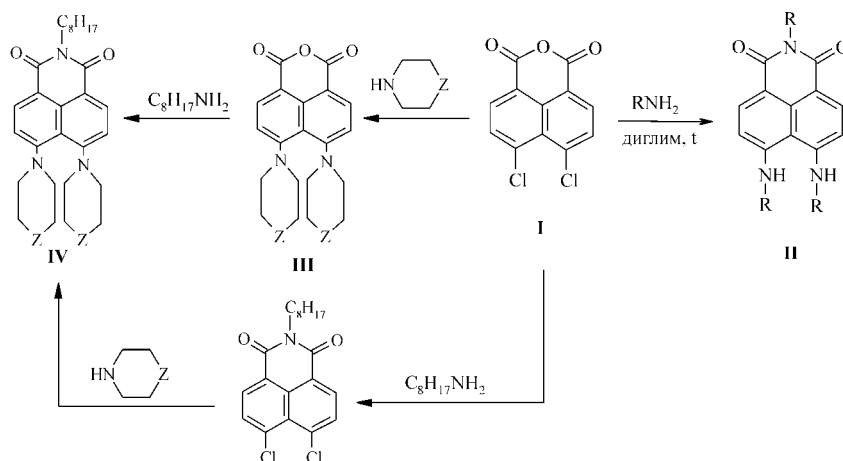
Похідні нафталіміду (1*H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3(2*H*)діону) з донорними замісниками в 4-му положенні використовуються при вирішенні різноманітних медико-біологічних завдань в якості флуоресцентних зондів, які здатні проникати в біологічні макромолекули, клітини, мембрани чи інші біоаналіти і міцно утримуватись в них за рахунок гідрофобної, електростатичної, диполь-дипольної взаємодії, водневих зв'язків. Вони застосовуються для дослідження протеїнів, ДНК, у клінічній діагностиці, цитології, ферментології, молекулярній біології [1-4]. У зв'язку з розширенням областей застосування та удосконаленням методів флуоресцентної діагностики вимоги до флуоресцентних зондів постійно підвищуються.

Введення другого донорного замісника в положення 5 нафталімідного ядра може привести до появи цінних спектральних характеристик таких сполук. Однак даних про 4,5-дизаміщені N-алкілнафталіміди в літературі дуже мало, що, очевидно, пов'язано з труднощами отримання вихідних 4,5-дигалогено- і динітропохідних та їх дуже низькою розчинністю в органічних розчинниках. Тому ак-

туальним є вивчення можливості отримання N-алкілнафталімідів з електронодонорними замісниками в положеннях 4 та 5 і порівняння їх фізичних та спектральних властивостей з властивостями 4-заміщених N-алкілнафталімідів.

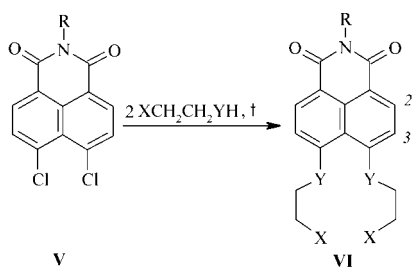
N-Бутил-4,5-дибутиламінонафталімід (**IIa**), N-гексил-4,5-дигексиламінонафталімід (**IIб**), N-октил-4,5-діоксиламінонафталімід (**IIв**) були отримані взаємодією 4,5-дихлоронафталевому ангідриду з 20-ти кратним надлишком відповідних амінів (схема 1).

Проведені пробні синтези сполук (**VIa-в**) у розчинниках, що за літературними даними використовуються для отримання продуктів нуклеофільного заміщення в нафталіновому ядрі (хлоробензол, ДМФА, метоксіетанол, диглім) показали, що реакція амінування 4,5-дихлоронафталевому ангідриду за менший час (20 год) і з більшими виходами (55-65%) проходить у диглімі, тоді як при застосуванні в якості розчинника ДМФА спостерігалось утворення значних кількостей 4-диметиламіно-5-хлоро-N-алкілнафталімідів, а в інших розчинниках швидкість процесу амінолізу значно менша, ніж у диглімі.



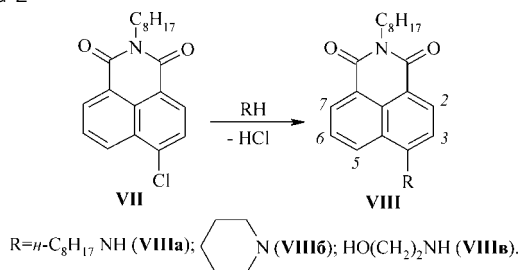
R = *n*-C₄H₉ (IIa); *n*-C₆H₁₃ (IIb); *n*-C₈H₁₇ (IIв); Z = CH₂ (IIIa, IVa); O (IIIб, IVб)

Схема 1



R = *n*-C₈H₁₇ (Va), *n*-C₄H₉ (Vб); R = *n*-C₈H₁₇; X = OH, Y = NH (VIa), X = NH₂, Y = NH (VIб); X = OH, Y = O (VIв); X = OCH₂CH₂OCH₃, Y = O (VIг); X = (OCH₂CH₂)₂OCH₃, Y = O (VIа); R = *n*-C₄H₉; X = OH, Y = NH (VIe)

Схема 2



R = *n*-C₈H₁₇ NH (VIIIa); N (VIIIб); HO(CH₂)₂NH (VIIIв).

Схема 3

Отримання 4,5-дипіперидино- та 4,5-диморфоліно-N-октилнафталімідів (IVa, IVб) можна вести двома шляхами, перший із яких полягає в проведенні спочатку реакції нуклеофільного заміщення, а потім ацилювання, другий — навпаки (схема 1). Недивлячись на однакову кількість стадій, більш вигідним є перший маршрут, так як, по-перше, ангідридне угруповання сприяє нуклеофільному заміщенню атомів хлору в більшій мірі, ніж менш електроноакцепторне N-алкілімідне угруповання, а по-друге, при використанні другого маршруту на першій стадії спостерігається утворення побічних продуктів заміщення атомів хлору на октиламіногрупу, що значно знижує вихід цільового 4,5-дихлоро-N-октилнафталіміду.

Синтез ангідридів (IIIa,б) та імідів (IVa,б) проводили в хлоробензолі, використовуючи 4-кратний надлишок циклічного вторинного аміну та двократний — октиламіну.

Нуклеофільним заміщенням атомів хлору в N-октил- та N-бутил-4,5-дихлоронафталімідах (Va, Vб) були отримані сполуки (VIa-e) (схема 2). Синтез діолів (VIa) і (VIe) та діаміну (VIб) проводили в хлоробензолі з використанням 10-кратного надлишку моноетаноламіну та етилендіаміну відповідно. 4,5-Ди(2-гідроксіетокси)-N-октилнафталімід (VIв) отримували обробкою відповідного дихлороіміду етиленгліколятом натрію в етиленгліколі. Поданди (VIд) та (VIe) були одержані взаємодією N-октил-4,5-дихлоронафталіміду з 2-(2-метоксіетокси)-етанолятом натрію та 2-[2-(2-метоксіетокси)-етокси]-етанолятом натрію в монометилітилових етерах діетиленгліколю та триетиленгліколю відповідно.

На відміну від 4,5-ди(2-гідроксіетиламіно) заміщених імідів (VIa) і (VIe) та 4,5-ди(2-аміноетиламіно)-N-октилнафталіміду (VIб), які легко виділяються та кристалізуються із спиртів, виділити та очистити нафталіміди з O-замісниками в 4-му і 5-му положеннях нафталінового фрагменту (VIв-д) вдалося тільки методом колонкової хроматографії внаслідок утворення в результаті реакції значних кількостей смолоподібних продуктів.

Контроль за процесами нуклеофільного заміщення та амінування вели методом тонкошарової хроматографії до зникнення плям, які відповідають вихідним речовинам та 4-монозаміщеним проміжним продуктам реакції.

З метою подальшого порівняння фізичних та спектрально-люмінесцентних властивостей з 4,5-дизаміщеними N-алкілнафталімідами були отримані деякі їх 4-заміщені аналоги (VIIIa-в). Синтез усіх сполук вели в хлоробензолі з використанням 5-кратного надлишку відповідного аміну (схема 3).

ЯМР ¹H спектри та дані елементного аналізу повністю підтверджують будову синтезованих сполук.

У спектрах поглинання N-алкілнафталімідів з N-замісниками в положеннях 4 і 5 (IIa-в; IVa,б; VIa,б,e) спостерігається смуга поглинання у видимій області спектра з максимумом при 438-453 нм, що обумовлює жовте або помаранчеве забарвлення даних сполук; 4,5-ди(2-гідроксіетокси)-N-ок-

Таблиця

Молярні показники поглинання, максимуми поглинання та люмінесценції деяких 4- та 4,5-заміщених N-алкілнафталімідів

Сполука	Поглинання (CHCl ₃)		Люмінесценція (CHCl ₃)
	λ_{max} , нм	ϵ	λ_{max} , нм
IIa	440	25120	515
VIa	447	22030	519
VIб	441	25090	518
VIIIa	425	12580	501
VIIIб	427	11300	504
VIIIв	420	11850	500

тилнафталімід (VIв) і поданди (VIг, VIд) поглинають в ультрафіолетовій частині спектра з максимумами в діапазоні 380-384 нм (табл.).

Іміди (IIa-в; IVa,б; VI а,б,е) є люмінофорами жовто-зеленого свічення, а діол (VIв) і поданди (VIг, VIд) — люмінофорами блакитного свічення з максимумами 512-519 нм і 441-444 нм відповідно у спектрах люмінесценції (табл.).

Дані про спектральні властивості отриманих сполук свідчать, що при переході від 4-заміщених N-алкілнафталімідів до відповідних 4,5-дизаміщених сполук спостерігається bathochromic зсув їх спектрів поглинання та люмінесценції, величина якого знаходиться в межах 15-20 нм, і збільшення приблизно в 2 рази значень молярного показника поглинання.

Експериментальна частина

ЯМР ¹H спектри виміряні на приладі Bruker WM 400, розчинник DMSO-D₆, еталон — TMS. УФ-спектри отримані на спектрофотометрі Sperecord UV-VIS, розчинник — хлороформ.

Контроль за ходом реакцій і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ фірми "Merck" з наступним проявленням в УФ-світлі.

Виправлені спектри флуоресценції виміряні на спектрофлуориметрі Cary Eclipse (Varian) у стандартних 1 см кварцевих кюветах.

N-Бутил-4,5-дихлоронафталімід (IIб) і N-октил-4,5-дихлоронафталімід (IIa) одержували за методикою, описаною в роботі [5]. Монометилкові етери діетиленгліколю та триетиленгліколю (ACROS, 98%) для синтезу подандів (VIг, VIд) використовували без попередньої очистки.

N-Бутил-4,5-дибутиламінонафталімід (2-бутил-6,7-дибутиламіно-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діон) (IIa). 0,26 г (1 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду і 1,46 г (20 ммоль) бутиламіну в 20 мл диглиму кип'ятили протягом 20 год до повного зникнення проміжних продуктів амінолізу, після чого додали до реакційної суміші 50 мл води, екстрагували продукт хлороформом, екстракт сушили сульфатом натрію. Після випарювання хло-

роформу і перекристалізації із етанолу отримали 0,22 г (55%) іміду (IIa) у вигляді помаранчевих пластинок, Т.пл. — 184-185°C [6]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., J, Гц: 0.90 т (9H) (CH₃); 1.21-1.84 м (12H) ((CH₂)₂); 3.22 м (4H) (ArNHCH₂); 4.11 т (2H), J=7.6 (NCH₂); 5.79 т (2H) (ArNH); 6.71 д (2H), J₂₃=8.4 (H³); 8.38 д (2H), J₂₃=8.4 (H²). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: C — 72.94, 72.86; H — 8.31, 8.34; N — 10.58, 10.51. C₂₄H₃₃N₃O₂. Обчислено, %: C — 72.91; H — 8.35; N — 10.63.

N-Гексил-4,5-дигексиламіно-нафталімід (2-гексил-6,7-дигексиламіно-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діон) (IIб). Одержували аналогічно до сполуки (IIa), використовуючи 0,26 г (1 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду і 2,02 г (20 ммоль) гексиламіну. Отримали 0,25 г (52%) сполуки (IIб) у вигляді помаранчевих пластинок, Т.пл. — 161-162°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., J, Гц: 0.93 т (9H) (CH₃); 1.20-1.84 м (24H) ((CH₂)₄); 3.19 м (4H) (ArNHCH₂); 4.10 т (2H), J=7.6 (NCH₂); 5.81 т (2H) (ArNH); 6.71 д (2H), J₂₃=8.4 (H³); 8.38 д (2H), J₂₃=8.4 (H²). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: C — 75.10, 75.15; H — 9.49, 9.41; N — 8.87, 8.79. C₃₀H₄₅N₃O₂. Обчислено, %: C — 75.16; H — 9.39; N — 8.77.

N-Октил-4,5-діоктиламінонафталімід (2-октил-6,7-діоктиламіно-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діон) (IIв). Одержували аналогічно до сполуки (IIa), використовуючи 0,26 г (1 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду і 2,58 г (20 ммоль) октиламіну. Отримали 0,32 г (57%) сполуки (IIв) у вигляді помаранчевих пластинок, Т.пл. — 152-153°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., J, Гц: 0.91 т (3H) (CH₃); 1.21-1.85 м (36H) ((CH₂)₆); 3.20 м (4H) (ArNHCH₂); 4.11 т (2H) J=7.6 (NCH₂); 5.79 т (2H) (ArNH); 6.70 д (2H) J₂₃=8.4 (H³); 8.38 д (2H) J₂₃=8.4 (H²). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: C — 76.65, 76.78; H — 10.04, 10.10; N — 7.68, 7.56. C₃₆H₅₇N₃O₂. Обчислено, %: C — 76.73; H — 10.12; N — 7.46.

4,5-Дипіперидинонафталевий ангідрид (6,7-дипіперидино-1H,3H-нафто-[1,8-cd]піран-1,3-діон) (IIIa). Розчин 0,26 г (1 ммоль) 4,5-дихлоронафталенового ангідриду (I) і 0,35 г (4 ммоль) піперидину в 25 мл хлоробензолу кип'ятили до повного перетворення вихідного ангідриду. Хлоробензол відігнали з водяною парою, а продукт екстрагували хлороформом. Екстракт сушили хлористим кальцієм. Масу, що залишилась після упарювання хлороформу, кристалізували з етанолу. Отримано 0,27 г (73%) 4,5-дипіперидинонафталенового ангідриду (IIIa) у вигляді яскраво-помаранчевих кристалів, Т.пл. — 252-254°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., J, Гц: 1.67-1.81 м (4H) (ArN(CH₂)₂CH₂); 1.84-1.92 м (8H) (ArNCH₂CH₂); 3.22 м (8H) (ArNCH₂); 7.16 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 8.48 д (2H), J₂₃=8.0 (H²). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: C — 72.50, 72.61; H — 6.80, 6.67; N — 7.65, 7.78. C₂₂H₂₄N₂O₃. Обчислено, %: C — 72.53; H — 6.59; N — 7.69.

4,5-Диморфолінонафталевий ангідрид (6,7-диморфоліно-1*H*,3*H*-нафто-[1,8-*cd*]піран-1,3-діон) (IIIб). Отримували аналогічно сполуці (IIIа), використовуючи 0,26 г (1 ммоль) 4,5-дихлоронафталевого ангідриду (I) і 0,37 г (4 ммоль) морфоліну. Одержали 0,24 г (66%) 4,5-диморфолінонафталевого ангідриду (IIIб) у вигляді золотистих пластинок, Т.пл. — 275-276°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 3.22 т (8H) (ArNCH₂); 4.00 т (8H) (OCH₂), J=4.6; 7.23 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 8.53 д (2H), J₂₃=8.0 (H²). УФ-спектр, λ_{макс.}, нм (lgε): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 65.20, 65.22; Н — 5.33, 5.42; N — 7.67, 7.85. C₂₀H₂₀N₂O₅. Обчислено, %: С — 65.22; Н — 5.43; N — 7.61.

N-Октил-4,5-дипіперидинонафталімід (2-октил-6,7-дипіперидино-1*H*-бенз [de]ізохінолін-1,3(2*H*)-діон) (IVа). 0,5 г (1,4 ммоль) 4,5-Дипіперидинонафталевого ангідриду (IIIа) і 0,36 г (2,8 ммоль) *n*-октиламіну в 25 мл хлоробензолу кип'ятили протягом 15 год. Розчинник і залишок октиламіну відігнали з водяною парою. Продукт екстрагували хлороформом, екстракт сушили хлористим кальцієм, розчинник упарили. Продукт кристалізували із етанолу. Отримали 0,55 г (83%) N-октил-4,5-дипіперидинонафталіміду (IVа) у вигляді жовтих кристалів, Т.пл. — 164-166°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 0.87 т (3H) (CH₃); 1.20-1.81 м (16H) ((CH₂)₆+ArN(CH₂)₂CH₂); 1.85-1.96 м (8H) (ArNCH₂CH₂); 3.25 м (8H) (ArNCH₂); 4.15 т (2H), (NCH₂), J=7.6; 7.20 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 8.50 д (2H), J₂₃=8.0 (H²). УФ-спектр, λ_{макс.}, нм (lgε): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 75.80, 75.71; Н — 8.75, 8.68; N — 8.89, 8.87. C₃₀H₄₁N₃O₂. Обчислено, %: С — 75.75; Н — 8.69; N — 8.83.

N-Октил-4,5-диморфолінонафталімід (2-октил-6,7-диморфоліно-1*H*-бенз [de]ізохінолін-1,3(2*H*)-діон) (IVб). Синтезували аналогічно сполуці (IVа), використовуючи 0,5 г (1,4 ммоль) 4,5-диморфолінонафталевого ангідриду (IIIб) і 0,36 г (2,8 ммоль) *n*-октиламіну. Отримали 0,52 г (76%) N-октил-4,5-диморфолінонафталіміду (IVб) у вигляді помаранчевих кристалів, Т.пл. — 169-171°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 0.87 т (3H) (CH₃); 1.22-1.80 м (12H) (CH₂)₆; 3.25 т (8H) (ArNCH₂); 4.02 т (OCH₂) (8H), J=4.6; 4.15 т (2H), (NCH₂), J=7.6; 7.23 д (2H), J₂₃=8.0 (H³); 8.53 д (2H), J₂₃=8.0 (H²). УФ-спектр, λ_{макс.}, нм (lgε): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 70.21, 70.14; Н — 7.84, 7.79; N — 8.78, 8.70. C₂₈H₃₇N₃O₄. Обчислено, %: С — 70.12; Н — 7.78; N — 8.76.

N-Октил-4,5-ди(2-гідроксіетиламіно)нафталімід (2-октил-6,7-ди(2-гідроксіетиламіно)-1*H*-бенз[de]-ізохінолін-1,3-(2*H*)-діон) (VIа). 3,5 г (10 ммоль) N-Октил-4,5-дихлоронафталіміду (Va) і 6,1 г (0,1 Моль) моноетаноламіну в 50 мл хлоробензолу кип'ятили на протязі 20 год, після чого відігнали з водяною парою хлоробензол, твердий продукт розчинили у 800 мл хлороформу, промили водою до нейтральної реакції, сушили сульфатом натрію. Після упарювання хлороформу продукт реакції

кристалізували з ацетону. Одержали 2,9 г (68%) N-октил-4,5-ди(2-гідроксіетиламіно)нафталіміду (VIа) у вигляді золотистих пластинок, Т.пл. — 188-18°C [7]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 0.84 т (3H) (CH₃); 1.21-1.65 м (12H) ((CH₂)₆); 3.35 м (4H) (ArNCH₂); 3.73 м (4H) (НОСН₂); 3.96 т (2H) J=7.6 (NCH₂); 4.96 т (2H) (ОН); 5.79 т (2H) (ArNH); 6,84 д (2H), J₂₃=8.4 (H³); 8.21 д (2H), J₂₃=8.4 (H²). УФ-спектр, λ_{макс.}, нм (lgε): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 67.50, 67.46; Н — 7.80, 7.71; N — 9.80, 9.88. C₂₄H₃₃N₃O₄. Обчислено, %: С — 67.44; Н — 7.73; N — 9.83.

N-Бутил-4,5-ди(2-гідроксіетиламіно)нафталімід (2-бутил-6,7-ди(2-гідроксіетиламіно)-1*H*-бенз[de]-ізохінолін-1,3-(2*H*)-діон) (VIе). Синтезували аналогічно сполуці (VIа), використовуючи 3,2 г (10 ммоль) N-бутил-4,5-дихлоронафталіміду (Vб) і 6,1 г (0,1 Моль) моноетаноламіну. Отримали 2,5 г (67%) N-бутил-4,5-ди(2-гідроксіетиламіно)нафталіміду (VIе) у вигляді золотистих пластинок, Т.пл. — 193-195°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 0.85 т (3H) (CH₃); 1.20-1.74 м (4H) ((CH₂)₂); 3.39-3.44 м (4H) (ArNCH₂); 3.75-3.79 м (4H) (НОСН₂); 3.98 т (2H), J=7.5 (NCH₂); 4.93 т (2H) (ОН); 5.80 т (2H) (ArNH); 6,76 д (2H), J₂₃=8.4 (H³); 8,38 д (2H) J₂₃=8.4 (H²). УФ-спектр, λ_{макс.}, нм (lgε): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 64.63, 64.76; Н — 6.80, 6.78; N — 11.30, 11.41. C₂₀H₂₅N₃O₄. Обчислено, %: С — 64.69; Н — 6.74; N — 11.32.

N-Октил-4,5-ди(2-аміноетиламіно)нафталімід (2-октил-6,7-ди(2-аміноетиламіно)-1*H*-бенз[de]-ізохінолін-1,3-(2*H*)-діон) (VIб). 0,35 г (1 ммоль) N-Октил-4,5-дихлоронафталіміду (Va) і 0,61 г (10 ммоль) етилендіаміну в 20 мл хлоробензолу кип'ятили на протязі 25 год, після чого відігнали з водяною парою хлоробензол, твердий продукт розчинили в 100 мл хлороформу, промили водою до нейтральної реакції, сушили сульфатом натрію. Після упарювання хлороформу продукт реакції кристалізували із етанолу. Одержали 0,28 г (65%) N-октил-4,5-ди(2-аміноетиламіно)нафталіміду (VIб) у вигляді помаранчевих кристалів, Т.пл. — 201-203°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 0.87т (3H) (CH₃); 1.20-1.64м (12H) ((CH₂)₆); 3.24м (4H) (ArNCH₂); 3.61м (4H) (H₂NCH₂); 3.93 т (2H) J=7.2 (NCH₂); 4.12-4.38 м (4H) (NH₂); 6.32 т (2H) (ArNH); 6.70 д (2H), J₂₃=8.4 (H³); 8.38 д (2H) J₂₃=8.4 (H²). УФ-спектр, λ_{макс.}, нм (lgε): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 67.87, 67.76; Н — 8.20, 8.28; N — 16.57, 16.51. C₂₄H₃₅N₅O₂. Обчислено, %: С — 67.77; Н — 8.24; N — 16.47.

N-Октил-4,5-ди(2-гідроксіетокси)нафталімід (2-октил-6,7-ди(2-гідроксіетокси)-1*H*-бенз[de]-ізохінолін-1,3-(2*H*)-діон) (VIв). 0,3 г Металічного натрію розчинили в 20 мл етиленгліколю, після чого до розчину додали 0,35 г (1 ммоль) N-октил-4,5-дихлоронафталіміду (Va). Отриману реакційну суміш нагрівали протягом 30 год при 100°C на масляній бані, додавали активоване вугілля і нагрівали ще на протязі 30 хв. Відділений від акти-

вованого вугілля фільтрат розвели трикратною кількістю води і підкислили розчин розведеною соляною кислотою до рН 3. Осад, що випав, відфільтрували, промили водою. Цільовий продукт виділяли колонковим хроматографуванням на силікагелі (елюент — хлороформ : ацетон 3:1). Отримали 0,26 г (60%) N-октил-4,5-ди(2-гідроксіетокси)нафталіміду у вигляді блідо-жовтих кристалів, Т.пл. — 210-212°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 0.83 т (3H) (CH_3); 1.22-1.66 м (12H) ($(\text{CH}_2)_6$); 3.29 м (4H) (ArOCH_2); 3.38 м (4H) (HOCH_2); 3.94 т (2H) $J=7.2$ (NCH_2); 4.90 т (2H) (OH); 5.79 т (2H) (ArNH); 6.93 д (2H), $J_{23}=8.4$ (H^3); 8.22 д (2H) $J_{23}=8.4$ (H^2). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($I_{\text{ге}}$): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 67.24, 67.16; Н — 7.20, 7.30; N — 3.18, 3.30. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_6$. Обчислено, %: С — 67.13; Н — 7.23; N — 3.26.

4,5-Ди[2-(2-метоксіетокси)-етокси]-N-октилнафталімід (2-октил-6,7-ди[2-(2-метоксіетокси)-етокси]-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3-(2H)-діон (VIg). 0,3 г Металічного натрію розчинили в 10 мл монометилового етеру діетиленгліколю, після чого до розчину додали 0,35 г (1 ммоль) дихлоронафталіміду (Va). Отриману реакційну суміш нагрівали на протязі 18 год при 100°C на масляній бані, розвели розчин трикратною кількістю води і підкислили розведеною соляною кислотою до рН 3. Осад, що випав, відфільтрували, промили водою. Цільовий продукт виділяли колонковим хроматографуванням на силікагелі (елюент — хлороформ : ацетон 3:2). Одержали 0,25 г (63%) іміду (VIg) у вигляді блідо-жовтих кристалів, Т.пл. — 165-167°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 0.86 т (3H) (CH_3); 1.22-1.60 м (12H) ($(\text{CH}_2)_6$); 3.36-3.54 м (22H) ($\text{OCH}_2+\text{OCH}_3$); 3.96 т (2H) $J=7.2$ (NCH_2); 6.97 д (2H), $J_{23}=8.4$ (H^3); 8.28 д (2H), $J_{23}=8.4$ (H^2). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($I_{\text{ге}}$): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 66.17, 64.56; Н — 7.78, 6.98; N — 7.37, 11.41. $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_8$. Обчислено, %: С — 66.06; Н — 7.89; N — 7.34.

4,5-Ди[2-[2-(2-метоксіетокси)-етокси]-етокси]-N-октилнафталімід (2-октил-6,7-ди[2-[2-(2-метоксіетокси)-етокси]-етокси]-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3-(2H)-діон (VIд). Синтезували аналогічно сполуці (VIa), використовуючи 0,3 г металічного натрію, 10 мл монометилового етеру триетиленгліколю, 0,35 г (1 ммоль) дихлоронафталіміду (Va). Одержали 0,3 г (61%) іміду (VIд) у вигляді блідо-жовтих кристалів, Т.пл. — 158-160°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 0.87 т (3H) (CH_3); 1.22-1.64 м (12H) ($(\text{CH}_2)_6$); 3.32-3.56 м (30H) ($\text{OCH}_2+\text{OCH}_3$); 3.95 т (2H) $J=7.2$ (NCH_2); 6.96 д (2H), $J_{23}=8.4$ (H^3); 8.28 д (2H) $J_{23}=8.4$ (H^2). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($I_{\text{ге}}$): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 64.49, 64.36; Н — 8.05, 8.14; N — 2.32, 2.41. $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{NO}_{10}$. Обчислено, %: С — 64.45; Н — 8.06; N — 2.21.

N-Октил-4-октиламінонафталімід (2-октил-6-октиламіно-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діон (VIIa). 0,35 г (1 ммоль) N-Октил-4хлоронафталіміду (VII) і 5 ммоль октиламіну в 10 мл хлоробензолу кип'я-

тили на протязі 23 год, після чого відігнали з водяною парою хлоробензол, твердий продукт розчинили в 50 мл хлороформу, промили водою до нейтральної реакції, сушили сульфатом натрію. Після упарювання хлороформу продукти реакції кристалізували з етанолу. Одержали 0,32 г (76%) N-октил-4-октиламінонафталіміду (VIIa) у вигляді жовтих кристалів, Т.пл. — 84-85°C [8]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 0.87т (6H) (CH_3); 1.20-1.85м (24H) ($(\text{CH}_2)_6$); 3.38 м (2H) (ArNCH_2); 4.14 т (2H), $J=7.6$ (NCH_2); 5.81 м (1H) (ArNH); 6.70 д (1H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 7.57 к (1H), $J_{56}=8.4$, $J_{67}=7.6$ (H^6); 8.50 д (1H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 8.43 д (1H), $J_{56}=8.4$ (H^5); 8.54 д (1H), $J_{67}=7.6$ (H^7). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($I_{\text{ге}}$): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 79.74, 79.66; Н — 9.52, 9.48; N — 3.28, 3.41. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_2$. Обчислено, %: С — 79.62; Н — 9.48; N — 3.32.

N-Октил-4-піперидинонафталімід (2-октил-6-піперидино-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діон (VIIб). Синтезували аналогічно сполуці (VIIa), використовуючи 0,35 г (1 ммоль) N-октил-4-хлоронафталіміду (VII) і 5 ммоль піперидину. Отримали 0,37 г (94%) N-октил-4-піперидинонафталіміду (VIIб) у вигляді помаранчевих пластинок, Т.пл. — 99-101°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 0.87т (3H) (CH_3); 1.20-1.80м (14H) ($(\text{CH}_2)_6+\text{ArN}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 1.85-1.96 м (4H) ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2$); 3.25 м (4H) (ArNCH_2); 4.15 т (2H), $J=7.6$ (NCH_2); 7.20 д (1H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 7.67 к (1H), $J_{56}=8.4$, $J_{67}=7.2$ (H^6); 8.50 д (1H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 8.42 д (1H), $J_{56}=8.4$ (H^5); 8.57 д (1H), $J_{67}=7.2$ (H^7). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($I_{\text{ге}}$): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 76.55, 76.66; Н — 8.20, 8.18; N — 7.09, 7.21. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 76.53; Н — 8.16; N — 7.14.

N-Октил-4-(2-гідроксіетиламіно)нафталімід (2-октил-6-(2-гідроксіетиламіно)-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3-(2H)-діон (VIIв). Синтезували аналогічно сполуці (VIIa), використовуючи 0,35 г (1 ммоль) N-октил-4-хлоронафталіміду (VII) і 5 ммоль етаноламіну. Отримали 0,26 г (72%) N-октил-4-(2-гідроксіетиламіно)нафталіміду (VIIв) у вигляді золотистих пластинок, Т.пл. — 121-123°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 0.85т (3H) (CH_3); 1.22-1.85м (12H) ($(\text{CH}_2)_6$); 3.35 м (1H) (ArNHCH_2); 3.73 м (2H) (HOCH_2); 3.94 т (2H) $J=7.6$ (NCH_2); 4.93 т (1H) (OH); 5.75 т (1H) (ArNH); 6.72 д (1H), $J_{23}=8.0$ (H^3); 7.57 к (1H), $J_{56}=8.4$, $J_{67}=7.6$ (H^6); 8.40 д (1H), $J_{23}=8.0$ (H^2); 8.41 д (1H), $J_{56}=8.4$ (H^5); 8.55 д (1H), $J_{67}=7.6$ (H^7). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($I_{\text{ге}}$): 342 (3.67), 448 (4.29). Знайдено, %: С — 71.82, 71.68; Н — 7.72, 7.58; N — 7.59, 7.66. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: С — 71.74; Н — 7.61; N — 7.61.

Висновки

Синтезовані N-алкілнафталіміди з N- та O-електронодонорними замісниками в положеннях 4 та 5, які поглинають та флуоресціюють у більш довгохвильовій області спектра в порівнянні з відповідними 4-монозаміщеними N-алкілнафталімідами.

Література

1. Красовицкий Б.М., Афанасиади Л.М. Моно- и бифлуорофоры. — Х.: Институт монокристаллов, 2002. — С. 370-376.
2. Cui D., Qian X., Liu F., Zhang R. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №16. — P. 2757-2760.
3. Sawa M., Hsu T.-L., Itoh T. et al. // *PNAS.* — 2006. — Vol. 103, №33. — P. 12371-12376.
4. Liu Y., Xu Y., Qian X. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14, №9. — P. 2935-2941.
5. Аникин В.Ф., Федько Н.Ф. // *Журн. прикл. химии.* — 2006. — Т. 79, №3. — С. 419-423.
6. Alexiou M.S., Tychopoulson V., Ghorbanian S. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* — 1990. — №5. — P. 837-842.
7. Аникин В.Ф., Куприян Д.Г. // *ЖОрХ.* — 2000. — Т. 36, №11. — С. 1720-1726.
8. Chang S.-C., Utecht R. E., Lewis D. E. // *Dyes Pigm.* — 1999. — Vol. 43, №2. — P. 83-94.

Надійшла до редакції 14.05.2008 р.

УДК 547.824 + 547.233 + 547.284

СИНТЕЗ ОПТИЧНО АКТИВНИХ 6-АРИЛ-6-ТРИФТОРОМЕТИЛ-5,6-ДИГІДРОПІРИДИН-2(1H)-ОНІВ

Н.М.Головач, В.А.Сукач, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

Ключові слова: дигідропіридин-2(1H)-они; 4-аміно-5,5,5-трифторопентан-2-они; хлороангідриди та амід арилоцтових кислот; трифторометилвмісні сполуки; оптична активність

Розроблено препаративно зручний підхід до S(-)-6-арил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-онів, який ґрунтується на реакції S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів із хлороангідрідами фенілоцтових кислот з подальшою циклоконденсацією утворених амідів S(-)-N-[(1-арил-3-оксо-1-трифторометил)бутил] арилоцтових кислот у лужному середовищі.

THE SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE 6-ARYL-6-TRIFLUOROMETHYL-5,6-DIHYDROPYRIDIN-2(1H)-ONES

N.M.Golovach, V.A.Sukach, M.V.Vovk

A preparatively convenient approach to S(-)-6-aryl-6-trifluoromethyl-5,6-dihydropyridin-2(1H)-ones based on the reaction of S(+)-4-amino-4-aryl-5,5,5-trifluoropentan-2-ones with the arylacetic acid chlorides followed by cyclocondensation of S(-)-N-[(1-aryl-3-oxo-1-trifluoromethyl)butyl]arylacetic acid amides obtained in the alkaline medium has been developed.

СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 6-АРИЛ-6-ТРИФТОРОМЕТИЛ-5,6-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ООНОВ

Н.М.Головач, В.А.Сукач, М.В.Вовк

Разработан препаративно удобный подход к 6-арил-6-трифторометил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онон, основанный на реакции S(+)-4-амино-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онон с хлорангидридами фенилуксусных кислот с последующей циклоконденсацией образованных амидов S(-)-N-[(1-арил-3-оксо-1-трифторометил)бутил] арилуksусных кислот в щелочной среде.

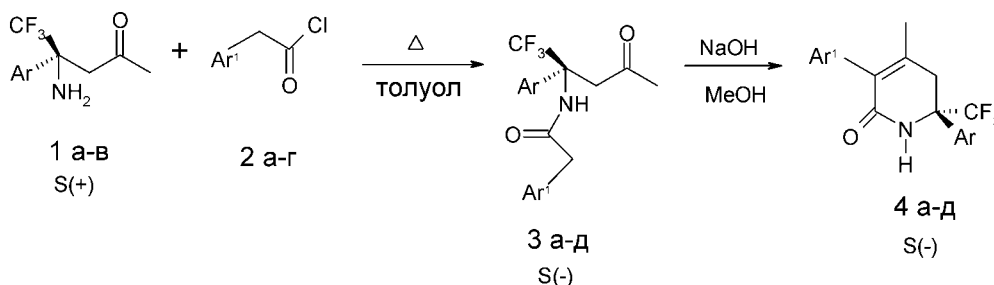
Частково гідровані піридинові системи є важливими складниками біологічно активних природних продуктів [1], а також привертають особливу увагу завдяки широкому застосуванню у фармацевтичній і синтетичній органічній хімії [2]. Зокрема, серед похідних 5,6-дигідропіридин-2(1H)-онів виявлені ефективні антилейкемічні агенти [3] та біологічні медіатори, які відіграють вагомую роль у процесах регулювання тиску, утворення тромбоцитів та передачі нервових імпульсів [4]. Окрім цього 5,6-дигідропіридин-2(1H)-они використовуються як синтетичні прекурсори при отриманні ряду піперидинових алкалоїдів: андрохіну [5], піперметистину [6], анатабіну [7] та піпартину [8].

Розроблені ще в 50-60 роках минулого століття способи синтезу 5,6-ди-гідропіридинів [9-11], як правило, не є загальними, вимагають жорстких експериментальних умов і не дозволяють здійснювати стереоконтрольоване розміщення замісників. Дещо пізніше були запропоновані препаративно зручні методи одержання цих сполук циклізацією N-3-оксоалкіламідів фенілоцтових [12] та N-3-оксоалкілтіоамідів аліфатичних [13] кислот під дією основ, а також конденсацією 4-гідрокси-

2-пентанону з ціаноцтовим естером у присутності ацетату амонію [14].

У той же час залишаються невідомими оптично активні дигідропіридин-2(1H)-они, зокрема, з трифторометильною групою в положенні 6, що може значно розширити спектр їх фармакологічних властивостей. Варто зазначити, що недавно було встановлено, що S-енантіомери структурно споріднених 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів виявляють набагато вищу біологічну дію у порівнянні з рацемічними формами [15]. А завдяки унікальним стереоелектронним параметрам та високій ліпофільності трифторометильної групи її введення в біоактивні сполуки відіграє суттєву роль у процесі сорбції та транспортування молекул всередині біологічних систем [16-17].

Для одержання оптично активних трифторометилвмісних дигідропіридин-2(1H)-онів нами розроблена препаративно зручна методологія, яка базується на використанні для цієї цілі хіральних синтез-блоків — нещодавно описаних нами [18] S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів **1a-в**. Перша стадія передбачає їх ацилювання хлороангідрідами арилоцтових кислот, яке гладко



1, Ar = Ph(a), 4-FC₆H₄(б), 4-MeC₆H₄(в); 2, Ar¹ = Ph(a), 4-FC₆H₄(б), 4-MeC₆H₄(в), 4-CF₃C₆H₄(г); 3, 4, Ar = Ph, Ar¹ = Ph(a), 4-FC₆H₄(б); Ar = 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄(в), Ar = 4-MeC₆H₄, Ar¹ = 4-CF₃C₆H₄(г); Ph (д)
Схема

здійснюється при кип'ятінні в сухому толуолі впродовж 4-6 год. У результаті з високими виходами отримують аміді N-[(1-арил-3-оксо-1-трифторометил)бутил]арилоцтових кислот **3а-д**. Циклоконденсація останніх у цільові 6-арил-4-метил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-они **4а-д** легко перебігає при дії 5%-ного розчину NaOH у метанолі при кімнатній температурі впродовж доби.

Індивідуальність і склад проміжних **3а-д** та цільових **4а-д** продуктів доведені методами хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу, будова — ІЧ-, ЯМР ¹H-, ¹⁹F- та ¹³C-спектрами, а оптичні властивості — вимірюванням кутів питомого обернення.

ІЧ-спектри сполук **4а-д** характеризуються смугами поглинання груп С=О (1640-1676 см⁻¹) та N-H (3080-3400 см⁻¹). У спектрах ЯМР ¹H у діапазоні 2.9-3.3 м.ч. спостерігаються два однопротонні дублети, що відповідають спіновій системі АВ, яка утворюється протонами групи СН₂. Спектри ЯМР ¹⁹F відзначаються синглетами групи CF₃ в інтервалі 78 ÷ 79 м.ч., що свідчить про наявність у структурі циклу фрагменту [C-C(CF₃)Ar-NH] [19]. У спектрах ЯМР ¹³C присутні кватерти сигналів атома С⁶ при 62 м.ч. і групи CF₃ (125-127 м.ч.) з ²J_{C-F} та ¹J_{C-F}, які дорівнюють 26.4-28.9 та 271.8-292.1 Гц відповідно, що також надійно підтверджує циклічну будову синтезованих сполук.

Зазначимо, що обидва типи перетворень не зачіпають хірального атома вуглецю, тому незмінною залишається абсолютна конфігурація як проміжних, так і кінцевих продуктів. Методом спектроскопії ЯМР ¹⁹F з використанням хірального лантанноїдного зсуваючого реагенту тріс(3-гептафторобутирил-d-камфорато)європію (III) визначена оптична чистота сполук **3а-д** та **4а-д**, яка коливається в межах 68-84%.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у KBr записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H та ЯМР ¹⁹F отримані на спектрометрі Varian-Gemini (299.94 та 188.14 МГц відповідно) у розчині CDCl₃, внутрішні стандарти, відповідно — TMS (¹H), CClF₃ (¹⁹F). Спектри ЯМР ¹³C виміряні в CDCl₃ на приладі Bruker Avance DRX-500 (125.75 МГц), внутрішній стандарт — TMS. Кути питомого обернення визначені

на приладі Perkin Elmer Polarimeter 341 у розчині MeOH.

S(-)-N-[1-Арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]-2-арилацетамід (3а-д). До розчину 0,002 Моль відповідного амінокетону в 10 мл сухого толуолу додавали 0,0022 Моль хлороангідриду фенілоцтової кислоти і кип'ятили впродовж 4-5 год. Розчинник упарювали, залишок кристалізували з гексану.

S(-)-N-[3-Оксо-1-(трифторометил)-1-(феніл)бутил]-2-фенілацетамід (3а). Вихід — 81%. Т.пл. — 74-75°C. ІЧ-спектр, KBr, ν, см⁻¹: 1700, 1718 (C=O), 3345 (N=H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.14 с (3H, CH₃), 3.36 д (1H, CH₂, J = 17.0 Гц), 3.65 м (2H, CH₂), 3.92 д (1H, CH₂, J = 17.0 Гц), 6.34 с (1H, NH), 7.20-7.43 м (10H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -75.85с. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.29 (CH₃), 43.24 (CH₂), 44.71 (CH₂), 63.12 кв (C⁴, J = 27.6 Гц), 125.69, 127.66, 128.36, 128.64, 129.21, 129.66, 134.31, 135.79 (C_{аром.}), 127.4 кв (CF₃, J = 286.7 Гц), 170.79 (C=O), 203.20 (C=O). [α]_D²⁰ = -28.05 (с = 1.23). Знайдено, %: C — 65.35; H — 5.24; N — 4.12. C₁₉H₁₈F₃NO₂. Вирахувано, %: C — 65.32; H — 5.19; N — 4.01.

S(-)-N-[3-Оксо-1-(трифторометил)-1-(феніл)бутил]-2-(4-фторофеніл)ацетамід (3б). Вихід — 63%. Т.пл. — 97-98°C. ІЧ-спектр, KBr, ν, см⁻¹: 1664, 1675, 1685, 1722 (C=O), 3284, 3320 (N=H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.14 с (3H, CH₃), 3.36 д (1H, CH₂, J = 17.0 Гц), 3.61 м (2H, CH₂), 3.85 д (1H, CH₂, J = 17.0 Гц), 6.41 с (1H, NH), 7.05-7.31 м (10H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -75.56, -116.00. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.43 (CH₃), 43.24 (CH₂), 43.45 д (CH₂, J = 52.8 Гц), 63.20 кв (C⁴, J = 28.9 Гц), 115.98, 125.68, 128.35, 128.70, 130.00, 131.23, 134.31, 135.71 (C_{аром.}), 127.4 кв (CF₃, J = 286.7 Гц), 170.57 (C=O), 203.54 (C=O). [α]_D²⁰ = -3.13 (с=0.21). Знайдено, %: C — 62.20; H — 4.70; N — 3.97. C₁₉H₁₇F₄NO₂. Вирахувано, %: C — 62.13; H — 4.67; N — 3.81.

S(-)-N-[3-Оксо-1-(трифторометил)-1-(4-фторофеніл)бутил]-2-(4-метилфеніл)ацетамід (3в). Вихід — 84%. Т.пл. — 143-144°C. ІЧ-спектр, KBr, ν, см⁻¹: 1703 (C=O), 3335 (N=H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.15 с (3H, CH₃), 2.37 с (3H, CH₃), 3.35 д (1H, CH₂, J = 17.1 Гц), 3.60 м (2H, CH₂), 3.35 д (1H, CH₂, J = 17.0 Гц), 6.20 с (1H, NH), 6.96-7.22 м (8H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -76.22, -114.54.

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.09 (CH_3), 31.26 (CH_3), 41.40 (CH_2), 44.24 (CH_2), 62.81 кв (C^4 , $J = 27.6$ Гц), 115.52 д ($J = 21.3$ Гц), 127.78, 129.66 д ($J = 51.5$ Гц), 131.11, 131.76, 137.39, 161.60, 163.58 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 125.01 кв (CF_3 , $J = 285.4$ Гц), 171.07 ($\text{C}=\text{O}$), 202.87 ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.39$ ($c=0.33$). Знайдено, %: С — 63.08; Н — 5.04; N — 3.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_2$. Вирахувано, %: С — 62.99; Н — 5.02; N — 3.67.

S(-)-N-[1-(4-Метилфеніл)-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]-2-(3-метилфеніл)ацетамід (3г). Вихід — 91%. Т.пл. — 105-106°C. ІЧ-спектр, КВг, ν , cm^{-1} : 1665, 1695, 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 3345 ($\text{N}=\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15 с (3Н, CH_3), 2.31 с (3Н, CH_3), 3.34 д (1Н, CH_2 , $J = 17.1$ Гц), 3.69 м (2Н, CH_2), 3.82 д (1Н, CH_2 , $J = 17.1$ Гц), 6.44 с (1Н, NH), 7.14-7.19 м (4Н_{аром.}), 7.42-7.45 м (4Н_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: -63.87, -75.53. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.94 (CH_3), 31.48 (CH_3), 43.23 (CH_2), 44.06 (CH_2), 63.16 кв (C^4 , $J = 28.9$ Гц), 124.30, 125.57, 126.28, 129.43, 132.64, 132.99, 135.30, 138.71 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 126.15 кв (CF_3 , $J = 271.6$ Гц), 131.47 кв (CF_3 , $J = 16.3$ Гц), 169.80 ($\text{C}=\text{O}$), 203.81 ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.29$ ($c=0.31$). Знайдено, %: С — 58.52; Н — 4.49; N — 3.29. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_2$. Вирахувано, %: С — 58.47; Н — 4.44; N — 3.25.

S(-)-N-[1-(4-Метилфеніл)-1-(трифторометил)-3-оксобутил]-2-фенілацетамід (3д). Вихід — 79%. Т.пл. — 110-111°C. ІЧ-спектр, КВг, ν , cm^{-1} : 1665, 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 3320 ($\text{N}=\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14 с (3Н, CH_3), 2.31 с (3Н, CH_3), 3.35 д (1Н, CH_2 , $J = 17.0$ Гц), 3.65 м (2Н, CH_2), 3.95 д (1Н, CH_2 , $J = 17.0$ Гц), 6.30 с (1Н, NH), 7.04-7.12 м (4Н_{аром.}), 7.34-7.43 м (4Н_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: -76.07. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.93 (CH_3), 31.08 (CH_3), 43.07 (CH_2), 44.69 (CH_2), 62.86 кв (C^4 , $J = 28.9$ Гц), 125.56, 127.63, 129.19, 129.37, 129.67, 132.77, 134.35, 138.55 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 127.43 кв (CF_3 , $J = 287.9$ Гц), 170.88 ($\text{C}=\text{O}$), 203.28 ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.88$ ($c=0.22$). Знайдено, %: С — 66.20; Н — 3.98; N — 5.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вирахувано, %: С — 66.11; Н — 3.86; N — 5.55.

S(-)-3-Арил-6-арил-4-метил-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіридин-2-(1H)-они (4а-д). До 15 мл 5%-ного розчину NaOH в MeOH додавали 0,0011 моль відповідного ацетаміду і залишали при кімнатній температурі на 24 год. Розчинник упарювали, твердий залишок розчиняли в 20 мл хлористого метилену, промивали 15 мл води, органічний шар відділяли, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали.

S(-)-3,6-Дифеніл-4-метил-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіридин-2-(1H)-он (4а). Вихід — 77%. Т.пл. — 77-78°C. ІЧ-спектр, КВг, ν , cm^{-1} : 1649, 1677 ($\text{C}=\text{O}$), 3400 ($\text{N}=\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.76 с (3Н, CH_3), 3.05 д (1Н, CH_2 , $J = 17.5$ Гц), 3.30 д (1Н, CH_2 , $J = 17.5$ Гц), 7.28 д (2Н, $J = 7.0$ Гц аром.), 7.27-7.33 м (3Н_{аром.}, 1Н, NH), 7.54 д (2Н, $J = 7.0$ Гц аром.). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: -78.78. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.75 (CH_3), 36.55 (CH_2), 62.27 кв (C^6 , $J = 28.9$ Гц), 127.58, 127.99, 128.87, 129.15, 129.97, 131.01, 134.39, 136.50 ($\text{C}_{\text{аром.}}$),

127.31 кв (CF_3 , $J = 274.1$ Гц), 143.57 (C^4), 165.79 ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.08$ ($c=0.8$). Знайдено, %: С — 68.90; Н — 4.94; N — 4.27. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$. Вирахувано, %: С — 68.87; Н — 4.87; N — 4.23.

S(-)-4-Метил-6-(трифторометил)-3-(4-фторофеніл)-6-феніл-5,6-дигідропіридин-2-(1H)-он (4б). Вихід — 73%. Т.пл. — 118-119°C. ІЧ-спектр, КВг, ν , cm^{-1} : 1640, 1671 ($\text{C}=\text{O}$), 3080, 3220 ($\text{N}=\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.75 с (3Н, CH_3), 3.06 д (1Н, CH_2 , $J = 17.4$ Гц), 3.34 д (1Н, CH_2 , $J = 17.4$ Гц), 6.28 с (1Н, NH), 6.99-7.01 м (4Н_{аром.}), 7.43-7.55 м (5Н_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: -78.82, -115.77. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.68 (CH_3), 36.63 (CH_2), 62.32 кв (C^6 , $J = 28.9$ Гц), 127.58, 127.99, 128.87, 129.15, 129.97, 131.01, 134.39, 136.50 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 127.31 кв (CF_3 , $J = 274.1$ Гц), 143.57 (C^4), 165.79 ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.33$ ($c=0.08$). Знайдено, %: С — 65.38; Н — 4.44; N — 4.07. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}$. Вирахувано, %: С — 65.33; Н — 4.33; N — 4.01.

S(-)-4-Метил-3-(4-метилфеніл)-6-(трифторометил)-6-(4-фторофеніл)-5,6-дигідропіридин-2-(1H)-он (4в). Вихід — 75%. Т.пл. — 132-133°C. ІЧ-спектр, КВг, ν , cm^{-1} : 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 3090, 3230 ($\text{N}=\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.76 с (3Н, CH_3), 2.33 с (3Н, CH_3), 2.97 д (1Н, CH_2 , $J = 17.5$ Гц), 3.22 д (1Н, CH_2 , $J = 17.5$ Гц), 6.91 д (2Н, $J = 7.5$ Гц аром.), 7.04-7.12 м (4Н_{аром.}, 1Н, NH), 7.55 с (2Н_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: -78.91, -114.27. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.22 (CH_3), 21.71 (CH_3), 36.51 (CH_2), 62.18 кв (C^6 , $J = 27.6$ Гц), 115.72 д ($J = 21.3$ Гц), 128.39, 128.73, 129.72, 131.24 д ($J = 38.9$ Гц), 132.69, 137.24 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 125.17 кв (CF_3 , $J = 284.1$ Гц), 142.65 (C^4), 161.97 ($\text{C}=\text{O}$), 164.10 д ($\text{C}_6\text{H}_3\text{-F}$, $J = 289.2$ Гц). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.12$ ($c=1.02$). Знайдено, %: С — 66.18; Н — 4.81; N — 3.87. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}$. Вирахувано, %: С — 66.11; Н — 4.72; N — 3.85.

S(-)-4-Метил-6-(4-метилфеніл)-6-трифторометил-3-[3-(трифторометил)феніл]-5,6-дигідропіридин-2-(1H)-он (4г). Вихід — 83%. Т.пл. — 65-66°C. ІЧ-спектр, КВг, ν , cm^{-1} : 1645, 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 3100, 3230 ($\text{N}=\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.76 с (3Н, CH_3), 2.37 с (3Н, CH_3), 3.07 д (1Н, CH_2 , $J = 17.1$ Гц), 3.27 д (1Н, CH_2 , $J = 17.1$ Гц), 6.64 с (1Н, NH), 7.22-7.53 м (7Н_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: -63.69, -78.98. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.00 (CH_3), 21.73 (CH_3), 36.61 (CH_2), 62.08 кв (C^6 , $J = 27.6$ Гц), 124.04, 124.44, 126.11, 126.91, 128.41, 129.63, 129.79, 139.25 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 127.37 кв (CF_3 , $J = 272.8$ Гц), 144.82 (C^4), 165.40 ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.34$ ($c=0.52$). Знайдено, %: С — 61.14; Н — 4.23; N — 3.43. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}$. Вирахувано, %: С — 61.02; Н — 4.15; N — 3.39.

S(-)-4-Метил-6-(4-метилфеніл)-6-(трифторометил)-3-феніл-5,6-дигідропіридин-2-(1H)-он (4д). Вихід — 97,5%. Т.пл. — 75-76°C. ІЧ-спектр, КВг, ν , cm^{-1} : 1673 ($\text{C}=\text{O}$), 3180, 3230 ($\text{N}=\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.74 с (3Н, CH_3), 2.38 с (3Н, CH_3), 3.00 д (1Н, CH_2 , $J = 17.0$ Гц), 3.23 д (1Н, CH_2 , $J = 17.0$ Гц), 7.02 д (2Н_{аром.}, $J = 7$ Гц), 7.21-7.30 м

(6H_{аром.}, NH), 7.42 д (2H_{аром.}, J = 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -78.98. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.02 (CH₃), 21.67 (CH₃), 36.29 (CH₂), 62.35 кв (C⁶, J = 26.4 Гц), 126.38, 127.38, 127.96, 129.40, 129.90, 134.03, 135.08, 138.81(аром.), 127.8 кв (CF₃, J = 285.4 Гц), 142.77 (C⁴), 166.58 (C=O). [α]_D²⁰ = -11.29 (c=0.5). Знайдено, %: С — 69.60; Н — 5.29; N — 4.13. C₂₀H₁₈F₃NO. Вирахувано, %: С — 69.56; Н — 5.25; N — 4.06.

Висновки

Реакцією S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів з хлорангідрідами фенолоцтових кислот синтезовані оптично активні амідні N-[(1-арил-3-оксо-1-трифторометил)бутил]арилоцтових кислот, які в лужному середовищі циклізуються до хіральных 6-арил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-онів.

Література

1. *Heterocyclic Chemistry*. — 3-rd. Ed. / Addison-Wesley Longman LTD. — England, 1998.
2. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. — Pergamon. — Oxford, 1996.
3. Kikuchi H., Sasaki K., Sekiya J. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №12. — P. 3203-3214.
4. Kawanaka Y., Kobayashi K., Kusuda S. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 20, №11. — P. 689-702.
5. Ahmad V.U., Nasir M.A. // *Phytochemistry*. — 1887. — Vol. 26. — P. 585-591.
6. Smith R.M. // *Tetrahedron*. — 1979. — Vol. 35. — P. 437-439.
7. Hootle C., Colan B., Halin F. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1980. — Vol. 21. — P. 5063-5066.
8. Boll P.M., Hansen J., Simonser O., Thorup N. // *Tetrahedron*. — 1984. — Vol. 40, №1. — P. 171-175.
9. Edward J.E., Sing T. // *Can. J. Chem.* — 1954. — Vol. 32. — P. 683-688.
10. Shamma M., Rosentock P.D. // *J. Org. Chem.* — 1961. — Vol. 26. — P. 718-725.
11. Verbiscar A.J., Campbell K.N. // *J. Org. Chem.* — 1964. — Vol. 29. — P. 2472-2474.
12. Фисюк А.С., Воронцова М.А., Иванов С.А. // *ХГС*. — 1994. — №6. — С. 812-815.
13. Фисюк А.С., Воронцова М.А. // *ХГС*. — 1998. — №1. — С. 73-76.
14. Янсоне Д., Флейшер М., Андреева Г. и др. // *ХГС*. — 2005. — №12. — С. 1863-1864.
15. Blockburn C., Guan B., Brown J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 26. — P. 3504-3510.
16. Filler R., Kobayashi Y., Yagupolski L.M. *Organofluorine Compounds in Medical Chemistry and Biomedical Applications* / Elsevier. — Amsterdam, 1993. — 386 p.
17. Hiyama T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications* / Springer. — New York, 2000.
18. Sukach V.A., Golovach N.M., Pirozhenko V.V. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2008. — Vol. 19, №40. — P. 761-764.
19. Sukach V.A., Chubaruk N.G., Vovk M.V. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 43, вып. 4. — С. 555-560.

Надійшла до редакції 03.06.2008 р.

УДК 547.495.9+547.785.5+547.79

РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ N-ТРИФТОРМЕТИЛСУЛЬФОНИЛ- N'-АРИЛКАРБОДИИМИДОВ

Л.В.Соколенко, И.И.Малетина, Ю.Г.Власенко,
А.Н.Чернега, И.Ф.Цымбал, Л.М.Ягупольский

Институт органической химии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: sokolenko_liubov@mail.ru

Ключевые слова: карбодиимид; 1,3-диполярное циклоприсоединение; бензимидазол; гетероциклизация

Исследована возможность N-трифторметилсульфонил-N'-(4-фторфенил)-карбодиимида вступать в реакции гетероциклизации с различными 1,3-диполями и 1,2-фенилендиамином. При этом получены гетероциклические соединения, содержащие трифторметансульфонилиминогруппу.

HETEROCYCLIZATION REACTIONS OF N-TRIFLUOROMETHYLSULFONYL-N'-ARYLCARBODIIMIDES
L.V.Sokolenko, I.I.Maletina, Yu.G.Vlasenko, A.N.Chernega, I.F.Tsymbal, L.M.Yagupolsky
The ability of N-trifluoromethylsulfonyl-N'-(4-fluorophenyl)-carbodiimide to react with various 1,3-dipoles and 1,2-phenylenediamine has been investigated. The heterocyclic compounds containing trifluoromethanesulfonylimino group have been synthesized.

РЕАКЦІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ N-ТРИФТОРОМЕТИЛСУЛЬФОНИЛ-N'-АРИЛКАРБОДИІМІДІВ
Л.В.Соколенко, І.І.Малетіна, Ю.Г.Власенко, О.М.Чернега, І.Ф.Цимбал, Л.М.Ягупольський
Досліджено можливість N-трифторометилсульфоніл-N'-(4-фторофеніл)-карбодііміду вступати в реакції гетероциклізації з різними 1,3-диполями та 1,2-фенілендіаміном. Одержані гетероциклічні сполуки, що містять трифторометансульфоніліміногрупу.

Ранее нами было показано, что введение в различные соединения сильного электроноакцепторного заместителя — трифторметансульфонилиминогруппы значительно влияет на их свойства, например, повышает кислотность [1, 2], увеличивает подвижность атомов галогенов в реакциях ароматического нуклеофильного замещения [3], углубляет окраску красителей [4]. Нами проведено систематическое исследование нуклеофильных перегруппировок производных карбоновых кислот при замене в них sp^2 -гибридизованного атома кислорода на группу $=NSO_2CF_3$. Такая замена в ацилазидах дает возможность осуществить перегруппировку аза-Курциуса в очень мягких условиях [5]. Аза-аналоги аренгидроксамовых кислот и амидов карбоновых кислот вступают в перегруппировки аза-Лоссена [6] и аза-Гофмана [7] соответственно. Продуктами этих перегруппировок являются N-трифторметилсульфонилкарбодиимиды — гетерокумулены с сильным электроноакцепторным заместителем возле атома азота. Такие карбодиимиды могут быть исходными веществами для получения разнообразных соединений, содержащих трифторметансульфонилиминогруппу, в том числе и гетероциклических. К тому же изучение свойств N-трифторметилсульфонилкарбодиимидов даст возможность выяснить влияние сильных электроноакцепторных заместите-

лей у атома азота на реакционную способность карбодиимидов. Присоединение нуклеофильных реагентов к N-трифторметилсульфонил-N'-арилкарбодиимидам исследовалось нами ранее [5]. Карбодиимиды с трифторметансульфонилиминогруппой очень чувствительны к действию кислот и оснований, склонны к полимеризации, особенно при нагревании [5-7]. Поэтому исследование их свойств ограничивается мягкими условиями и реагентами.

Целью настоящей работы являлось изучение реакционной способности модельного соединения — N-трифторметилсульфонил-N'-(4-фторфенил)-карбодиимида **1** по отношению к 1,3-диполям, 1,2-фенилендиамину и слабым нуклеофильным агентам.

Наиболее удобной для получения N-трифторметилсульфонил-N'-(4-фторфенил)-карбодиимида **1** является реакция аза-Курциуса, протекающая при действии азида натрия на N-трифторметилсульфонил-4-фторбензкарбоксимидоилхлорид [5].

При взаимодействии карбодиимида **1** с азиданионом в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения образуется тетразол **2** с высоким выходом (схема 1). С фенилазидом продукт циклоприсоединения не образуется.

При использовании в качестве 1,3-диполя диазометана даже при температуре $-70^\circ C$ образуется

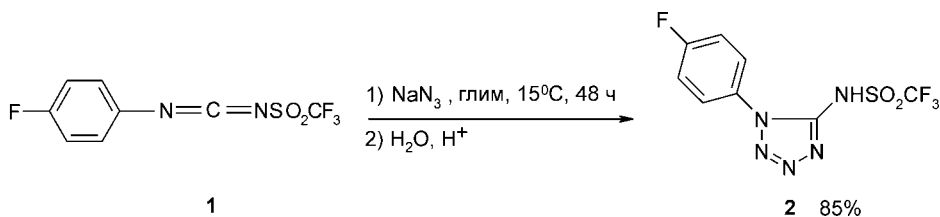


Схема 1



Схема 2

смесь неидентифицируемых продуктов. В то же время с триметилсилилдиазометаном и диазосусуным эфиром реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения не происходят при комнатной температуре.

При применении в качестве 1,3-диполей бензонитрилоксида или 4-фторбензонитрилоксида продуктами реакции являются 3-арил-4-(4-фторфенил)-5-трифторметилсульфонилимино-1,2,4-оксадиазолины **3a,b** (схема 2). Оксиды нитрилов генерировались *in situ* из соответствующих хлорангидридов аренидгидроксамовых кислот действием на них триэтиламина.

N-Трифторметилсульфонил-*N'*-(4-фторфенил)-карбодиимид **1** и оксиды нитрилов являются неустойчивыми соединениями, склонными к полимеризации при стоянии в растворе. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между ними протекают медленно (в течение 7 дней) и образование побочных продуктов становится существенным. Этим мы объясняем низкие выходы продуктов **3a,b**. Известно, что скорость реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между карбодиимидами и оксидами нитрилов может увеличиваться при использовании в качестве катализатора кислот Льюиса, например, эфира трехфтористого бора [8]. С целью оптимизации условий реакции мы провели циклизацию карбодиимида **1** с бензонитрилоксидом в присутствии эфира трех-

фтористого бора. Оказалось, что применение этой кислоты Льюиса как в каталитическом (5% мольных), так и в эквимольном количестве не влияет на прохождение реакции. Продукт **3a** образуется за то же время и с таким же выходом (27%).

Взаимодействие карбодиимида **1** со слабым нуклеофилом роданидом калия (схема 3) приводит к **4** — продукту присоединения двух роданиданионов к одной молекуле **1** даже при использовании одного эквивалента соли. Побочным продуктом реакции является соединение **5** — продукт присоединения к карбодиимиду **1** 4-фторанилина, который образуется в результате деструкции **1** под действием роданида калия. Соединение **4** неустойчиво и за несколько дней хранения разлагается с образованием смеси продуктов, которые не удалось идентифицировать.

Строение соединения **5** было доказано встречным синтезом из карбодиимида **1** и 4-фторанилина (схема 4).

При взаимодействии *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-(4-фторфенил)-карбодиимида **1** с 1,2-фенилендиамином при температуре -40°C образуется смесь 2-трифторметилсульфониламинобензимидазола **6** и соединения **5** (схема 5).

При добавлении 1,2-фенилендиамина к раствору карбодиимида при комнатной температуре в качестве примесей образуются также 2-(4-фторфениламино)бензимидазол **7** и соединение **8** (схе-

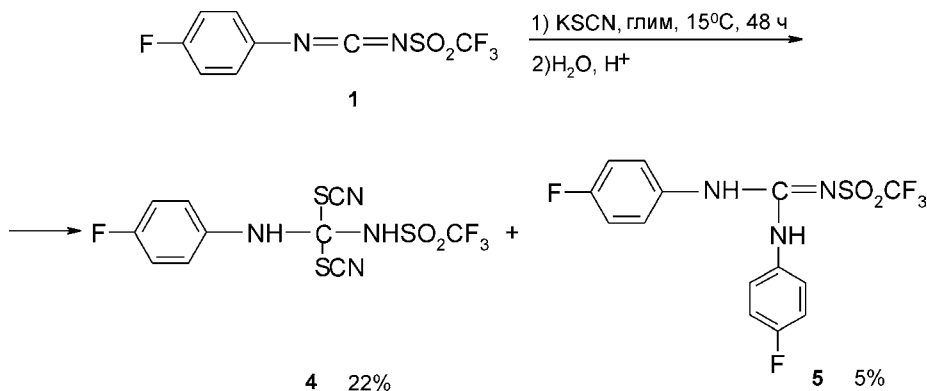


Схема 3

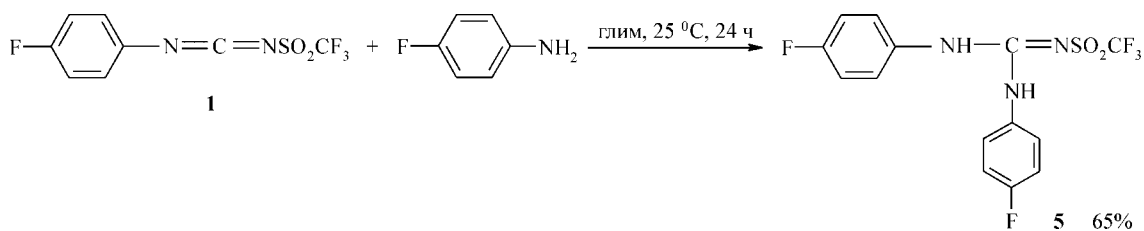


Схема 4

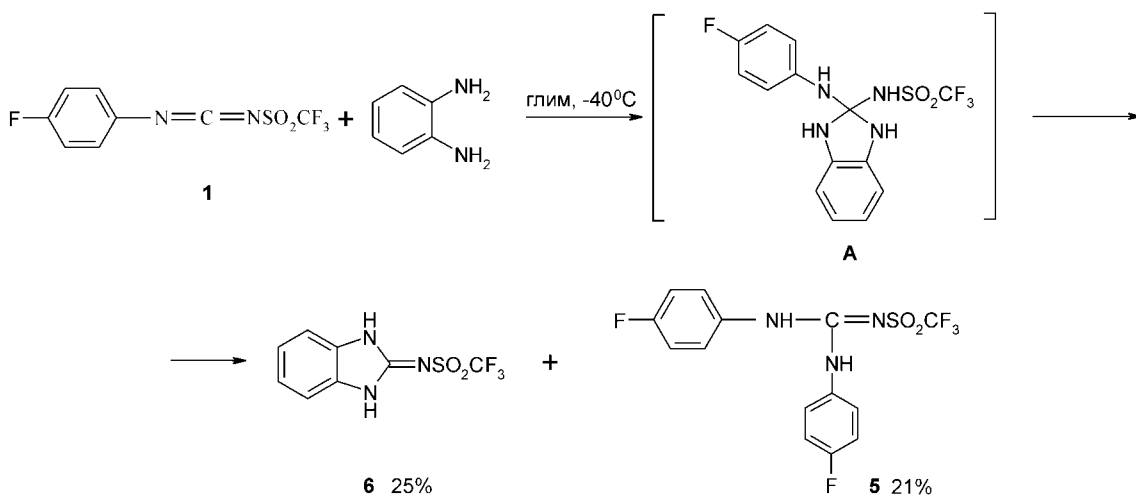


Схема 5

ма б). По-видимому, данные реакции протекают через стадию образования неустойчивого промежуточного спиросоединения **A** (схема 5), которое стабилизируется отщеплением 4-фторанилина (с образованием **6**) или трифторметансульфонамида (с образованием **7**). В результате присоединения выделившегося 4-фторанилина к карбодиимиду **1** образуется соединение **5**, которое является основным побочным продуктом реакций. Выход **7** в данной реакции колеблется от 3 до 9%.

Карбодиимид **1** реагирует с 1,2-фенилендиаминном медленно. Вследствие этого возможен побочный процесс — конкурентное присоединение к нему 4-фторанилина. Ранее нами было установлено, что *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-аренхлорформамидины — продукты перегруппировки аза-Лоссена под действием хлористого тионила реагируют с нуклеофилами, в частности с аминами намного быстрее карбодиимидов вследствие большей подвижности атома хлора [6]. Поэтому с

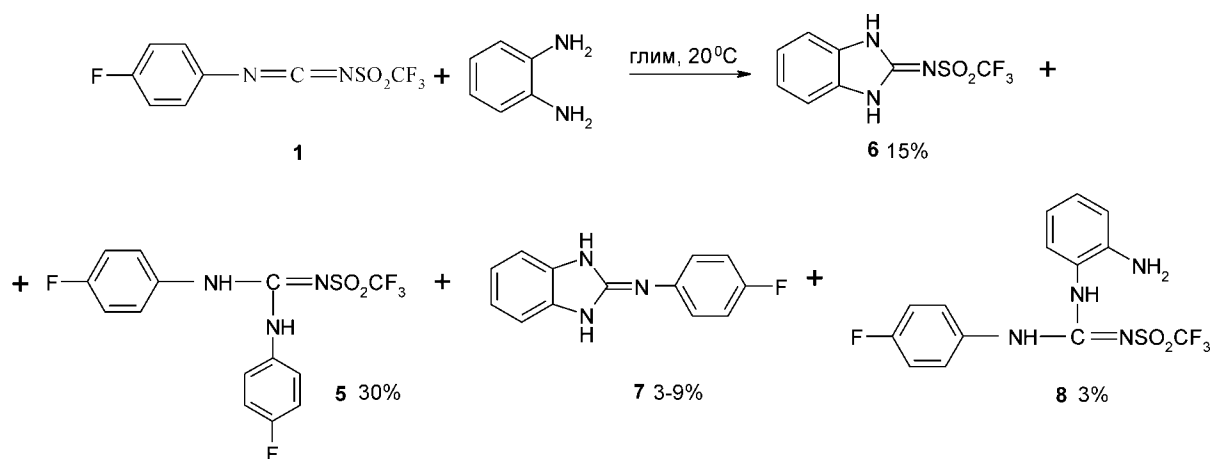


Схема 6

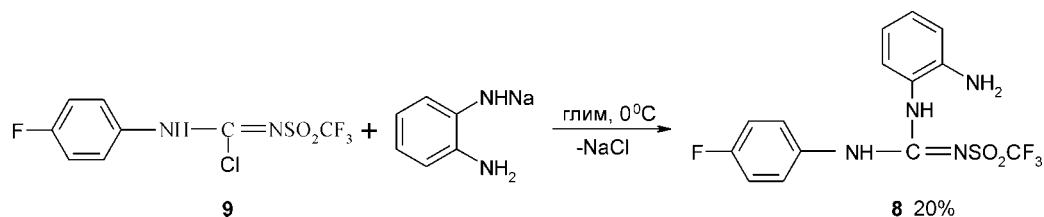


Схема 7

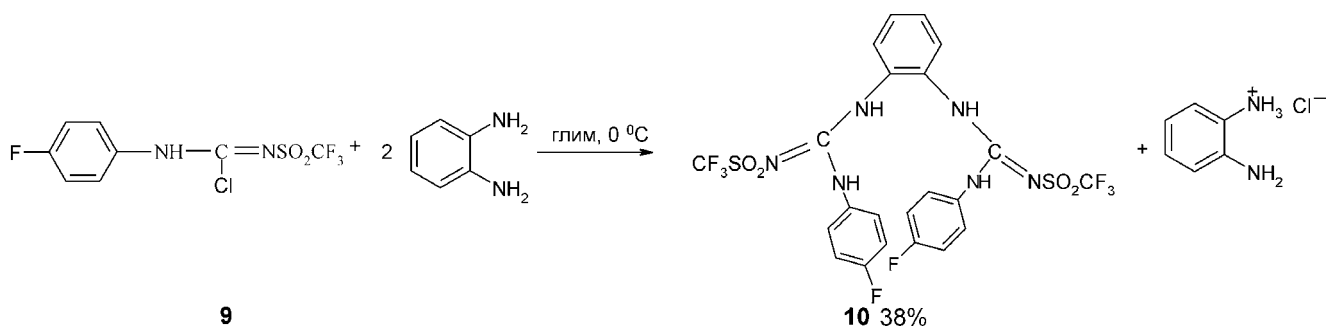


Схема 8

целью повышения выхода бензимидазола **6** и предотвращения образования соединения **5** мы провели реакцию *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-(4-фторфенил)хлорформамида **9** с 1,2-фенилендиамином и его моноватриевой солью.

Оказалось, что при использовании моноватриевой соли 1,2-фенилендиамина в результате реакции образуется продукт замещения **8** (схема 7), который не подвергается циклизации даже при нагревании в растворе диметилсульфоксида при температуре 100 °С в течение 3 ч. Строение соединения **8** доказано методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

В молекуле соединения **8** группировка C(1)-N(1)-N(3)-N(4) плоская — максимальное отклонение от среднеквадратичной плоскости достигает 0.014 Å. Двугранные углы между данной плоскостью и ароматическими кольцами C(3-8) и C(9-14) составляют соответственно 56.43° и 64.93°. В результате сопряжения неподеленных электронных пар атомов N(4) и N(1) с двойной связью N(3)=C(1) связи N(4)-C(1) и N(1)-C(1) существенно укорочены по сравнению с интервалом 1.43–1.45 Å, характерным для одинарной связи N(sp²)-C(sp²) [9, 10], и составляют соответственно 1.342(3) и 1.337(3) Å. Особенностью данной структуры является образование внутримолекулярной

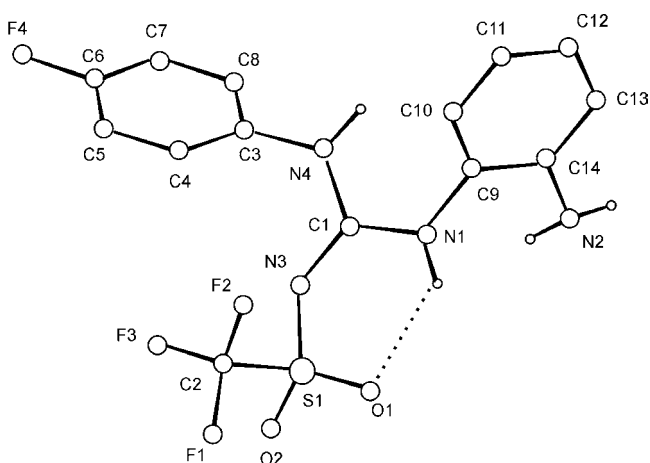


Рис. 1. Общий вид молекулы **8**. Основные длины связей и валентные углы в молекуле соединения **8**: N(4)-C(1) 1.342(3), N(3)-C(1) 1.341(3), N(1)-C(1) 1.337(3), F(4)-C(6) 1.356(3) Å; C(1)-N(1)-H(1) 114.3°, N(3)-C(1)-N(1) 124.6(2)°, N(4)-C(1)-N(1) 118.0(2)°, N(4)-C(1)-N(3) 117.4(2)°.

водородной связи N(1)-H···O(1) средней прочности [11] (N···O 2.804(2) Å, N-H 0.82(3) Å, O···H 2.193(3) Å, NHO 133.2(2)°, замыкающей 6-членный цикл N(1)-H(1)-O(1)-S(1)-N(3)-C(1). Атомы N(1) и N(4) имеют плоскотригональную конфигурацию — сумма валентных углов при этих атомах составляет 360.0°.

В ИК-спектрах соединения **8** в области поглощения N—H-связей в таблетках КВг наблюдаются полосы при 3340, 3379 и 3482 см⁻¹. В растворах в хлористом метиле они сохраняются и их частоты практически не изменяются. Полосы при 3379 и 3482 см⁻¹ очень близки к частотам симметричных и асимметричных колебаний NH₂-группы анилина. Их следует отнести к валентным колебаниям NH₂-группы соединения **8**. Полосу при 3340 см⁻¹ следует отнести к колебаниям N-H группы, связанной внутримолекулярной водородной связью.

Наличие прочной внутримолекулярной водородной связи, которая не разрушается в растворе, объясняет образование соединения **8**, а не бензимидазолов **6** или **7** в результате реакции хлорформамида **9** с моноватриевой солью 1,2-фенилендиамина. Это также объясняет устойчивость соединения **8** при нагревании в растворе ДМСО.

Если к раствору хлорформамида **9** добавлять раствор 1,2-фенилендиамина, то образуется соединение **10** (схема 8) с небольшой примесью **8**. Строение **10** также доказано методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

В молекуле соединения **10** группировки N(6)-N(4)-N(5)-C(19) и N(2)-N(3)-N(1)-C(20) практически плоские (отклонение от среднеквадратичной плоскости в первой группировке составляет 0.010 Å, во второй — 0.005 Å). Связи C(19)-N(4) и C(19)-N(6) укорочены по сравнению с интервалом 1.43–1.45 Å, характерным для одинарной связи N(sp²)-C(sp²) [9, 10], из-за сопряжения неподеленных электронных пар атомов N(4) и N(6) с двойной связью N(5)=C(19) и составляют 1.340(2) и 1.335(2) Å соответственно. Аналогично и взаимодействия πN(2)-πN(1)=C(20) и πN(3)-πN(1)=C(20) вызывают укорочение связей N(3)-C(20) и N(2)-C(20) до значений 1.348(2) и 1.334(2) Å соответственно. Двугранные углы в структуре следующие: между C(1-6) и N(2)N(3)N(1)C(20) — 65.94°, C(13-18) и N(2)N(3)N(1)C(20) — 73.79°, C(13-18) и

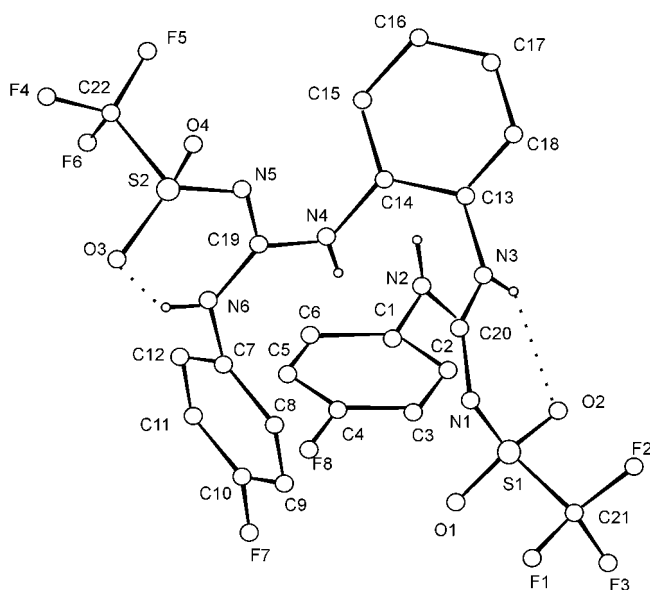


Рис. 2. Общий вид молекулы **10**. Основные длины связей и валентные углы в молекуле соединения **10**: N(5)-C(19) 1.344(2), N(4)-C(19) 1.340(2), N(6)-C(19) 1.335(2), N(4)-C(14) 1.427(2), N(3)-C(13) 1.424(2), N(3)-C(20) 1.347(2), N(2)-C(20) 1.334(2), N(1)-C(20) 1.334(2), F(8)-C(4) 1.361(2), F(7)-C(10) 1.357(2) Å; N(2)-C(20)-N(1) 117.0(1)°, N(3)-C(20)-N(1) 124.5(1)°, N(3)-C(20)-N(2) 118.5(1)°, N(5)-C(19)-N(4) 116.3(1)°, N(5)-C(19)-N(6) 125.2(1)°, N(4)-C(19)-N(6) 118.5(1)°.

N(6)N(4)N(5)C(19) — 59.56°, N(6)N(4)N(5)C(19) и C(7-12) — 75.95°. Также обнаружены водородные связи средней прочности, замыкающие шестичленные циклы N(6)-H(6)-O(3)-S(2)-N(5)-C(19) (N ··· O 2.795(2) Å, N-H 0.84(2) Å, O ··· H 2.145(2) Å, угол NHO 135.09(11)°) и N(3)-H(3)-O(2)-S(1)-N(1)-C(20) (N ··· O 2.811(2) Å, N-H 0.82(2) Å, O ··· H 2.166(2) Å, угол NHO 135.84(12)°). Атомы N(1), N(2), N(3) и N(4) имеют практически плоскотригональную конфигурацию связей — сумма валентных углов при этих атомах в пределах ошибки эксперимента составляет 360.0°. Кроме того, как в кристалле соединения **8**, так и в кристалле соединения **10** наблюдается разветвленная система водородных связей с включением сольватных молекул воды.

В ИК-спектрах соединения **10** в области поглощения валентных колебаний аминогруппы в таблетках КВг наблюдается одна интенсивная полоса при 3320 см⁻¹ с высокочастотным плечом около 3345 см⁻¹. В растворах в хлористом метиле различной концентрации полоса при 3320 см⁻¹ сохраняется, плечо исчезает, появляется новая полоса при 3385 см⁻¹. Это указывает на то, что полоса при 3320 см⁻¹ соответствует колебаниям N-H групп, связанных внутримолекулярной водородной связью, а полосу при 3385 см⁻¹ следует отнести к поглощению свободных N-H групп.

Полученные данные свидетельствуют о том, что образование **A** (схема 5) происходит в результате не последовательного, а синхронного присое-

динения аминогрупп 1,2-фенилендиамин к двойным связям C=N карбодиимида **1**.

Экспериментальная часть

Все реакции проводили в инертной атмосфере. Глим перегоняли над алюмогидридом лития непосредственно перед применением. Прохождение реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F/UV₂₅₄ (Merck). Очистку многих продуктов проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Silica gel, 70-230 mesh 60 Å (Aldrich). Спектры ¹³C ЯМР регистрировали на приборе Bruker DRX 500 (125 МГц), спектры ¹H ЯМР — на приборе Varian VXR-300 (299.5 МГц), спектры ¹⁹F ЯМР — на приборе Gemini 200 (188,14 МГц). Химические сдвиги приведены в м.д. относительно Me₄Si и CCl₃F, соответственно, как внутренних стандартов. Хромато-масс-спектры регистрировали с использованием жидкостного хроматографа “Agilent 1100 Series”, оснащенного диодно-матричным и масс-селективным детектором “Agilent 1100 LS/MSD SL” (способ ионизации — химическая ионизация при атмосферном давлении; режим ионизации — одновременное сканирование положительных и отрицательных ионов в диапазоне 80-1000 m/z). ИК-спектры записаны на приборе Specord M 40 (табл. КВг и растворы в CH₂Cl₂). Все температуры плавления определяли в открытом капилляре в приборе Тиле.

1-(4-Фторфенил)-5-трифторметилсульфониламинотетразол (2). К раствору 0,87 г (3 ммоль) *N*-трифторметилсульфонил-4-фторбензкарбоксимидоилхлорида [5] в 15 мл глима при -5°C добавляют 0,41 г (6,3 ммоль) сухого азидата натрия. Реакционную смесь перемешивают при 15°C в течение 48 ч, затем отгоняют растворитель досуха при пониженном давлении. К остатку добавляют 15 мл воды и при охлаждении льдом подкисляют конц. HCl до слабокислой реакции. Выпавшее масло экстрагируют этилацетатом (3×50 мл), органический слой промывают водой (3×10 мл) и сушат MgSO₄. Растворитель отгоняют, продукт кристаллизуют из смеси эфир/гексан 1:1. Выход — 85%. Т.пл. — 180-182°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H, ацетон-d₆, δ, м.д.: 3,92-4,38 ш.с (1H, NH), 7,37-7,44 м (2H, ArH), 7,92-7,96 м (2H, ArH). Спектр ЯМР ¹⁹F, ацетон-d₆, δ, м.д.: — 78,2 с (3F, NHSO₂CF₃), — 112,5 с (1F, ArF). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 161,4 д (¹J_{CF} 245 Гц), 153,9 с, 130,9 д (⁴J_{CF} 3,8 Гц), 125,2 д (³J_{CF} 8,8 Гц), 120,8 к (¹J_{CF} 326 Гц), 116,2 д (²J_{CF} 22,6 Гц). Найдено, %: C 30,49; H 1,59; N 20,62. C₈H₅F₄N₅O₂S. Вычислено, %: C 30,88; H 1,62; N 22,50. М. 311,22.

Общая методика синтеза 3-арил-4-(4-фторфенил)-5-трифторметилсульфонилимино-1,2,4-оксадиазолинов (3). К раствору карбодиимида в 15 мл глима, полученному из 0,87 г (3 ммоль) *N*-трифторметилсульфонил-4-фторбензкарбоксимидоилхлорида и 0,2 г (3,15 ммоль) азидата натрия [5], добав-

ляют 3 ммоль соответствующего хлорангидрида аренгидрооксисовой кислоты и охлаждают реакционную смесь до -20°C . При этой температуре в течение 20 мин добавляют по каплям раствор 0,42 мл (3 ммоль) Et_3N в 10 мл гліма. Реакционную смесь перемешивают в течение 7 дней при температуре 15°C . Осадок солянокислого триэтиламина отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии (элюент хлороформ, $R_f=0,9$). Кристаллизация полученного вещества из смеси эфир/хлороформ/гексан 1:1:1 дает аналитически чистый продукт **3**.

3-Фенил-4-(4-фторфенил)-5-трифторметилсульфонилимино-1,2,4-оксадиазолин (3a). Выход — 27%. Т.пл. — 183°C . Спектр ЯМР ^1H , ацетон- d_6 , δ , м.д.: 7,36-7,42 м (2H, ArH), 7,55-7,66 м (5H, ArH), 7,74-7,79 м (2H, ArH). Спектр ЯМР ^{19}F , ацетон- d_6 , δ , м.д.: — 79,5 с (3F, =NSO₂CF₃), — 110,3 с (1F, ArF). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 162,7 д ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 247 Гц), 161,9 с, 158,6 с, 132,4 с, 130,5 д ($^3\text{J}_{\text{CF}}$ 9,4 Гц), 129,1 с, 129,0 с, 126,7 д ($^4\text{J}_{\text{CF}}$ 2,75 Гц), 120,4 с, 119,0 к ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 319 Гц), 116,8 д ($^2\text{J}_{\text{CF}}$ 23,2 Гц). ИК (КВг): $\nu = 1625\text{ см}^{-1}$ (C=N). Найдено, %: C 46,65; H 2,21; N 10,97. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 46,52; H 2,34; N 10,85. М. 387,32.

3,4-Бис(4-фторфенил)-5-трифторметилсульфонилимино-1,2,4-оксадиазолин (3b). Выход — 37%. Т.пл. — $164-165^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , ацетон- d_6 , δ , м.д.: 7,31-7,43 м (4H, ArH), 7,61-7,66 м (2H, ArH), 7,74-7,78 м (2H, ArH). Спектр ЯМР ^{19}F , ацетон- d_6 , δ , м.д.: — 78,7 с (3F, =NSO₂CF₃), — 106,2 с (1F, ArF), — 109,3 с (1F, ArF). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 164,2 д ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 250 Гц), 162,7 д ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 248 Гц), 161,9 с, 158,0 с, 131,9 д ($^3\text{J}_{\text{CF}}$ 9,4 Гц), 130,4 д ($^3\text{J}_{\text{CF}}$ 9,4 Гц), 126,6 д ($^4\text{J}_{\text{CF}}$ 2,75 Гц), 119,0 к ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 319 Гц), 116,9 д ($^4\text{J}_{\text{CF}}$ 3 Гц), 116,8 д ($^2\text{J}_{\text{CF}}$ 23,4 Гц), 116,4 д ($^2\text{J}_{\text{CF}}$ 22,5 Гц). Найдено, %: C 44,30; H 2,02; N 10,27; F 23,37. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 44,45; H 1,99; N 10,37; F 23,44. М. 405,31.

Реакция N-трифторметилсульфонил-N'-(4-фторфенил)-карбодиимида (1) с роданидом калия. К раствору карбодиимида в 15 мл гліма, полученному из 1 г (3,5 ммоль) N-трифторметилсульфонил-4-фторбензкарбоксимидоилхлорида и 0,24 г (3,6 ммоль) азида натрия [5], добавляют 0,34 г (3,5 ммоль) KSCN. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч, затем отгоняют растворитель досуха при пониженном давлении. К остатку добавляют 15 мл воды и при охлаждении льдом подкисляют конц. HCl до слабокислой реакции. Выпавшее масло экстрагируют эфиром (3×50 мл), эфирный слой промывают водой (3×10 мл) и сушат CaCl₂. Эфир удаляют при пониженном давлении, остаток подвергают колоночной хроматографии (элюент гексан/этилацетат 2:1). Собирают фракцию с $R_f=0,5$, растворитель полностью удаляют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают небольшим

количеством эфира. Осадок отфильтровывают и получают чистый N-[N-(4-фторфенил)-N'-трифторметилсульфонилимино]-4-фторанилин **5** (выход — 5%). Фильтрат упаривают и выделяют аналитически чистый **4**.

N-[(4-Фторфениламино)-бис-тиоцианато-метил]-трифторметансульфонамид (4). Выход — 22%. Т.пл. — $182-185^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , CDCl₃, δ , м.д.: 2,17 с (2H, 2NH), 7,00-7,30 м (4H, ArH). Спектр ЯМР ^{19}F , CDCl₃, δ , м.д.: — 79,7 с (3F, NHSO₂CF₃), — 111,2 с (1F, ArF). Найдено, %: N 14,39. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: N 14,50. М. 386,4. Найдено: m/z 386,2 [M]⁺. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено: M=386,4.

N-[N-(4-Фторфенил)-N'-трифторметилсульфонилимино]-4-фторанилин (5). Т.пл. — $213-215^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 7,21-7,35 м (8H, ArH), 9,67 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{19}F , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: — 78,0 с (3F, =NSO₂CF₃), — 115,4 с (2F, 2ArF). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 160,2 д ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 241 Гц), 154,2 с, 132,5 с, 127,3 д ($^3\text{J}_{\text{CF}}$ 8 Гц), 119,7 к ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 320 Гц), 115,6 д ($^2\text{J}_{\text{CF}}$ 22,8 Гц). Найдено, %: N 11,06. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 11,08. М. 379,3. Найдено: m/z 379,2 [M]⁺. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено: M=379,3.

Реакция N-трифторметилсульфонил-N'-(4-фторфенил)-карбодиимида (1) с 4-фторанилином. К раствору карбодиимида в 15 мл гліма, полученному из 0,87 г (3 ммоль) N-трифторметилсульфонил-4-фторбензкарбоксимидоилхлорида и 0,2 г (3,15 ммоль) азида натрия [5], добавляют 3 ммоль 4-фторанилина при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель полностью удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают небольшим количеством эфира. Осадок отфильтровывают и получают чистый продукт **5**. Выход — 65%.

Реакция N-трифторметилсульфонил-N'-(4-фторфенил)-карбодиимида (1) с 1,2-фенилендиамином при -40°C . К раствору карбодиимида в 15 мл гліма, полученного из 0,87 г (3 ммоль) N-трифторметилсульфонил-4-фторбензкарбоксимидоилхлорида и 0,2 г (3,15 ммоль) азида натрия [5], добавляют раствор 0,33 г (3 ммоль) 1,2-фенилендиамина в 10 мл гліма в течение 15 мин при температуре -40°C . Реакционную смесь медленно отогревают до 20°C и перемешивают при этой температуре в течение 20 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают небольшим количеством эфира, осадок отфильтровывают и добавляют смесь хлороформ/ацетон 1:1. Осадок отфильтровывают и получают чистый бензимидазол **6** (выход — 25%). Все фильтраты объединяют, удаляют растворители при пониженном давлении и остаток подвергают колоночной хроматографии (элюент гексан/этилацетат 3:1). Собирают фракцию с $R_f=0,5$, растворитель полностью удаляют при пониженном давлении и получают аналитически чистый **5** (выход — 21%).

Реакция N-трифторметилсульфонил-N'-(4-фторфенил)-карбодиимида (1) с 1,2-фенилендиамином

Таблица

Данные рентгеноструктурных исследований монокристаллов соединений **8** и **10**

Соединение	8	10
Параметры ячейки		
a[Å°]	10.544(6)	9.318(2)
b[Å°]	15.075(6)	10.469(2)
c[Å°]	20.689(1)	15.012(3)
α[°]	90	74.509(1)
β[°]	90	78.997(1)
γ[°]	90	71.075(1)
V[Å ³]	3288.4	1326.1
Z	8	2
D расч. [г·см ⁻³]	1.56	1.66
Сингония	орторомбическая	триклинная
Пространственная группа	Pccp	P -1
μ[см ⁻¹]	0.260	0.305
F(000)	1580	672
Размеры кристалла [mm]	0.20×0.33×0.40	0.48×0.61×0.71
Индексы	11≥h≥-13	11≥h≥-11
	19≥k≥-20	13≥k≥-12
	27≥l≥-12	18≥l≥-18
θmax [°]	27.38	26.92
Количество отражений:		
всего собрано	13562	14479
независимых	3907	5564
в уточнении использовано (I≥3σ(I))	1758	4735
R(F)	0.036	0.031
Rw(F)	0.034	0.032
GOF	1.146	1.099
Весовые коэффициенты схемы Чебышева	0.292 -0.586 -0.036 -0.369	1.21 1.09 1.19 0.347 0.313
Δρ _{min} /Δρ _{vmax} [e·см ⁻³]	-0.29/0.25	-0.48/0.42

при 20°C. К раствору карбодиимида в 15 мл глина, полученного из 0,87 г (3 ммоль) *N*-трифторметилсульфонил-4-фторбензкарбоксимидоилхлорида и 0,2 г (3,15 ммоль) азида натрия [5], добавляют раствор 0,33 г (3 ммоль) 1,2-фенилендиамин в 10 мл глина в течение 15 мин при температуре 20°C. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 20 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и получают аналитически чистый бензимидазол **7** (выход — 3-9%). Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают небольшим количеством эфира, осадок отфильтровывают и добавляют смесь хлороформ/ацетон 1:1. Осадок отфильтровывают и получают чистый бензимидазол **6** (выход — 15%). Все фильтраты объединяют, удаляют растворитель при пониженном давлении. Колоночная хро-

матография остатка (элюент гексан/этилацетат 3:1) дает две фракции — соединение **5** (R_f=0,5, выход — 30%) и соединение **8** (R_f=0,23, выход — 3%).

2-Трифторметилсульфониламинобензимидазол (6). Т.пл. — >220°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 7,27-7,43 м (4H, ArH), 12,83 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, ДМСО-d₆, δ, м.д.: — 77,9 с (NHSO₂CF₃). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 149,3 с, 129,0 с, 123,4 с, 120,2 к (¹J_{CF} 322 Гц), 111,8 с. ИК (KBr): ν = 1625 см⁻¹ (C=N). Найдено, %: N 13,28. C₈H₆F₃N₃O₂S. Вычислено, %: N 15,84. М. 265,23. Найдено: m/z 265,8 [M]⁺. C₈H₆F₃N₃O₂S. Вычислено: M=265,2.

2-(4-Фторфениламино)бензимидазол (7). Т.пл. — 160°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 7,60-9,15 м (10H, 8ArH+2NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, ДМСО-d₆, δ, м.д.: — 108,4 с (ArF). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 163,7 д (¹J_{CF} 249 Гц), 149,1 с, 136,0 с, 129,7 д (³J_{CF} 8,75 Гц), 123,6 с, 122,5 с, 120,2 с, 116,2 д (²J_{CF} 12,5 Гц), 114,5 с. Найдено, %: N 18,17. C₁₃H₁₀FN₃. Вычислено, %: N 18,49. М. 227,24.

***N*-[*N*-(4-Фторфенил)-*N'*-трифторметилсульфониламино]-1,2-фенилендиамин (8)**. Т.пл. — 128-130°C. Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 6,60-7,26 м (8H, ArH), 8,53-9,28 ш.с (4H, 2NH + NH₂). Спектр ЯМР ¹⁹F, ДМСО-d₆, δ, м.д.: — 78,0 с (3F, =NSO₂CF₃), — 115,8 с (1F, ArF). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ, м.д.: 160,8 д (¹J_{CF} 245 Гц), 155,3 с, 143,7 с, 131,5 с, 129,9 с, 128,3 с, 127,0 д (³J_{CF} 8,3 Гц), 120,1 к (¹J_{CF} 320 Гц), 118,9 с, 118,6 с, 117,0 с, 115,5 д (²J_{CF} 22,5 Гц). Найдено, %: N 14,95. C₁₄H₁₂F₄N₄O₂S. Вычислено, %: N 14,89. М. 376,24. Найдено: m/z 376,2 [M]⁺. C₁₄H₁₂F₄N₄O₂S. Вычислено: M=376,2.

Реакция *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-(4-фторфенил)хлорформамидина (9) с моносодиевой солью 1,2-фенилендиамин. К суспензии моносодиевой соли 1,2-фенилендиамин в 15 мл глина, полученной из 0,3 г (2,8 ммоль) 1,2-фенилендиамин и 0,11 г 60%-го NaH (2,8 ммоль), при 0°C медленно прикапывают раствор хлорформамидина **9** в 15 мл глина, полученный из 0,8 г (2,8 ммоль) трифторметансульфониламида 4-фторфенилгидроксамовой кислоты и 0,23 мл (3,1 ммоль) хлористого тионила [6]. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 48 ч. Осадок хлористого натрия отфильтровывают, фильтрат упаривают до суха при пониженном давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии (элюент гексан/этилацетат 3:1, R_f=0,23). После дополнительной кристаллизации из смеси эфир/гексан 1:1 получают аналитически чистый **8** (выход — 20%).

***N,N'*-Бис[*N*-(4-фторфенил)-*N'*-трифторметилсульфониламино]-1,2-фенилендиамин (10)**. К раствору хлорформамидина **9** в 15 мл глина, полученного из 0,7 г (2,45 ммоль) трифторметансульфониламида 4-фторфенилгидроксамовой кислоты и 0,2 мл (2,7 ммоль) хлористого тионила [6], при 0°C в течение 15 мин прикапывают раствор 0,53 г (4,9 ммоль) 1,2-фенилендиамин в 15 мл глина.

Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 72 ч. Осадок солянокислого 1,2-фенилендиамин отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха и остаток подвергают колоночной хроматографии (элюент гексан/этилацетат 3:1, $R_f=0,52$). Получают 0,6 г смеси соединений **10** и **8**, содержащей 0,5 г (83% массовых) вещества **10** и 0,1 г (17% массовых) вещества **8**. После трех кристаллизаций из смеси эфир/пентан 1:1 получают 0,3 г (выход — 38%) аналитически чистого соединения **10**. Т.пл. — 125°C. Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 7,1-7,40 м (8H, ArH), 7,42-7,70 м (4H, ArH), 9,16 с (2H, 2NH), 9,36 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{19}F , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: — 78,0 с (6F, 2NSO $_2$ CF $_3$), — 115,1 с (2F, 2ArF). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.д.: 160,3 д ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 245 Гц), 154,7 с, 132,6 с, 132,1 с, 129,7 с, 129,2 с, 127,6 д ($^3\text{J}_{\text{CF}}$ 8,5 Гц), 119,8 к ($^1\text{J}_{\text{CF}}$ 323 Гц), 115,6 д ($^2\text{J}_{\text{CF}}$ 23 Гц). Найдено, %: N 12,87. С $_{22}$ H $_{16}$ F $_8$ N $_6$ O $_4$ S $_2$. Вычислено, %: N 13,04. М. 644,53.

Рентгеноструктурные исследования

Рентгеноструктурные исследования монокристаллов соединений **8** и **10** проведены при температуре -150°C на дифрактометре Bruker Smart ApexII ($\lambda\text{MoK}\alpha$). Обе структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [12]. Основные кристаллографические данные для соединений **8** и **10** приведены в таблице. В обеих структурах все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электрон-

ной плотности. Для **8** атомы Н были включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (лишь атомы Н(1) и Н(4) были уточнены изотропно). Для соединения **10** все атомы водорода были уточнены в изотропном приближении.

Полный набор рентгеноструктурных данных для соединений **8** и **10** задепонирован в Кэمبرиджском банке структурных данных (регистрационные номера CCDC 708234 для **8** и CCDC 708993 для **10**).

Выводы

1. Исследована возможность *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-(4-фторфенил)-карбодиимида вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными 1,3-диполями — диазотметаном и его производными, азидами и оксидами нитрилов. При этом образуются гетероциклические соединения, содержащие трифторметансульфонилиминогруппу.

2. Показано, что при взаимодействии *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-(4-фторфенил)-карбодиимида с 1,2-фенилендиамином образуется 2-трифторметилсульфониламинобензимидазол.

3. Реакция *N*-трифторметилсульфонил-*N'*-(4-фторфенил)хлорформамидина с 1,2-фенилендиамином приводит к образованию *N,N'*-бис[*N*-(4-фторфенил)-*N*-трифторметилсульфониламино]-1,2-фенилендиамин. При использовании монокристаллической соли 1,2-фенилендиамин получен продукт замещения атома хлора на остаток 1,2-фенилендиамин.

Литература

1. Leito I., Kaljurand I., Koppel I.A. et al. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №22. — P. 7868-7874.
2. Burk P., Koppel I.A., Koppel I. et al. // *J. Comput. Chem.* — 1996. — Vol. 17. — P. 30-41.
3. Boiko V.N., Kirii N.M., Yagupolskii L.M. // *J. Fluor. Chem.* — 1994. — Vol. 6, №2. — P. 119-123.
4. Yagupolskii L.M., Petrik V.N., Slominskii Yu.L. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №21. — P. 3957-3959.
5. Yagupolskii L.M., Shelyazhenko S.V., Maletina I.I. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2001. — №7. — P. 1225-1233.
6. Yagupolskii L.M., Shelyazhenko S.V., Maletina I.I. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2007. — Vol. 128, №5. — P. 515-523.
7. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Sokolenko L.V. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2008. — Vol. 129, №6. — P. 486-492.
8. Grundmann C., Richter R. // *Tetrahedron Lett.* — 1968. — №8. — P. 963-966.
9. Burke-Laing M., Laing M. // *Acta Crystallogr., Sect. B.* — 1976. — Vol. 32, №7. — P. 3216-3224.
10. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin II.* — 1987. — №12. — Suppl. 1-19.
11. Kuleshova L.N., Zorkiy P.M. // *Acta Crystallogr., Sect. B.* — 1981. — Vol. 37, №7. — P. 1363-1366.
12. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. *CRYSTALS. Chemical Crystallography Laboratory: University of Oxford*, 1996. — Iss. 10.

Надійшла до редакції 10.02.2009 р.

УДК 547.455.623'233.1

МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ: СИНТЕЗ ГЛИКОЗИЛЬНЫХ ЭФИРОВ *N*-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА

В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, В.Я.Чирва

Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского, 95007, АР Крым, г. Симферополь, пр. Вернадского, 4. E-mail: vladimir@tnu.crimea.ua

Ключевые слова: гликозильные эфиры; 1-*O*-ацилпиранозы; межфазный катализ; 15-краун-5

В межфазной системе “твердое тело — органический растворитель” в присутствии каталитических количеств 15-краун-5 перацетат α -*D*-глюкозаминилхлорида легко образует гликозильные эфиры ряда карбоновых кислот. Полученные 1-*O*- β -ацилпиранозы идентифицированы с помощью ^1H ЯМР спектроскопии.

PHASE TRANSFER CATALYSIS: SYNTHESIS OF THE *N*-ACETYLGLUCOSAMINE GLYCOSYL ESTERS
V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, V.Ya.Chirva

Peracetate of α -*D*-glucosaminyl chloride forms easily the *N*-acetylglucosamine glycosyl esters of the carboxylic acids range in the phase transfer system of “solid-organic solvent” in the presence of catalytic amounts of 15-crown-5. The structure of 1-*O*- β -acylpyranose synthesized was identified by ^1H NMR spectroscopy.

МІЖФАЗНИЙ КАТАЛІЗ: СИНТЕЗ ГЛІКОЗИЛЬНИХ ЕСТЕРІВ *N*-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМІНУ

В.О.Кур'янов, Т.О.Чупахіна, В.Я.Чирва

У міжфазній системі “тверде тіло — органічний розчинник” у присутності каталітичної кількості 15-краун-5 перацетат α -*D*-глюкозамінілхлориду легко утворює глікозильні естери ряду карбонових кислот. Отримані 1-*O*- β -ацилпіранози ідентифіковані за допомогою ^1H ЯМР-спектроскопії.

Гликозильные эфиры карбоновых кислот являются производными углеводов, представляющих синтетический, биологический и фармакологический интерес. Биологические свойства этого класса соединений включают, например, ингибирование ряда ферментов и роста опухолевых клеток; гликозильные эфиры нестероидных противовоспалительных агентов, несущих карбоксильную функцию, являются потенциальными пролекарствами [1-5].

Методы синтеза нейтральных 1-*O*-ацилсахаров широко известны [1-13]. Но, несмотря на очевидность преимущества межфазного катализа в генерировании реакционноспособных карбоксилат-анионов [14] и легкость их транспорта в органическую фазу с помощью межфазных катализаторов (четвертичных аммониевых солей или краун-эфиров), такой способ 1-*O*-ацилирования использовался редко [15-17].

При исследовании межфазных процессов мы обнаружили, что использование двухфазной системы “твердый K_2CO_3 -ацетонитрил” и краун-эфиров (КЭ) в качестве катализаторов позволяет легко, селективно и с хорошими либо высокими выходами трансформировать замещенные фенолы [18-22, 27, 28, 32, 36] и некоторые *S*- и *N*-гетероциклы [23-26, 29, 36-38] в соответствующие *O*-, *S*- и *N*- β -*D*-глюкозаминиды. Вследствие этого появилась возможность достаточно просто синте-

зировать малодоступные иным путем гликозиды 2-ацетамидо-2-дезоксид-*D*-глюкозы, в том числе с потенциальной биологической активностью [23-27]. Хотя природа КЭ существенно влияет на скорость гликозилирования [22, 24, 25, 28], 15-краун-5 (15К5), по всей видимости, универсален и с может быть с успехом использован при масштабировании процесса.

Нами установлено, что при взаимодействии хлорида **1** и карбоновых кислот **2-12** (рис. 1) маршрут и соотношение продуктов межфазной реакции — ацилпираноз **13-23**, оксазолин **24**, 1,2-гликозеена **25**, глюкопиранозы **26** и полного ацетата **27** существенно зависели от условий гликозилирования (табл. 1, 2).

В условиях стехиометрии (табл. 1, способ А) в реакциях с кислотами **2-4**, **9**, **10** побочные процессы отсутствовали, а с кислотами **5-8**, **11**, **12** образовывался традиционный для таких межфазных процессов [23-26] оксазолин **24**. Существенно, что в отличие от гликозилирования с избытком K_2CO_3 продукты стехиометрической реакции **13-23** легко выделялись кристаллизацией с выходами 73-94%.

Увеличение количества основания до 4,5 моль (табл. 1, способ В) в синтезе гликозильных эфиров **13-23** существенно меняло маршрут реакции (рис. 2).

Основным конкурирующим процессом в этом случае была не внутримолекулярная атака карбо-

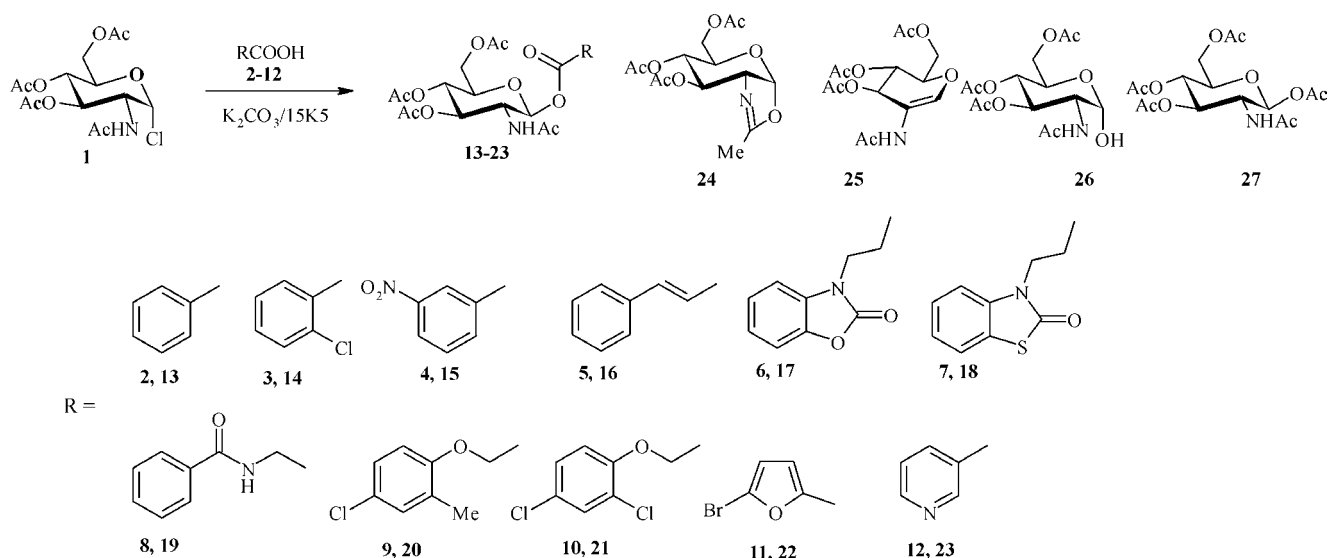


Рис. 1. Схема синтеза 1-О-ацилпираноз 13-23 и структура побочных продуктов 24-27.

нильного атома кислорода на гликозидный центр, завершающаяся образованием оксазолина **24** [39], а β-элиминирование, приводившее к 1,2-гликозеену **25**. По-видимому, в этом случае образование 1-О-ацилпираноз **13-23** могло протекать не через обычный для подобных реакций гликозилгалогеноз циклический оксазолинийвый катион [39], а в результате S_N2-замещения. Выходы целевых продуктов оказались в 1,5-2 раза ниже, чем в условиях стехиометрии (табл. 1, способ А).

Таким образом, проведение реакции в стехиометрических условиях позволило не только суще-

ственно увеличить выходы соединений **13-23**, но и упростить процедуру их выделения, заменив колоночную хроматографию кристаллизацией.

Для определения оптимальных условий синтеза гликозильных эфиров на примере гликозилирования кислот **4**, **11** и **12** изучены особенности применения других МФК процессов (табл. 2, способы С и D). Лучшие результаты достигались в двухфазной системе “твердый K₂CO₃ — органический растворитель”, причем применение ацетонитрила в рассматриваемых случаях (за исключением реакции хлорида **1** с *m*-нитробензойной кис-

Таблица 1

Результаты взаимодействия хлорида 1 с кислотами 2-14*

Продукт реакции	K ₂ CO ₃ (Моль)/15K5 (Моль)				K ₂ CO ₃ (Моль)/15K5 (Моль)			
	1/0		1/0,2 (способ А)		4,5/0		4,5/0,2 (способ В)	
	время реакции, выход ацилпиранозы	побочные продукты	время реакции, выход ацилпиранозы	побочные продукты	время реакции, выход ацилпиранозы	побочные продукты	время реакции, выход ацилпиранозы	побочные продукты
13	17 ч, 85%	Оксазолин 24	6 ч, 86%	-	17 ч, 50%	1,2-Гликозеен 25 , оксазолин 24	5 ч, 61%	1,2-Гликозеен 25
14	17 ч, 86%	-	3 ч, 92%	-	17 ч, 90%	-	4 ч, 58%	1,2-Гликозеен 25
15	30 ч, 91%	-	3 ч, 94%	-	12 ч, 81%	1,2-Гликозеен 25 , оксазолин 24	2 ч, 93%	-
16	24 ч, 40%	Оксазолин 24 , α-хлорид 1 (37%)	8 ч, 79%	Оксазолин 24	24 ч, 30%	Оксазолин 24 , 1,2-гликозеен 25 , α-хлорид 1 (24%)	6 ч, 44%	Оксазолин 24 , 1,2-гликозеен 25
17	26 ч, 87%	β-Ацетат 27	8 ч, 74%	Оксазолин 24	23 ч, 0%	1,2-Гликозеен 25	5 ч, 66%	1,2-Гликозеен 25
18	26 ч, 84%	β-Ацетат 27	8 ч, 73%	Оксазолин 24	23 ч, 0%	1,2-Гликозеен 25	5 ч, 65%	1,2-Гликозеен 25
19	24 ч, 25%	Оксазолин 24 , 1,2-гликозеен 25 , α-хлорид 1 (24%)	7 ч, 76%	Оксазолин 24	24 ч, 10%	1,2-Гликозеен 25	5 ч, 42%	1,2-Гликозеен 25
20	26 ч, 81%	-	6 ч, 94%	-	26 ч, 90%	-	5 ч, 43%	Оксазолин 24
21	26 ч, 76%	Оксазолин 24	5,5 ч, 83%	-	26 ч, 70%	Оксазолин 24	5 ч, 32%	1,2-Гликозеен 25 , Оксазолин 24
22	30 ч, 25%	1,2-Гликозеен 25 , α-хлорид 1 (40%)	8 ч, 83%	Оксазолин 24	18 ч, 0%	1,2-Гликозеен 25 , оксазолин 24 , α-хлорид 1 (40%)	3 ч, 36%	1,2-Гликозеен 25 , оксазолин 24
23	30 ч, 30%	β-Ацетат 27	8 ч, 83%	Оксазолин 24	18 ч, 0%	Оксазолин 24 , 1,2-гликозеен 25 , α-хлорид 1 (32%)	3 ч, 37%	1,2-Гликозеен 25 , оксазолин 24

* - 20°C

Таблица 2

Результаты синтеза соединений 15, 22, 23 в различных межфазных каталитических системах

Продукт реакции	Основание/ способ	Соотношение кислота : 1 : основание, (Моль)	Катализатор, Моль	Растворитель/ температура	Время реакции	Выход ацилпиранозы, %	Побочные продукты
15	K ₂ CO ₃ /C	1:1:4,5	15K5, 0,2	CH ₂ Cl ₂ , 42°C	3,5 ч*	82	1,2-Гликозеен 25 (5%)
15	KOH/D	2:1:1,85	ТБАБ, 0,8	CHCl ₃ , 65°C	40 мин*	37	Оксазолин 24 , глюкопираноза 26 (36%)
15	KOH/D	2:1:1,85	-	CHCl ₃ , 65°C	8 ч**	0	Глюкопираноза 26 (16%)
22	K ₂ CO ₃ /C	1:1:4,5	15K5, 0,2	CH ₂ Cl ₂ , 42°C	4 ч*	25	1,2-Гликозеен 25 (43%)
22	KOH/D	2:1:1,85	ТБАБ, 0,8	CHCl ₃ , 65°C	40 мин*	33	Оксазолин 24 , глюкопираноза 26 (19%)
22	KOH/D	2:1:1,85	-	CHCl ₃ , 65°C	8 ч**	0	Глюкопираноза 26 (39%)
23	K ₂ CO ₃ /C	1:1:4,5	15K5, 0,2	CH ₂ Cl ₂ , 42°C	4 ч**	34	
23	KOH/D	2:1:1,85	ТБАБ, 0,8	CHCl ₃ , 65°C	40 мин*	37	Оксазолин 24 , глюкопираноза 26 (26%)
23	KOH/D	2:1:1,85	-	CHCl ₃ , 65°C	8 ч**	0	Глюкопираноза 26 (44%)

* - время полной конверсии хлорида **1**; ** - полная конверсия хлорида **1** за указанное время не достигнута.

лотой **4**) являлось предпочтительным из-за значительного β-элиминирования в дихлорметане. В случае никотиновой (**12**) и 5-бромфуран-2-карбоновой (**11**) кислот образование 1,2-гликозеена **29** вообще становилось основным процессом.

Низкие выходы производных **15**, **22** и **23** в системе “жидкость — жидкость” также обуславливались образованием оксазолина **24** вследствие образования высоко реакционноспособного β-бромида **28**, быстро претерпевавшего внутримолекулярное нуклеофильное замещение [40], и продукта гидролиза — 1-ОН производного **26** [41] (рис. 3).

Для выяснения причин образования побочных продуктов в исследованных реакционных услови-

ях, нами осуществлен ряд опытов в отсутствие МФ катализаторов, результаты которых приведены в табл. 1 и 2. В системе “водный раствор KOH — CHCl₃” единственный наблюдающийся процесс — гидролиз связи C1-Cl приводит к образованию α-ОН сахара **26** (ТСХ, сравнение с заведомым образцом [42]). 1-О-Ацилпиранозы **15**, **22** и **23** либо оксазолин **24** в отсутствие ТБАБ не образовывались, предположительно, из-за высокой гидрофильности калиевых солей карбоновых кислот **4**, **11**, **12**, препятствовавшей их переходу из водной в органическую фазу [15]. Низкие выходы ацилпираноз **19**, **21-23** без 15K5 при соотношении хлорид **1** — K₂CO₃, 1:1 (Моль), скорее всего, обусловлены

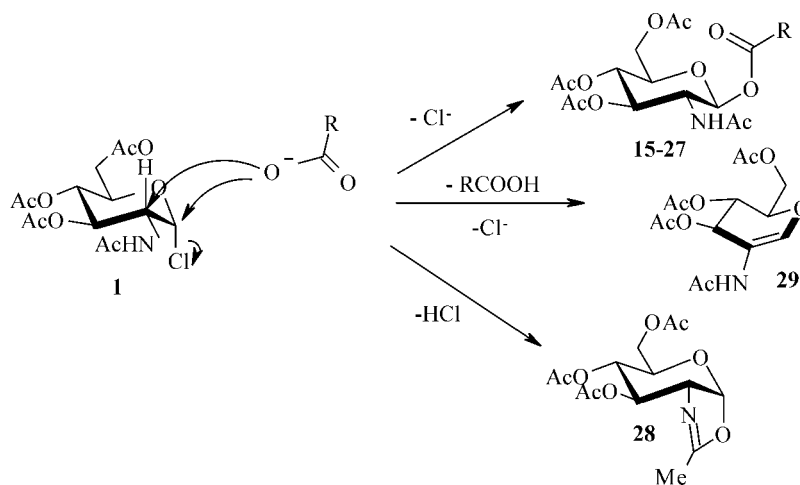


Рис. 2. Схема образования основных (13-23) и побочных продуктов 24 и 25 при избытке основания.

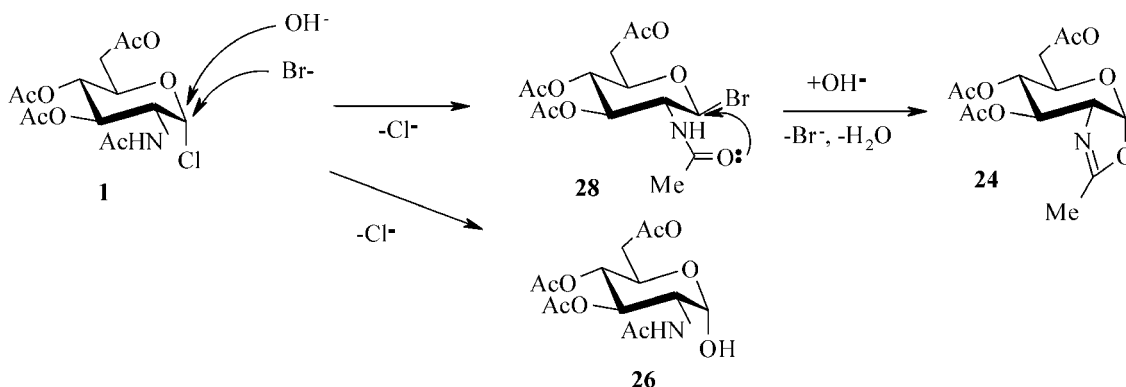


Рис. 3. Схема образования производных 24 и 26 в системе “жидкость - жидкость”.

малой растворимостью соответствующих калиевых солей. Это подтверждалось существенным повышением их выходов в присутствии КЭ.

Строение синтезированных 1-*O*-β-ацилгликопираноз **13-23** установлено ¹Н ЯМР спектроскопией (табл. 3). ХС скелетных протонов и протонов агликонов соответствовали установленным нами ранее [18, 19, 21], а также литературным данным [43]. Характерная особенность обсуждаемых ¹Н ЯМР спектров — существенный ХС дублета аномерного протона в сторону слабого поля (δ 5,72-5,93 м.д.) по сравнению с *O*-β-алкил- (δ 4,48-4,79 м.д., см., например, [43]) или *O*-β-арилгликозаминидами (δ 5,18-5,53 м.д.) [18, 19, 21]. Производные **13-23** в зависимости от природы дезэкранирующего эффекта можно разделить на три группы. К первой относятся соединения **17** и **18**, для которых величина ХС Н-1 (δ 5,72 и δ

5,73 м.д.) определялась влиянием исключительно карбоксильной группы. Отметим, что для глюкопиранозы **27** ХС аномерного протона составлял 5,70 м.д. [18]. Для 1-*O*-ацильных производных **16**, **19-21** дальнейшее смещение сигнала Н-1 в область слабого поля (δ 5,78-5,85 м.д.) обуславливалось дополнительным влиянием гетероатома (О или N) в α-положении к карбоксильной группе (соединения **19-21**), либо двойной связи (соединение **16**). При наличии в молекуле гликозидов **13-15**, **22**, **23** ароматической (гетероароматической) системы, связанной с карбоксильной группой, ХС составил 5,91-5,93 м.д. Величины КССВ дублета Н-1 в гликозильных эфирах **13-23** находились в обычном для *O*-β-гликозаминидов интервале 8,4-8,8 Гц.

Таким образом, полученные нами результаты существенно расширили представления о возмож-

Таблица 3

¹Н ЯМР-спектры соединений 13-23

		ХС (м.д.), мультиплетность и КССВ (J _{HH} , Гц)										
		13	14*	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Гликозильный остаток	H1 (J _{1,2})	5,91д (8,4)	5,97д (8,7)	6,00д (8,8)	5,78д (8,8)	5,72д (8,8)	5,73д (8,8)	5,79д (8,8)	5,83д (8,8)	5,85д (8,8)	5,91д (8,8)	5,93д (8,4)
	H2 (J _{2,3})	4,20ддд (9,2)	4,11м	4,21ддд (9,2)	4,07ддд (10,0)	3,99м	3,96ддд (9,2)	4,02ддд (9,2)	3,97ддд (9,2)	3,96ддд (9,2)	4,09ддд (10,0)	4,20ддд (10,2)
	H3 (J _{3,4})	5,26дд (9,6)	5,27дд (9,6)	5,31дд (9,6)	5,19дд (9,6)	5,16дд (10,0)	5,18дд (9,6)	5,18дд (10,0)	5,19дд (9,6)	5,19дд (9,6)	5,24дд (10,0)	5,28дд (9,6)
	H4 (J _{4,5})	4,97дд (9,6)	4,96дд (9,6)	5,00дд (9,6)	4,93дд (9,6)	4,87дд (10,0)	4,88дд (9,6)	4,90дд (9,6)	4,91дд (9,6)	4,91дд (9,6)	4,94дд (9,6)	4,97дд (9,6)
	H5 (J _{5,6a} , J _{5,6b})	4,14ддд (2,0; 5,2)	4,14ддд (2,1; 5,1)	4,16ддд (2,0; 5,2)	3,98ддд (2,0; 4,8)	3,99м	4,01ддд (2,0; 5,2)	3,97ддд (2,0; 5,2)	4,06ддд (2,0; 4,8)	4,07ддд (2,0; 5,2)	4,12ддд (2,0; 4,8)	4,16ддд (2,0; 4,4)
	H6 (J _{6m})	4,02дд, 4,23дд (12)	4,05дд, 4,24дд (12)	4,02дд, 4,25дд (12)	4,08дд, 4,21дд (12)	3,99м, 4,17дд (12)	4,00дд, 4,20дд (12)	3,91дд, 4,19дд (12)	3,99дд, 4,20дд (12)	4,00дд, 4,20дд (12)	4,00дд, 4,21дд (12)	4,03дд, 4,23дд (12)
	NAc	1,73с	1,78с	1,76с	1,75с	1,69с	1,73с	1,75с	1,74с	1,75с	1,73с	1,74с
	OAc	1,96с, 1,99с (6H)	1,96с, 2,00с, 2,01с	1,99с, 2,02с (6H)	1,91с, 1,97с, 1,99с	1,91с, 1,96с, 1,99с	1,92с, 1,97с, 1,99с	1,92с, 1,97с, 2,01с	1,92с, 1,98с, 2,00с	1,92с, 1,98с, 2,00с	1,94с, 1,98с, 2,00с	1,96с, 1,99с (6H)
	NH (J _{NH,2}), -CONH-	8,08д (9,2)	8,13д (9,3)	8,12д (9,2)	7,91д (9,2)	7,94д (9,2)	7,96д (9,2)	7,99д (9,6)	7,99д (8,8)	7,99д (9,2)	8,06д (9,2)	8,09д (9,2)
Агликон	Alk	-	-	-	-	-	2,80м, 4,16м	4,02м	2,18с, 4,82д, 4,96д	4,94д, 5,11д	-	
	CH _{аром} -CH=CH-	7,56т, 7,71т, 7,93д	7,51м, 7,63м, 7,80д	7,90т, 8,34д, 8,56дд, 8,63ус	7,41м, 7,65м, 6,53д, 7,69д	7,12т, 7,21т, 7,32д, 7,36д	7,20т, 7,37т, 7,42д, 7,65д	7,48т, 7,55т, 7,87д	6,82д, 7,15дд, 7,24д	7,04д, 7,34дд, 7,60д	6,90д, 7,32д	7,60дд, 8,26дт, 8,86дд, 9,05д

Рабочая частота прибора - 400 МГц, для соединения **16** - 300 МГц; растворитель - ДМСО-d₆.

ности использования МФК в реакции гликозилирования и позволили осуществить стереоселективный синтез гликозильных эфиров карбоновых кислот.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1, величину угла оптического вращения — на поляриметре Polamat-A (длина волны λ 546 нм, 20-22°C). Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 МГц) и Varian VXR-300 (300 МГц) для растворов в DMSO- d_6 , внутренний стандарт Me $_4$ Si.

ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ (“Сорбполимер”, Россия), элюент: бензол-этанол, 10:1. Для выделения соединений **13-23** колоночной хроматографией (КХ) использовали Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm, Merck), градиентное элюирование бензол→бензол-пропанол-2, 20:1; β -ацетата **27** — бензол-пропанол-2, 15:1; 1,2-глицозеена **25** — бензол-пропанол-2, 10:1. Зоны веществ обнаруживали обработкой 2-5% раствором серной кислоты в бутаноле-1 с последующим нагреванием при 200-300°C. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Ацетонитрил кипятили над оксидом фосфора (V), фракционировали, кипятили над свежепрокаленным поташем, перегоняли, дистиллят фракционировали с колонкой Вигре. Сухой K $_2$ CO $_3$ получали прокаливанием (5 ч) при 340-360°C, тщательно измельчали и фракционировали, используя сита с размером пор 140 мкм. Полученную фракцию (с размером твердых частиц 140 мкм и менее) применяли в межфазных процессах.

Использовали никотиновую кислоту (Merck), бензойную кислоту (Merck), 2-хлорбензойную кислоту (ACROS), 5-бромфуран-2-карбоновую кислоту (ACROS), коричневую кислоту (Lancaster).

2-Метил-4-хлорфеноксиуксусную (**9**) и 2,4-дихлорфеноксиуксусную (**10**) кислоты синтезировали из соответствующих фенолов по методике [44], 3-(2-оксобензо[*d*]оксазол-3(2*H*)-ил)пропановую (**6**) и 3-(2-оксобензо[*d*]тиазол-3(2*H*)-ил)пропановую (**7**) кислоты — согласно рекомендациям [45]. Гиппуровую кислоту (**8**) получали, как описано в [46].

Методики гликозилирования

Способ А. К раствору 500 мг (1,37 ммоль) хлорида **1** [47] в 15 мл CH $_3$ CN прибавляли 1,37 ммоль карбоновой кислоты **2-12**, 189 мг (1,37 ммоль) безводного K $_2$ CO $_3$, 60 мг (0,274 ммоль) 15K5, перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии гликозил-донора (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровывали от твердого остатка, осадок промывали на фильтре CH $_3$ CN (2×5 мл), растворитель удаляли досуха при пониженном давлении. Целевые продукты **13-23** выделяли из твердого остатка кристаллизацией из пропанола-2.

Способ В. Использовали те же количества и соотношения хлорида **1**, карбоновых кислот **2-12**

и 15K5, что и в *способе А*, и 850 мг (6,17 ммоль) безводного K $_2$ CO $_3$. Продукты **13-23** выделяли колоночной хроматографией.

Способ С. Реакцию проводили аналогично *способу В*, используя в качестве растворителя вместо ацетонитрила кипящий безводный дихлорметан. Соединения **15, 22, 23** выделены колоночной хроматографией.

Способ D. Смесь 500 мг (1,37 ммоль) хлорида **1**, 2,74 ммоль кислоты **4, 11** или **12**, 352 мг (1,09 ммоль) ТБАБ, 5 мл хлороформа и 2 мл 1,25 н водного раствора КОН перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии гликозил-донора **1** (ТСХ). Органический слой отделяли и промывали 1 н раствором КОН (3 мл) и водой (3×3 мл). Экстракт сушили безводным Na $_2$ SO $_4$, фильтровали, растворитель удаляли досуха при пониженном давлении, продукты **15, 22, 23** выделяли колоночной хроматографией.

С применением *способа А* получены:

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-1-*O*-бензоил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопираноза (13**)**; выход — 86%, Т.пл. — 154-156°C, $[\alpha]_{546} -56^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-(*o*-хлорбензоил)- β -*D*-глюкопираноза (14**)**; выход — 88%, Т.пл. — 117-119°C, $[\alpha]_{546} -25^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-(3-нитробензоил)- β -*D*-глюкопираноза (15**)**; выход — 82%, Т.пл. — 180-182°C, $[\alpha]_{546} -65^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-циннамоил- β -*D*-глюкопираноза (16**)**; выход — 79%, Т.пл. — 180-182°C, $[\alpha]_{546} -50^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-[3-(2-оксобензо[*d*]оксазол-3(2*H*)-ил)пропаноил]- β -*D*-глюкопираноза (17**)**; выход — 74%, Т.пл. — 161-163°C, $[\alpha]_{546} +17^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-[3-(2-оксобензо[*d*]тиазол-3(2*H*)-ил)пропаноил]- β -*D*-глюкопираноза (18**)**; выход — 73%, Т.пл. — 180-182°C, $[\alpha]_{546} +29^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-1-*O*-бензоил-аминоацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопираноза (19**)**; выход — 76%, Т.пл. — 123-125°C, $[\alpha]_{546} -10^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-(2-метил-4-хлорфеноксиацетил)- β -*D*-глюкопираноза (20**)**; выход — 87%, Т.пл. — 160-161°C, $[\alpha]_{546} -6^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-(2,4-дихлорфеноксиацетил)- β -*D*-глюкопираноза (21**)**; выход — 86%, Т.пл. — 165-166°C, $[\alpha]_{546} -4^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- β -*D*-глюкопиранозил)-5-бромфуран-2-карбоксилат (22**)**; выход — 83%, Т.пл. — 157-158°C, $[\alpha]_{546} -40^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид-1-*O*-никотиноил- β -*D*-глюкопираноза (23**)**; выход —

83%, Т.пл. — 137-140°C, $[\alpha]_{546} -52^\circ$ (с 1,0; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-1,2-дидезокси-*D*-арабино-гекс-1-енопираноза (25); бесцветный сироп, $[\alpha]_{546} -46^\circ$ (с 1,0; хлороформ); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,85с (3Н, NAc), 1,98с, 2,01с, 2,03с (9Н, 3OAc), 4,15м (1Н, Н-5), 4,34м (2Н, Н-6а, Н-6б), 5,08дд (1Н, Н-4, $J_{4,3}$ 6 Гц, $J_{4,5}$ 6 Гц), 5,34д (1Н, Н-3, $J_{3,4}$ 6 Гц), 7,11с (1Н, Н-1), 8,80с (1Н, NH). Лит. данные [48]: бесцветный сироп, $[\alpha]_{\text{D}} -24,6^\circ$ (с 0,5; хлороформ);

2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезокси-*D*-глюкопираноза (26); бесцветный сироп, $[\alpha]_{546} -46^\circ$ (с 1,0; хлороформ); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,82с (3Н, NAc), 1,93с, 1,98с, 2,03с (9Н, 3OAc), 4,02м (2Н, Н-5, Н-6а), 4,13м (2Н, Н-2, Н-6б), 4,84дд (1Н, Н-4, $J_{4,5}$ 9,6 Гц), 4,99т (1Н, Н-1), 5,16дд (1Н, Н-3, $J_{3,4}$ 10 Гц), 7,12д (1Н, OH, $J_{1,\text{OH}}$ 4,4 Гц), 7,76д (1Н, NH, $J_{2,\text{NH}}$ 8,8 Гц).

2-Ацетамидо-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-дезокси- β -*D*-глюкопираноза (27); Т.пл. — 184-186°C, $[\alpha]_{546} -46^\circ$ (с 1,0; хлороформ); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 1,77с (3Н, NAc), 1,92с, 1,98с, 2,00с, 2,05с (12Н,

4OAc), 3,95дд (1Н, Н-2, $J_{2,3}$ 9,0 Гц), 4,00дд, 4,19дд (2Н, Н-6а, Н-6б, $J_{6а,6б}$ 12,0 Гц), 4,02ддд (1Н, Н-5, $J_{5,6а}$; 2,1 Гц, $J_{5,6б}$ 4,8 Гц), 4,88дд (1Н, Н-4, $J_{4,5}$ 9,9 Гц), 5,17ддд (1Н, Н-3, $J_{3,4}$ 9,9 Гц), 5,72д (1Н, Н-1, $J_{1,2}$ 8,7 Гц), 8,01д (1Н, NH, $J_{2,\text{NH}}$ 9,3 Гц).

Выводы

1. Установлено влияние катализатора, растворителя и температуры на особенности межфазных реакций α -хлорида **1** с карбоновыми кислотами **2-12**. Процесс проходит стереоселективно и приводит к образованию только 1-*O*- β -гликозильных эфиров (^1H ЯМР).

2. При взаимодействии хлорида **1** и карбоновых кислот **2-12** соотношение основного (**13-23**) и побочных (оксазолин **24**, 1,2-гликозеин **25**, 1-ОН-производное **26**, β -ацетат **27**) продуктов реакции существенно зависит как от природы радикала R кислоты, так и от условий гликозилирования.

3. Предложенный способ межфазного гликозилирования может быть с успехом применен в синтезе комбинаторных библиотек и для направленного синтеза биологически активных молекул.

Литература

- Hanessian S., Mascitti V., Lu P.-P. et al. // *Synthesis*. — 2002. — №14. — P. 1959-1968.
- Veeneman G.H., Leettwen S.H., Boom J.H. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31, №9. — P. 1331-1334.
- Borowiecka J., Michalska M. // *Synthesis*. — 1994. — №7. — P. 709-713.
- Borowiecka J., Michalska M. // *Synthesis*. — 1996. — №7. — P. 858-862.
- Borowiecka J., Stan?czak A. // *Il Farmaco*. — 2001. — Vol. 56. — P. 257-262.
- Jansson K., Ahlfors S., Frejd T. et al. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №24. — P. 5629-5647.
- Charette A.B., Marcoux J.-F., Cote B. // *Tetrahedron Lett.* — 1991. — Vol. 32, №49. — P. 7215-7218.
- Kunz H., Kullmann R., Wernig P. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №15. — P. 1969-1972.
- Lohith K., Vijayakumar G.R., Somashekar B.R. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 41, №9. — P. 1059-1072.
- Pfeffer P., Rothman E., Moore G. // *J. Org. Chem.* — 1976. — Vol. 41, №17. — P. 2925-2926.
- Hanessian S., Lou B. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100. — P. 4443-4463.
- Tsutsumi H., Ishido Y. // *Carbohydr. Res.* — 1982. — Vol. 111, №1. — P. 75-84.
- Pfander H., Laderach M. // *Carbohydr. Res.* — 1982. — Vol. 99, №2. — P. 175-179.
- Демлов Э., Демлов З. *Межфазный катализ / Пер. с англ.* — М.: Мир, 1987. — 485 с.
- Bliard C., Massiot G., Nazabadioko S. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №33. — P. 6107-6108.
- Loganathan D., Amonkar A., Trivedi G. // *Ind. J. Chem.* — 1983. — Vol. 22, №4. — P. 400-401.
- Grabley S., Garies M., Bockers W., Thiem J. // *Synthesis*. — 1992. — Vol. 27, №11. — P. 1078-1080.
- Чупахина Т.А., Курьянов В.О. // *Ученые записки Симферопольского гос. ун-та.* — 1998. — №5 (44). — С. 192-198.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. химия.* — 2001. — Т. 27, №6. — С. 434-438.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *ХПС.* — 2001. — №1. — С. 35-38.
- Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чупахина Т.А. и др. // *ХПС.* — 2002. — №2. — С. 125-128.
- Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Биоорг. химия.* — 2004. — Т. 30, №3. — С. 334-336.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. химия.* — 2005. — Т. 31, №5. — С. 511-518.
- Курьянов В.О., Котляр С.А., Прискока У.С. и др. // *Биоорг. химия.* — 2006. — Т. 32, №5. — С. 520-523.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. химия.* — 2006. — Т. 32, №6. — С. 615-620.
- Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *ЖОФХ.* — 2006. — Вып. 2 (14). — С. 37-41.
- Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чупахина Т.А. и др. // *Научно-практический семинар "Поиск и разработка сердечно-сосудистых средств".* — Алушта. — 2001. — С. 21-24.
- Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Ukrainian-Polish-Moldavian Symposium on supramolecular chemistry.* — Kyiv, 2003. — С. 64-66.
- Курьянов В.О., Прискока У.С., Чупахина Т.А. и др. // *Тр. III Междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов"* (Черноголовка). — М.: ICSPF, 2006. — Т. 1. — С. 332-336.
- Кур'янов В.О., Чупахіна Т.О. Тез. доп. XVIII Укр. конф. з орг. хімії. — Дніпропетровськ, 1998. — С. 270.

31. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чупахина Т.А. и др. Тез. докл. XVI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. — М. (Росс. Федер.), 1998. — С. 58-59.
32. Zemlyakov A.E., Kur'yanov V.O., Chupakhina T.A. et al. Abstr. 10-th European carbohydrate symposium. — Galway (Ireland), 1999. — P. 215.
33. Chirva V.Ya., Kur'yanov V.O., Chupakhina T.A. et al. Abstr. 11-th European carbohydrate symposium. — Lisboa (Portugal), 2001. — P. 212.
34. Чупахіна Т.О., Кур'янов В.О., Земляков О.Є. та ін. Тез. доп. XIX Української конференції з органічної хімії. — Львів, 2001. — С. 238.
36. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Чирва В.Я. и др. Тез. докл. XX Української конференції з органічної хімії. — Одеса, 2004. — С. 61.
37. Kuryanov V.O., Chupakhina T.A., Chirva V.Ya. et al. Abstr. XXX International Symposium on Macrocyclic Chemistry. — Dresden (Germany), 2005. — P. 133.
38. Kuryanov V.O., Kotlyar S.A., Chupakhina T.A. et al. Abstr. Moldavian-Polish-Ukrainian Symposium on Supramolecular Chemistry. — Cisinai (Moldova), 2005. — P. 78.
39. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А., Заиков Г.Е. Образование и расщепление гликозидных связей. — М.: Наука, 1978. — 180 с.
40. Lemieux R.U., Driguez H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1975. — Vol. 52, №14. — P. 4063-4068.
41. Dess D., Kleine H., Weinderg D. et al. // Synthesis. — 1981. — №11. — P. 883-885.
42. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // Биоорг. химия. — 1987. — Т. 13, №11. — С. 1575-1578.
43. Земляков А.Е., Цикалова В.Н., Цикалов В.В. и др. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вып. 3 (11). — С. 52-57.
44. Методы получения органических реактивов и препаратов. Вып. 26. / Ред. Р.П.Ластовский. — М.: ИРЕА, 1974. — С. 42-44.
45. Onkol T., Ito S., Yildirim E. et al. // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. — 2001. — Vol. 334. — P. 17-20.
46. Синтезы органических препаратов. Сбор. 2 / Пер. с англ. Ред. Б.А.Казанский. — М.: ИЛ, 1949. — С. 158-160.
47. Horton D., Wolfrom M.L. // J. Org. Chem. — 1962. — Vol. 27, №5. — P. 1794-1800.
48. Pravidic N., Fletcher H.G.Jr. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32, №6. — P. 1806-1810.

Надійшла до редакції 07.11.2008 р.

УДК 547.833.6 + 547.856.1

33*. СРАВНЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ: 4H-ТИЕНО[3',2':5,6]ПИРИМИДО[1,2-b]ИЗОХИНОЛИН-4,11(5H)-ДИОНОВ С 4H-ТИЕНО[2',3':5,6]ПИРИМИДО[1,2-b]ИЗОХИНОЛИН-4,11(5H)-ДИОНАМИ

А.В.Задорожный, В.А.Ковтуненко, А.А.Винийчук, А.Д.Качковский*

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, 01033, г. Киев, ул. Владимирская, 62. E-mail: vkovtunenko@univ.kiev.ua; shura_zd@ukr.net

* Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: позиционные изомеры; 4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дионы; 4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дионы; спектры ПМР; ИК-спектры; электронные спектры; квантовомеханические расчеты

Произведено сравнение спектральных характеристик производных 4H-тиено[3',2':5,6]- и 4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолинов с 6,12-дигидро-5H-изохино[2,3-a]хиназолин-5,12-дионом. На основе квантовомеханических расчётов дана интерпретация электронных спектров позиционных изомеров.

THE COMPARISON OF THE SPECTRAL CHARACTERISTICS OF POSITION ISOMERS OF 4H-THIENO[3',2':5,6]PYRIMIDO[1,2-b]ISOQUINOLINES-4,11(5H)-DIONES WITH 4H-THIENO[2',3':5,6]PYRIMIDO[1,2-b]ISOQUINOLINES-4,11(5H)-DIONES

A.V.Zadorozny, V.A.Kovtunenko, A.A.Viniyчук, A.D.Kachkovsky

The comparison of the spectral characteristic of 4H-thieno[3',2':5,6]- and 4H-thieno[2',3':5,6]pyrimido[1,2-b]isoquinolines with 6,12-dihydro-5H-isoquino[2,3-a]quinazolin-5,12-dione has been performed. The interpretation of electronic spectra of the position isomers has been given based of the quantum-chemical calculations.

ПОРІВНЯННЯ СПЕКТРАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЗИЦІЙНИХ ІЗОМЕРІВ: 4H-ТІЕНО[3',2':5,6]ПІРИМІДО[1,2-b]ІЗОХІНОЛІН-4,11(5H)-ДІОНІВ З 4H-ТІЕНО[2',3':5,6]ПІРИМІДО[1,2-b]ІЗОХІНОЛІН-4,11(5H)-ДІОНАМИ

А.В.Задорожний, В.А.Ковтуненко, А.А.Вінійчук, О.Д.Качковський

Виконано порівняння спектральних характеристик похідних 4H-тієно[3',2':5,6]- та -[2',3':5,6]пиримідо[1,2-b]ізохінолінів і 6,12-дигідро-5H-ізохіно[2,3-a]хіназолін-5,12-діону. На основі квантовомеханічних розрахунків дана інтерпретація електронних спектрів позиційних ізомерів.

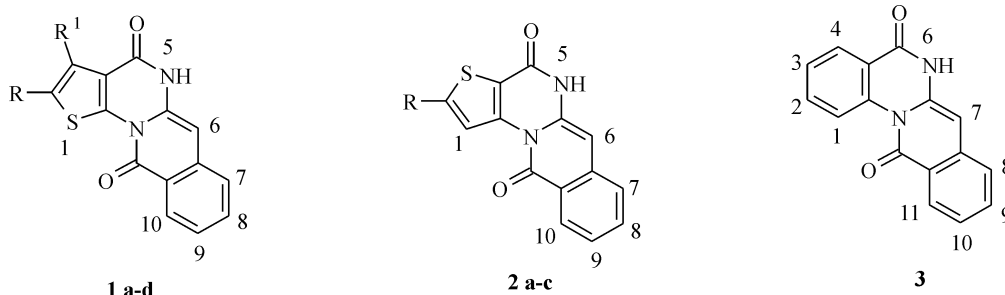
Сравнительный анализ свойств позиционных изомеров и объяснение их различий — малоизученная область в химии гетероциклов. Если на примере различий простейших веществ типа индол-изоиндол [1] всё более менее понятно, то в случае более сложных гетероциклических систем их констатация и тем более объяснение — задача будущего.

С целью развития этой области нами исследованы производные 4H-тиено[3',2':5,6]- и -[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолинов ряда **1** и **2**, а также 6,12-дигидро-5H-изохино[2,3-a]хиназолин-5,12-дион (**3**). Настоящая работа является продолжением наших исследований в области тиенопиримидинов и хиназолонов [1] (схема).

В табл. 1 приведены данные спектров ЯМР ^1H . Если в области резонанса протонов изохинолоно-

вой части тетрацикла у сравниваемых веществ весьма много подобного, то в области поглощения протонами тиофенового фрагмента наблюдаются основные различия. Обращает на себя внимание положение резонанса H-1 в соединениях **2a-c** [8,68-8,97 м.д.] и **3** [9,24 м.д.]. У незамещенного тиофена химсдвиг аналогичного β -протона наблюдается при 7,04 м.д. Наблюдаемый сильный диамагнитный сдвиг порядка Δ 1,8 м.д. у наших соединений обусловлен пространственной сближенностью в одной плоскости указанного протона и карбонильной группы при C(11). Еще больший сдвиг в слабые поля наблюдается при резонансе протона H-1 у соединения **3**. Здесь Δ достигает значений в 2.2 м.д. В целом данные ЯМР свидетельствуют, что у позиционных изомеров **1** и **2** в схожих структурных фрагментах заметных

* Сообщение 32 см. [1]



1 a R=R¹=Me; **b** R+R¹=[CH₂]₃; **c** R+R¹=[CH₂]₄; **d** R=H, R¹=Ph
2 a R=H; **b** R=4'C₁C₆H₄; **c** R=4'FC₆H₄

Схема

различий в резонансе протонов C₍₆₎-H [6.26-6.34 м.д.] и N₍₆₎-H [11.71-12.04 м.д.] нет.

В табл. 2 приведены характеристические полосы поглощения соединений **1**, **2** и **3** из спектров ИК. Они дают возможность идентифицировать присутствие изохинолонового и пиридонового фрагментов по частотам валентных колебаний νC=O и δC-N. Значения упомянутых частот весьма близки между собой и не позволяют определить по ИК-спектрам однозначные критерии идентификации позиционных изомеров типа **1** и **2**.

Нами проведено сравнение электронных свойств позиционных изомеров 2,3-диметил-4H-тиено[3',2':5,6]-пиридо[1,2- b]изохинолин-4,11(5H)-диона (**1a**), 4H-тиено[2',3':5,6]пиридо[1,2- b]изохинолин-4,11(5H)-диона (**2a**) и 6,12-дигидро-5H-изохино[2,3- a]хиназолин-5,12-диона (**3**). Был проведен квантовомеханический расчет электронного строения указанных структур с помощью полуэмпирического метода ZINDO/S из пакета [1]. Поскольку указанный метод специально параметризован для прогнозирования электронных спектров, его результаты сравнивали с экспериментально наблюдаемыми. Анализ полученных канонических МО позволил нам разобраться в природе электронных переходов, распределении электронной плотности в основном и возбужденном состоянии, предоставляющих выход на статические индексы реакционной способности.

Как правило, введение в структуру гетероатома сопровождается появлением в распределении МО несвязанных n-орбиталей. Причем часто энергия последних выше, чем энергия σ и π орбиталей и, следовательно, первым переходом, как правило, становится n→π* или n→σ* переход. Энергии несвязанных МО соединений **1a**, **2a**, **3** по данным расчета расположены низко, “глубоко”, и как следствие, энергетический зазор между ними и НСМО значителен, что определяет положение λ_{макс} n→π* перехода отнюдь как не самого длинноволнового. Поэтому возможность интерпретации высших переходов как переходов, относящихся к n→π* типу, исключается.

Расчёты свидетельствуют, что полосы выше 260 нм обусловлены π→π* переходами между тремя ВЗМО и двумя (или тремя в зависимости от молекулы) вакантными НСМО. Причем НСМО-2 (рис. 1) принимает участие в сравнительно более коротковолновых переходах. Обращает на себя внимание плотность расположения как связывающих, так и разрыхляющих МО. Например, если в структуре **3** зазор между тремя НСМО приблизительно одинаков, то можно заметить, что в структуре **2a** НСМО-1 находится ближе к НСМО-0, а в структуре **1a** — к НСМО-2. Из анализа расположения ВЗМО и НСМО можно заметить их плотное расположение, что допускает возможность “примешивания” к анализируемой поло-

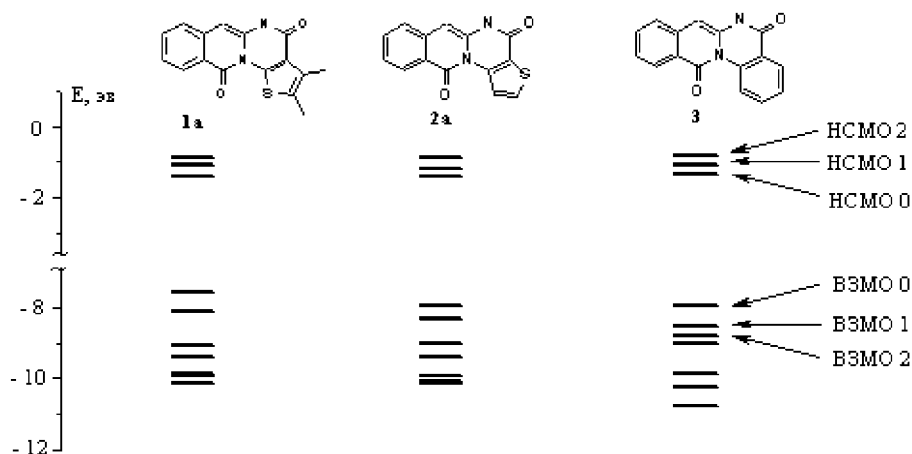


Рис. 1. Размещение орбиталей молекул 1a, 2a и 3.

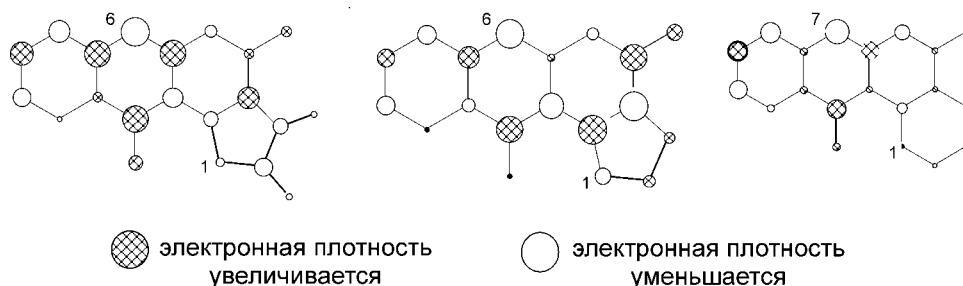


Рис. 2. Изменение электронной плотности в молекулах **1a**, **2a** и **3** при электронном переходе $S_0 \rightarrow S_1$. Диаметр круга пропорционален величине изменения.

се перехода иных близких по энергии. Такое “примешивание” отвергает наличие в экспериментальном спектре четко выраженных полос поглощения, отстоящих друг от друга на значимых расстояниях и проявление спектра в виде огибающей без особых экстремумов.

В случае соединения **3** переходы должны происходить между тремя ВЗМО и тремя НСМО. Первый из них является чистым ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-0 переходом. Второй — смесью ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-1 и ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-2. Третий — ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-2 и ВЗМО 1 \rightarrow НСМО 1. Четвёртый — ВЗМО-1 \rightarrow НСМО-1 и ВЗМО-2 \rightarrow НСМО-1. Из расчетов следует, что переходы с ВЗМО-2 могут наблюдаться не выше 305 нм. Наибольшую интенсивность имеют четвёртый и пятый переходы.

В случае с соединением **2a** расчеты предсказывают в ближнем ультрафиолете 5 первых переходов. Однако разница энергий НСМО-0 и НСМО-1 здесь меньше, чем в случае с соединением **3** и следовательно первый наблюдаемый переход будет смесью ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-0 и ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-1 трансферов, а участие НСМО-2 в пяти высших переходах не предполагается. Переходы второй и третий — самые интенсивные.

В случае соединения **1a** также предвидится 5 переходов, но особенность их состоит в том, что НСМО-1 находится ближе к НСМО-2, чем к НСМО-0. Интенсивными переходами есть первый, третий и пятый, а второй и четвёртый имеют интенсивность на порядок ниже.

Характер перераспределения электронной плотности в анализируемых молекулах при возбуждении можно продемонстрировать на примере поляризации первого перехода (рис. 2). При поглощении кванта энергии электронная плотность на атоме углерода $C(6)$ всегда уменьшается, тогда как на атоме углерода в составе карбонильной группы увеличивается. Также можно отметить, что в молекуле **3** перераспределение электронной плотности происходит в основном в изохинолиновом фрагменте, тогда как в хиназолиновом электронная плотность на атомах практически не меняется. Отличие перераспределения электронной плотности в молекулах **1a** и **2a** от молекулы **3** в том, что оно происходит по всему каркасу, а не по локализованным фрагментам. Распределение электронной плотности даёт возможность предвидеть, что наиболее реакционноспособным центром в реакциях электрофильного присоединения есть 7 положение в молекуле 6,12-дигидро-5H-

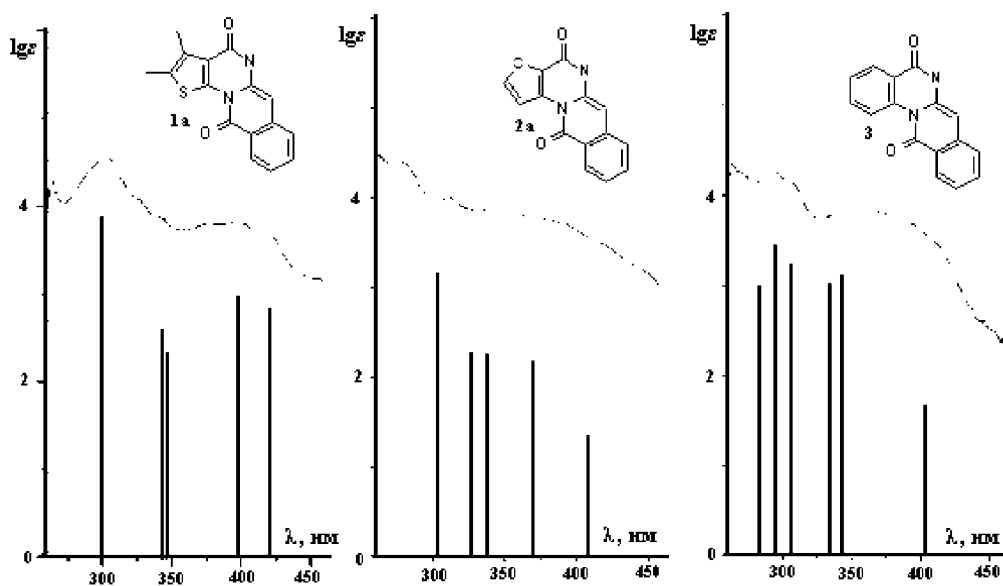


Рис. 3. Экспериментальные и расчетные электронные спектры молекул **1a**, **2a** и **3**. Высота линии в теоретическом спектре пропорциональна силе осциллятора перехода (на теоретическом спектре отображено только пять высших переходов).

Таблица 1

Спектральные характеристики синтезированных веществ

№	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)									
	Позиция резонирующей группы (атома)									
1a	-	s 2.41 (3H)	s 2.36 (3H)	-	s 11.71 (1H)	s 6.30 (1H)	d 7.50 (1H) (³ J=8.01)	t 7.62 (1H) (³ J=7.61)	t 7.32 (1H) (³ J=7.61)	d 8.22 (1H) (³ J=8.41)
1b	-	m 2.99-2.93 (6H)	-	s 11.83 (1H)	s 6.34 (1H)	d 7.53 (1H) (³ J=8.01)	t 7.65 (1H) (³ J=7.61)	t 7.35 (1H) (³ J=7.61)	d 8.24 (1H) (³ J=8.01)	
1c	-	m 1.90-1.80 (4H) m 2.77-2.75 (2H) m 2.93-2.91 (2H)	-	s 11.71 (1H)	s 6.26 (1H)	d 7.51 (1H) (³ J=7.61)	t 7.63 (1H) (³ J=7.61)	t 7.31 (1H) (³ J=7.61)	d 8.14 (1H) (³ J=8.01)	
1d	-	s 9.00 (1H)	d 7.78 (2H,2') m 7.51(3H,3',4')	-	s 12.00 (1H)	s 6.28 (1H)	m 7.51 (1H)	t 7.64 (1H) (³ J=7.61)	t 7.33 (1H) (³ J=7.61)	d 8.24 (1H) (³ J=8.01)
2a	d 8.68 (1H) (³ J=5.21)	d 8.17 (1H) (³ J=5.21)	-	-	s 12.03 (1H)	s 6.27 (1H)	d 7.47 (1H) (³ J=7.61)	t 7.65 (1H) (³ J=8.01)	t 7.33 (1H) (³ J=8.01)	d 8.21 (1H) (³ J=8.01)
2b	s 8.97 (1H)	s 7.77 (2H,3') s 7.51 (2H,2')	-	-	s 12.04 (1H)	s 6.26 (1H)	m 7.51 (1H)	s 7.63 (1H)	s 7.32 (1H)	s 8.19 (1H)
2c	s 8.92 (1H)	m 7.80 (2H,3') m 7.33-7.29(2H,2')	-	-	s 12.03 (1H)	s 6.26 (1H)	d 7.49 (1H) (³ J=6.41)	t 7.63 (1H) (³ J=6.01)	m 7.33- 7.29 (1H)	d 8.19 (1H) (³ J=6.41)
3*	d 9.24 (1H) (³ J=7.21)	t 7.74 (1H) (³ J=6.81)	m 7.48 (2H)	d 8.10 (1H) (³ J=6.01)	s 11.87 (1H) {6}	s 6.20 (1H) {7}	m 7.48 (2H) {8}	t 7.63 (1H) (³ J=5.61) {9}	t 7.32 (1H) (³ J=5.61) {10}	d 8.19 (1H) (³ J=6.41) {11}

* - Цифрами в {} обозначены порядковые номера атомов в молекуле согласно принятой номенклатуры.

изохинолино[2,3-*a*]хиназолин-5,12-диона (**3**) и положение б в молекулах 4*H*-тиено[2',3':5,6]пиримидо-[1,2-*b*]изохиназолин-4,11-диона (**2a**) и 4*H*-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохиназолин-4,11-диона (**1a**) (которое по существу является 4 положением изохинолинового фрагмента). Опровержение или подтверждение полученных результатов и будет являться целью наших дальнейших исследований в этой области.

На рис. 3 представлены экспериментальные и расчетные электронные спектры молекул **1a**, **2a** и **3**. Их рассмотрение позволяет заключить, что:

- природа длинноволновых полос поглощения $\lambda_{\text{макс}}$ в молекулах **1a**, **2a**, **3** не имеет отношения к $n \rightarrow \pi^*$ переходам, а обусловлена сложной смесью трансферов между ВЗМО и НСМО;

Таблица 2

Данные ИК-спектров*

Формула соединения	$\nu_{\text{C=O}}$ (пиримидон)	$\nu_{\text{C=O}}$ (изохинолон)	$\nu_{\text{C=C}}$	$\delta_{\text{C-H}}$
1a		1667	1615	840
1b		1666	1613	837
1c	1654	1690	1614	826
1d	1677	1700*	1621	826
2a		1671	1625	852
2b	1678	1700*	1626	822
2c	1681	1700*	1628	822
3		1674	1627	857

* - частоты приведены в см⁻¹

** Локализованы в коре головного мозга, мозжечке и среднем мозгу. Стимуляция D₄ рецепторов уменьшает уровень цАМФ и потенциал зависимых токов ионов кальция, увеличивает калиевую проницаемость плазматических мембран.

- экспериментальные спектры исследованных веществ имеют низко интенсивную не структурированную полосу в области 300-450 нм вследствие того, что ВЗМО находятся достаточно близко и поэтому переходы часто являются смешанными.

С целью оценки биологического потенциала, описанных в работе веществ, был произведен расчет спектра биологической активности В расчетах была использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [1, 2, 3]. В основу выборки активных соединений положена многоуровневая оценка ближайшего окружения атомов и сравнение рассчитанных 2D дескрипторов с набором таковых, отвечающих либо высокой активности, либо ее отсутствию. Конечный результат представляется программой как вероятность проявления соединениями активности (p_a) и неактивности (p_i) в долях единицы. Был рассчитан спектр для более чем 3000 типов активности для каждого соединения, порогом активности было выбрано $p_a > 0.8$; $p_i < 0.2$. Из анализа результата расчета неожиданным оказалось, что в указанные пределы вовсе не попало соединение **3**. А вот тиофеновые производные обоих типов показали весьма высокие результаты. Если соединениям со структурой 1 предсказываются высокие показатели в лечении стенокардии, то соединению **2a** — свойства агониста дофаминовых рецепторов D₄ [$p_a = 0,907$, $p_i = 0,005$]**. Наивысшая активность в лечении ишемической болезни сердца предска-

зывается для соединения **1d** [$p_a = 0,909$, $p_i = 0,007$]. Производные **1b** и **1c** ему несколько уступают, но оба превышают установленный нижний предел с одинаковым индексом активности [$p_a = 0,844$, $p_i = 0,009$].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C синтезированных соединений **1**, **2** и **3**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР 1H COSY, а также гетероядерные корреляционные спектры НМРС и НМВС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц для 1H и 100 МГц для ^{13}C). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{CH} = 140$ Гц и $^{2-3}J_{CH} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМРС составило 128, а в спектрах НМВС — 400. Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги в м.д., шкала δ , КССВ (J) в Гц. Принятые сокращения: s — синглет, сигнал, d — дублет, t — триплет, q — кватер, m — мультиплет.

ИК-спектры соединений в таблетках CsI или KBr зарегистрированы на приборе Ray-Unicam SP3-300 и Nicolett Nexus; приведены частоты валентных колебаний ν в cm^{-1} .

УФ-спектры $5 \cdot 10^{-5}$ М растворов соединений зарегистрированы на спектрофотометре Spcord M40 в DMF. Принятые сокращения: * — перегиб, плечо.

Температуры плавления синтезированных веществ измерены в пирексовых капиллярах в приборе Тиле и не подвергались коррекции.

2,3-Диметил-4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (1a) получен с Т.пл. $325^\circ C$ согласно методике [3]. УФ-спектр (DMF), λ_{max} , нм (lg ϵ): 293*, 303 (4.56), 325*, 338*, 376 (3.80), 396 (3.83), 417 (3.71).

Литература

1. Задорожний А.В., Ковтуненко В.А., Туров А.В., Кучеренко Т.Т. // ХГС. — 2008. — №7. — С. 1053-1061.
2. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Шептун В.Л. и др. // ХГС. — 1984. — №6. — С. 1497.
3. HyperChem Professional 5.1; Hypercube ? Inc. 2002.
4. Filimonov D.A., Poroikov V.V., Borodina Yu.V., Glorizova T. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1999. — №39. — С. 666-670.
5. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V. et al. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2000. — №40. — С. 1349-1355.
6. Poroikov V.V., Filimonov D.A. // J. of Computer-Aided Molecular Design. — 2002. — №16. — С. 819-824.

Надійшла до редакції 06.11.2008 р.

2,3-Дигидро-1H,4H-циклопента[4',5']тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]-изохинолин-4,11(5H)-дион (1b) получен с Т.пл. $305^\circ C$ согласно методике [3].

8,9,10,11-Тетрагидро-7H-бензо[1]тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]-изохинолин-4,14(6H)-дион (1c) получен с Т.пл. $325^\circ C$ согласно методике [3].

3-Фенил-4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (1d) получен с Т.пл. $300^\circ C$ согласно методике [3].

4H-Тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (2a) получен с Т.пл. $290^\circ C$ согласно методике [3]. УФ-спектр (DMF), λ_{max} , нм (lg ϵ): 276 (4.41), 310 (4.01), 336 (3.87), 353 (3.86), 373 (3.80), 388*, 415*.

2-(4-Хлорофенил)-4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (2b) получен с Т.пл. $320^\circ C$ согласно методике [3].

2-(4-Флуорофенил)-4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (2c) получен с Т.пл. $300^\circ C$ согласно методике [3].

5H-Изохино[2,3-a]хиназолин-5,12(6H)-дион (3) получен с Т.пл. $305^\circ C$ согласно методике [3]. УФ-спектр (DMF), λ_{max} , нм (lg ϵ): 270 (4.26), 284*, 294 (4.28), 306*, 361 (3.84).

Выводы

1. Позиционные изомеры рассмотренного типа мало различаются по электронным свойствам. Положение атома серы в тетрациклической системе практически не влияет на распределение электронной плотности в изохинолоновом фрагменте тетрацикла. Очевидно делокализация электронной плотности по тетрациклической системе настолько значительна, что локальные возбуждения, связанные с изменением положения атома серы, не могут оказать на нее заметного влияния.

2. Расчеты предсказывают биологическую активность лишь для структур, в которых присутствует дополнительный атом серы в квазиароматической тетрациклической системе.

УДК 577.151.042:6786

ИММОБИЛИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.И.Романовская, **Т.И.Давиденко**, С.С.Декина, И.И.Пашкин*, С.А.Андронати

Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины, 65080, г. Одесса, Люстдорфская дорога, 86. E-mail: romairina@gmail.com

* Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова

Ключевые слова: иммобилизация; протеазы; липазы; лизоцим; аллергены; полимеры

В обзоре обобщены и систематизированы результаты собственных исследований в области иммобилизации биологически активных веществ на полимерных носителях медицинского назначения.

IMMOBILIZATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WITH THE AIM OF CREATING POTENTIAL DIAGNOSTIC AND MEDICINAL AGENTS

I.I.Romanovskaya, **T.I.Davidenko**, S.S.Dekina, I.I.Pashkin, S.A.Andronati

The results of our own investigations in the field of biologically active substances immobilization on polymeric carriers of medical purpose have been summarized and systematized in the review.

ИММОБІЛІЗАЦІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ І ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

I.I.Романовська, **Т.І.Давиденко**, С.С.Декіна, І.І.Пашкін, С.А.Андронаті

В огляді узагальнені і систематизовані результати власних досліджень в області іммобілізації біологічно активних речовин на полімерних носіях медичного призначення.

Иммобилизация биологически активных веществ (БАВ) на полимерных носителях является актуальной задачей биоорганической химии и медицинской биотехнологии, поскольку позволяет создавать стабильные, активные препараты пролонгированного действия с контролируемым высвобождением, направленным местом всасывания, разрабатывать новые пути их введения для использования в различных областях медицины: терапии ран и ожогов, в качестве антибактериальных препаратов, средств для заместительной терапии недостаточности пищеварения, для диагностики и лечения аллергических заболеваний.

Стратегия создания потенциальных диагностических и лекарственных средств на основе закрепленных на носителе БАВ включала: выбор матрицы, перспективной для использования в медицине, разработку метода иммобилизации, соответствующего применению препарата и пути его введения в организм, подробному исследованию условий иммобилизации (рН, температуры, соотношения реагентов, пористости носителя, содержания реакционноспособных групп и др.), детальному изучению физико-химических особенностей полученных препаратов с использованием современных методов (спектроскопических, вискозиметрии, электрофореза и др.), проведению medico-биологических исследований.

Объектами иммобилизации были гидролитические ферменты различного происхождения (про-

теолитические, липолитические, литические), аллергены, ЛС. В качестве носителей использовали гидрофильные полимеры: полиэтиленгликоли, поливиниллактаты, поливиниловый спирт, полисахариды, пищевые волокна, перевязочные средства, аэросилы и др.; использовали физические методы иммобилизации: импрегнацию, включение в растворы и гели полимеров, комплексообразование, адсорбцию.

Для пролонгирования действия БАВ широко использовали шивку поливинилового спирта буйрой (схема 1).

Этот метод показал отличные результаты при создании ферментных препаратов для раневой и ожоговой терапии, заместительной терапии недостаточности пищеварения. Стабилизация и пролонгирование используемых протеолитических и литических ферментов с широкой субстратной специфичностью (эластофераза, щелочная протеаза *Bac. subtilis*, литические ферментные комплексы из *Str.recifensis var. lyticus* 2435, липаза из *P. solitum*) для закрепления их на различных под-

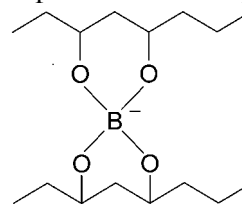


Схема 1

Таблица 1

Иммобилизованная на АУВМ щелочная протеаза в терапии гнойных ран у крыс

Экспериментальные животные	Сроки заживления ран, сут	
	очищение	полное заживление
Контроль	11,1±0,6	27,2±2,0
Раствор фермента	8,9±0,4	23,3±1,5
Иммобилизованный фермент	3,0±0,4	14,0±0,3

ложках (марля, нетканое полотно, активированный углеродно-волоконистый материал, пищевые волокна) либо в виде пленочных форм (ГЛП с протеолитическим ферментом и биогенным стимулятором торфотом, ГЛП с лизоцимом) достигается за счет невалентных взаимодействий с полимером и дополнительного включения в структуру сшитого полимера [1].

С использованием эластотеразы — щелочной сериновой протеиназы *Bac. subtilis* 316 М в Физико-химическом институте им. А.В.Богатского НАН Украины (проф. Т.И.Давиденко с сотр.) совместно с Институтом микробиологии и вирусологии им. Д.К.Заболотного НАН Украины, Институтом фармакологии и токсикологии АМН Украины, разработан пролонгированный ранозаживляющий препарат “Иммобилизованная эластотераза”, разрешенный к производству и клиническому применению в Украине и России [2-6]. Препарат представляет собой традиционно используемые в перевязочных средствах тканевые салфетки с протеолитической активностью 160-240 ПЕ/г, упакованные в герметичные полиэтиленовые пакеты. Иммобилизованная эластотераза сохраняет высокую активность (до 80% от исходной), стабильна после γ -облучения (стерилизация дозой 20 кГр) при хранении (2 года). Показания к применению: раневые и ожоговые поражения, абсцессы, трофические язвы, пролежни.

На стадии клинической апробации находится разработанный высокоэффективный ранозаживляющий препарат “Иммобилизованная на АУВМ щелочная протеаза”, отличающийся высокими некротическими и адсорбционными свойствами, дренирующим эффектом, стабильный в условиях хранения и γ -стерилизации с пролонгированным действием [7-9]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* (крысы, кролики) показали его большую активность по сравнению с профезимом, имозимазой, ируксоллом; количество переведенных в раствор аминокислот и белка в 2 раза превышало таковое

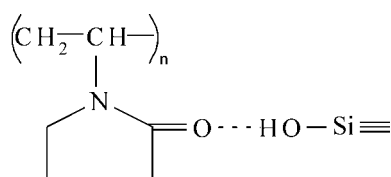


Схема 2

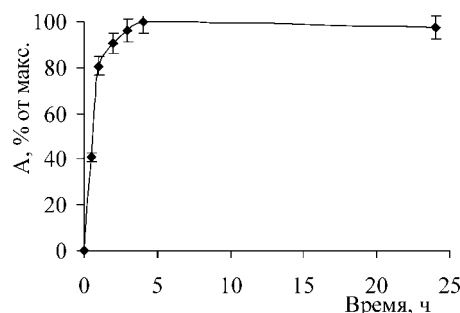


Рис. 1. Зависимость протеолитической активности иммобилизованной щелочной протеазы от времени.

в сравнении с “Эластотеразой иммобилизованной”, а сроки очищения экспериментальных гнойных ран сокращались с 11 до 3 суток при резком снижении содержания патогенной микрофлоры (табл. 1).

Особый интерес представляет разработка современных полимерных гидрогелевых раневых покрытий пленочного типа [10]. Такие покрытия обладают рядом достоинств: пластичностью, обеспечивающей хорошее моделирование на ране, возможностью визуального контроля за ее состоянием, охлаждающим действием, предотвращающим развитие инфекции, созданием на ране влажной среды, оптимальной для нормализации процессов регенерации. Они размягчают и лизируют некротические образования, способствуют элиминации экссудата, подавлению микрофлоры.

В настоящее время нами получено гидрогелевое раневое покрытие на основе модифицированного поли-N-винилпирролидона с иммобилизованной щелочной протеазой *Bacillus subtilis* [11-13].

Полимерный гидрогелевый материал представляет собой органо-неорганический гибрид — продукт объединения кремнийсодержащего соединения и ПВП в целостную структуру с образованием множественных водородных связей между кислотом карбонильной группы лактамного кольца ПВП и водородом силанольной группы золя поликремниевой кислоты (схема 2).

Иммобилизованный гидрогелевый препарат (45% воды) нерастворим в физиологических условиях, отличается количественным сохранением протеолитической активности после иммобилизации и высокой (62%) после γ -стерилизации (15 кГр) стабильностью при хранении (1 год).

Препарат отличается повышенной устойчивостью в среде, моделирующей рН раневого содержимого, высокой термостабильностью (k термоинактивации для свободного и иммобилизованного препарата составили $2,76 \cdot 10^{-2}$ и $8,42 \cdot 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$, соответственно), пролонгированным действием (рис. 1).

Взаимодействие фермента с носителем подтверждено исследованием реологических характеристик растворов полимера.

Для разработки препарата заместительной терапии недостаточности пищеварения была изучена иммобилизация липазы *Penicillium solitum* (ЛП

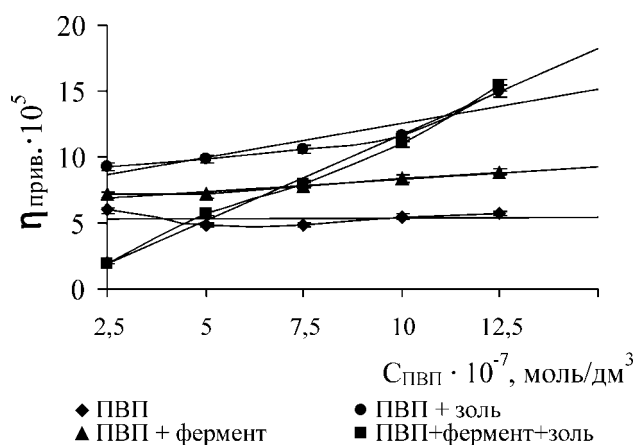


Рис. 2. Зависимость приведенной вязкости растворов ПВП от его концентрации.

“Солизим”) и других липолитических ферментов на АУВМ “ДНЕПР-МН” [14-17]. В результате получены иммобилизованные препараты с высокой липолитической активностью (20-40 ЛЕ/мг препарата) и стабильностью в кислой среде при длительном хранении, пролонгированного действия с высокими адсорбционными характеристиками. Препарат получил название “Энсоферм” и находится в стадии клинических испытаний. Медико-биологические исследования (НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии МЗ Украины, г. Киев) “Энсоферма” подтвердили высокие адсорбционные свойства препарата, наличие выраженного дозозависимого эффекта; нормализацию функций печени при лечении экспериментального токсического поражения печени и хронического гепатохолецистита; безвредность препарата (4-й класс опасности) и отсутствие побочного действия на интегральные показатели организма при его хроническом введении.

Разработанное в последнее время пленочное покрытие на основе ацетилфталилцеллюлозы для

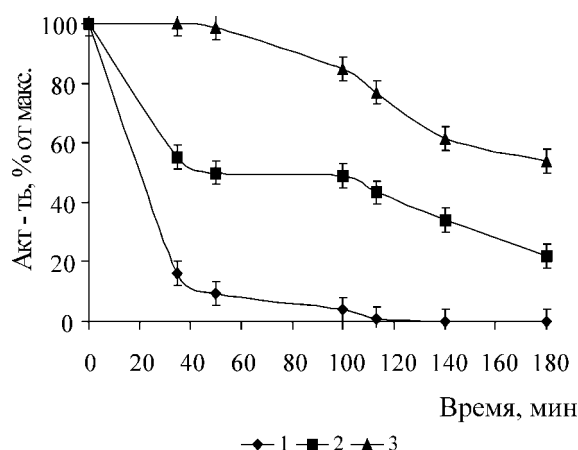


Рис. 3. pH-Стабильность свободной (1), иммобилизованной (2), иммобилизованной, покрытой пленкой АФЦ, липазы *P. solitum* в среде, моделирующей желудочный сок (3) (pH 3,0; 37°C).

иммобилизованного солизи́ма позволяет стабилизировать фермент и вдвое увеличить его активность в кислой среде желудочного сока (рис. 3).

При совместной иммобилизации ферментов на пищевых волокнах получен комплексный препарат для заместительной терапии недостаточности пищеварения с протеолитической, амилалитической, β-галактозидазной, липолитической активностью (табл. 2) [1].

На основе биосовместимых сополимеров акриламида, винилпирролидона и этилакрилата, а также ПВС, сшитого бурой, с иммобилизованными протеолитическими ферментами и биогенным стимулятором торфотом разработаны ГЛП для комплексной терапии ожогов глаз [18]. Исследования, проведенные в НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова на моделированных ожогах глаз кроликов показали двукратное ускорение времени ликвидации признаков ожоговой болезни — воспаления и эпителизации

Таблица 2

Активность ферментов в комплексном препарате для заместительной терапии недостаточности пищеварения

Фермент	Сохранение активности, %, *, **			
	Протеолитическая	Амилалитическая	β-галактозидазная	Липолитическая
Иммобилизация на пищевых волокнах				
Щелочная протеаза	89,0 (84,6*)			
Ораза		88,0 (2606**)		
β-галактозидаза			52,0 (123**)	
Солизим				22,0 (8078**)
Иммобилизация на пищевых волокнах в ПВС				
Щелочная протеаза	86,6 (83,4*)			
Ораза		91,3 (2984**)		
β-галактозидаза			47,4 (83,7**)	
Солизим				31,0 (9116**)

* - ПЕ/г, ** - ед/г.

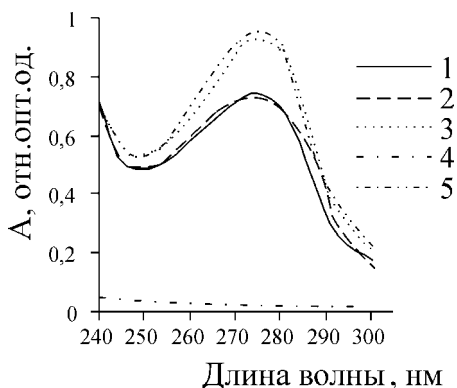


Рис. 4. Спектры поглощения растворов папаина.

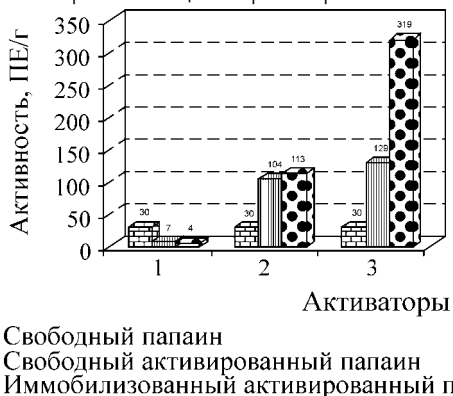


Рис. 5. Влияние активаторов на активность свободного и иммобилизованного папаина.

роговицы при использовании ГЛП по сравнению с контрольной группой. Иммобилизованный препарат (матрица ПВС) проходит стадию клинической апробации.

Учитывая, что папаин является ферментом выбора в офтальмологии, в настоящее время получены его стабильные, иммобилизованные совместно с мочевиной ГЛП (матрица ПВС) [19, 20]. Взаимодействие фермента и матрицы подтверждено методами УФ-спектроскопии (рис. 4) и вискозиметрии (табл. 3), что свидетельствует о конформационных изменениях и компактизации белковой глобулы фермента в результате иммобилизации. Показано, что добавление мочевины приводит к увеличению ферментативной активности в 1,7 раза. Добавление активаторов (смесь L-цистеина и динатриевой соли ЭДТА) увеличивает

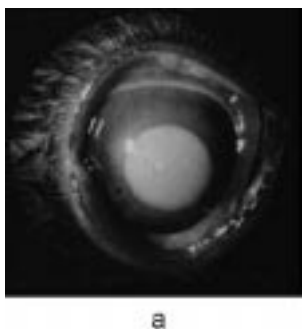


Рис. 6а. Моделированный щелочной ожог роговицы глаз кроликов. Интенсивное бельмо роговицы с зоной перифокального отека.

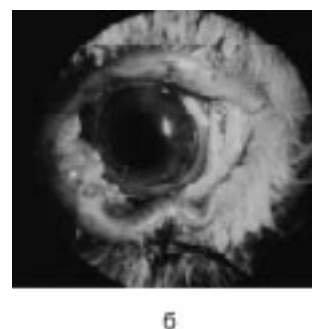


Рис. 6б. 50 минут после аппликации полимерной пленки с иммобилизованными папаином и мочевиной. Мутные слои роговицы отторглись.

Таблица 3

Исследование кинематической вязкости растворов ПВС

Объект исследования	Вязкость, мстокс, M±m
ПВС	2,34± 0,07
ПВС + папаин	2,17± 0,07
ПВС + папаин + мочевины	2,20± 0,07
ПВС + мочевины	2,33± 0,05

P>0,001 при n=9

активность свободного и иммобилизованного папаина в 4,3 и 10,6 раз, соответственно, тем самым способствуя уменьшению концентрации фермента в ГЛП, что экономически выгодно (рис. 5).

Исследования на моделях тяжелых щелочных ожогов роговицы глаз кроликов показали оптимальный некролитический эффект локального характера без повреждения здоровой ткани после 45 мин их действия, что позволяет проводить неотложную кератопластику.

Разработан иммобилизованный препарат ЧСА на основе ПВС в виде ГЛП, обладающий высокой поглощающей способностью по отношению к кислотам и щелочам (рис. 7), что перспективно для сорбционной терапии ожогов глаз [21, 22].

Исследования ГЛП (щелочные ожоги глаз 15 кроликов) показали, что равноценный лечебный эффект (ликвидация признаков воспаления) достигается при использовании раствора ЧСА с концентрацией, в 100 раз превышающей таковую в пленке.

В связи с возрастающей резистентностью микроорганизмов к антибиотикам актуальной проблемой является создание стабильных антимикробных противораковых и противоожоговых препаратов. В результате иммобилизации лизоцима, литических ферментных комплексов (ЛФК) *Streptomyces recifensis var. lyticus*: стерилазы и лизорицефина — препаратов широкого спектра действия в отношении клеточных стенок многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжей были получены активные препараты бактериолитического действия, (с сохранением исходной литической активности после иммобилиза-

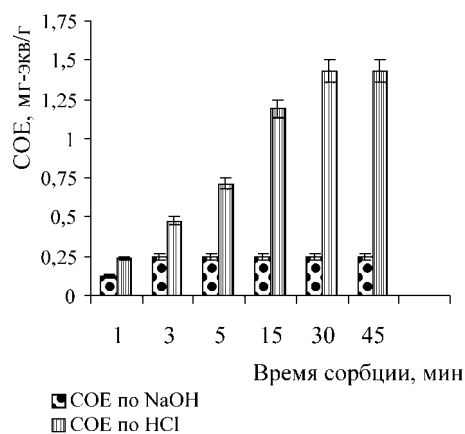


Рис. 7а. Поглощение пленкой на основе ПВХ с иммобилизованным САЧ 0,01 М растворов HCl и NaOH (температура $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, pH конца титрования $6,0 \pm 0,2$, массовое соотношение твердой и жидкой фаз 1:5).



Рис. 7б. Результаты определения COE пленкой ПВХ с иммобилизованным САЧ по отношению к 0,01 М кислотам и щелочам (температура $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, pH конца титрования $6,0 \pm 0,2$, массовое соотношение твердой и жидкой фаз 1:5).

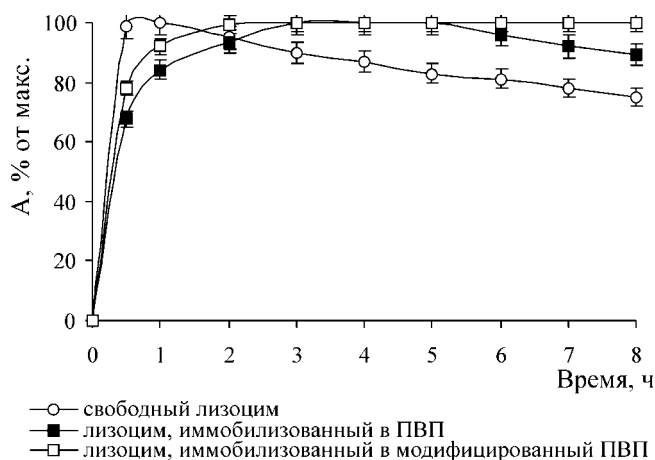


Рис. 8. Зависимость литической активности свободного и иммобилизованного лизоцима от времени инкубации при pH 5,5.

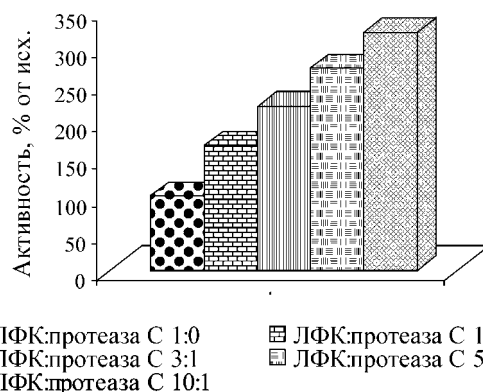


Рис. 9. Влияние массового соотношения ЛФК:протеаза C на литическую активность препарата при их совместной иммобилизации в ПВХ.

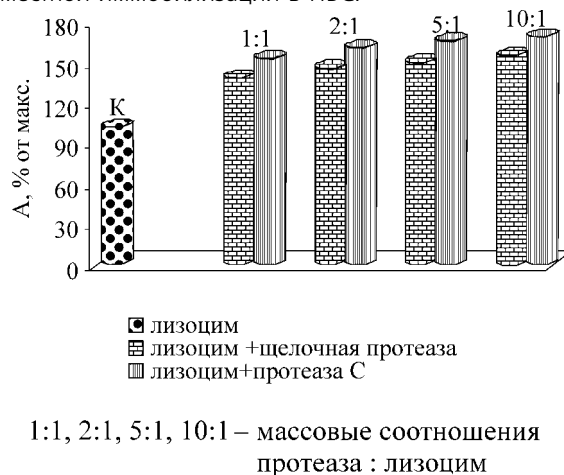


Рис. 10. Активность лизоцима при совместной иммобилизации с протеазами в ПВХ, модифицированный золем поликремниевой кислоты.

ции до 90%, стабильные при хранении к γ -облучению в дозах 15-20 кГр), закрепленные на перевязочных средствах с помощью ПВХ и ПЭО, сшитых бурой в виде полимерных ГЛП, растворимых и нерастворимых гидрогелевых пленочных покрытий на основе ПВХ и ПЭО, модифицированного золем поликремниевой кислоты пролонгированного действия в условиях, моделирующих pH раны (рис. 8) [23-27].

Следует отметить, что совместная иммобилизация ЛФК и лизоцима с протеазами позволяет увеличить бактериолитическую активность препаратов в 1,5-3 раза (рис. 9, 10), что, по всей видимости, обусловлено специфичностью исследуемых протеиназ по отношению к пептидогликану клеточной стенки бактерий.

Результаты проведенных исследований позволяют получать комплексные препараты антибактериальной, некролитической активности с возможным их использованием при различных стадиях раневого процесса.

Исследования полученных иммобилизованных препаратов, проведенные совместно с Одесским государственным медицинским университетом (проф. С.М.Пухлик), показали перспективность их применения как при лечении заболева-

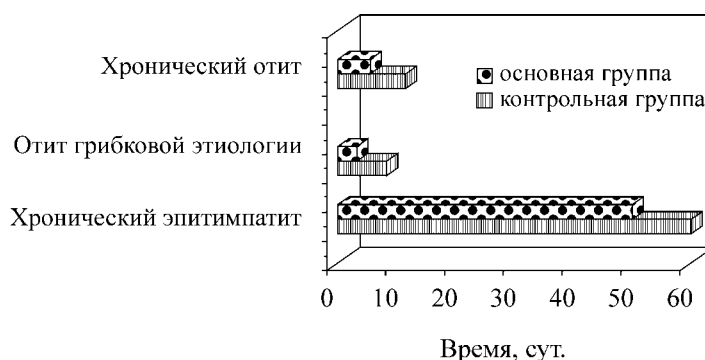


Рис. 11. Имобилизованная на перевязочных средствах ЛФК стерилиза при лечении отори ноларингологических заболеваний.

Таблица 4

Динамика основных признаков ожоговой болезни глаз кроликов с использованием ГЛП со стерилизой

Признаки ожоговой болезни	Время, сут.		P
	контрольная группа	основная группа	
Воспаление	6,5±0,3	4,0±0,2	<0,05
Гнойные выделения	6,5±0,3	3,2±0,1	<0,05

ний ЛОР-органов (мезотимпанитах, эптитимпанитах), отитах грибковой этиологии (рис. 11), так и в терапии ожогов в офтальмологии (табл. 4) (Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова, к.м.н., с.н.с. Р.И.Чаланова).

Перспективным носителем для иммобилизации БАВ является поли-N-винилкапролактан (ПВК), образующий комплексы включения с фенолом (схема 4), его производными, антимикробными средствами: бронеолом (2-бром-2-нитропропандиол-1,3) и триклозаном (2,4,4'-трихлор-2'-оксифениловый эфир), солями различных металлов [28-31].

Методами ЯМР ¹³C- и ИК-спектроскопии установлено, что комплексообразование осуществляется за счет образования водородной связи

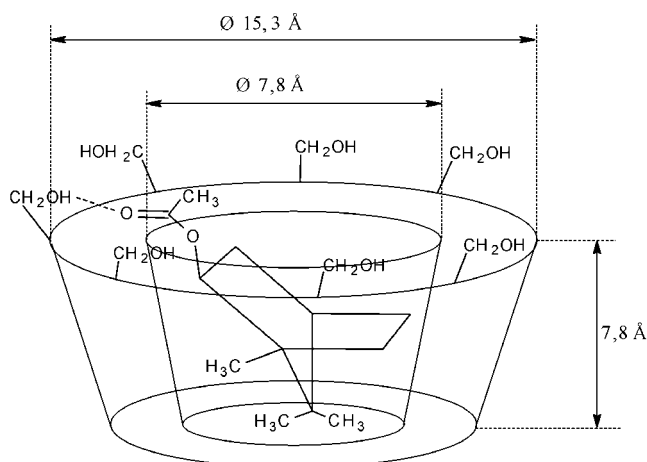


Схема 3

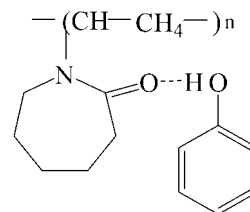


Схема 4

между карбонильной группой капролактамных звеньев и гидроксильными группами стабилизаторов (фенольных соединений, бронеолола, белков (овальбумин), а также в результате вытеснения воды из структуры полимера и происходящего за счет этого уплотнения структуры. Макромолекулы белка конкурируют со стабилизатором за связывание с ПВК, однако молекулы стабилизатора остаются включенными в полимерную матрицу. Табл. 5 демонстрирует медицинскую и экологическую области применения разработанных препаратов [32-35].

С использованием перспективной матрицы для иммобилизации — β-циклодекстрина, образующего клатраты с различными органическими соединениями, способствующего повышению биодоступности и растворимости лекарственных препаратов, осуществлена иммобилизация пихтового масла [36-38].

Образование комплекса было подтверждено методами термогравиметрии, ИК- и ЯМР ¹³C-спектроскопии. На основании изменения времени спинрешеточной релаксации T₁ ядер ¹³C определена структура клатрата β-циклодекстрина с основным компонентом пихтового масла — борнилацетатом (схема 3): молекула борнилацетата почти целиком погружена во внутреннюю гидрофобную полость β-циклодекстринового конического браслета; борнеольный фрагмент полностью размещен внутри полости матрицы, ацетильный — выходит из нее и образует водородную связь с одной из семи групп CH₂OH.

С использованием β-циклодекстрина для усиления противовоспалительного эффекта осуществлена совместная иммобилизация щелочной протеазы и пихтового масла.

Постоянно возрастающая частота аллергических заболеваний, в том числе аллергических ри-

Таблица 5

Перспективы применения БАВ, иммобилизованных в поли-N-винилкапролактамах

Объекты	Характеристика возможных областей применения иммобилизованных препаратов
Фенол, резорцин, бронопол, триклозан	Матрицы с антимикробной активностью для иммобилизации БАВ
Фенолы	Препараты с высокой степенью включения фенольных соединений при их извлечении из растворов
Уреаза + pH-индикаторы	Индикаторы для определения концентрации мочевины в растворах
β -галактозидаза + щелочная протеаза	Комплексный препарат терапии недостаточности пищеварения
Щелочная протеаза + бронопол	Комплексный препарат с протеолитической и антимикробной активностью для терапии ран и ожогов
Пероксидаза из корней хрена	Биокатализатор для конверсии фенолов при очистке сточных вод
Аллергены: пищевые, пыльцы растений (белка куриного яйца, пыльцы ржи и др.)	Препараты для диагностики и лечения аллергических заболеваний

нитов (АР), основные принципы диагностики и терапии, включая специфическую иммунотерапию (СИТ), нестабильность аллергенов и недостатки парентерального метода их введения (введение аллергена не в “шоковый орган”, быстрое всасывание, сложность создания точной субдозировки, возможность возникновения анафилактических реакций, внесения инфекций, болезненность процедур для пациента, неэкономичность) вызвали необходимость разработки их иммобилизованных форм и новых путей введения: перорального и интраназального.

Исследования осуществляются в сотрудничестве с предприятием “Иммунолог”, Одесским и Винницким государственными медицинскими университетами. В работе использовали коммерческие препараты пищевых (аллерген белка куриного яйца, АБКЯ), бытовых (аллерген домашней пыли — АДП), пыльцевых аллергенов (аллергены пыльцы березы (АПБ) и ржи (АПР), стандартизованные в ед. РНУ (белковый азот), стабилизированные 0,4% фенолом; новокаин, ацелизин-КМП, метиленовый синий (МС).

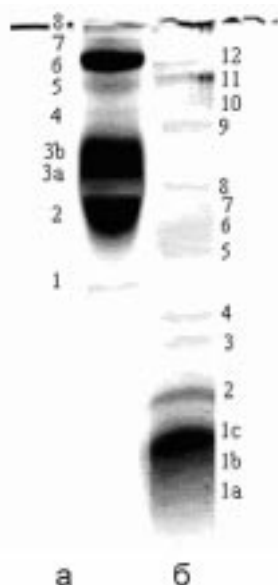


Рис. 12. Электрофореграммы АБКЯ (а) и АДП (б).

Нами показана предпочтительность использования метода Бадфорда для определения содержания белка в аллергенах [39]; методом электрофореза в ПААГ определен состав белковых фракций коммерческих препаратов аллергенов: белка куриного яйца (АБКЯ) и домашней пыли (АДП) (ООО “Иммунолог”, г. Винница) (рис. 12). Основными белковыми фракциями АБКЯ являются: лизоцим (2,5%), α -ливетин (4,3%), овомукоид (16,9%), кональбумин (15,7%), овалбумин (55,9%); полученные количественные соотношения между отдельными фракциями АБКЯ согласуются с представленными в литературе [40–43]. Препарат АДП характеризуется большей гетерогенностью и широким диапазоном молекулярных масс (4 зоны подвижности) с преобладанием белков (60%) с низкой молекулярной массой (до 11,2 кДа), 9,3% составляет фракция со средней М.м. белков (14,3 кДа), остальные белковые формы образуют минорные фракции. Наименее подвижные формы соответствуют белкам с М.м. 70–80 кДа. Фракции АДП №3 и 5 идентифицированы как соответствующие антигены Der p2 и Der p1 микрочлещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronissimus* [44].

При разработке иммобилизованных аллергенов для перорального введения впервые изучили: иммобилизацию аллергенов на пищевых волокнах, крахмале, адсорбцию аллергенов углем СКН и аэросилом А-380, включение аллергенов в поли-N-винилкапролактамы [34, 45, 46]. Основные положительные результаты: высокая степень связывания аллергенов, устойчивость при хранении, возможность получения гранул ПВК с аллергенами, стабилизированными менее токсичными, чем фенол аспирином и резорцином, селективное связывание белка аэросилом (рис. 13), пролонгированность действия при моделировании рН желудка и кишечника.

Разработка иммобилизованных аллергенов для интраназального пути введения проводилась с целью лечения и диагностики аллергических ринитов, диагностики лекарственной непереносимости новокаина и аспирина, диагностики состояния слизистой оболочки носовой полости с по-

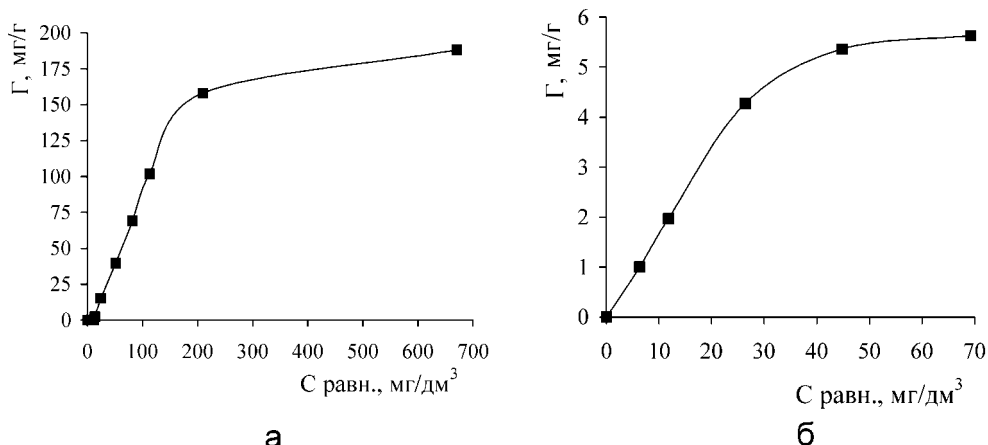


Рис. 13. Изотермы адсорбции АБКЯ (а) и АПР (б) аэросилом А-380.

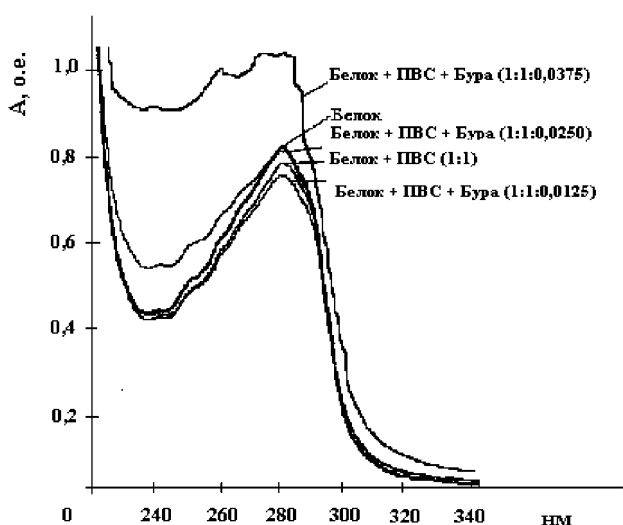


Рис. 14. Образование комплекса ПВС-белок-бура.

мощью метиленового синего и индикатора для измерения рН носовой слизи [47-49]. Учитывая преимущества полимерных пленок (ПП): точность дозирования, пролонгирующее действие, удобство применения, были получены стабильные пленочные формы (матрица — ПВС) АДП, АБКЯ, АПБ

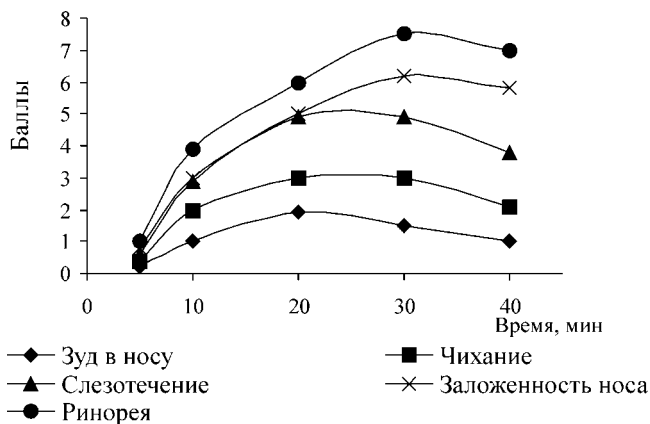


Рис. 15. Динамика развития клинических симптомов аллергического ринита при провокационной пробе.

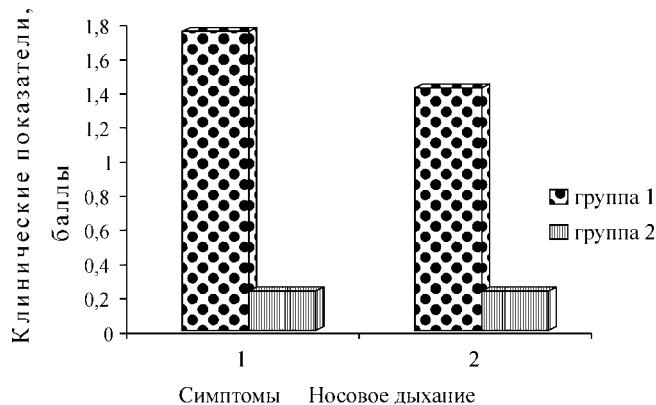


Рис. 16. Сравнительная оценка клинических показателей между группами пациентов при проведении назального провокационного теста с помощью полимерных пленок с ацелизином. Группа 1 - пациенты с чувствительностью к аспирину, группа 2 - пациенты, нечувствительные к аспирину.

в возрастающих дозах. Для диагностики АР работали ПП с аллергенами в дозе 200 PNU, временем выхода из пленки — 20-25 мин. Для усиления пролонгирования применили обработку носителя бурой, при этом время выхода аллергена из пленки зависит от концентрации сшивающего агента. Образование комплекса белка с носителем и бурой доказано исследованием кинематической вязкости растворов ПВС до и после иммобилизации и подтверждено методом УФ-спектроскопии на модельных аллергенах овальбумине (рис. 14) и лизоциме.

Для диагностики непереносимости новокаина и аспирина, функционального состояния слизистой носа разработаны ПП на основе ПВС, желатины, желатины в комбинации с ПВП для интраназального введения с количественным содержанием ЛС, изучены их свойства, проведена биофармацевтическая оценка [50-52].

С использованием ПП с аллергенами (матрица ПВС) впервые был предложен метод интраназальной диагностики и СИТ аллергических ринитов (АР), апробированный на 35 больных-добровольцах круглогодичным АР (КАР), вызванном АДП:

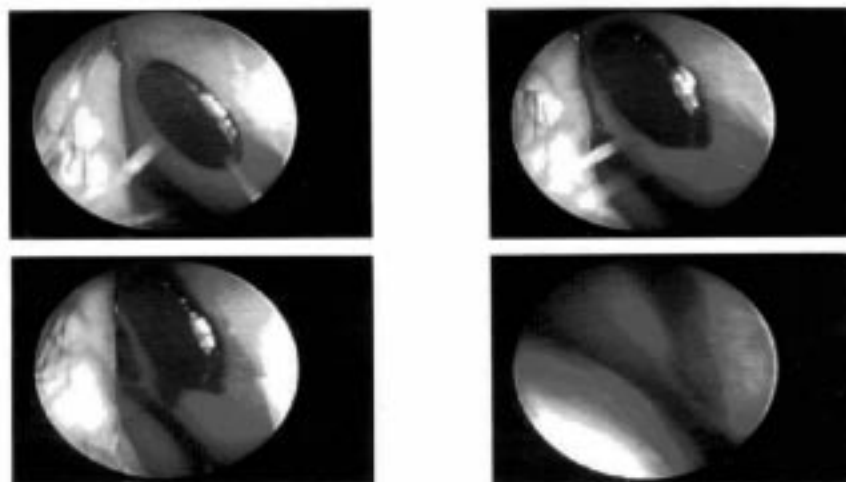


Рис. 17. Исследование функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носовой полости с помощью диагностической пленки с метиленовым синим.

положительные результаты суммарно составили 88,5%, отличные и хорошие — 71,4% (Одесский и Винницкий государственные медицинские университеты) [53-56]. Интраназальная СИТ ПП с пылевыми аллергенами проводилась на 40 больных КАР и показала отличные результаты в 72,5% случаев, положительные — у 20% пациентов (НИИ оториноларингологии им. А.С.Коломейченко АМН Украины).

Интраназальная провокационная проба ПП с АДП (28 пациентов-добровольцев) показала нарастание симптоматики АР в соответствии с выходом аллергена из пленки у 89,3% больных КАР, отмечена достоверность и относительная безвредность используемого метода (рис. 15). С помощью желатиновых ПП с новокаином (50 мкг/ПП) и ацелизином (АЦЛ) (матрица ПВС, 3 мг аспирина /ПП) были достигнуты высокие результаты в диагностике непереносимости этих ЛС у больных с выявленной сенсibilизацией к новокаину, аспиринной бронхиальной астмой и нечувствительных к этим ЛС (фиксировали развитие местной симптоматики, ухудшение носового дыхания.). На рис. 16 представлены достоверные отличия кли-

нических показателей: местных симптомов и состояния носового дыхания у больных 1-й и 2-й групп: с аспириновой бронхиальной астмой и нечувствительных к аспирину [57-59].

Рис. 17 иллюстрирует выход из пленки ПВС и продвижение МС в носовой полости; время продвижения по слизистой оболочке носовой полости позволяет достоверно оценить ее транспортную функцию в норме и при патологии.

На основе универсального индикатора Бурга разработаны рН-индикаторы (шаг рН 0,5) в полимерной пленочной форме, позволяющие с высокой точностью определять кислотность носовой слизи в норме и при различных заболеваниях [60].

Выводы

В результате проведенных нами исследований в области иммобилизации биологически активных веществ на полимерных носителях медицинского назначения получены препараты, перспективные для лечения ран и ожогов как антибактериальные средства, препараты для заместительной терапии недостаточности пищеварения, диагностики и лечения аллергических заболеваний.

Литература

1. Давиденко Т.И. // *Вісник ОНУ. Сер. хім.* — 2003. — Т. 8, №4. — С. 135-147.
2. Давиденко Т.И., Севастьянова О.В., Чуенко А.В. та ін. // *Ліки.* — 1994. — №4. — С. 51-54.
3. Лобенко А.А., Давиденко Т.И., Буров А.А. и др. // *Клинич. хирург.* — 1991. — №11. — С. 19-21.
4. Буров А.О., Давиденко Т.И., Лобенко А.А. // *Журн. АМН України.* — 1996. — Т. 2, №3. — С. 517-524.
5. Давиденко Т.И., Севастьянова Е.В., Чуенко А.В. и др. // *Фармаком.* — 1993. — №12. — С. 12-18.
6. Давиденко Т.И., Чуенко А.В., Захарова И.Я. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1997. — Т. 31, №8. — С. 7-9.
7. Севастьянова Е.В., Давиденко Т.И. // *Прикл. биохим. и микробиол.* — 1993. — Т. 29, №3. — С. 375-380.
8. Давиденко Т.И., Севастьянова Е.В., Сергеев В.П. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — Т. 26, №6. — С. 40-42.
9. Коваленко В.М., Козлов М.И., Давиденко Т.И., Литвинов В.Ф. // *Ліки.* — 1998. — №2. — С. 59-61.
10. Юданова Т.Н., Решетов И.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2006. — Т. 40, №2. — С. 24-31.
11. Декіна С.С., Романовская И.И., Пашкин И.И. Тез. докл. междунар. конф., 1-2 июля 2006 г. — Мн, 2006. — С. 365-366.
12. Романовська І.І., Декіна С.С. // *Досягнення біології та медицини.* — 2007. — №1. — С. 88-91.
13. Пат. 22088 (2006) Україна // Б.В. — 2006. — №4.

14. Пимоненко Н.Ю., Сергеев В.П., Соколова Ю.А. и др. Тез. докл. IV Республ. конф., 12-14 сент. 1988 г. — Донецк, 1988. — 23-24 с.
15. Пат. 7861(2005). Україна // Б.В. — 2005. — №7.
16. Пат. 17099 (2006). Україна // Б.В. — 2006. — №9.
17. Романовська І.І., Давиденко Т.І. // Вісник ОНУ. Сер. хім. — 2005. — Т. 10, №1. — С. 72-79.
18. Давиденко Т.І., Бондаренко Г.І., Сотникова Е.П., Абрамова А.Б. // Хім.-фарм. журн. — 1998. — Т. 32, №3. — С. 54-56.
19. Пат. 13238(2006) Україна // Б.В. — 2006. — №3.
20. Романовська І.І., Декіна С.С. // Мед. хімія. — 2007. — №1. — С. 35-40.
21. Романовська І.І., Декіна С.С., Чаланова Р.І., Глушак Г.В. // Мед. хімія. — 2008. — Т. 10, №1. — С. 15-19.
22. Пат. 26190 (2007) Україна // Б.В. — 2007. — №14.
23. Романовська І.І., Давиденко Т.І., Кілочек Т.П. // Доп. НАН України. — 1997. — №10. — С. 156-160.
24. Романовская И.И., Давиденко Т.И. // Прикл. биохим. и микробиол. — 1999. — Т. 35, №1. — С. 68-71.
25. Давиденко Т.И., Романовская И.И., Чуманова М.А. и др. // Хім.-фарм. журн. — 2001. — Т. 35, №10. — С. 14-17.
26. Романовська І.І., Тагунова І.К., Пухлік С.М., Чаланова Р.І. // Одеський мед. журн. — 2007. — Т. 99, №1. — С. 19-23.
27. Романовська І.І. // Мед. хімія. — 2007. — Т. 9, №2. — С. 55-60.
28. Давиденко Т.І., Шапіро Ю.Е., Кравченко І.А. и др. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1996. — Т. 45, №9. — С. 2251-2255.
29. Шапіро Ю.Е., Давиденко Т.І., Кравченко І.А. та ін. // Доп. НАН України. — 1996. — №6. — С. 125-129.
30. Давиденко Т.І., Пашкін І.І., Шапіро Ю.Е. та ін. // Доп. НАН України. — 2002. — №12. — С. 108-113.
31. Давиденко Т.І., Бондаренко Г.І., Пашкин И.И. // Хім.-фарм. журн. — 2002. — Т. 36, №8. — С. 53-56.
32. Давиденко Т.І., Кравченко І.І. // Доп. НАН України. — 1996. — №3. — С. 120-124.
33. Кравченко І.А., Давиденко Т.І. // Доп. НАН України. — 1997. — №9. — С. 135-139.
34. Романовская И.И., Давиденко Т.И., Арбид А. и др. // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — Т. 34, №2. — С. 87-90.
35. Давиденко Т.І., Романовская И.И., Осейчук О.В., Декіна С.С. // Доп. НАН України. — 2005. — №9. — С. 145-150.
36. Беликов В.Г., Компанцева Е.Ц., Батезат-Белый Ю.К. // Хім.-фарм. журн. — 1986. — Т. 20, №5. — С. 525-532.
37. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
38. Севастьянова Е.В., Давиденко Т.І., Шапіро Ю.Е. и др. // Хім.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28, №3. — С. 59-63.
39. Романовская И.И., Давиденко Т.И. // Вісник ОНУ. Сер. хім. — 2002. — Т. 6, №1. — С. 146-151.
40. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. — М.: Медицина, 1990. — 256 с.
41. Roy I., Rao M.V., Gupta M.N. // Appl. Biochem. Biotechnol. — 2003. — Vol. 111, №1. — P. 55-63.
42. Ebbenhøj K., Dahl A.M., Frokiaer H. et al. // Allergy. — 1995. — Vol. 50, №2. — P. 133-141.
43. Qirce S., Maranon F., Umpierrez A. et al. // Allergy. — 2001. — Vol. 56, №8. — P. 754-762.
44. Романовська І.І., Топтиков В.А. Електрофорез алергенів білка курячого яйця і хатнього пилу // Мед. хімія. — 2007. — Т. 9, №4. — С. 103-106.
45. Романовская И.И., Давиденко Т.И. // Доп. НАН України. — 2000. — №1. — С. 160-184.
46. Романовская И.И., Давиденко Т.И., Эльсаббаг А. и др. // Хім.-фарм. журн. — 2004. — №10. — С. 15-17.
47. Романовська І.І., Пухлік С.М., Пухлік Б.М. // Одеський мед. журн. — 2006. — Т. 94, №2. — С. 25-29.
48. Пухлик С.М., Романовская И.И., Давиденко Т.И. // Ринол. — 2002. — №1. — С. 42-44.
49. Романовская И.И., Давиденко Т.И. Диагностические полимерные пленки с новокаином и метиленовым синим // Вісник ОНУ. Сер. хім. — 2004. — Т. 9, №3. — С. 108-113.
50. Романовская И.И., Давиденко Т.И., Пухлик С.М. // Астма та алергія. — 2003. — №2-3. — С. 27-29.
51. Романовская И.И., Пухлик С.М., Пухлик Б.М. // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2005. — №5. — С. 133-134.
52. Пат. 9349 (2005). Україна // Б.В. — 2005. — №9.
53. Пат. 42168 (2001). Україна // Б.В. — 2001. — №9.
54. Пухлик С.М., Давиденко Т.І., Романовская И.И., Колесниченко Г.В. // Матер. наук. праць 1-го з'їзду алергологів України, 3-5 квіт. 2002 р. — К., 2002. — 144-145 с.
55. Пухлик С.М., Дедикова І.В., Романовская И.И. // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2003. — №3. — С. 24-25.
56. Пухлик Б.М., Пухлик С.М., Корицкая И.В. и др. // Укр. пульмонол. журн. — 2004. — Т. 44, №2. — С. 18-21.
57. Пухлик С.М., Романовская И.И. Назальный провокационный тест в диагностике аспириновой непереносимости // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. — 2005. — №5. — С. 132-133.
58. Пат. 17899 (2006). Україна // Б.В. — 2006. — №10.
59. Пухлик С.М., Романовская И.И., Щелкунов А.И. // Ринол. — 2006. — №4. — С. 44-47.
60. Романовская И.И., Пухлик С.М., Пухлик Б.М. // Астма та алергія. — 2006. — №1-2. — С. 128-130.

Надійшла до редакції 05.06.2009 р.



**До 60-річчя доктора хімічних наук,
професора, завідувача відділу хімії
фтороорганічних сполук
ІОХ НАН України
Ягупольського Юрія Львовича**

3 січня 2009 року виповнилося 60 років з дня народження відомого вченого в галузі хімії елементоорганічних сполук, доктора хімічних наук, професора Ягупольського Юрія Львовича.

Юрій Львович народився у 1949 р. в м. Києві в сім'ї вчених-хіміків. Після закінчення з відзнакою хімічного факультету Київського університету ім. Тараса Шевченка з 1971 р. і до теперішнього часу він працює в Інституті органічної хімії НАН України, послідовно долаючи шлях від інженера до доктора хімічних наук, професора, завідувача відділу хімії фтороорганічних сполук.

У 1978 р. під керівництвом професора Л.М.Ягупольського він захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата хімічних наук, а в 1991 р. — докторську дисертацію, в 1995 р. йому було присвоєно вчене звання професора.

Наукові інтереси Ю.Л.Ягупольського стосуються досліджень в галузі хімії фтору. Синтезовані та вивчені надсильні органічні СН-, NH-, OH-кислоти з фторованими надсильними замісниками; проведені роботи по створенню фторовмісних барвників, -N-пер- та поліфтороалкільних похідних азотовмісних гетероциклів, речовин з властивостями рідких кристалів, з синтезу нових агентів фтороалкілювання і біологічно активних речовин. Започаткована хімія фтороорганічних сполук перехідних металів, виконані фундаментальні дослідження в галузі хімії фторовмісних елементоорганічних сполук — телуру, вісмуту, кремнію, платини. В той же час під керівництвом академіка НАН України В.П.Кухаря започатковані роботи з синтезу фторовмісних амінокислот.

Значну увагу Юрій Львович приділяє роботам, скерованим на створення та вивчення сучасних реагентів введення до органічних молекул перфторалкільних груп. Розроблені методи трифторометилювання органічних сполук за допомогою системи $\text{CF}_3\text{SiMe}_3/\text{F}^-$. Спільно з професором Л.М.Ягупольським знайдено новий шлях до агентів електрофільного трифторометилювання — трифторометилвмісні арилсульфонієві солі.

Ю.Л.Ягупольський — учень, послідовник і наступник справи професора Л.М.Ягупольського, який започаткував і розвив українську наукову школу з хімії фтороорганічних сполук.

Юрій Львович — співавтор більше 150 наукових праць, патентів, авторських свідоцтв, монографічних статей та оглядів. Під його керівництвом захищено 6 кандидатських дисертацій.

З 1999 р. Ю.Л.Ягупольський — член редколегії Journal of Fluorine Chemistry; з 1994 р. — постійний член Міжнародного комітету з планування та підготовки світових та європейських симпозіумів з хімії фтору. Активно співпрацює з іноземними фахівцями з хімії фтору з Німеччини (Кьольн, Бохум), США, Японії (Фукуока). Неодноразово читав лекції про досягнення вітчизняної школи хімії фтору в іноземних університетах та фірмах. Член експертної ради з хімічних наук ВАК України, член спеціалізованої наукової ради ІОХ НАН України.

Юрію Львовичу притаманні широка ерудиція, постійний пошук нових перспективних галузей дослідження, вміння знаходити прогресивні тенденції в науці, а також скромність, вимогливість, мудрість, чуйність, справедливість, доброта та бажання допомогти.

Редколегія, редакція, автори та читачі журналу щиро поздоровляють доктора хімічних наук, професора, завідувача відділу хімії фтороорганічних сполук ІОХ НАН України Ягупольського Юрія Львовича з шестидесятиріччям і сердечно бажають йому міцного здоров'я, натхнення та нових творчих успіхів.



**До 50-річчя доктора хімічних наук,
проректора з наукової роботи
Національного фармацевтичного університету,
професора
Коваленка Сергія Миколайовича**

8 квітня 2009 року виповнилося 50 років з дня народження відомого українського вченого в галузі органічної хімії, проректора з наукової роботи Національного фармацевтичного університету, завідувача кафедри управління якістю, завідувача Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ, доктора хімічних наук, професора Коваленка Сергія Миколайовича.

С.М.Коваленко народився у 1959 р. на Черкащині в місті Золотоноша. У 1983 р. закінчив з відзнакою хімічний факультет Харківського державного університету (нині Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна). Після аспірантури у 1986 р. захистив кандидатську дисертацію, а у 1993 р. — докторську дисертацію на тему: “Синтез, будова і властивості дво- та триланкових ансамблів циклів з термінальними кумариновими ланками”. У 1996 р. йому було присвоєне вчене звання професора.

З 1987 р. і по теперішній час С.М.Коваленко працює у Національному фармацевтичному університеті. Його наукова діяльність спрямована на розвиток комбінаторних методів синтезу, які дозволяють здійснювати високопродуктивний синтез значних за обсягом систематичних рядів молекул — комбінаторних бібліотек. У 2000 р. за активної участі Сергія Миколайовича на базі кафедри органічної хімії НФаУ була створена навчально-виробнича лабораторія органічного синтезу, основним завданням якої став розвиток методології комбінаторного органічного синтезу. До найбільш значущих наукових доробок колективу лабораторії слід віднести розробку методів синтезу і вивчення властивостей нових гетероциклічних сполук — похідних 7-азакумаринів і 2Н-2,6-епіміно-1,5-бензоксазодіну та створення великої колекції комбінаторних бібліотек гетероциклічних сполук.

У 1992 р. при участі С.М.Коваленка в Українській фармацевтичній академії (нині Національний фармацевтичний університет) була створена Науково-методологічна лабораторія з контролю якості лікарських засобів, яка у 1995 р. була реорганізована у Державну науково-дослідну лабораторію з контролю якості лікарських засобів. У 2002 р. він організував та очолив кафедру управління якістю у фармацевції. Відкриття спеціальності “Якість, стандартизація і сертифікація” надало можливість фахівцям з різних галузей промисловості та бізнесу отримати другу вищу освіту. За активної участі С.М.Коваленка був заснований новий науковий журнал “Управління, економіка та забезпечення якості у фармацевції”, присвячений таким актуальним напрямкам як якість, стандартизація та сертифікація, управління та економіка у фармацевції, маркетинг, логістика і фармакоекономічні дослідження.

У 2005 р. Сергій Миколайович був обраний за конкурсом на посаду проректора з наукової роботи. При ньому успішно проводиться удосконалення інфраструктури наукових підрозділів НФаУ, спрямоване на забезпечення розвитку пріоритетних напрямків фармацевтичної і медичної науки.

С.М.Коваленко є членом науково-методологічної ради Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, членом Спеціалізованої вченої ради НФаУ, ДНЦЛЗ, Проблемної комісії “Фармація”, головним редактором журналу “Управління, економіка та забезпечення якості у фармацевції”, членом редакційної колегії “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”.

Професор С.М.Коваленко — автор понад 400 наукових і навчально-методичних праць. Результатом творчого пошуку Сергія Миколайовича та його педагогічної діяльності стали захищені дисертаційні роботи його учнів — 1 докторська дисертація та 12 кандидатських. На сьогодні під його науковим керівництвом виконуються ще 2 докторські та 11 кандидатських дисертацій.

Редколегія, редакція, автори та читачі журналу щиро вітають доктора хімічних наук, проректора з наукової роботи Національного фармацевтичного університету, професора Сергія Миколайовича Коваленка з п'ятидесятиріччям і бажають йому міцного здоров'я та нових творчих успіхів.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Журнал органической и фармацевтической химии (Жоргфармхим) публикует оригинальные статьи, письма в редакцию и обзоры по органической, физикоорганической, элементоорганической и фармацевтической химии. Язык публикаций — украинский, русский и английский. Статьи (общий объем до **15 стр.** машинописного текста, включая таблицы, рисунки, графики, список литературы) должны представлять оригинальные, не опубликованные ранее теоретические или экспериментальные результаты исследований.

Обзоры (до **40 стр.** машинописного текста) должны освещать новейшие проблемы органической, физикоорганической, элементоорганической и фармацевтической химии. Принимаются для опубликования обобщения авторских результатов по актуальным направлениям исследований. Тематика обзоров должна быть предварительно согласована с редакцией.

Письма в редакцию (до 2 стр. машинописного текста) должны содержать материал, обладающий существенной научной новизной и заслуживающий срочной публикации для закрепления авторского приоритета.

Полученный материал Редакция направляет двум рецензентам, после оценки которых принимается решение относительно возможности опубликования рукописи.

Если статья требует доработки, авторы должны представить в Редакцию исправленный вариант вместе с оригиналом рукописи с пометками рецензента или редактора в течение 3 месяцев. При превышении данного срока рукопись будет перерегистрирована как вновь поступившая с соответствующим изменением даты её выхода в свет.

Редакция направляет автору корректуру. В авторской корректуре разрешаются лишь исправления ошибок, допущенных при наборе. В случае задержки автором корректуры Редакция оставляет за собой право печатать статью без авторских исправлений.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СТАТЕЙ

В Редакцию ЖОргФармХим по адресу Национального фармацевтического университета (61002, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков) или Института органической химии НАН Украины (02094, ул. Мурманская, 5, г. Киев) представляются: 1) два экземпляра рукописи с подписями авторов и указанием адреса и телефона для связи, 2) дискета, содержащая идентичный материал, 3) сопроводительное письмо организации с экспертным заключением о возможности публикации данной статьи в открытой печати, а также дополнительно может быть выслана электронная версия рукописи (E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua).

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Статья должна быть напечатана с использованием редакторов WORD (текстовая часть), ISIS (химические формулы и схемы), EXCEL (графики). Текст печатается через два интервала шрифтом Times New Roman 14 pt на белой бумаге стандартного размера (формат А4, 210x297 мм) с полями по 2 см с каждой стороны.

Статья должна содержать: 1) титульную страницу, 2) введение, 3) обсуждение результатов, 4) экспериментальную часть, 5) выводы, 6) список литературы, 7) таблицы, 8) схемы, 9) рисунки, 10) список подписей.

Титульная страница статьи должна иметь УДК и начинаться информативным заглавием, максимально точно отражающим суть работы. Если публикация является серийным сообщением, ее заглавие дополняется подстрочным примечанием, дающим ссылку на предыдущую работу. Серийные сообщения нумеруются арабскими цифрами. Под названием приводятся инициалы и фамилии авторов, а также наименование, адрес и e-mail учреждения (учреждений), где выполнена работа. Затем даются 3-8 ключевых слова. На этой же странице приводится краткий реферат статьи на украинском, русском и английском языках объемом не более 5 строк, в котором должны быть изложены основные результаты работы. Реферат на английском языке обязательно должен включать в себя название статьи, фамилии и инициалы авторов. В письмах в редакцию аннотация не приводится.

Во введении статьи должна быть освещена актуальность проблемы, помещены ссылки на работы предшественников, а также ясно и точно сформулирована идея и задача собственных исследований авторов.

Обсуждение результатов. Содержание работы должно излагаться ясно и кратко. Следует избегать известных положений, повторения результатов в тексте, таблицах и рисунках. Для химических соединений, впервые описанных в статье или являющихся основным объектом исследования, помимо формулы приводится полное название по номенклатуре ИЮПАК. Для этого рекомендуется использовать:

1) Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. М.: ВИНТИ, 1985. Т. 5; 1993. Т. 7. 2) Глоссарий терминов, используемых в физической органической химии. ЖОрХ. 1995, 31. Вып. 7, 8, 10-12. 3) Глоссарий терминов, используемых в теоретической органической химии. ЖОрХ. 2001, 37. Вып. 1. 4) IUPAC: Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H. Oxford: Pergamon Press, 1979. 5) A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendation 1993). Blackwell Scientific Publication, 1993; (см. <http://www.acdlabs.com>). 6) Г.Б.Бокий, Н.А.Голубкова. Введение в номенклатуру ИЮПАК. М. 1983. 7) Російсько-український словник наукової термінології. Біологія, хімія, медицина. К: Наукова думка, 1996.

Соединения, упоминаемые более одного раза, следует нумеровать арабскими цифрами и выделять их в тексте и на схемах жирным шрифтом без скобок. Для буквенной индексации номеров соединений рекомендуется использовать только латинский алфавит. Интермедиаты и переходные состояния желательно обозначать заглавными прямыми буквами.

Размерности всех физических величин выражаются в Международной системе СИ.

Следует использовать общепринятую аббревиатуру:

• Ас (ацетил)

- Acyl (ацил)
- 1- или 2-Ad (1- или 2-адамантил)
- Alk (алкил)
- All (аллил)
- Ar (арил)
- Bn (бензил)
- Bu (бутил)
- i-Bu (изо-бутил)
- s-Bu (втор-бутил)
- t-Bu (трет-бутил)
- Bz (бензоил)
- Cy (циклогексил)
- Et (этил)
- Hlg (галоген)
- Ht (гетерил)
- Me (метил)
- Mes (мезитил, 2,4,6-триметилфенил)
- Ms (мезил, метил-сульфонил)
- Ph (фенил)
- Pr (пропил)
- i-Pr (изо-пропил)
- Tf (трифторметилсульфонил)
- Tr (третил, трифенилметил)
- Ts (тозил, толилсульфонил)
- Vin (винил)
- AIBN (азоизобутиронитрил)
- BINAP [2,2'-бис(дифенил-фосфино)-1,1'-бинафтил]
- DABCO (1,4-диазабисцикло-[2.2.2]-октан)
- DBU (1,8-диазабисцикло-[5.4.0]-ундец-1-ен)
- DCC (1,3-дициклогексилкарбодиимид)
- DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон)
- DEAD (диэтилазодикарбоксилат)
- DMA (диметилацетамид)
- DMF (диметилформамид)
- DMSO (диметилсульфоксид)
- Fc (ферроцен)
- HMPA (гексаметапол, гексаметилфосфотриамид)
- LDA (диизопропиламид лития)
- NBS (N-бромсукцинимид)
- TCNE (тетрацианэтилен)
- TCNQ (тетрацианохинодиметан)
- TEA (триэтиламин)
- THF (тетрагидрофуран)
- TFA (трифторуксусная кислота)
- TFAA (трифторуксусный ангидрид)
- Py (пиридин)

Данные рентгеноструктурного исследования приводятся в виде рисунка молекулы с пронумерованными атомами (или кристаллической упаковки) и основных геометрических параметров в виде таблицы или подписи к рисунку. Полные таблицы координат атомов, температурных факторов, длин связей, валентных и торсионных углов в журнале не публикуются, а депонируются в Кембриджском банке структурных данных (deposit@ccdc.cam.ac.uk). В экспериментальной части приводятся кристаллографические данные (параметры элементарной ячейки, пространственная группа и т.д.), детали эксперимента и уточнения структур, а также номер депонирования в Кембриджском банке.

Экспериментальная часть включает сведения о приборах и условиях измерения. В химических методиках указывают количества реагентов в мольных и массовых единицах (для катализаторов — массу и мольные проценты), объемы растворителей, количества и выходы полученных соединений.

Для всех впервые синтезированных соединений обязательно должны быть приведены данные элементного анализа или масс-спектра высокого разрешения. В эмпирических брутто-формулах элементы располагаются по системе Chemical Abstracts: C, H и далее согласно латинскому алфавиту.

Константы и данные элементного анализа приводятся в следующем виде: Т. кип. 81°C (10 мм рт.ст.), Т.пл. 50-52°C (EtOH), спектроскопические характеристики. Найдено, %: C 63,06; H 5,05; Cl 21,00. М+154. CaH₆Cl₂N₄O₆. Вычислено %: C 63,22; H 5,01; Cl 21,20. М. 154,88.

При описании спектров ЯМР используют сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квартет, м — мультиплет. Пример: Спектр ЯМР ¹H, σ, м.д.: 1.40 с (3H, CH₃), 2.07-2.65 м (6H, 3CH₂), 4.78 с (1H, CH), 5.27д (J 7,5 Гц), 9.05с (1H, OH).

В письмах в редакцию экспериментальная часть в отдельный раздел не выделяется, сведения о приборах и условиях измерения приводятся в конце текста.

Список литературы приводится в конце статьи после выводов.

Использованные литературные источники (не менее 60% которых должны быть на иностранных языках) нумеруются в том же порядке, в каком они упоминаются в тексте.

Таблицы прилагаются на отдельных листах, снабжаются порядковым номером и заголовком. Структурные формулы в таблицах, как правило, не приводятся. Примечания к таблицам индексируются буквами, которые располагаются в алфавитном порядке по горизонтали таблицы.

Рисунки рекомендуется готовить с применением персональных компьютеров. В этом случае необходимо представлять в редакцию наряду с печатной формой графические файлы. Кривые на рисунках нумеруются арабскими цифрами либо маркируются специальными символами, которые расшифровываются в подписях к рисункам. Изображение на рисунках структурных и других формул нежелательно. Пересечение осей координат следует располагать в левом углу рисунка, стрелки на концах осей не ставятся, линии, ограничивающие поле рисунка, не проводятся, масштабная сетка не наносится.

В электронной версии каждая схема, формула, уравнение (так же как таблица или рисунок) должны быть представлены в отдельном файле. Нумеруются лишь те схемы, формулы, уравнения, на которые даны ссылки в тексте. Подрисуночные подписи дублируются на отдельном листе и включают номера и названия всех приведенных рисунков.

Графический материал размером 50x100 мм должен быть представлен на отдельном листе и в электронном виде отдельным файлом.

Рукописи, оформленные без соблюдения указанных правил, Редакция не регистрирует и не возвращает авторам.

Журнал органічної та фармацевтичної хімії 2009 том 7 випуск 3(27)

ЗМІСТ	
СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В ГАЛУЗІ ПОЛІМЕТИНОВИХ БАРВНИКІВ ШКОЛИ А.І.КІПРІАНОВА О.О.Іщенко, Ю.Л.Сломінський, О.І.Толмачов	3
SYNTHESIS OF NEW N-ARYL-2-[(4-AMINO-4H-1,2,4-TRIAZOLO-[4,3-b]PYRIDAZIN-3-YL)THIO]ACETAMIDE DERIVATIVES A.I.Severina, V.A.Yanchenko, A.R.Hayrulin, V.A.Georgiyants, A.M.Demchenko	25
СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 6- АЛКІЛСУЛЬФОНІЛ-4-МЕТИЛ-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНІВ В.О.Зубков, І.С.Гриценко, Т.О.Цапко	30
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТИОНИЛХЛОРИДА С 3-R-3- ОКСОПРОПАНАНИЛИДАМИ А.Ф.Шиванюк, Э.Б.Русанов, А.Н.Чернега, М.О.Лозинский	35
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ N-АЛКІЛНАФТАЛІМІДІВ З ЕЛЕКТРОНОДОНОРНИМИ ЗАМІСНИКАМИ В ПОЛОЖЕННЯХ 4 ТА 5 Н.Ф.Федько, .Ф.Анікін, В.В.Ведута	39
СИНТЕЗ ОПТИЧНО АКТИВНИХ 6-АРИЛ-6-ТРИФТОРОМЕТИЛ-5,6- ДИГІДРОПІРИДИН-2(1H)-ОНІВ Н.М.Головач, В.А.Сукач, М.В.Вовк	45
РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ N-ТРИФТОРМЕТИЛСУЛЬФОНИЛ-N'- АРИЛКАРБОДИИМИДОВ Л.В.Соколенко, И.И.Малетина, Ю.Г.Власенко, А.Н.Чернега, И.Ф.Цымбал, Л.М.Ягупольский	49
МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ: СИНТЕЗ ГЛИКОЗИЛЬНЫХ ЭФИРОВ N- АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, В.Я.Чирва	57
СРАВНЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ: 4H-ТИЕНО[3',2':5,6]ПИРИМИДО[1,2-b]ИЗОХИНОЛИН- 4,11(5H)-ДИОНОВ С 4H-ТИЕНО[2',3':5,6]ПИРИМИДО[1,2- b]ИЗОХИНОЛИН-4,11(5H)-ДИОНАМИ А.В.Задорожный, В.А.Ковтуненко, А.А.Винийчук, А.Д.Качковский	64
ИММОБИЛИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И.И.Романовская, Т.И.Давиденко, С.С.Декина, И.И.Пашкин, С.А.Андронати	69

ЮВІЛЕЙ Ю.Л.ЯГУПОЛЬСЬКОГО	79
ЮВІЛЕЙ С.М.КОВАЛЕНКА	80
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	81