



ЖУРНАЛ  
ОРГАНІЧНОЇ  
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
ХІМІЇ

2011 ТОМ 9 ВИПУСК 2(34)

УДК 54.057: 547.472: 547.853: 547.859

## ВИКОРИСТАННЯ 1-R-6-АМІНОУРАЦИЛІВ В ОДНОСТАДІЙНОМУ СИНТЕЗІ 1-R-5,5-ДИФЕНІЛ-5,7-ДИГІДРО-1Н-ПІРОЛО[2,3-d]ПІРИМІДИН-2,4,6-ТРІОНІВ

К.М.Ситнік, Г.В.Григорів, Л.А.Шемчук, В.П.Черних,  
Є.О.Цапко, В.П.Мороз, Т.В.Шпичак

Національний фармацевтичний університет  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: sytnikm@mail.ru

*Ключові слова:* 1-R-6-аміноурацили; гетероциклізація; піроло[2,3-d]піримідини

**Взаємодією 1-R-6-аміноурацилів з хлорангідридом 2,2-дифенілхлороцтової кислоти одержано ряд 1-R-5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріонів. Будову одержаних сполук доведено інструментальними методами. Вивчено фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.**

**THE USE OF 1-R-6-AMINOURACILES IN ONE STAGE SYNTHESIS OF 1-R-5,5-DIPHENYL-5,7-DIHYDRO-1H-PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDIN-2,4,6-TRIONES**

**K.M.Sytnik, G.V.Grygoriv, L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, Ye.O.Tsapko, V.P.Moroz, T.V.Shpychak**

**The series of 1-R-5,5-diphenyl-5,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4,6-triones has been obtained by interaction of 1-R-6-aminouraciles with 2,2-diphenylchloroacetyl chloride. The structures of the compounds obtained have been proven by the instrumental methods. The physical and chemical properties of the compounds synthesized have been investigated.**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 1-R-6-АМИНОУРАЦИЛОВ В ОДНОСТАДИЙНОМ СИНТЕЗЕ 1-R-5,5-ДИФЕНІЛ-5,7-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛО[2,3-d] ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНОВ**

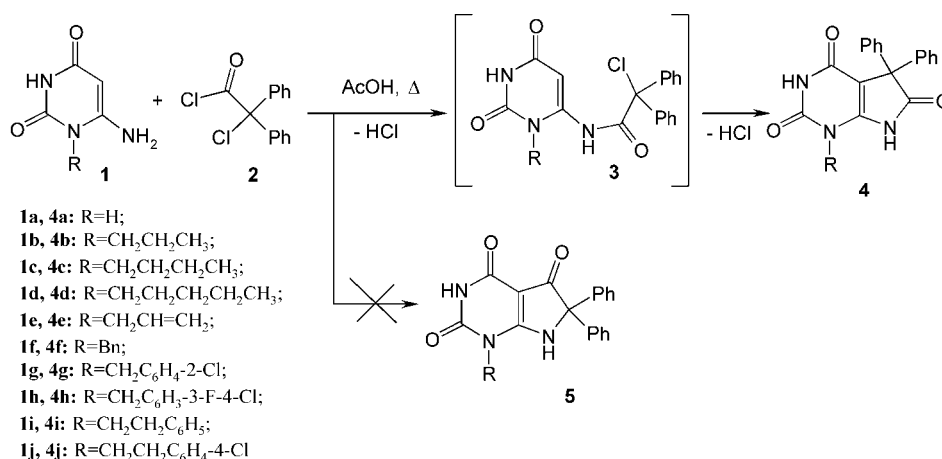
**К.М.Сытник, Г.В.Григорив, Л.А.Шемчук, В.П.Черных, Е.А.Цапко, В.П.Мороз, Т.В.Шпичак**  
**Взаимодействием 1-R-6-аминоурацилов с хлорангидридом 2,2-дифенилхлоруксусной кислоты получен ряд 1-R-5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріонов. Строение полученных веществ доказано инструментальными методами. Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений.**

У попередній роботі [1] нами була показана можливість циклізації гетериламідів бензилової кислоти у нові конденсовані гетероциклічні системи шляхом ацидохромної циклоконденсації. Продовжуючи ці дослідження, ми вивчили взаємодію 1-R-6-аміноурацилів **1** з хлорангідридом 2,2-дифенілхлороцтової кислоти **2** (схема). Вибір 1-R-6-аміноурацилів як аміногетероциклічної компоненти не є випадковим: в орто-положенні до аміногрупи знаходиться незаміщена СН-група (положення **5**), отже за ним можлива внутрішньомолекулярна циклізація, яка супроводжується утворенням піроло[2,3-d]піримідинової системи **4**. Крім того, похідні урацилу є відомими біологічно активними сполуками, які знайшли застосування у фармацевтичній практиці (оротова кислота — негормональний анаболічний засіб, метилурацил — стимулятор регенерації, фторурацил — цитостатик, зідовудин — антиретровірусний засіб та ін.) [2]. Цільові сполуки 1-R-5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріони **4** є похідними 7-дезазопурину — важливого класу біологічно активних сполук, представленого антибіотиками туберцидином (спарсоміцином) і тойокаміцином

(сангіваміцином), які виявляють значну антилейкемічну дію [3]. Цікавим було синтезувати і вивчити властивості похідних піроло[2,3-d]піримідину **4**.

У результаті реакції був виділений продукт **3**, який спочатку вважали амідом дифенілхлороцтової кислоти. На нього діяли концентрованою H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, як було описано в роботі [4]. Однак при цьому не спостерігалось забарвлення реакційного середовища, як у випадку циклізації амідів дифенілхлороцтової кислоти (явище галохромії [5]). У ПМР-спектрі синтезованих сполук (табл. 1, рис. 1) не спостерігається сигналу протону Н-5 піримідинового циклу (у спектрі вихідних сполук цей сигнал спостерігається у ділянці δ 4,75 м.ч. [6]). Задяки одержаним даним можна припустити, що взаємодія 6-аміноурацилів **1** з хлорангідридом **2** при кип'ятінні в льодяній оцтовій кислоті не зупиняється на стадії утворення амиду **3**. Реакція ацилювання NH<sub>2</sub>-групи супроводжується подальшим алкілуванням СН-фрагменту 5-положення 6-аміноурацилів.

1-R-6-Аміноурацили є відомими 1,3-бінуклеофільними реагентами і широко використовуються як білдинг-блоки у синтезі конденсованих гетеро-



Схема

циклічних систем на їх основі [7-11]. Взаємодія з електрофільними реагентами за положенням 5 відбувається досить легко [12-14]; 6-аміноурацили вступають у реакції навіть зі слабкими електрофілами [15-17]. Саме цим можна пояснити легкість утворення конденсованої системи **4** на основі піроло[2,3-d]піримідину без використання водовіднімаючих каталізаторів. На користь утворення циклічних продуктів **4** додатково свідчать дані мас-спектрометрії (табл. 2, рис. 2). У мас-спект-

рах (ЕУ) сполук **4** спостерігаються досить інтенсивні піки молекулярних іонів  $M^{+\bullet}$ , значення яких відповідають розрахованим для молекулярних мас синтезованих сполук. У спектрах, крім молекулярних іонів, містяться іони  $[M+1]^+$ , а для хлоровмісних сполук (**4g**, **4h**, **4j**) спостерігаються іони  $[M+2]^+$ , до того ж співвідношення інтенсивності піків  $M^{+\bullet}:[M+2]^+ \approx 3:1$ , що характерне для "ізоотопного профілю" атома хлору [18, 19]. Спостерігаються також і фрагментарні іони, які у біль-

Таблиця 1

Спектри ПМР синтезованих сполук 4a-j

Сполука	Хімічний зсув $\delta$ , м.д.		
	NH(1H; c)	H(аром)	інші протони
4a	11,0-12,1 уш. (2H) 10,26	7,11-7,42 (10H; м; 2Ph)	-
4b	11,9 10,99	7,12-7,35 (10H; м; 2Ph)	3,73 (2H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 1,58 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 0,85 (3H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4c	11,89 10,98	7,1-7,4 (10H; м; 2Ph)	3,77 (2H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 1,54 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 1,28 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 0,87 (3H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4d	11,9 10,99	7,10-7,40 (10H; м; 2Ph)	3,75 (2H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 1,55 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 1,30 (4H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 0,85 (3H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4e	11,82 11,08	7,14-7,39 (10H; м; 2Ph)	5,79-6,02 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) 5,17 (1H, д, cis-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) 5,09 (1H, д, trans-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) 4,45 (1H, д, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> )
4f	11,96 11,15	7,15-7,40 (15H; м; 3Ph)	5,05 (2H, с, CH <sub>2</sub> )
4g	12,0 11,2	7,45-7,59 (1H; д,д; 3'H) 7,20-7,44 (12H; м; 2Ph+4',5'-H) 6,89-7,08 (1H; д,д; 6'H)	5,1 (2H, с, CH <sub>2</sub> )
4h	11,82 11,08	7,52 (1H; д,д; 6'H) 7,19-7,42 (12H; м; 2Ph+2',5'-H)	5,01 (2H, с, CH <sub>2</sub> )
4i	11,75 11,0	7,05-7,38 (15H; м; 3Ph)	4,05 (2H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) 2,9 (2H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
4j	11,70 11,0	7,08-7,39 (14H; м; 2Ph+C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl)	4,01 (2H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) 2,89 (2H, т, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )

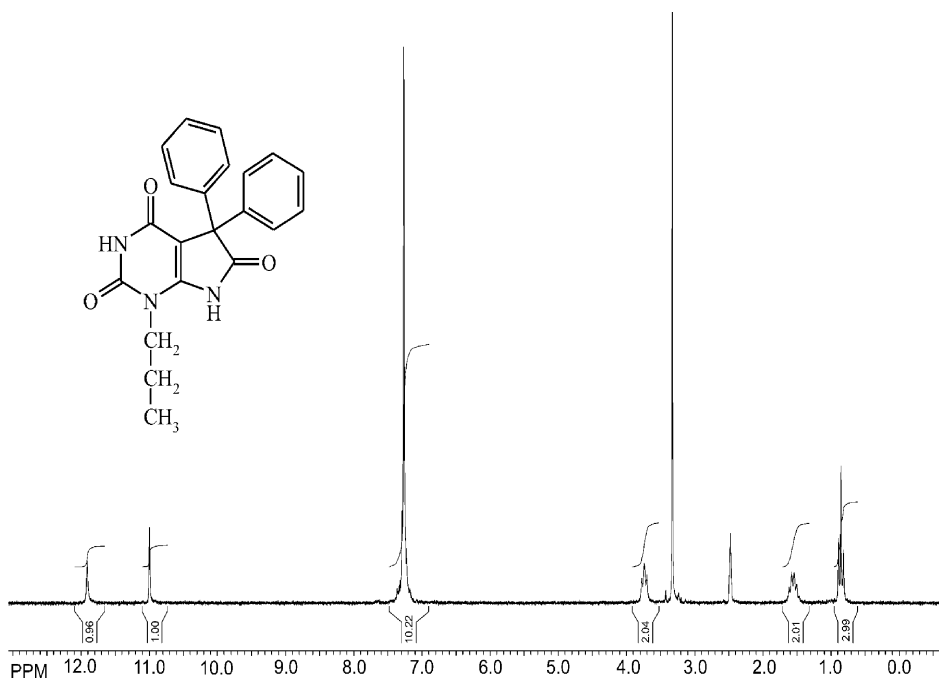


Рис. 1. Спектр ПМР сполуки 4b.

шості випадків утворюються в результаті відщеплення фенільного фрагменту (значення  $m/z$   $M^+ - 77$ ) і замісника при N(1). Ці процеси визначають основні напрямки первинної фрагментації. Слід зазначити, що гетероциклічний фрагмент є досить стійким до дії ЕУ. Винятком є сполука **4a**: у цьому

випадку пік молекулярного іона  $M^{+\bullet}$  є малоінтенсивним, пік зі значенням  $m/z=293$  відповідає фрагментарному іону  $M^+ - 26$ , пов'язаному з викидом CN, отже, утворюється внаслідок руйнації піроло[2,3-d]піримідинового циклу. Подібна поведінка спостерігається у спектрах вихідних амі-

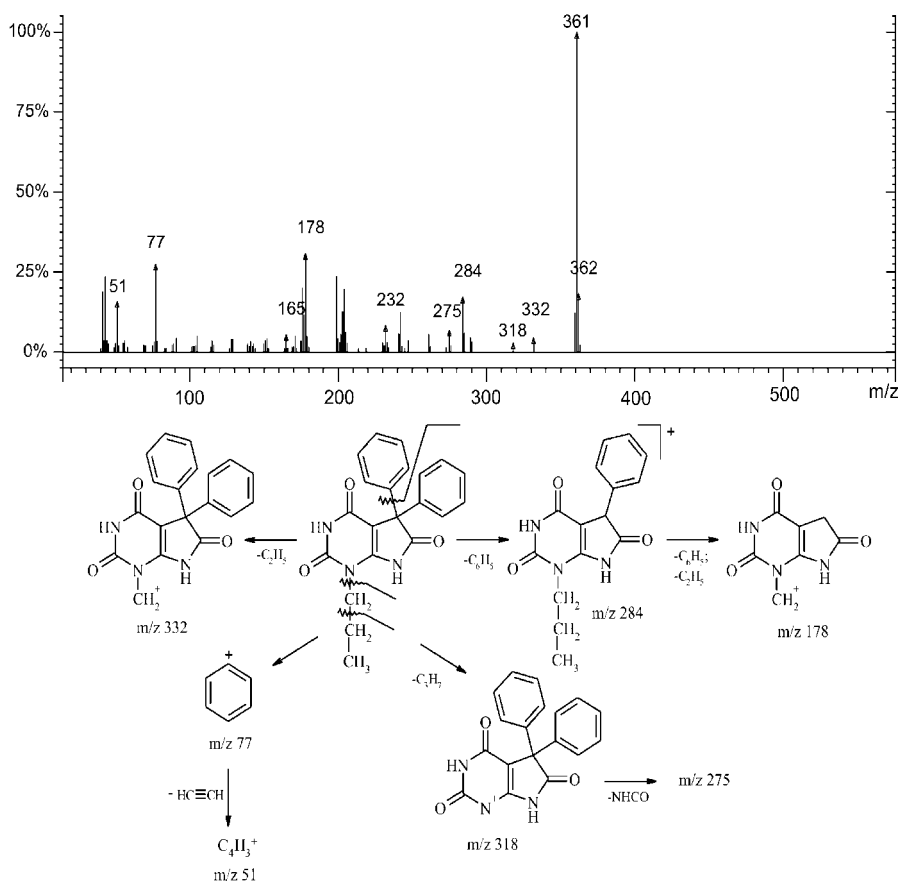


Рис. 2. Мас-спектр і фрагментація сполуки 4b.

Таблиця 2

## Мас-спектри синтезованих сполук 4a-j

Сполука	Брутто-формула Молекулярна маса	m/z (відносна інтенсивність)
4a	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 319,32	319(1,1); 293(24,2); 178(6,3); 168(18,2); 167(99,9); 166(16,3); 165(59,6); 152(18,0); 128(6,9); 105(17,4); 104(5,5); 77(10,0); 43(6,0)
4b	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 361,4	362(18,1); 361(99,9); 360(12,2); 285(5,8); 284(17,2); 275(6,0); 261(5,5); 242(12,3); 241(5,7); 232(8,2); 205(6,2); 204(19,6); 203(12,6); 202(5,5); 199(23,5); 178(30,7); 177(11,5); 176(19,8); 171(5,0); 165(5,4); 77(27,4); 51(15,0); 43(23,4); 41(18,8)
4c	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 375,43	376(16,6); 375(62,3); 374(10,0); 299(18,3); 298(99,9); 275(11,4); 247(9,9); 242(8,0); 204(9,3); 199(23,3); 179(5,1); 178(27,2); 177(8,6); 176(14,5); 165(14,9); 129(17,5); 128(12,6); 105(9,7); 104(7,4); 77(18,3); 57(12,1); 56(6,6); 55(10,1); 51(12,3); 41(38,8)
4d	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 389,46	390(13,8); 389(72,8); 358(18,1); 332(7,7); 331(22,2); 312(47,9); 301(25,2); 288(19,3); 275(87,9); 261(99,9); 247(25,4); 234(11,6); 233(89,8); 231(34,1); 219(6,8); 204(23,9); 199(17,7); 188(13,8); 178(18,0); 165(6,9); 147(12,5); 133(12,5); 105(12,8); 104(6,5); 92(5,6); 91(8,5); 84(15,4); 78(9,2); 77(16,0); 71(6,5); 70(18,6); 69(17,6); 55(29,5); 53(9,3); 51(11,1); 49(13,9); 43(70,8); 42(35,8); 41(95,0)
4e	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 359,39	359(10,3); 282(18,2); 245(7,3); 239(13,5); 211(10,9); 183(9,5); 182(7,3); 181(5,9); 180(6,0); 179(21,3); 178(99,9); 177(27,3); 176(29,8); 152(22,2); 151(20,9); 150(9,1); 130(5,3); 129(47,2); 128(57,8); 127(8,7); 102(8,3); 101(10,7); 91(5,9); 69(5,5); 41(41,1)
4f	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 409,45	410(2,2); 409(6,8); 332(2,1); 275(3,1); 178(1,7); 92(8,8); 91(99,9); 77(6,4); 65(6,9)
4g	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 443,89	445(5,6); 443(6,4); 366(18,4); 275(10,8); 232(5,6); 205(6,6); 204(22,7); 203(16,7); 202(5,2); 179(9,7); 178(57,1); 177(24,5); 176(36,6); 175(5,3); 151(5,0); 140(9,7); 125(23,1); 116(9,2); 115(16,8); 114(9,1); 113(8,8); 112(7,9); 111(7,7); 91(7,6); 90(12,8); 89(99,9); 88(5,9); 87(5,4); 86(6,1); 84(9,4); 78(12,8); 77(46,1); 56(6,3); 55(8,7); 53(5,3); 52(13,2); 51(84,6); 50(16,5); 49(6,8); 45(18,0)
4h	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 461,88	463(19,3); 462(26,0); 461(99,9); 460(7,7); 277(5,8); 276(17,9); 275(61,9); 247(14,7); 245(5,5); 178(10,7); 155(11,3); 152(11,0); 151(8,0); 145(27,2); 143(8,1); 117(6,6); 89(7,5); 51(5,3)
4i	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 423,48	423(39,5); 347(8,8); 346(56,9); 290(6,3); 275(8,8); 262(22,8); 261(99,9); 247(10,9); 243(7,6); 242(57,8); 232(46,2); 219(25,3); 205(19,5); 204(63,3); 199(41,3); 190(15,1); 178(45,6); 176(25,4); 129(15,9); 128(15,0); 105(21,2); 91(32,7); 65(20,5)
4j	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 457,92	459(14,1); 458(14,3); 457(50,5); 382(10,5); 381(9,0); 380(47,3); 319(32,2); 318(7,0); 304(12,6); 290(6,9); 276(7,9); 275(14,4); 261(16,7); 247(12,1); 242(31,0); 232(6,4); 219(5,5); 204(13,3); 203(8,9); 199(9,3); 183(5,0); 179(6,6); 178(22,1); 177(9,9); 176(13,7); 165(13,8); 152(7,0); 151(5,2); 141(36,0); 140(24,3); 139(99,9); 138(46,4); 129(16,7); 128(13,1); 127(13,9); 125(34,2); 105(9,4); 104(13,0); 103(63,1); 102(8,1); 101(6,3); 91(6,1); 89(10,2); 77(25,5); 51(6,1); 45(11,0)

ноурацилів: наявність замісника при N(1) сповільнює процес деструкції молекули гетероциклу [19].

У літературі існують суперечливі відомості щодо напрямку реакції ацилювання 6-аміноурацилів. Реакції відбуваються як за положенням 5 [20-22], так і за NH<sub>2</sub>-групою [23]. Враховуючи цей факт, можна було очікувати утворення ізомерного продукту **5** — 1-R-6,6-дифеніл-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,5-триону. Однак, це припущення суперечить даним ПМР-спектроскопії: положення протону NH-групи у положенні 7 в ділянці 11 м.ч. вказує на амідну природу цього угруповання (табл. 2) [18]. Крім зазначеного сигналу, в спектрах ПМР спостерігаються сигнали групи NH у положенні 3 у ділянці 11,7-12,0 м.ч., у ділянці 7,0-7,4 м.ч. спостерігаються інтенсивні сигнали у вигляді мультиплетів, які сильно перебиваються, фенільних радикалів у положенні 5 і ароматичних протонів замісників у положенні 1. Протони алкільних фрагментів спостерігаються в більш сильних полях (табл. 1, рис. 1).

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук спостерігаються смуги валентних коливань ν<sub>N—H</sub> в області 3400 і 3160-3200 см<sup>-1</sup>, малоінтенсивні смуги ν<sub>C—H</sub>

в області 3080-3030 см<sup>-1</sup> і 2970-2830 см<sup>-1</sup>, які відповідають коливанням ароматичних і аліфатичних зв'язків відповідно. Дві або три смуги високої інтенсивності, які перекриваються, відповідають валентним коливанням ν<sub>C=O</sub> при 1760, 1720 і 1650 см<sup>-1</sup>, до того ж більш високочастотна смуга віднесена до коливань ν<sub>C=O</sub> при C(6)-атомі [24]. Валентні коливання ν<sub>C=C</sub> виявляються у вигляді декількох інтенсивних смуг у ділянці 1580-1450 см<sup>-1</sup>.

Враховуючи структурну спорідненість синтезованих сполук з ксантином, ми припустили, що описані 1-R-5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріони дають мурексидну реакцію. Випробування проводили у відповідності з рекомендаціями [25, 26]. Однак, таке припущення не підтвердилось на практиці, що, напевно, пов'язано зі стійкістю до дії окисників конденсованого циклу піроло[2,3-d]піримідину за зв'язком C(4a)—C(5). Синтезовані 1-R-5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріони — кристалічні сполуки з високими температурами плавлення; розчинні в ізопропанолі, оцтовій кислоті, диметилформаміді, водному розчині лугу, водному розчині Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Цікаво зазначити, що 1-R-

Таблиця 3

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук 4a-j

Сполука	Вихід, %	Т.пл.	ІЧ-спектр (KBr), $\text{cm}^{-1}$ (віднесення)				
			ν <sub>N-H</sub>	ν <sub>C-H(аром.)</sub>	ν <sub>C-H(аліф.)</sub>	ν <sub>C=O</sub>	ν <sub>C=C</sub>
4a	49	>300	3459 3368 3182	3059	-	1713 1620	1494 1476 1450
4b	72	>300	3434 3157	3040	2970 2843 2750	1767 1742 1656	1609 1534 1470
4c	78	>300	3452 3164	3089 3026	2953 2929 2869 2823	1734 1643	1581 1529 1495 1448
4d	66	296-297	3445 3203	3112 3034	2961 2930 2858	1730 1643	1560 1527 1467 1447
4e	55	>300	3431 3164	3044	2745	1766 1739 1659	1613 1533 1447
4f	87	298	3412 3164	3026	2828	1761 1706 1653	1528 1496 1449
4g	76	>300	3399 3207	3150 3075	2958 2805	1766 1713 1656	1614 1581 1528 1495
4h	81	>300	3434 3304	3051 3027	2946 2871 2788	1724 1648	1582 1531 1503 1464
4i	70	290	3428 3194	3059 3030	2964 2804	1725 1649	1525 1496 1446
4j	65	250	3438 3203	3088 3055 3028	2967 2817	1726 1642	1526 1493 1446

5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріоні якісно можна виявити реакцією з розчином кобальту (II) хлоридом: подібно до теоброміну синтезовані сполуки утворюють фіолетове забарвлення, яке швидко зникає, причому виділяється сірувато-блакитний осад солі кобальту [26].

#### Експериментальна частина

Температури плавлення визначені капілярним методом на приладі ПТП (М); покази термометра були перевірені за тест-сполуками, які мають чіткі температури плавлення [27]. Спектри ПМР синтезованих сполук зареєстровані на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота — 200 МГц, розчинник — DMSO-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — TMS. ІЧ-спектри зареєстровані на приладі Bruker Tensor 27 у таблетках KBr, концентрація — 1%. Мас-спектри зареєстровані на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонно-

го джерела — 200°C, нагрівання відбувається від 25°C до 390°C зі швидкістю 300°C/м.

Вихідні 6-аміноурацили **1** синтезовані за методикою, описаною в [6]. Хлорангідрид дифенілхлороцтової кислоти **2** синтезували за методикою [28].

#### Загальна методика синтезу 1-R-5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріонів (4b-j)

0,005 Моль відповідного 1-R-6-аміноурацилу розчиняли у мінімальній кількості льодяної оцтової кислоти (10-15 мл). До розчину додавали 1,46 г (0,0055 Моль) хлорангідриду дифенілхлороцтової кислоти. Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. До гарячого розчину додавали воду до початку кристалізації речовини, після чого реакційну масу залишали при кімнатній температурі. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали на фільтрі водою, перекристалізовували з ізо-пропанолу.

Синтез 5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріону (**4a**) проводили аналогічно. Завдяки низькій розчинності вихідного 6-аміно-

урацилу в оцтовій кислоті реакцію проводили в диметилформаміді.

#### Висновки

Вивчено взаємодію 1-R-6-аміноурацилів з хлорангідридом 2,2-дифенілхлороцтової кислоти. В результаті одержано ряд 1-R-5,5-дифеніл-5,7-ди-

гідро-1H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріонів. Показано, що легкість утворення конденсованої системи на основі піроло[2,3-d]піримідину обумовлена високою реакційною здатністю вихідних 1-R-6-аміноурацилів. Утворення 1-R-5,5-дифеніл-5,7-дигідро-1H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4,6-тріонів відбувається без використання водовіднімаючих засобів.

#### Література

1. Сытник К.М., Шемчук Л.А., Кончаковская М.Е., Черных В.П. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вип. 1(17). — С. 21-26.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — Т. 2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая Волна": Издатель С.Б.Дивов, 2002. — 608 с.
3. Общая органическая химия. — В 12-ти т. / Под общ. ред. Д.Бартона, У.Д.Оллиса. — Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. П.Г.Сэмса. — М., 1985. — 752 с.
4. Петюнин П.А., Бердинский И.С., Панферова Н.Г. // ЖОХ. — 1957. — Т. 27. — С. 1901-1905.
5. Краткая химическая энциклопедия / Ред. кол. И.Л.Кнунянц (отв. ред.) и др. — Т. 1. А-Е. — М.: Советская Энциклопедия, 1961. — 1262 с.
6. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. — М.: Мир, 1999. — 704 с.
7. Seela F., Kretschmer U. // J. of Heterocyclic Chem. — 1990. — Vol. 27, №3. — P. 479-486.
8. Rivkin A., Adams B. // Tetrahedron Lett. — 2006. — Vol. 47, №14. — P. 2395-2398.
9. Kajino M., Meguro K. // Heterocycles. — 1990. — Vol. 31, №12. — P. 2153-2161.
10. Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Martynov I.V. // Russ. Chem. Bull., International Ed. — 2007. — Vol. 56, №11. — P. 2247-2251.
11. Tanifum E.A., Gilbertson S.R., Kots A.Y. et al. // Bioorg. and Med. Chem. Lett. — 2009. — Vol. 19, №11. — P. 3067-3071.
12. Katritzky A.R., Pozharskii A.F. Handbook of Heterocyclic chemistry — 2-nd ed. — Pergamon, 2000. — 734 p.
13. Kimura M., Okabayashi I., Kato A. // Chem. & Pharmac. Bull. — 1989. — Vol. 37, №3. — P. 697-701.
14. Lee I.Y., Lee J.Y., Gong Y.-D. // Synthesis. — 2005. — №16. — P. 2713-2717.
15. Hockemeyer J., Burbiel J.C., Mueller C.E. // J. of Organic Chem. — 2004. — Vol. 69, №10. — P. 3308-3318.
16. Kalla R.V., Elzein E., Perry T. et al. // J. of Med. Chem. — 2006. — Vol. 49, №12. — P. 3682-3692.
17. Islam R., Nagamatsu T. // Heterocycl. — 2006. — Vol. 68, №11. — P. 2387-2402.
18. Браун Д., Флойд А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ / Пер. с англ. — М.: Мир, 1992. — 300 с.
19. Вульфсон Н.С., Заикин В.Г., Микая А.И. Масс-спектрометрия органических соединений. — М.: Химия, 1986. — 312 с.
20. Wamhoff H., Sattler C., Sohar P., Rohonczy J. // Synthetic Communications. — 1999. — Vol. 29, №22. — P. 3919-3938.
21. Bernier J.-L., Henichart J.-P., Warin V. // J. of Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21. — P. 1129-1134.
22. Rehwald M., Bellmann P., Jeschke T., Gewalt K. // J. fuer Praktische Chem. — 2000. — Vol. 342, №4. — P. 371-378.
23. Kotera M., Lehn J.-M., Vigneron J.-P. // Tetrahedron. — 1995. — Vol. 51, №7. — P. 1953-1972.
24. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. — М.: Мир, 1965. — 216 с.
25. Державна фармакопея України. — 1-е вид. / Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення. — Х.: ВГ "РИРЕГ", 2001. — 531 с.
26. Загальний практикум з органічної хімії / В.П.Черних, І.С.Гриценко, М.О.Лозинський, З.І.Коваленко; за ред. В.П.Черних. — Х.: Золоті сторінки, 2003. — 591 с.
27. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. — М.: Медицина, 1971. — 240 с.
28. Stevens S.L., French J.C. J. // Amer. Chem. Soc. — 1953. — Vol. 75, №3. — P. 657-660.

Надійшла до редакції 21.12.2010 р.

УДК 547.304.1 + 547.327

# ХИМИЯ 1,1-ДИГИДРОПОЛИФТОРНИТРОАЛКАНОВ.

## 1. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2,2-ДИФТОРНИТРОЭТАНА

В.И.Шкепу, А.И.Гузырь, Н.П.Колесник, Ю.Г.Шермолович\*

Институт органической химии НАН Украины  
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: sherm@ioch.kiev.ua

*Ключевые слова:* 2,2-дифторнитроэтан; 1,1-дихлор-2,2-дифторнитроэтан;  
1,1-дибром-2,2-дифтор-нитроэтан; 1-хлор-2,2-дифтор-1-нитроэтан;  
N-гидрокси-дифторацетимидоил хлорид; N-диэтоксифосфорил-дифторацетимидоил хлорид

**Предложен усовершенствованный метод синтеза 2,2-дифторнитроэтана, изучены реакции этого соединения с нуклеофильными (амины) и электрофильными (хлор, бром, ацетилхлорид) реагентами. Синтезированы хлорангидриды и амиды N-гидрокси и N-диалкокси-фосфорил-дифториминоуксусной кислоты.**

**CHEMISTRY OF 1,1-DIHYDRO-POLYFLUORONITROALKANES. 1. CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 2,2-DIFLUORONITROETHANE**

**V.I.Shkcpu, O.I.Guzyr, N.P.Kolesnik, Yu.G.Shermolovich**

**The improved method of 2,2-difluoronitroethane synthesis has been proposed, the reactions of this compound with nucleophilic (amines) and electrophilic (chlorine, bromine, acetyl chloride) reagents have been studied. The chlorides and amides of N-hydroxy- and N-dialkoxyphosphoryl-difluoroiminoacetic acid have been synthesized.**

**ХІМІЯ 1,1-ДИГИДРОПОЛІФТОРОНИТРОАЛКАНІВ. 1. ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 2,2-ДИФТОРОНИТРОЕТАНУ**

**В.І.Шкепу, О.І.Гузір, Н.П.Колесник, Ю.Г.Шермолович**

**Запропонований вдосконалений метод синтезу 2,2-дифторнітроетану, вивчені реакції цієї сполуки з нуклеофільними (аміни) та електрофільними (хлор, бром, ацетилхлорид) реагентами. Синтезовані хлороангідриди і аміді N-гідрокси- і N-діалкоксифосфорил-дифлуорімінооцтової кислоти.**

Синтез частично фторированных молекул является важным разделом современной органической химии [1-2]. Одним из основных направлений такого синтеза является использование новых простых реакционноспособных молекул (building blocks), базовых исходных для получения соединений более сложного строения и, в первую очередь, обладающих биологической активностью [3]. В настоящее время изучены и используются в синтетической практике фторсодержащие билдинг-блоки, относящиеся к таким классам органических соединений как спирты, альдегиды, кислоты, амины, олефины, 1,1-дигидрополифторалкилсульфиды [4-5]. В то же время остаются почти неизученными возможности синтетического использования алифатических фторсодержащих нитросоединений общей формулы  $\text{XCF}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$  **1**. В настоящее время известны методы синтеза только фторированных нитроэтанов **1** ( $\text{X} = \text{H(a), F(b)}$ ) [6] и реакции карбонильных соединений с анионом, генерируемым из 2,2,2-трифторнитроэтана **1b** [7-8].

В настоящей работе мы исследовали реакции 2,2-дифторнитроэтана **1a** с галогенами и хлорис-

тым ацетилом в присутствии оснований и некоторые превращения образующихся при этом продуктов.

Соединение **1a** было получено по модифицированной нами методике [6] из фторэтилена, избытка безводного фтористого водорода и азотной кислоты в присутствии хлористого тионила, используемого для связывания выделяющейся в ходе реакции воды (схема 1).

Проведение реакции путем прибавления всех компонентов в несколько приемов позволило нам резко сократить количество применяемого фтористого водорода по сравнению с описанным ранее методом [6] и повысить выход целевого продукта **1a** (см. эксперим. часть).

2,2-Дифторнитроэтан **1a** легко реагирует с триэтиламино при комнатной температуре, однако ожидаемый продукт дегидрофторирования **2** выделить не удалось. Реакция приводит к образованию смолобразных продуктов. В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  реакционной смеси наблюдаются только сигнал фторид-иона. По-видимому, в ходе реакции происходит дегидрофторирование олефина **5** с

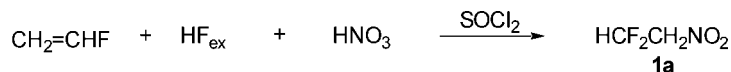


Схема 1



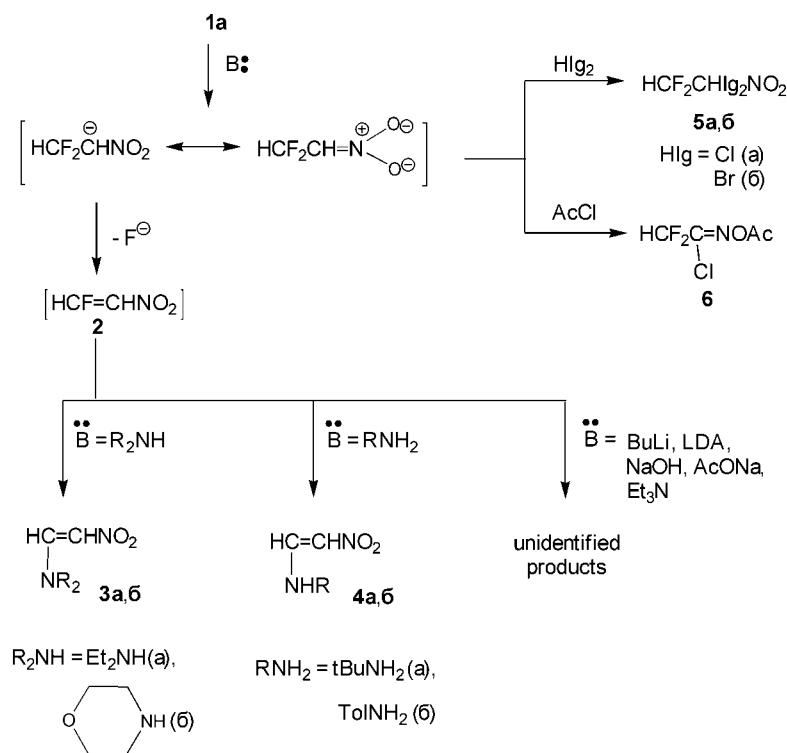


Схема 2

последующей полимеризацией образующегося ацетилена. Аналогичный результат был получен нами при проведении реакции **1a** с BuLi или LDA даже при  $-100^\circ C$ . В случае же использования в качестве основания диалкиламинов или п-толуидина единственными выделяемыми соединениями были енамины **3-4**, образующиеся, вероятно, из олефина **2**. Соединение **3** ( $R_2N = Me_2N$ ) было получено ранее реакцией нитроэтана **1a** с триметилсилильным эфиром диметиламида угольной кислоты [9].

Сложность протекания реакции соединения **1a** с основаниями может быть связана и с амбидентностью аниона, образующегося при отрыве протона от нитроэтана **1a**.

Эта амбидентность проявляется также при исследовании реакций с электрофилами различной природы (схема 2).

Нитроэтан **1a** не реагирует с хлором и бромом при длительном выдерживании растворов реакционных смесей в дихлорметане или четыреххлористом углеводе при комнатной температуре. Реакции проходят в присутствии водного раствора NaOH и приводят, независимо от соотношения реагентов, к образованию соответствующих дихлор- или дибромнитроэтанов **5a,b**. Вместе с тем реакция с хлористым ацетилом в присутствии триэтиламина приводит к образованию только продукта O-ацилирования — имидоилхлорида **6**. Возможный механизм протекания реакции представлен на схеме 3.

Следует отметить, что реакция 2,2,2-трифторнитроэтана **1b** с хлористым бензоилом в аналогич-

ных условиях приводит к образованию N-гидрокси-трифторацетимидоил хлорида [10].

Подобно нефторированному  $\alpha$ -хлорнитроалканам [11-12] 1,1-дихлор-2,2-дифторнитроэтан **5a** реагирует с избытком триалкилфосфитов с образованием фосфорилированных производных хлорангидридов гидроксамовых кислот — имидоилхлоридов **7a,b** (схема 4).

На первой стадии реакции, по-видимому, в результате хлорофильной атаки фосфорным нуклеофилом происходит образование аниона **8**. Определенным подтверждением этого может служить тот факт, что проведение реакции в присутствии метанола приводит к образованию только 2,2-дифтор-1-хлорнитроэтана **9**.

Соединения **7a,b** являются представителями новых типов фосфорилированных имидоилхлоридов — производных фторсодержащих алифатических гидроксамовых кислот. Ранее был описан трифторметилсодержащий имидоилхлорид **10**, полученный из 1,1-дихлор-2,2,2-трифторнитроэтана **11** [13] (схема 5).

Полученные фторсодержащие имидоилхлориды **6** и **7** представляют несомненный интерес для применения в синтетической практике, учитывая то значение, которое имеют производные гидроксамовых кислот как биологически активные соединения [14-15]. Мы исследовали некоторые их химические превращения.

Имидоилхлориды **6** и **7** — термически и гидролитически стабильные соединения, не изменяющиеся при кратковременном (10-15 мин) контакте с водой при комнатной температуре. При вы-

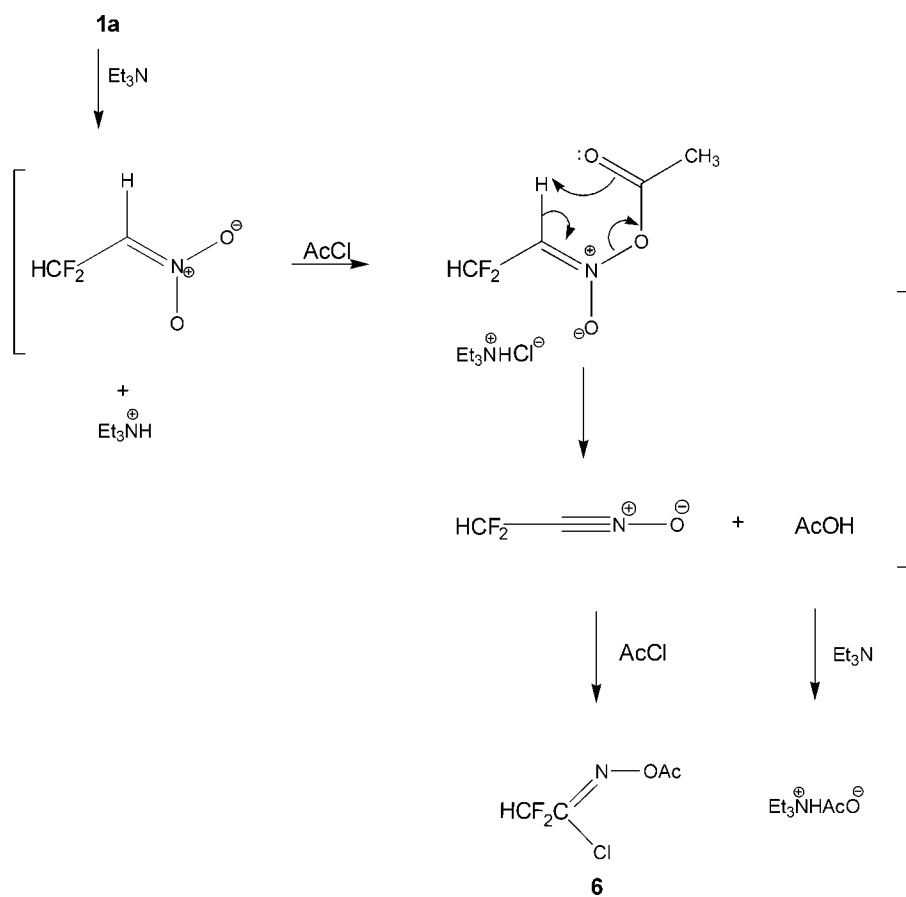


Схема 3

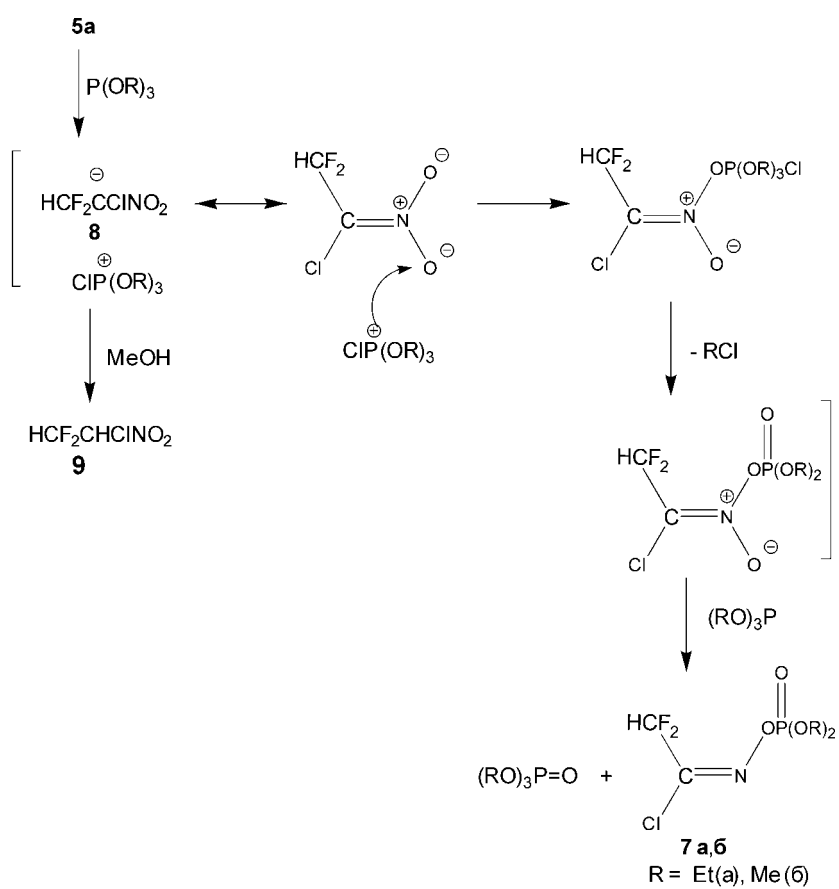
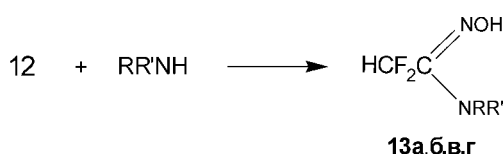
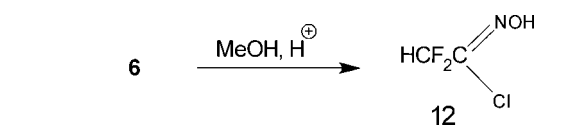
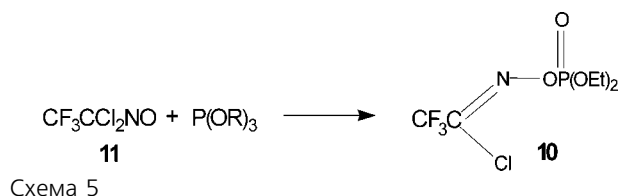


Схема 4



R = R' = H (а); R = R' = Et (б);  
R = tBu, R' = H (в); R = Tol, R' = H (г).

Схема 7

держивании соединения **6** с метанолом в присутствии каталитических количеств серной кислоты с количественным выходом образуется имидоилхлорид **12**. В аналогичных условиях фосфорильные имидоилхлориды изменяются лишь незначительно и образование соединения **12** в реакционной смеси с выходом около 10% зафиксировано лишь методом спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  (схема 6).

Соединение **12** легко реагирует с аммиаком и аминами с образованием амидоксимов **13а-г** (схема 7).

Если же в реакцию с аммиаком или аминами вводится ацилированный имидоилхлорид **6**, то

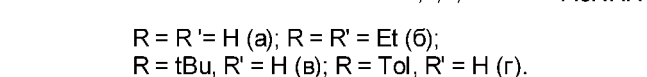
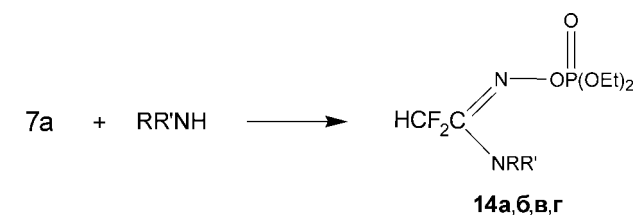
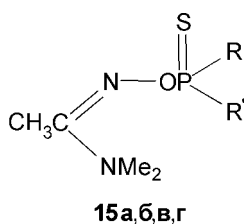


Схема 8



R = R' = H (а); R = R' = Et (б);  
R = tBu, R' = H (в); R = Tol, R' = H (г).

Схема 9



R = CH<sub>3</sub>, R' = OPh (а); R = R' = OEt (б);  
R = CH<sub>3</sub>, R' = OEt (в); R = R' = OPh (г).

Схема 10

происходит не только замещение атома хлора, но и расщепление связи О—ацил. В результате в реакционной смеси образуется смесь соответствующих амидоксимов и ацетамидов, что затрудняет выделение индивидуальных продуктов (схема 8).

В отличие от **6** реакции соединения **7а** с аммиаком и аминами протекают с замещением только атома хлора и приводят к образованию фосфорилированных амидоксимов **14а-г** (схема 9).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  растворов соединений **13б, в** и **14б, в** в дейтерохлороформе, а также в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  растворов этих соединений в диэтиловом эфире, бензоле, четыреххлористом углероде и нитрометане наблюдается двойной набор сигналов соответствующих ядер (см. эксперим. часть). Причина этого заключается, по-видимому, в существовании этих соединений в виде смеси син- и анти-изомеров, причем анти-изомеры соединений **13б, в** и **14б** преобладают. Такой вывод мы сделали, исходя из анализа ЯМР-спектров этих соединений и учитывая данные работы [16], согласно которым для анти-изомеров соединений **15а-г** сигналы протонов фрагмента Н-С-С=N находятся в более сильном поле, чем для син-изомеров (схема 10).

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  записаны на приборе Varian VRX-300 с рабочими частотами 299.9 и 188.1 МГц соответственно. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  были записаны на приборе Bruker Avance 400 (рабочая частота 100.62 МГц), химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  даны в шкале  $\delta$  относительно ТМС в качестве внутреннего стандарта. В качестве внутреннего стандарта на ядрах  $^{19}\text{F}$  использовался  $\text{C}_6\text{F}_6$  ( $\delta\text{F} = -162.9$  м.д. относительно сигнала  $^{19}\text{F}$  в  $\text{CCl}_3\text{F}$ ), значения химических сдвигов даны в шкале  $\delta$  относительно  $\text{CCl}_3\text{F}$ .

**2.2-Дифторнитроэтан 1а.** Трёхгорлую тefлоновую колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, внутренним термометром с тefлоновой муфтой, пластиковой трубкой для барботирования и счетчиком пузырьков с концентрированной серной кислотой, заполняют аргоном и охлаждают до  $-40^\circ\text{C}$ . В колбу помещают 66 г (66 мл, 3,30 Моль) жидкого фтористого водорода и при температуре в реакторе не выше  $-30^\circ\text{C}$  (осторожно, возможно бурное вскипание) добавляют небольшими порциями 20,8 г (13,6 мл, 0,33 Моль) 100% азотной кислоты и затем 26,2 г (16,1 мл, 0,22 Моль) хлористого тионила. Содержимое реактора охлаждают до  $-60^\circ\text{C}$ , продувая сухим аргоном в течение 15 мин. Через реакционную смесь при перемешивании барботируют в течение 1 ч фтористый винил (10 г, 0,22 Моль), поддерживая температуру в реакторе в интервале  $-60 - -50^\circ\text{C}$ . После окончания барботирования реакционную смесь перемешивают 0,5 ч при той же температуре. К реакционной смеси добавляют 4,4 г (4,4 мл, 0,22 Моль) жидкого HF, 13,9 г (9,1 мл, 0,22 Моль)

100%  $\text{HNO}_3$ , 26,2 г (16,1 мл)  $\text{SOCl}_2$  и пропускают вторую порцию винилфторида (10 г, 0,22 Моль) при  $-60$  —  $-50^\circ\text{C}$ . Весь цикл повторяют ещё раз, реакционную смесь выдерживают 2 ч при  $-60^\circ\text{C}$  и выливают холодной на 300 г измельченного льда. После нагревания полученной смеси до комнатной температуры 2,2-дифторнитроэтан экстрагируют хлористым метиленом (4×100 мл), объединенные экстракты промывают водой (3×200 мл), сушат сульфатом магния. Растворитель отгоняют при атмосферном давлении с колонкой Вигре, не поднимая температуру в бане выше  $70^\circ\text{C}$ . Остаток фракционируют в вакууме. Т.кип. —  $45$ – $46^\circ\text{C}$  (40 мм рт. ст.). Выход — 47,7 г (65%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.76 дт (2H,  $^3J_{\text{HF}} = 12.2$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 6.41 тт (1H,  $^2J_{\text{HF}} = 54.1$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-124.29$  дт (2F,  $^2J_{\text{FH}} = 54.1$  Гц,  $^2J_{\text{FH}} = 12.2$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ) [17].

**1.1-Дихлор-2.2-дифторнитроэтан 5а и 1.1-дибром-2.2-дифторнитроэтан 5б.** К раствору 11,1 г (0,1 Моль) **1а** в 100 мл хлористого метилена при  $-5$  —  $0^\circ\text{C}$  и перемешивании прибавляют раствор 18,5 г (0,26 Моль) хлора в 300 мл хлористого метилена или раствор 32,0 г (0,2 Моль) брома в 100 мл хлористого метилена. Затем по каплям при  $-5$  —  $0^\circ\text{C}$  прибавляют 16 г (0,4 Моль) гидроксида натрия в виде 20% водного раствора. Смесь перемешивают 3 ч при  $0^\circ\text{C}$  и оставляют на ночь при комнатной температуре. Органический слой отделяют, промывают водой (4×100 мл), сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняют при атмосферном давлении, используя 30 см колонку Вигре. Остаток фракционируют в вакууме.

**1.1-Дихлор-2.2-дифторнитроэтан 5а.** Т.кип. —  $36$ – $37^\circ\text{C}$  (50 мм рт. ст.). Выход — 12,4 г (69%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.43 т (1H,  $^2J_{\text{HF}} = 54.5$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-126.00$  д (2F,  $^2J_{\text{HF}} = 54.5$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ). Найдено, %: С 13,30; Н 0,55; Cl 39,00; N 7,72.  $\text{C}_2\text{HCl}_2\text{F}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 13,35; Н 0,56; Cl 39,41; N 7,78.

**1.1-Дибром-2.2-дифторнитроэтан 5б.** Т.кип. —  $48$ – $49^\circ\text{C}$  (40 мм рт. ст.). Выход — 14 г (52%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.32 т (1H,  $^2J_{\text{HF}} = 54.8$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-121.00$  д (2F,  $^2J_{\text{HF}} = 54.8$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ). Найдено, %: С 8,88; Н 0,36; Br 59,37; N 5,19.  $\text{C}_2\text{HBr}_2\text{F}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 8,94; Н 0,37; Br 59,44; N 5,21.

**Реакция 2,2'-дифторнитроэтана с первичными и вторичными аминами. Общая методика.** К раствору 13,51 ммоль первичного либо вторичного амина в 10 мл безводного диэтилового эфира при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивании прибавляют раствор 0,5 г (4,5 ммоль) 2,2'-дифторнитроэтана в 2 мл безводного диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Осадок фтористоводородной соли амина отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме 10–20 мм рт. ст. при  $25$ – $30^\circ\text{C}$ . В остатке енамины **3,4**, не требующие дополнительной очистки.

**N-(2-Нитровинил)-диэтиламин 3а.** Выход — 0,56 г (86%). Т.пл. —  $36^\circ\text{C}$  [18]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23 т (3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 т (3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 3.22 кв (2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 кв (2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 6.70 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.9$  Гц,  $\text{CH}$ ), 8.15 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.9$  Гц,  $\text{CH}$ ).

**N-(2-Нитровинил)-трет-бутиламин 4а.** Выход — 0,32 г (49%). Т.пл. —  $74^\circ\text{C}$  [19]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38 с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 6.49 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Гц,  $\text{CH}$ ), 6.89 дд (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 14.4$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Гц,  $\text{CH}$ ), 9.41 с (1H,  $\text{NH}$ ).

**N-(2-Нитровинил)-п-толиламин 4б.** К раствору 1,6 г (15 ммоль) *n*-толуидина в 10 мл безводного диэтилового эфира прибавляют по каплям при перемешивании раствор 0,55 г (0,5 ммоль) нитроэтана **1а** в 5 мл безводного эфира. Реакционную смесь кипятят 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×5 мл), высушивают в вакууме 10–20 мм рт. ст. при  $35$ – $40^\circ\text{C}$  и перекристаллизовывают из четыреххлористого углерода. Выход — 0,23 г (26%). Т.пл. —  $129$ – $130^\circ\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.64 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Гц,  $\text{CH}$ ), 7.02 д (2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.40$  Гц,  $\text{ArH}$ ), 7.20 д (2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.40$  Гц,  $\text{ArH}$ ), 7.27 д (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Гц,  $\text{CHN}$ ), 10.11 с (1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.90 ( $\text{CH}_3$ ), 112.39 ( $\text{NCH}$ ), 117.23 (*o*-Ar), 130.23 (*m*-Ar), 135.65 (*i*-Ar), 136.20 (*n*-Ar), 138.69 ( $\text{C-NO}_2$ ). Найдено, %: С 60,58; Н 5,53; N 15,69.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 60,66; Н 5,66; N 15,72.

**N-гидроксидифторацетимидоилхлорид 6.** К охлажденной до  $-60^\circ\text{C}$  смеси 33,3 г (0,3 Моль) нитроэтана **1а** и 47,1 г (0,6 Моль) ацетилхлорида в 500 мл безводного диэтилового эфира прибавляют по каплям при перемешивании раствор 60,6 г (0,6 Моль) триэтиламина в 100 мл безводного эфира, поддерживая температуру в интервале  $-50$  —  $-60^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают 30 мин при  $-60^\circ\text{C}$  и постепенно нагревают до комнатной температуры. Осадок хлористоводородной соли триэтиламина отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме 10–20 мм рт. ст. до 1/3 объема, остаток промывают 30 мл 10% раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и водой (2×30 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляют в вакууме 10–20 мм рт. ст. и остаток выдерживают 1 ч в вакууме 0,06 мм рт. ст. при  $20$ – $25^\circ\text{C}$ . В ловушке, охлаждаемой жидким азотом, конденсируется имидоил хлорид **6**. Выход — 20,6 г (40%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.32 т (1H,  $^2J_{\text{HF}} = 54.8$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-120.23$  д (2F,  $^2J_{\text{HF}} = 53.4$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 18.91 с ( $\text{CH}_3$ ), 109.22 т ( $^1J_{\text{CF}} = 243.5$  Гц,  $\text{CHF}_2$ ), 141.42 т ( $^2J_{\text{CF}} = 33.1$  Гц,  $\text{C=N}$ ), 166.00 с ( $\text{C=O}$ ). Найдено, %: С 27,94; Н 2,15; Cl 20,61; N 8,11.  $\text{C}_2\text{H}_2\text{ClF}_2\text{NO}$ . Вычислено, %: С 28,01; Н 2,35; Cl 20,67; N 8,17.

**N-диэтоксифосфорил-дифторацетимидоилхлорид 7а и N-диметоксифосфорил-дифторацетимидоилхлорид 7б.** К охлажденному до  $-60^\circ\text{C}$  раствору

27,0 г (0,15 Моль) соединения **5a** в 250 мл хлористого метилена при перемешивании прибавляют раствор 50,0 г (0,30 Моль) триэтил- или триметилфосфита в 250 мл хлористого метилена, поддерживая температуру в интервале  $-60$  —  $-50^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают 30 мин при  $-60^\circ\text{C}$  и оставляют на ночь при комнатной температуре. Растворитель упаривают в вакууме 10–20 мм рт. ст. при  $20$ – $25^\circ\text{C}$  и остаток перегоняют в вакууме.

**N-диэтоксифосфорил-дифторацетимидоилхлорид 7a.** Смесь *син-* и *анти-* изомеров в соотношении 25:75. Выход — 67%. Т.кип. —  $82$ – $84^\circ\text{C}$  (0,07 мм рт. ст.). Найдено, %: С 27,08; Н 4,09; Cl 13,29; N 5,21; P 11,62.  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{P}$ . Вычислено, %: С 27,13; Н 4,17; Cl 13,35; N 5,27; P 11,66.

*Син-*изомер. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,37 т (6H,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,9$  Гц, 2CH<sub>3</sub>), 4,28 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 6,85 т (1H,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,6$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-124,33$  д (2F,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,6$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-0,91$  м. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16,08 с (CH<sub>3</sub>), 65,66 д (CH<sub>2</sub>,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,3$  Гц), 108,95 т (CHF<sub>2</sub>,  $\text{J}_{\text{CF}} = 244,0$  Гц), 143,20 тд (CN,  $^2\text{J}_{\text{CF}} = 32,5$  Гц,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 16,1$  Гц).

*Анти-*изомер. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,37 т (6H,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,9$  Гц, 2CH<sub>3</sub>), 4,28 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 6,29 т (1H,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,4$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-119,39$  д (2F,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,4$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-0,55$  м. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16,08 с (CH<sub>3</sub>), 65,95 д (CH<sub>2</sub>,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,0$  Гц), 108,95 т (CHF<sub>2</sub>,  $\text{J}_{\text{CF}} = 244,0$  Гц), 143,20 тд (CN,  $^2\text{J}_{\text{CF}} = 32,5$  Гц,  $^3\text{J}_{\text{CP}} = 16,1$  Гц).

**N-диметоксифосфорил-дифторацетимидоилхлорид 7b.** Смесь *син-* и *анти-* изомеров — в соотношении 60:40. Выход — 62%. Т.кип. —  $75$ – $77^\circ\text{C}$  (0,06 мм рт. ст.). Найдено, %: С 20,19; Н 2,89; Cl 14,81; N 5,87; P 13,05.  $\text{C}_4\text{H}_7\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{P}$ . Вычислено, %: С 20,23; Н 2,97; Cl 14,93; N 5,90; P 13,04.

*Син-*изомер. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3,83 д (6H,  $^3\text{J}_{\text{PH}} = 11,1$  Гц, 2CH<sub>3</sub>), 6,82 т (1H,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,0$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-125,00$  д (2F,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,0$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-0,14$  м.

*Анти-*изомер. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3,69 д (6H,  $^3\text{J}_{\text{PH}} = 10,5$  Гц, 2CH<sub>3</sub>), 6,29 т (1H,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,1$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-120,20$  д (2F,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,1$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-2,70$  м.

**1-Хлор-2,2-дифтор-1-нитроэтан 9.** К раствору 4,5 г (25 ммоль) соединения **5a** в 50 мл хлористого метилена прибавляют 1 мл абсолютного метанола. Реакционную смесь охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и прибавляют по каплям раствор 7,6 г (0,1 Моль) триэтилфосфита в 25 мл хлористого метилена, выдерживая температуру  $0$  —  $-5^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре и перегоняют при атмосферном давлении, собирая фракцию с Т.кип.  $107$ – $108^\circ\text{C}$ . Выход — 1,2 г, (33%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 6,11 дт(1H,  $^3\text{J}_{\text{HH}} =$

10,8 Гц,  $^3\text{J}_{\text{FH}} = 3,9$  Гц, CHCl), 6,29 тд (1H,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 54,0$  Гц,  $^3\text{J}_{\text{HF}} = 3,9$  Гц, = CHF<sub>2</sub>). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $\delta_{\text{A}} -123,56$  (1F, дд  $\text{J}_{\text{AB}} = 295$  Гц,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 54,0$  Гц,  $\delta_{\text{B}} -130,68$  (1F, ддд  $\text{J}_{\text{AB}} = 295$  Гц,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 54,0$  Гц,  $^3\text{J}_{\text{HF}} = 3,9$  Гц) CHF<sub>2</sub>. Найдено, %: С 16,40; Н 1,09; Cl 24,01; N 9,54.  $\text{C}_2\text{H}_2\text{ClF}_2\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 16,51; Н 1,39; Cl 24,37; N 9,63.

**N-Гидроксидифторацетимидоилхлорид 12** [20]. К раствору 4,3 г (25 ммоль) соединения **6** в 35 мл абсолютного метанола, прибавляют каплю конц. серной кислоты и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Метанол упаривают в вакууме 10–20 мм рт. ст. при комнатной температуре. Остаток выдерживают в вакууме 0,06 мм рт. ст. В ловушке, охлаждаемой жидким азотом, собирается хлорид **12**. Выход — 3,0 г (93%). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 6,19 т (1H,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,1$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-119,23$  д (2F,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,7$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Найдено, %: С 18,41; Н 1,39; Cl 27,30; N 10,78.  $\text{C}_2\text{H}_2\text{ClF}_2\text{NO}$ . Вычислено, %: С 18,55; Н 1,56; Cl 27,38; N 10,82.

**Амид дифторацетгидроксамовой кислоты 13a.** Через раствор 1,9 г (15 ммоль) соединения **6** в 25 мл безводного диэтилового эфира при  $-5^\circ\text{C}$  и перемешивании барботируют газообразный аммиак до прекращения выпадения осадка хлорида аммония. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме 10–20 мм рт. ст. при  $20^\circ\text{C}$ . Соединение **13a** получают фракционированием остатка в вакууме. Т.кип. —  $42$ – $43^\circ\text{C}$  (0,05 мм рт. ст.). Выход — 0,50 г (30%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 4,80 с (2H, NH<sub>2</sub>), 5,96 т (1H,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,4$  Гц, CHF<sub>2</sub>), 8,04 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-123,90$  д (2F,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 53,4$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 110,59 т (CHF<sub>2</sub>,  $\text{J}_{\text{CF}} = 240,4$  Гц), 147,90 т (CN,  $^2\text{J}_{\text{CF}} = 26,2$  Гц). Найдено, %: С 18,49; Н 1,39; Cl 27,33; N 10,79.  $\text{C}_2\text{H}_4\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 18,55; Н 1,56; Cl 27,38; F 29,34; N 10,82.

**N,N-Диэтиламид дифторацетгидроксамовой кислоты 13b.** К охлажденному до  $-5^\circ\text{C}$  раствору 1,9 г (15 ммоль) соединения **6** в 15 мл безводного диэтилового эфира прибавляют по каплям раствор 2,2 г (30 ммоль) диэтиламина в 10 мл безводного эфира. Смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре, хлористоводородную соль диэтиламина отфильтровывают. Растворитель упаривают в вакууме 10–20 мм рт. ст. при комнатной температуре. Фракционированием остатка в вакууме получают соединение **13b** в виде смеси *син-* и *анти-* изомеров в соотношении 40:60. Выход — 0,97 г (39%). Т.кип. —  $46$ – $48^\circ\text{C}$  (0,06 мм рт. ст.). Найдено, %: С 43,30; Н 7,21; N 16,83.  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 43,37; Н 7,28; N 16,86.

*Син-*изомер. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,15 т (6H,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,2$  Гц, 2CH<sub>3</sub>), 3,22 кв (4H,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,2$  Гц, 2CH<sub>2</sub>), 7,14 т (1H,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 54,0$  Гц, CHF<sub>2</sub>), 8,45 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $-126,74$  д (2F,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 50,4$  Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 12,42 с (CH<sub>3</sub>), 42,43 с (CH<sub>2</sub>),

114.27 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 243.8 Гц), 151.91 т (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.3 Гц).

**Анти-изомер.** Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), м.д. δ: 1.12 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Гц, 2CH<sub>3</sub>), 3.41 к (4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Гц, 2CH<sub>2</sub>), 5.94 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 54.0 Гц, CHF<sub>2</sub>), 8.45 с (1H, NH). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -116.85 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 54.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 14.40 с (CH<sub>3</sub>), 44.48 с (CH<sub>2</sub>), 106.25 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 242.9 Гц), 146.39 т (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 24.5 Гц).

**N-трет-Бутиламид дифторацетгидроксамовой кислоты 13в.** Получен по аналогичной методике из трет-бутиламина. Смесь син-анти-изомеров в соотношении 27:77. Выход — 36%. Т.кип. — 52-53°C (0,05 мм рт. ст.). Найдено, %: С 43.30; Н 7.22; N 16.78. С<sub>6</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 43.37; Н 7.28; N 16.86.

**Син-изомер.** Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.45 с (9H, 3 CH<sub>3</sub>), 5.45 с (2H, OH, NH), 6.81 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.4 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -126.54 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 54.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 28.39 с (CH<sub>3</sub>, t-Bu), 52.59 с (C, t-Bu), 106.148 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 242.4 Гц), 149.73 т (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 25.1 Гц).

**Анти-изомер.** Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.39 с (9H, 3 CH<sub>3</sub>), 5.45 с (2H, OH, NH), 6.10 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.4 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -118.21 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.4 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 31.18 с (CH<sub>3</sub>, t-Bu), 52.59 с (C, t-Bu), 112.148 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 242.4 Гц), 148.41 т (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 25.1 Гц).

**N-п-Толиламид дифторацетгидроксамовой кислоты 13г.** К охлажденному до -5°C раствору 1,9 г (15 ммоль) соединения **4** в 15 мл безводного диэтилового эфира прибавляют по каплям раствор 3,2 г (30 ммоль) п-толуидина в 10 мл диэтилового эфира. Смесь перемешивают 48 ч при комнатной температуре. Хлористоводородную соль толуидина отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме 10-20 мм рт. ст. и соединение **13г** очищают кристаллизацией из диэтилового эфира. Т.пл. — 75-76°C. Выход — 3,6 г (60%).

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.34 с (CH<sub>3</sub>), 6.07 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 52.5 Гц, CHF<sub>2</sub>), 6.84 с (1H, NH), 7.09 д (2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Гц, ArH), 7.14 д (2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Гц, ArH). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -119.20 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 52.5 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 20.98 с (CH<sub>3</sub>), 110.93 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 241.4 Гц), 125.18 (o-Ar), 129.57 (m-Ar), 134.51 (i-Ar), 135.96 (p-Ar), 146.416 т (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 23.90 Гц). Найдено, %: С 53.91; Н 4.94; N 13.93. С<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 54.00; Н 5.04; N 13.99.

**N-Диэтоксифосфорил-дифторацетимидамид 14а.** Через охлажденный до -5°C раствор 2,0 г (7,5 ммоль) соединения **7а** в 25 мл безводного диэтилового эфира барботируют газообразный аммиак до прекращения образования осадка хлорида аммония. Осадок отфильтровывают, эфир упаривают в ва-

кууме 10-20 мм рт. ст. при комнатной температуре. В остатке — соединение **14а**, которое очищают фракционированием в вакууме. Т.кип. — 132-134°C (0,05 мм рт. ст.). Выход — 1,0 г (54%). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.36 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Гц, 2 CH<sub>3</sub>), 4.23 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.18 с (2H, NH) 6.03 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -123.27 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) м.д. δ: -0.42 м. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16.00 (CH<sub>3</sub>), 64.79 д (CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 5.9 Гц), 109.94 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 242.8 Hz), 152.47 тд (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 26.5 Гц, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 12.17 Гц). Найдено, %: С 29.20; Н 5.20; N 11.28; P, 12.55. С<sub>6</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P. Вычислено, %: С 29.28; Н 5.32; N 11.38; P 12.58.

**N,N-Диэтил-N'-диэтоксифосфорил-дифторацетимидамид 14б.** Получен из соединения **7а** и диэтиламина аналогично соединению **14а**.

Смесь син-анти-изомеров в соотношении 25:75. Выход — 1,1 г (49%). Т.кип. — 80-81°C (0,05 мм рт. ст.). Найдено, %: С 39.70; Н 6.83; N 9.21; P 10.19. С<sub>6</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P. Вычислено, %: С 39.74; Н 7.00; N 9.27; P 10.25.

**Син-изомер.** Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 1.18 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Гц, 2Me), 1.33 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Гц, 2 CH<sub>3</sub>), 3.28 к (4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Гц, 2CH<sub>2</sub>), 4.18 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 7.08 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -125.74 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) м.д. δ: -1.62 м. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.37 с (CH<sub>3</sub>, EtN), 16.21 с (CH<sub>3</sub>, EtO), 45.24 с (CH<sub>2</sub>, EtN), 64.66 д (CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 5.8 Гц), 106.03 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 243.9 Гц), 150.04 тд (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 26.5 Гц, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 12.4 Гц).

**Анти-изомер.** Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Гц, 2Me), 1.33 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Гц, 2 CH<sub>3</sub>), 3.43 к (4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Гц, 2CH<sub>2</sub>), 4.18 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.95 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 54.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -118.00 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 54.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) м.д. δ: -0.48 м. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 12.47 с (CH<sub>3</sub>, EtN), 16.14 с (CH<sub>3</sub>, EtO), 42.90 с (CH<sub>2</sub>, EtN), 64.06 д (CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 5.8 Гц), 113.84 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 248.2 Гц), 150.04 тд (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 26.5 Гц, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 12.4 Гц).

**N-трет-Бутил-N'-диэтоксифосфорил-дифторацетимидамид 14б.** Получен из трет-бутиламина по методике, аналогичной **14а**. Смесь син-анти-изомеров в соотношении 80:20. Выход — 35%. Т.кип. — 82-84°C (0,05 мм рт. ст.). Найдено, %: С 39.68; Н 6.79; N 9.20; P 10.20. С<sub>10</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P. Вычислено, %: С 39.74; Н 7.00; N 9.27; P 10.25.

**Син-изомер.** Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 1.30 с (9H, 3Me), 1.35 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Гц, 2 CH<sub>3</sub>), 4.16 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.38 с (1H, NH), 6.69 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 54.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -127.69 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 54.0 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: -0.58 м. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 12.47 с (CH<sub>3</sub>), 16.21 с

(CH<sub>3</sub>), 45.23 с (t-Bu), 64.63 д (CH<sub>2</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.8 Гц), 113.48 т (CHF<sub>2</sub>, t, J<sub>CF</sub> = 247.9 Гц), 152.47 тд (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 25.5 Гц, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 12.5 Гц).

Анти-ізомер. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 1.31 с (9H, 3Me), 1.35 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Гц, 2 CH<sub>3</sub>), 4.16 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.17 с (1H, NH) 5.98 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.4 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: -118.00 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 53.4 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: -0.43 м. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 12.47 с (CH<sub>3</sub>), 16.21 с (CH<sub>3</sub>), 42.90 с (t-Bu), 64.63 д (CH<sub>2</sub>, d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.8 Гц), 113.48 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 247.9 Гц), 152.47 тд (CN, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 25.5 Гц, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 12.5 Гц).

**N-п-Толил-N'-диэтоксифосфорил-дифторацетимідамід 14г.** Смісь 2,0 г (7.5 ммоль) соединения **7а** и 1,6 г (15 ммоль) п-толуидина в 25 мл бензола кипятят 24 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры, осадок хлористоводородной соли п-толуидина отфильтровывают, бензол упаривают в вакууме 10-20 мм рт. ст. при комнатной температуре и соединение **14г** очищают кристаллизацией из смеси диэтиловый эфир: гексан (1:10). Т.пл.

— 76-77°C. Выход — 1,7 г (68%). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 1.39 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.25 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 6.04 т (1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 52.5 Гц, CHF<sub>2</sub>), 6.96 с (1H, s, NH). 7.11 д (2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Гц, ArH), 7.14 д (2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Гц, ArH). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: -119.10 д (2F, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 52.5 Гц, CHF<sub>2</sub>). Спектр <sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) м.д. δ: -0.52 м. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 16.17 с (CH<sub>3</sub>), 21.04 с (CH<sub>3</sub>), 65.02 д (CH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 5.8 Hz), 110.98 т (CHF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 245.0 Hz), 126.20 (o-Ar), 129.77 (m-Ar), 133.33 (p-Ar), 137.45 (i-Ar), 150.84 тд (CN, td, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 25.4 Гц, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 11.7 Гц). Найдено, %: С 46.39; Н 5.67; N 8.27; P 9.19. С<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P. Вычислено, %: С 46.43; Н 5.70; N 8.33; P 9.21.

#### Выводы

Предложен усовершенствованный метод синтеза 2,2-дифторнитроэтана и показана возможность его использования для синтеза хлорангидридов и амидов N-гидрокси и N-диалкоксифосфорил-дифториминоуксусной кислоты.

#### Литература

1. Clark J.H. // *J. Fluor. Chem.* — 2000. — Vol. 101. — P. 187-191.
2. Kirk K.L. // *Org. process Res. & Development.* — 2008. — №12. — P. 305-321.
3. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. // *Chem. Soc. Rev.* — 2008. — Vol. 37. — P. 320-330.
4. Hiyama T. *Synthetic organofluorine chemistry: principles and applications.* — Berlin: Springer-Verlag, 2001. — 279 p.
5. Portella C., Muzard M., Shermolovich Yu.G. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2008. — Vol. 18. — P. 500-508.
6. Кнунянц И.Л., Герман Л.С., Рожков И.Н. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1963. — Вып. 12. — С.1946-1950.
7. Кнунянц И.Л., Герман Л.С., Рожков И.Н. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1964. — Вып. 9. — С. 1630-1634.
8. Beck A.K., Seebach D. // *Chem. Ber.* — 1991. — Vol. 124. — P. 2897-2911.
9. Seebach D., Beck A.K., Renaud R. // *Angew. Chem.* — 1986. — Vol. 91. — P. 96-97.
10. Кржижевский А.М., Мирзабекянц Н.С., Чебурков Ю.А., Кнунянц Н.С. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1974. — Вып. 11. — С. 2513-2517.
11. Allen J.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957. — Vol. 79. — P. 3071-3073.
12. Мартынов И.В., Кругляк Ю.Л., Привезенцева Н.Ф. // *ЖОХ.* — 1966. — Т. 37. — С. 1130-1132.
13. Геворкян А.А., Дяткин Б.Л., Кнунянц И.Л. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1965. — Вып. 9. — С. 1599-1606.
14. Мельников Н.Н. *Химические средства защиты растений.* — М.: Химия, 1980. — 139 с.
15. Раевский О.А., Чапышев Н.В., Иванов А.Н. и др. // *ЖОХ.* — 1987. — Т. 57, вып. 12. — С. 2720-2723.
16. Кузьмин С.Н., Разводская Л.В., Пуцькина Е.Б. и др. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 112. — С. 2524-2529.
17. Пат. ФРГ 3305201 // *РЖХим. Сер. хим.* — 1985. — Т. 19, №8. — 80 447 П.
18. Faulques M., Reine L., Royer R. // *Synthesis.* — 1982. — №4. — P. 260-261.
19. Krowczynski A., Kozerski L. // *Synthesis.* — 1983. — №6. — P. 489-491.
20. Якубович А.Я., Шпанский В.А., Лемке А.А. // *ЖОХ.* — 1954. — Т. 24, вып. 1. — С. 2257-2261.

Надійшла до редакції 09.02.2011 р.

УДК 541.697: 547.466

## МЕТАКРИЛОВІ ЕСТЕРИ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ТИРОЗИНУ, ЇХ ПОЛІМЕРИЗАЦІЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Н.М.Юхименко, О.Ю.Колендо, Л.С.Бобкова\*, О.П.Колядич, О.П.Шумейко\*

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка  
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 60. E-mail: yunata@univ.kiev.ua

\* Інститут фармакології і токсикології АМН України

*Ключові слова: тирозин; пептиди; естери; мономери; полімеризація; кополімеризація; антиракова дія**Отримані нові похідні тирозину та його пептидів, мономери на їх основі, вивчена їх полімеризація та кополімеризація, досліджено біологічну активність представника цього класу сполук, виявлено антиракову дію.*

### **METHACRYLIC ESTERS OF SOME TYROSINE DERIVATIVES, THEIR POLYMERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY**

**N.M.Yukhimenko, O.Yu.Kolendo, L.S.Bobkova, O.P.Kolyadych, O.P.Shumeyko***New tyrosine derivatives and its peptides, as well as monomers based on them have been obtained, their polymerization and copolymerization have been studied, the biological activity of a representative of this class of compounds has been investigated, its anticancer action has been revealed.*

### **МЕТАКРИЛОВЫЕ ЭФИРЫ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИРОЗИНА, ИХ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**Н.Н.Юхименко, А.Ю.Колендо, Л.С.Бобкова, Е.П.Колядич, Е.П.Шумейко***Получены новые производные тирозина и его пептидов, мономеры на их основе, изучена их полимеризация и сополимеризация, исследовано биологическую активность представителя этого класса соединений, выявлено антираковое действие.*

Похідні тирозину, як і інших амінокислот, виявляють виразу біологічну активність. Одержання мономерів, зокрема метакрилових естерів на основі їх фенольних груп, відкриває перспективу створення полімерів, що матимуть пролонговану дію відповідних біологічних властивостей [1, 2].

#### **Результати та їх обговорення**

Вихідний фталімідотирозин **Ia** одержано конденсацією еквімолярних кількостей фталевого ангідриду та *L*-тирози́ну. Пептиди **Ib-Ie** синтезували взаємодією фталімідотирозину або фталімідофенілаланіну з *L*-фенілаланіном, *L*-тирози́ном або бензиламіном після попередньої активації карбоксильної групи фталімідовмісної похідної гідроксисукцинімідом [3].

Мономери **IIa-IIe** одержані ацилюванням сполук **Ia-Ie** ангідридом метакрилової кислоти.

Для доведення будови синтезованих сполук використані дані ПМР- та УФ-спектроскопії. У ПМР ("Bruker-400", DMSO-*d*<sub>6</sub>) спектрах сполук **Ia-Ie** сигнали ароматичних протонів тирозину знаходяться близько 6,93-7,00 м.ч. (дублет) та 7,17-7,25 м.ч. (дублет). У спектрах метакрилатів сигнал протонів метильної групи знаходиться при 2,03 м.ч. (синглет), а метиленової — при 5,76-5,82 та 6,20-6,29 м.ч. (дублет) (схема 1).

З метою вивчення полімеризаційної здатності нових мономерів нами було досліджено кінетику

радикальної термоініційованої гомополімеризації нових мономерів ділатометричним методом у розчині ДМФА при температурі 80°C у присутності 1% АІБН (рис. 1).

На основі кінетичних даних розраховані швидкості росту, наведену швидкість та сумарну константу швидкості полімеризації, що відображено в табл. 2. Як видно з рис. 1 та табл. 2, всі нові мономери полімеризуються в розчині при ініціюванні АІБН з більшою швидкістю, ніж незаміщений фенілметакрилат (ФМА), але повільніше, ніж раніше вивчений фталімідофенілметакрилат (п-ФТІФМА). Найбільш активними в полімеризації є мономер **IIa**, його бензильна похідна **IIb** і **IIc** та його фенілаланіновмісний дипептид **IIe**, а найменш активними — мономери **IIb** і **IId** з трьома та чотирма π-електронними системами. Мономери, що мають близьку молекулярну масу, полімеризуються з майже однаковою швидкістю.

Вивчення кінетики радикальної гомополімеризації мономера **IIa** з різним вмістом ініціатора (АІБН) (рис. 2) показало, що на другій стаціонарній ділянці (20-100 хв) порядок за ініціатором складає 0,5, а протягом перших 20 хв залежності швидкості процесу від вмісту ініціатора майже немає. Тому було проведено експеримент без ініціатора (рис. 2). Полімеризація мономера відбувається, але з малою швидкістю ( $K_{\Sigma} = 0.66 \cdot 10^{-3}$ ) та конверсією (близько 10% за 100 хв).



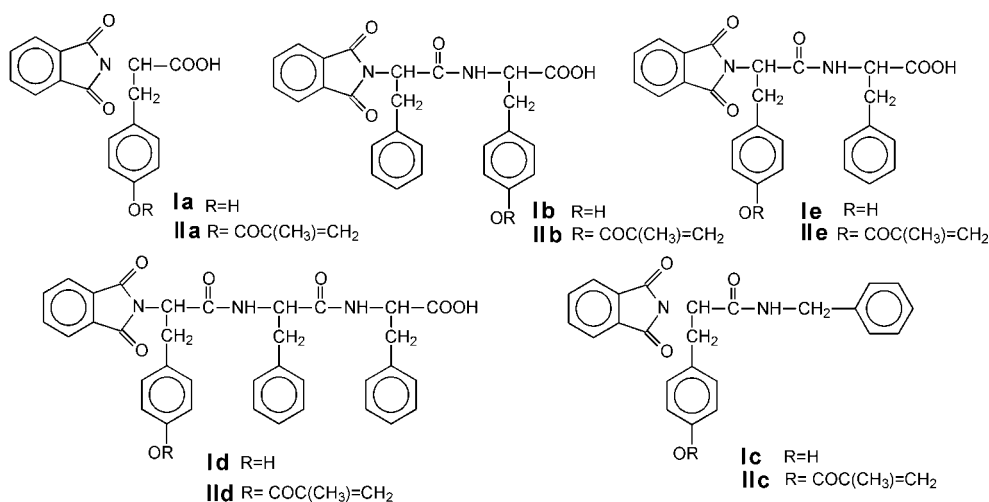


Схема 1

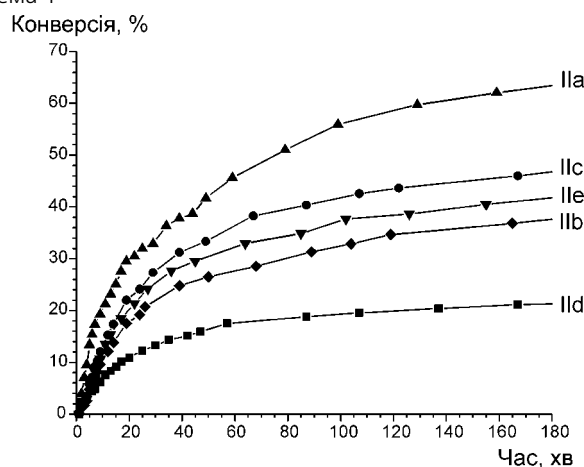


Рис. 1. Кінетичні криві радикальної гомополімеризації 10% розчинів мономерів IIa-IIe в ДМФА при 80°C та 1% АІБН.

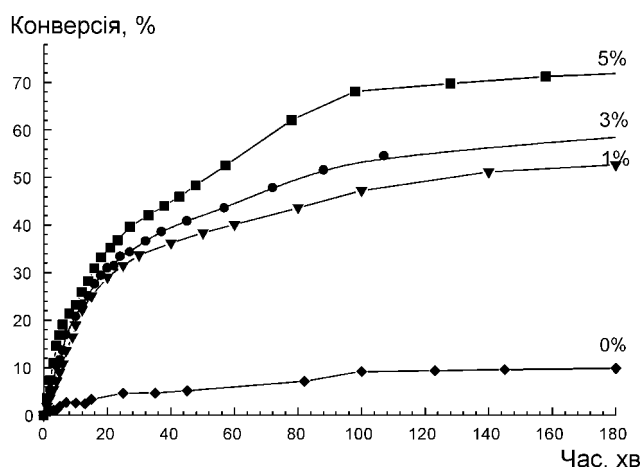


Рис. 2. Кінетичні криві радикальної гомополімеризації 10% розчину мономера IIa при 80°C з 1, 3, 5% АІБН та без додавання ініціатора.

Дилатометричне дослідження кінетики радикальної фотоініційованої полімеризації мономера **IIa** (15% розчин в ДМФА, 30°C) показало (рис. 3), що він полімеризується, як при ініціюванні бензоїном (5%) — ( $K\Sigma = 1,47 \cdot 10^{-3}$ ), причому швидше за подібний за будовою, але без спейсера п-фталімідофенілметакрилат — ( $K\Sigma = 1,30 \cdot 10^{-3}$ ), так і без додавання фотоініціатора — ( $K\Sigma = 0,34 \cdot 10^{-3}$ ). Останнє значення трохи менше за відповідне для м-ацетиламінофенілметакрилату ( $K\Sigma = 0,50 \cdot 10^{-3}$ ), що має близький сумарний електронний ефект замісника.

Оскільки мономер **IIa** здатний до фотополімеризації без ініціатора за рахунок утворення віль-

них радикалів при освітленні, було цікаво перевірити можливість утворення щеплених кополімерів [4]. Відомо, що під впливом УФ-світла в частині полімерних ланок, які містять ацилоксифенільний або ациламінофенільний фрагмент, відбувається фотоперегрупування Фріса, при цьому утворюються вільні радикали двох типів (схема 2).

Нами показано, що полімеризація метилметакрилату у присутності полі-**IIa** проходить з утворенням лінійного полі метилметакрилату (схема 3).

А у присутності м- або п-ацетиламінофенілметакрилату утворюється щеплений кополімер, оскільки

Таблиця 1

Властивості вихідних тирозиновмісних сполук та їх метакрилатів

Шифр	М.м.	Т.пл., °C	Вихід, %	Шифр	М.м.	Т.пл., °C	Вихід, %
<b>Ia</b>	310	195	74	<b>IIa</b>	378	168	74
<b>Ib</b>	457	-	63	<b>IIb</b>	525	124	65
<b>Ic</b>	399	206	78	<b>IIc</b>	467	126	78
<b>Id</b>	604	117	53	<b>IIc</b>	672	157	62
<b>Ie</b>	457	-	71	<b>IIe</b>	525	123	69

Таблиця 2

Кінетичні параметри термоініційованої радикальної полімеризації мономерів IIa-IIe, фенілметакрилату та п-фталімідофенілметакрилату (80°C, 10% в ДМФА, 1% АІБН)

Шифр сполуки	Скорочена назва	Мол. маса	$V_{пр} \cdot 10^4, c^{-1}$	$V_p \cdot 10^4, \text{ моль/л} \cdot c$	$K\Sigma \cdot 10^3$
<b>IIa</b>	Pht-TyrMA	378	2,45	0,81	3,64
<b>IIa**</b>	Pht-TyrMA**	378	0,52	0,14	0,66
<b>IIb</b>	Pht-Phe-L-TyrMA	525	1,17	0,23	2,18
<b>IIc</b>	Pht-TyrMA-Benz	467	2,35	0,51	2,8
<b>IId</b>	Pht-TyrMA-L-Phe-L-Phe	672	1,22	0,18	1,45
<b>IIe</b>	Pht-TyrMA-L-Phe	525	1,89	0,36	2,26
	ФМА	162	0,61	0,37	1,1
	п-ФТІФМА	307	4,14	1,35	7,5

\*\* - полімеризація без ініціатора.

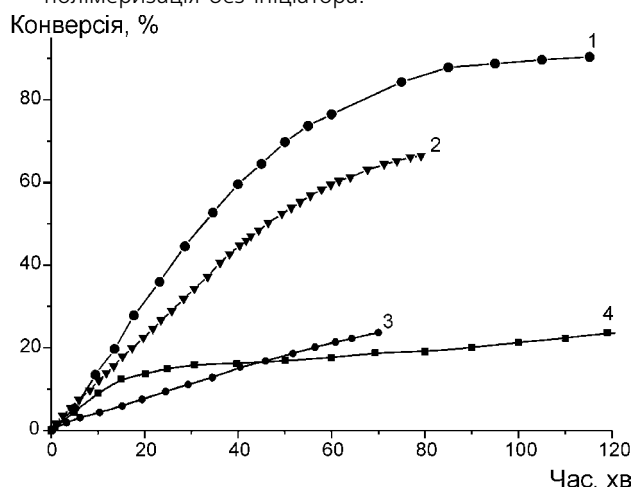


Рис. 3. Кінетичні криві фотоініційованої полімеризації 15% розчину Pht-TyrMA (крива 1), п-ФТІФМА (крива 2), п-ААФМА (крива 3) (бензоїн 5%) та без ініціатора для Pht-TyrMA (крива 4) в ДМФА при 30°C.

ки полімеризацію ініціюють ариловмісні радикали, що виходять з “клітки” (схема 4).

За допомогою даних ПМР спектрів та віскозиметричних досліджень встановлено, що в останньому випадку співвідношення ланок ММА:п-ААФМА у кополімері складає 3:1.

За даними спектрів фосфоресценції показано, що в усіх одержаних гомо- та кополімерах зберігається ефект перенесення енергії збудження.

Проведені біологічні дослідження сполуки **IIa**. Гостра токсичність визначена на білих мишах масою (20,89±3,73) г за методом Лічфілда-Вілкоксона (табл. 3) [5, 6]. Значення ЛД<sub>50</sub> (внутрішньоочеревинно) (245,0±6,63) мг/кг (термін спостереження — 14 діб).

Визначено, що загроза загибелі білих мишей після внутрішньоочеревинного введення сполуки **IIa** в токсичних дозах 2000, 1500, 1000, 500 мг/кг є найбільш вірогідною у терміни спостереження від 24-ої до 72-ої години.

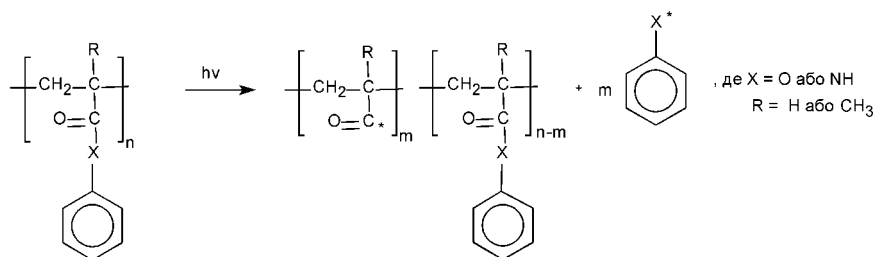


Схема 2

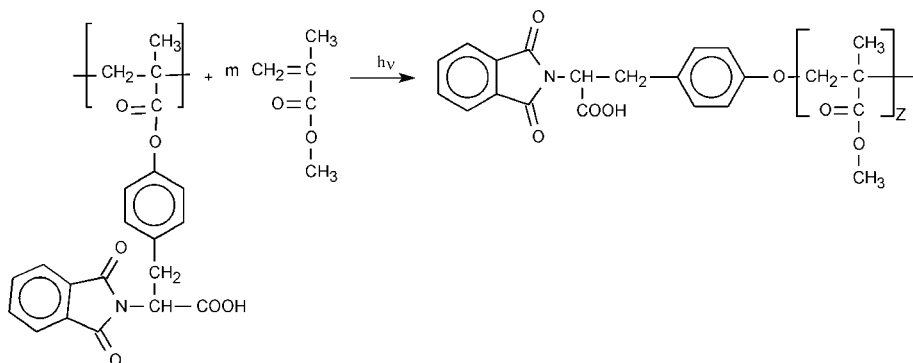


Схема 3

Таблиця 3

Токсикометричні характеристики сполуки Іа

Показник	ЛД <sub>95</sub>	ЛД <sub>84</sub>	ЛД <sub>50</sub> <sup>h336</sup>	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>10</sub>	Lim <sub>ac</sub>	ОБРВ
Значення показника, мг/кг	780,0	490,0	245,0±6,63	115,0	95,5	34,3	3,68

Таблиця 4

Характер кумулятивних ефектів сполуки Іа (білі миші)

функціональний	Кумулятивний ефект	
	при дозі ЛД <sub>50</sub> (багаторазово), мг/кг	коефіцієнт кумуляції
	12,5	19,6
матеріальний	ступінь кумуляції	
	7,1	зона смертельної дії доз
		6-18

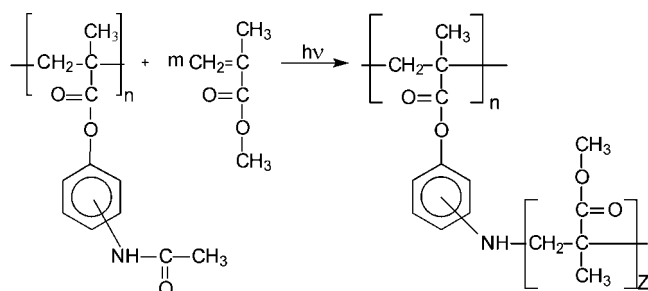


Схема 4

Вивчення характеру кумулятивних ефектів, викликаних сполукою **Іа**, показало мінімальну матеріальну кумуляцію (табл. 4).

Сполука **Іа** проявляє певну протипухлинну дію. Так, гальмування росту пухлин саркоматозного процесу (лімфосаркома Пліса, саркома 45) сполукою **Іа** знаходиться на рівні (21,0±2,1)% та (15,1±5,2)% відповідно.

## Література

1. Savchenko I., Syromiatnikov V., Kolendo A. *Polymers and their models with aminoacid residues // Polish-Ukrainian Conference "Polymers of special applications" Book of abstracts. — Radom, Poland, 2000. — P. 104.*
2. Юхименко Н.Н., Колендо А.Ю., Сыромятников В.Г. // *Вопр. химии и хим. технол. — 2002. — №3. — С. 136-138.*
3. Гершкович А.А., Кибирев А.А. *Химический синтез пептидов. — К.: Наук. думка, 1992. — 359 с.*
4. Пат. 72080 (2005). Україна // Б.В. — 2005. — №1.
5. Шумейко В., Овруцький В. *Пухлинна хвороба. Напрями протидії інтоксикації: Монографічні нотатки. — К.: Екологія-ЕТХІ, 2001. — 105 с.*
6. *Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ / Е.М.Трещалина, А.М.Гарин, А.С.Смирнова и др. — М.: ФЦ МЗ РФ, 2000. — 7 с.*
7. Akashi M., Yashima E., Uchida S. et al. // *IUPAC 32-nd Int. Symp. Macromol., Kyoto, 1-6 Aug., 1988. Prepr. — P. 596.*

Надійшла до редакції 20.01.2010 р.

Таким чином, проведені біологічні дослідження передбачають подальше вивчення сполуки **Іа** та хімічну модифікацію даної структури. При цьому слід враховувати, що протипухлинна активність зазвичай вища у полімерів і особливо у деяких кополімерів, ніж у мономерів — метакрильних похідних біологічно активних сполук [7].

## Висновки

Синтезовані нові тирозиновмісні пептиди і мономери на їх основі. Будову всіх продуктів вивчено спектральними методами і показано, що у присутності нових мономерів та їх полімерів відбувається процес радикальної полімеризації метилметакрилату як при  $T > 60^\circ\text{C}$ , так і при освітленні УФ-світлом при кімнатній температурі. Вивчені кінетичні закономірності радикальної термо- та фотоініційованої полімеризації метакрилових похідних. Проведені біологічні дослідження виявили перспективність подальшого дослідження цього класу полімерних сполук.

УДК 547.659.2; 547.665

## СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ ІНДЕНУ КОНДЕНСАЦІЄЮ МОРФОЛІНОЦИКЛОПЕНТЕНУ З АРИЛМЕТИЛЕНМАЛОНОДИНІТРИЛАМИ

В.Д.Дяченко, Є.М.Карпов, А.В.Черних

Луганський національний університет ім. Т.Шевченка  
91011, м. Луганськ, вул. Оборонна, 2. E-mail: k-eugene@bk.ru*Ключові слова:* морфоліноциклопентен; арилметиленмалонодинітрили;  
5-аміно-3-арилметилен-7-арил-2,3-дигідро-1H-інден-4,6-дикарбонітрили**Розроблено новий підхід до синтезу 5-аміно-3-арилметилен-7-арил-2,3-дигідро-1H-інден-4,6-дикарбонітрилів, який ґрунтується на взаємодії арилметиленмалонодинітрилів з морфоліноциклопентеном.****THE SYNTHESIS OF SUBSTITUTED INDENES BY CONDENSATION OF MORPHOLINOCYCLOPENTENE WITH ARYLMETHYLENEMALONO-DINITRILES****V.D.Dyachenko, Ye.M.Karpov, A.V.Chernykh****A new approach to the synthesis of 5-amino-3-arylmethylene-7-aryl-2,3-dihydro-1H-indene-4,6-dicarbonitriles has been developed by interaction of arylmethylenemalonodinitriles with morpholinocyclopentene.****СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДЕНА КОНДЕНСАЦИЕЙ МОРФОЛИНОЦИКЛОПЕНТЕНА С АРИЛМЕТИЛЕНМАЛОНОДИНІТРИЛАМИ****В.Д.Дяченко, Е.М.Карпов, А.В.Черных****Разработан новый подход к синтезу 5-амино-3-арилметилен-7-арил-2,3-дигидро-1H-инден-4,6-дикарбонитрилов, основанный на взаимодействии арилметиленмалонодинитрилов с морфоліноциклопентеном.**

Арилметиленмалонодинітрили є зручними “білдінг-блоками” в синтезі широкого ряду карбо- та гетероциклічних сполук [1]. Описана в літературі взаємодія арилметиленмалонодинітрилів з циклоалканами носить складний каскадний характер і, в залежності від умов проведення та розміру кільця циклоалканону, супроводжується утворенням різноманітних продуктів [2-8]. Зокрема, реакція бензиліденмалонодинітрилу з циклопентаном у присутності основи приводить до 5-аміно-3-бензиліден-7-феніл-2,3-дигідро-1H-інден-4,6,6(7H)-трикарбонітрилів [2, 7], з циклогексаном або енаміном циклогексанону — до відповідних нафталінотрикарбонітрилів [5-8], з циклогептаном — до заміщеного бенз[а]циклопентену [2]. Отримані в результаті *орто*-амінокарбонітрили використовуються для синтезу різноманітних гетероциклічних сполук [3, 9], а також є сильними флуоресцентними агентами [10].

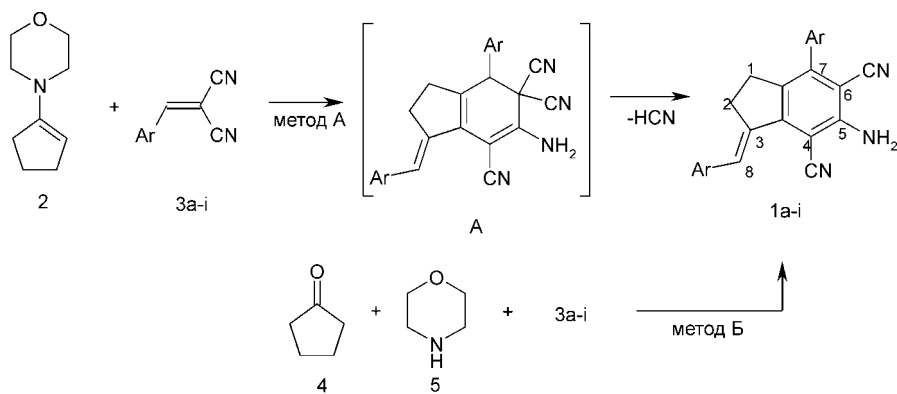
Методи синтезу заміщених інденів достатньо широко представлені у літературі [3, 5, 7, 10, 11]. Однак дискусійними залишаються питання їх будови та механізм утворення. Крім того, невдалими виявились спроби селективного введення двох арильних замісників у структуру цільових продуктів [3]. У зв'язку з цим видавалось доцільним розробити ефективні шляхи одержання такого типу сполук та удосконалити їх препаративні методики.

Нами розроблено новий підхід до похідних 5-аміно-7-арил-3-арилметилен-4,6-диціаноінданів (**1a-i**), який ґрунтується на взаємодії енаміну циклопентанону (**2**) з арилметиленмалонодинітрилами (**3a-i**) у ДМФА при кімнатній температурі (схема 1, метод а).

Спектральні дані підтверджують будову отриманих сполук та узгоджуються з відомими аналогами. Раніше [2, 7] продукту (**1h**) була приписана структура сполуки (**A**). Однак ми вважаємо достовірною запропоновану нами структуру, яка була описана у роботі [3], але отримана іншим шляхом. На користь заміщеного індену (**1h**) свідчать наступні дані: у ІЧ-спектрі спостерігається тільки смуга валентних коливань групи  $C\equiv N$  при  $2218\text{ см}^{-1}$ , в ЯМР  $^1H$  спектрі відсутній характерний сигнал протону  $H^7$ , який повинен проявлятися в області 4 м.ч., в мас-спектрі наявний інтенсивний пік сигналу молекулярного іона з  $m/z$  347 (83%). На основі цього можна припустити, що структура (**A**), найвірогідніше, є проміжною при отриманні сполук (**1**).

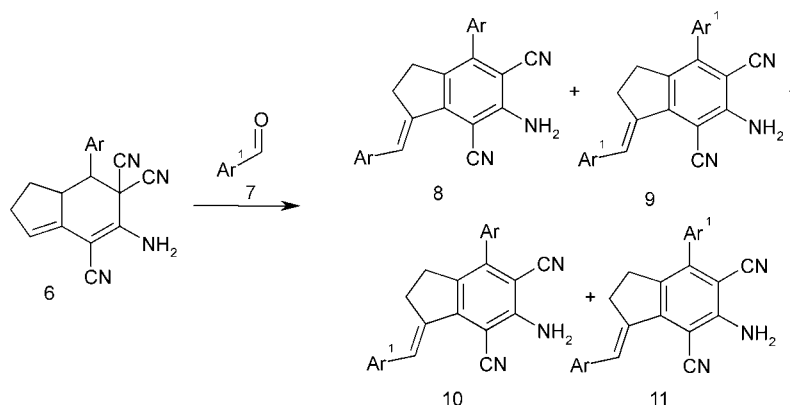
Синтез сполук (**1**) був спрощений шляхом одnoreакторної трикомпонентної конденсації у спирті циклопентанону (**4**), морфоліну (**5**) та арилметиленмалонодинітрилів (**3a-i**) (схема 1, метод б).

Метою подальшого дослідження було з'ясування можливості селективного введення двох різних



Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d),  
3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), fur-2-yl (g), Ph (h), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (i)

Схема 1



Ar, Ar<sup>1</sup> = Ph, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

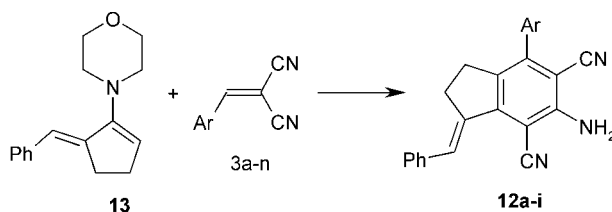
Схема 2

арильних замісників у структуру 5-аміно-7-арил-3-арилметилден-4,6-диціаноінданів (**1**). Такий варіант міг бути реалізований за наявності двох різних арильних замісників у вихідних речовинах або при виділенні проміжних продуктів (**6**), які далі можна конденсувати з іншим ариальдегідом (**7**). Подібні спроби здійснювались раніше [3], однак, за даними мас-спектрометрії, отримували тільки суміш усіх можливих чотирьох ізомерів (**8-11**) (схема 2).

У запропонованому нами способі при введенні фенілметилового замісника у структуру вихідного енаміну (**13**) вдається здійснити регіоселективний перебіг процесу і виділити у чистому вигляді

5-аміно-7-арил-3-бензиліден-4,6-диціаноіндани (**12a-i**) (схема 3).

Спираючись на літературні дані та результати дослідження, ми запропонували наступну схему перетворень (схема 4). На першій стадії відбувається нуклеофільне приєднання енаміну (**13**) до арилметилденмалононітрилу (**3**) за реакцією Сторка. В утвореному адукті (**B**) відбувається гетеролітичний розрив C-C зв'язку, що спричиняє відщеплення карбаніону малононітрилу (**C**), який за реакцією S<sub>N</sub>Vin заміщує морфолін у другій молекулі адукту (**B**). Далі проміжна сполука (**D**) внутрішньомолекулярно циклізується в інтермедіат (**E**), в якому відбувається міграція зв'язків з



3: Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-EtO C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (i),  
4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (k), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (l), 4-BuOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (m), 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (n)  
12: Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-EtO C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d),  
4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 4-BuOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (i)

Схема 3

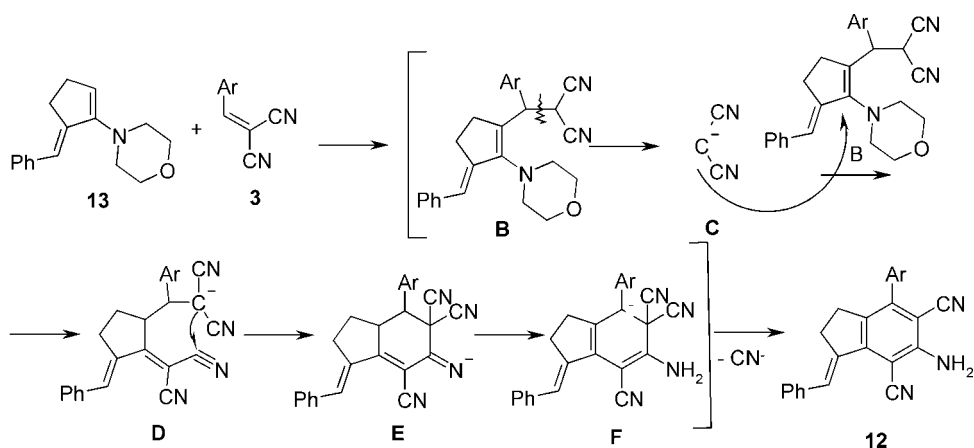


Схема 4

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (1a-i) та (12a-i)

Сполука	Ar	Брутто-формула	Знайдено, % C; H; N/ Обчислено, % C; H; N	Т.пл., °C	Вихід, %
<b>1a</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	76.61; 5.23; 10.34/ 76.64; 5.19; 10.31	224-226	61 (A)* 62 (B)**
<b>1b</b>	4-OEtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	77.26; 5.83; 9.61/ 77.22; 5.79; 9.65	235-237	51 (A) 61 (B)
<b>1c</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	75.23; 3.90; 10.92/ 75.19; 3.94; 10.96	253-254	32 (A) 43 (B)
<b>1d</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	65.93; 3.49; 16.05/ 65.90; 3.46; 16.01	247-249	56 (A) 65 (B)
<b>1e</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	75.23; 3.97; 10.92/ 75.19; 3.94; 10.96	257-258	59 (A) 48 (B)
<b>1f</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	75.17; 3.92; 10.99/ 75.19; 3.94; 10.96	294-296	44 (A) 55 (B)
<b>1g</b>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	73.42; 4.04; 12.87/ 73.38; 4.00; 12.84	223-224	62 (A) 72 (B)
<b>1h</b>	Ph	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub>	82.93; 4.95; 12.12/ 82.97; 4.93; 12.10	208-210 (210-211 [7], 247-248 [3])	77 (A) 84 (B)
<b>1i</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	69.22; 3.60; 10.14/ 69.24; 3.63; 10.09	252-254 (252-253 [3])	85 (A) 92 (B)
<b>12a</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	79.58; 5.09; 11.16/ 79.55; 5.07; 11.13	257-259	40
<b>12b</b>	4-OEtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	79.79; 5.44; 10.70/ 79.77; 5.41; 10.73	249-250	35
<b>12c</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub>	78.86; 4.39; 11.52/ 78.89; 4.41; 11.50	204-205	35
<b>12d</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub>	78.92; 4.38; 11.48/ 78.89; 4.41; 11.50	208-209	36
<b>12e</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub>	75.47; 4.24; 11.03/ 75.49; 4.22; 11.00	215-216	35
<b>12f</b>	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	79.35; 4.70; 11.53/ 79.32; 4.72; 11.56	268-269	35
<b>12g</b>	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	79.52; 5.04; 11.11/ 79.55; 5.07; 11.13	246-248	28
<b>12h</b>	4-OBuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	80.19; 6.03; 10.05/ 80.16; 6.01; 10.02	188-190	29
<b>12i</b>	4-N(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub>	79.94; 5.70; 14.36/ 79.97; 5.68; 14.35	220-222	22

\* - за методом А; \*\* - за методом Б.

Таблиця 2

Мас- та ЯМР  $^1\text{H}$  спектри сполук (1a-i) та (12a-i)

Сполука	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.ч.	MS m/z (Івідн., %)
<b>1a</b>	2.62-2.70 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.92-3.01 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.78 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.50 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.00 д (2H, Наром, J 7.77 Гц), 7.06 д (2H, Наром, J 7.99 Гц), 7.38 д (2H, Наром, J 7.44 Гц), 7.43 д (2H, Наром, J 7.45 Гц), 7.68 с (1H, =CH)	407 (78) [M] <sup>+</sup> , 120 (12) [4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 286 (9) [M-4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>1b</b>	1.28-1.39 м (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.63-2.69 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.91-3.00 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.01-4.13 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 6.49 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.98 д (2H, Наром, J 8.69 Гц), 7.03 д (2H, Наром, J 8.66 Гц), 7.36 д (2H, Наром, J 8.64 Гц), 7.41 д (2H, Наром, J 8.75 Гц), 7.68 с (1H, =CH)	435 (100) [M] <sup>+</sup> , 436 (32) [M+1] <sup>+</sup> , 135 (12) [4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 406 (5,6) [M-Et] <sup>+</sup> , 107 (21)
<b>1c</b>	2.61-2.69 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.93-3.04 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.63 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.27 т (2H, Наром, J 8.76 Гц), 7.36 т (2H, Наром, J 8.81 Гц), 7.47-7.59 м (4H, Наром), 7.71 с (1H, =CH)	383 (100) [M] <sup>+</sup> , 109 (48) [4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 274 (33) [M-4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>1d</b>	2.64-2.71 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.03-3.11 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.81 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.73 т (1H, Наром, J 8.07 Гц), 7.79-7.98 м (H, Наром, =CH), 7.96 д (2H, Наром, J 7.34 Гц), 8.17 д (1H, Наром, J 8.07 Гц), 8.29 с (1H, Наром), 8.33-8.38 м (2H, Наром)	437 (100) [M] <sup>+</sup> , 407 (15), 377 (8), 301 (13) [M-3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>1e</b>	2.62-2.69 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.97-3.06 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.69 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.14-7.21 м (1H, Наром), 7.26-7.40 м (5H, Наром), 7.43-7.52 м (1H, Наром), 7.53-7.62 м (1H, Наром), 7.71 с (1H, =CH)	383 (100) [M] <sup>+</sup> , 384 (27) [M+1] <sup>+</sup> , 274 (33) [M-4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 288 (9), 109 (44) [4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>1f</b>	2.52-2.58 м (1H, CH <sub>2</sub> ), 2.62-2.72 м (1H, CH <sub>2</sub> ), 2.93-3.07 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.75 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.25-7.33 м (2H, Наром), 7.33- 7.45 м (3H, Наром), 7.49 т (1H, Наром, J 7.44 Гц), 7.54-7.62 м (1H, Наром), 7.65 т (1H, Наром, J 7.80 Гц), 7.87 с (1H, =CH)	383 (100) [M] <sup>+</sup> , 384 (24) [M+1] <sup>+</sup> , 274 (28) [M-4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 288 (9), 109 (41) [4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>1g</b>	2.97-3.10 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 6.55 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.66-6.69 м (1H, Наром), 6.71-6.75 м (1H, Наром), 6.75-6.80 м (1H, Наром), 7.15 д (1H, Наром, J 3.91 Гц), 7.67 с (1H, =CH), 7.82-7.87 м (1H, Наром), 7.97-8.03 м (1H, Наром)	327 (100) [M] <sup>+</sup> , 328 (29) [M+1] <sup>+</sup> , 246 (9) [M-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 81 (82) [C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>1h</b>	Ідентичні [3]	Ідентичні [3]
<b>1i</b>	Ідентичні [3]	Ідентичні [3]
<b>12a</b>	2.64-2.70 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.97-3.03 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.82 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.55 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.27 д (2H, Наром, J 8.73 Гц), 7.33 т (1H, Наром, J 7.14 Гц), 7.36-7.51 м (6H, Наром), 7.72 с (1H, =CH)	377 (100) [M] <sup>+</sup> , 378 (27) [M+1] <sup>+</sup> , 286 (27) [M-PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 91 [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>12b</b>	1.35 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 6.93 Гц), 2.61-2.71 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.94-3.04 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.03-4.12 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.54 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.03 д (2H, Наром, J 8.53 Гц), 7.29-7.51 м (7H, Наром), 7.72 с (1H, =CH)	391 (100) [M] <sup>+</sup> , 300 (16) [M-PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 91 [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 272 (13) [M-PhCH]
<b>12c</b>	2.60-2.69 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.96-3.06 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.64 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.27-7.61 м (9H, Наром), 7.74 с (1H, =CH)	365 (82) [M] <sup>+</sup> , 287 (8) [M-Ph] <sup>+</sup> , 274 (15) [M-PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 91 (100) [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>12d</b>	2.50-2.57 м (1H, CH <sub>2</sub> ), 2.60-2.70 м (1H, CH <sub>2</sub> ), 2.98-3.07 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.71 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.30-7.53 м (8H, Наром), 7.53-7.61 м (1H, Наром), 7.76 с (1H, =CH)	365 (100) [M] <sup>+</sup> , 366 (32) [M+1] <sup>+</sup> , 451 (49), 241 (30), 275 (14) [M-PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 91 (88) [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>12e</b>	2.69-2.62 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.99-3.05 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.65 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.35 т (1H, Наром, J 7.20 Гц), 7.42-7.53 м (6H, Наром), 7.60 д (2H, Наром, J 8.43 Гц), 7.75 с (1H, =CH)	381 (100) [M] <sup>+</sup> , 345 (4) [M-Cl] <sup>+</sup> , 290 (7) [M-PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 91 (88) [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>12f</b>	2.61-2.71 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.95-3.03 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.52 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.87 д (2H, Наром, J 8.45 Гц), 7.26 д (2H, Наром, J 8.10 Гц), 7.33 т (1H, Наром, J 6.88 Гц), 7.39-7.54 м (4H, Наром), 7.71 с (1H, =CH), 9.85 с (1H, OH)	363 (100) [M] <sup>+</sup> , 364 (25) [M+1] <sup>+</sup> , 272 (28) [M-PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 91 (50) [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 347 (8) [M-OH] <sup>+</sup>
<b>12g</b>	2.41-2.49 м (1H, CH <sub>2</sub> ), 2.53-2.63 м (1H, CH <sub>2</sub> ), 2.95-3.08 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.76 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.54 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.07 т (1H, Наром, J 7.38 Гц), 7.18 д (1H, Наром, J 8.33 Гц), 7.23 д (1H, Наром, J 7.18 Гц), 7.33 т (1H, Наром, J 7.13 Гц), 7.39-7.52 м (5H, Наром), 7.73 с (1H, =CH)	377 (100) [M] <sup>+</sup> , 378 (31) [M+1] <sup>+</sup> , 346 (9) [M-OMe] <sup>+</sup> , 91 (27) [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>12h</b>	0.94 т (3H, CH <sub>3</sub> , J 7.39 Гц), 1.39-1.51 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 1.66-1.76 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.61-2.79 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.94-3.03 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.01 т (2H, CH <sub>2</sub> , J 6.39 Гц), 6.55 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.03 д (2H, Наром, J 8.69 Гц), 7.27-7.38 м (3H, Наром), 7.38-7.51 м (4H, Наром), 7.72 с (1H, =CH)	419 (100) [M] <sup>+</sup> , 420 (34) [M+1] <sup>+</sup> , 363 (41) [M-Bu] <sup>+</sup> , 272 (26) [M-Bu, PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 91 (54) [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>12i</b>	2.73-2.78 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.93-3.05 м (8H, CH <sub>2</sub> , 2CH <sub>3</sub> ), 6.48 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.80 д (2H, Наром, J 8.78 Гц), 7.25-7.38 м (3H, Наром), 7.39-7.56 м (4H, Наром), 7.70 с (1H, =CH)	390 (100) [M] <sup>+</sup> , 391 (27) [M+1] <sup>+</sup> , 347 (6) [M-Nme] <sup>+</sup> , 299 (6) [M-PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 91 (8) [PhCH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

утворенням інтермедіату (F). Останній стабілізується в кінцеву сполуку (12) за рахунок відщеплення ціанід-аніону.

Будова отриманих сполук охарактеризована спектральними методами. Варто зазначити, що у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  хімічний зсув СН-метиленової групи сполук (12a-i) чутливий до замісників в ароматичному ядрі і в разі 4-заміщених похідних (12a-c) корелює із хімічним зсувом протону в сполуках (1a-c).

#### Експериментальна частина

Температури плавлення визначені на блоці Кофлера. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі ИКС-40 у вазеліновій олії та FIR "Spectrum One" (Perkin Elmer) у таблетках KBr. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  отримані на приладі Varian Mercury-400 (399.960 МГц) у розчині  $\text{DMSO-d}_6$  (внутрішній стандарт — TMS). Мас-спектри одержані на приладі Crossmas GC/MS-Hewlett-Packard 5890/5972 колонка HP-5MS (70 eV), спектри електронного удару отримані на приладі MX-1321 (70 eV) з прямим введенням речовини в іонне джерело. Контроль за перебігом реакції та індивідуальністю отриманих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol UV-254, елюент — суміш ацетон-гексан (3:5), проявник — пари йоду та УФ-опромінення.

Фізико-хімічні характеристики та спектральні дані синтезованих сполук представлені у табл. 1, 2.

#### 5-Аміно-7-арил-3-арилметилен-1,2-дигідро-3H-інден-4,6-дикарбонітрили (1a-i)

**Метод А.** До розчину 10 ммоль алкену (3) у 5 мл ДМФА при  $20^\circ\text{C}$  додавали 5 ммоль енаміну

(2). Через 10 діб осад, що утворився, відфільтрували, промили етанолом і кристалізували з етанолу.

**Метод Б.** Суміш 5 ммоль циклопентанону (4) та 5 ммоль морфоліну (5) кип'ятили в 10 мл етанолу зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження додавали 10 ммоль арилметиленмалонодинітрилу (3) і знову кип'ятили впродовж 1,5 год. Утворений осад відфільтровували, промивали етанолом та кристалізували з етанолу.

**5-Аміно-7-арил-3-бензиліден-1,2-дигідро-3H-інден-4,6-дикарбонітрили (12a-i).** До розчину 10 ммоль алкену (3) у 5 мл ДМФА при  $20^\circ\text{C}$  додавали 5 ммоль енаміну (13). Через 10 днів осад відфільтровували, промивали етанолом та кристалізували з EtOH.

**5-Аміно-7-феніл-3-бензиліден-1,2-дигідро-3H-інден-4,6-дикарбонітрил (1h).** ІЧ-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 1665, 1630 ( $\text{NH}_2$ ), 2218 (CN).

**5-Аміно-7-(4-хлорофеніл)-3-(4-хлорофенілметилен)-1,2-дигідро-3H-інден-4,6-дикарбонітрил (1i).** ІЧ-спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3347, 3235, 1671, 1633 ( $\text{NH}_2$ ), 2215 (CN).

**5-Аміно-3-бензиліден-7-(4-хлорофеніл)-1,2-дигідро-3H-інден-4,6-дикарбонітрил (12e).** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 29.11, 31.49, 87.81, 96.25, 116.46, 127.28, 128.50, 129.18, 129.23, 129.67, 130.88, 134.06, 134.38, 135.67, 136.91, 142.33, 145.90, 147.91, 154.08.

#### Висновки

Взаємодією морфоліноциклопентену та бензиліденморфоліноциклопентену з арилметиленмалонодинітрилами синтезовані раніше невідомі 5-аміно-3-арилметилен-7-арил-1,2-дигідро-3H-інден-4,6-дикарбонітрили.

#### Література

1. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и СН-, ОН- и SH-групп / Под ред. Ф.С.Бабичева. — К.: Наук. думка, 1985. — 200 с.
2. Курбатов Е.С. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Специальность 02.00.03. — Органическая химия. — Ростов-на-Дону, 2007. — 22 с.
3. Mirek J., Milart P. // Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B: Anorganische Chemie, Organische Chemie. — 1986. — Vol. 41, №11. — P. 1471-1478.
4. Хорошилов Г.Е. Дис. ... канд. хим. наук. Специальность 02.00.03. — Органическая химия. — М., 1993. — 134 с.
5. El-Sakka I.A., El-Koussy S.M. // J. fuer Praktische Chemie (Leipzig). — 1991. — Vol. 333, №2. — P. 345-350.
6. Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М., Нестеров В.Н. // Известия РАН. Серия Химия. — 2003. — №5. — С. 1103-1109.
7. Курбатов Е.С., Красников В.В., Межеричкий В.В. // ЖОрХ. — 2006. — №3. — С. 472-474.
8. Penades S. // Monatshefte fuer Chemie. — 1973. — Vol. 104. — P. 447-456.
9. Thelagathoti H.V., Abrugam J., Muralidharan P., Paramasivan T. // Tetrahedron Lett. — 2010. — Vol. 51, №6. — P. 994-996.
10. Sun-Liang C., Xu-Feng L., Yan-Guang W. // J. Org. Chem. — 2005. — №70. — P. 2866-2869.
11. Abdel-Zaher A. // J. of Chemical Research, Miniprint. — 1999. — №2. — P. 580-595.

Надійшла до редакції 02.02.2011 р.



УДК 547.792

## СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-АРИЛ-4,7-ДИГІДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИМІДИНІВ

В.В.Ліпсон\*/\*\*, І.В.Ігнатенко\*, Н.В.Світлична\*, В.В.Бородіна\*,  
М.Г.Широбокова\*, В.І.Мусатов\*\*\*

\* ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України”  
61002, м. Харків, вул. Артема, 10. E-mail: lipson@ukr.net

\*\* Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

\*\*\* ДНУ “НТК “Інститут монокристалів” НАН України

*Ключові слова:* 3-аміно-1,2,4-триазол; гідрохлориди β-диметиламінопропіофенонів;  
циклоконденсація; дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини; хімічні властивості

**Циклоконденсацією 3-аміно-1,2,4-триазолу з гідрохлоридами β-диметиламінопропіофенонів одержані 5-арил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини та вивчені їх хімічні перетворення в умовах реакцій окиснення, нітрузування, алкілування та формілювання.**

### **SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES OF 5-ARYL-4,7-DIHYDRO-1,2,4-TRIAZOLO[1,5-*a*]PYRIMIDINES**

*V.V.Lipson, I.V.Ignatenko, N.V.Svitlichna, V.V.Borodina, M.G.Shirobokova, V.I.Musatov*  
5-Aryl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines have been obtained by cyclocondensation of 3-amino-1,2,4-triazole with β-dimethylaminopropiophenones hydrochlorides and their chemical transformations in the reactions of oxidation, nitrosation, alkylation and formylation have been investigated.

### **СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 5-АРИЛ-4,7-ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ**

*В.В.Липсон, И.В.Игнатенко, Н.В.Светличная, В.В.Бородина, М.Г.Широбокова, В.И.Мусатов*  
Циклоконденсацией 3-амино-1,2,4-триазола с гидрхлоридами β-диметиламинопропиофенонов получены 5-арил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины и изучены их химические превращения в условиях реакций окисления, нитрозирования, алкилирования и формилирования.

Частково гідрогенізовані азолопіримідини належать до так званих “лікоподібних молекул”, тому синтез нових сполук цієї групи та пошук способів їх хімічної модифікації мають певне практичне значення. Найбільш поширеним методом добування таких систем є циклоконденсація α-аміноазолів з карбонільними 1,3-біелектрофілами або їх синтетичними попередниками [1-4]. Раніше взаємодією 3-аміно-1,2,4-триазолу з гідрохлоридами β-диметиламінопропіофенонів (основ Манніха) нами було синтезовано 5-арил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини і досліджено вплив електронної природи замісника в арильному фрагменті на стан імін-енамінної таутомерної рівноваги у їх розчинах [5]. Але хімічні властивості цих сполук і досі залишалися невивченими. Наявність у їх складі частково відновленого піримідинового циклу відкриває широкі можливості не лише для спостереження за прототропною таутомерією, а й для проведення їх структурної модифікації. З метою розширення кола досліджуваних об'єктів і виявлення відмінностей у хімічних властивостях дигідротриазолопіримідинів з різними замісниками в азиновому циклі

здійснено синтез сполук зазначеного ряду і вивчено їх окремі хімічні перетворення.

5-Арил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини **3a-c** одержано за відомою методикою [5] з помірними виходами при кип'ятінні протягом 30 хв еквімолярних кількостей 3-амінотриазолу **1** і гідрохлоридів основ Манніха **2a-c** у ДМФА. Однак при збільшенні тривалості нагрівання до 3-3,5 год в умовах вільного доступу атмосферного кисню в реакційній суміші поряд із сполуками **3a-c** виявлено не описані раніше речовини **4a-c**, які легко відділяються від цільових продуктів **3a-c** при перекристалізації з 2-пропанолу. Проведення циклоконденсації в атмосфері аргону або у присутності гідрохінону запобігає утворенню сполук **4a-c** при тривалому нагріванні і підвищує вихід дигідротриазолопіримідинів **3a-c** (схема 1).

Азолопіримідини **3a,b** ідентифіковано зіставленням їх фізико-хімічних і спектральних характеристик з описаними у роботі [5]. Склад та будову вперше синтезованих сполук **3c**, **4a-c** доведено даними елементного аналізу, мас-, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H спектральними методами. ІЧ-спектр 5-(4-йодофеніл)-4,7-дигідротриазолопіримідину **3c** характеризу-

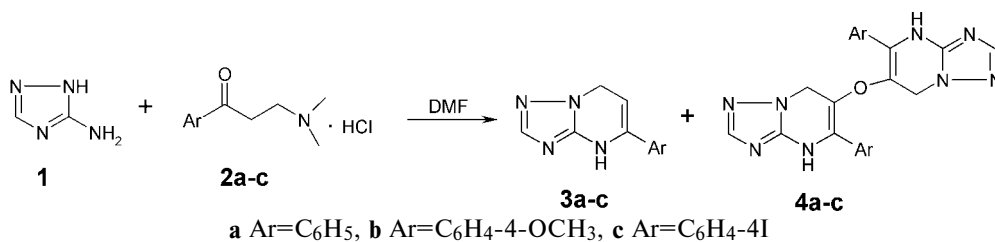


Схема 1

ється смугами поглинання зв'язку C=C (1655 см<sup>-1</sup>) та асоційованої NH-групи (3320-2856 см<sup>-1</sup>), типовими для 1,4-дигідропіримідинів [1], що вказує на енамінну таутомерну будову зазначеної речовини у твердій фазі. У спектрі ЯМР<sup>1</sup>H цієї ж сполуки наявні розширений синглет протону NH у слабкому полі при 9.7 м.ч., однопротонний триплет ( $\delta$  5.2 м.ч.) та двопротонний дублет при 4.9 м.ч., які відповідають спіновій системі A<sub>2</sub>X, утвореної C<sup>6</sup>H-C<sup>7</sup>H<sub>2</sub> фрагментом піримідинового кільця, і підтверджують існування **3c** у розчині ДМСО-d<sub>6</sub> у 4,7-дигідроформі.

У мас-спектрах речовин **4a,b** піки молекулярних іонів мають низьку інтенсивність  $m/z$  410 (11) та 470 (13), відповідно. Проте показовою для спектра сполуки **4a** є одночасна наявність сигналу малої інтенсивності з  $m/z$  213(8) та високоінтенсивного з  $m/z$  197(100), різниця між якими складає 16 одиниць маси. У спектрі речовини **4b** спостерігається аналогічне співвідношення між піками з  $m/z$  243(12) і 227(100). Зіставлення даних мас-спектрів з результатами елементного аналізу сполук **4a,b** підтвердило присутність у їх складі атома кисню. У ІЧ-спектрах речовин **4a-c** найбільш характеристичними є широка смуга поглинання асоційованої NH-групи в інтервалі 3204-2876 см<sup>-1</sup> та смуга середньої інтенсивності при 1268-1278 см<sup>-1</sup>, яка притаманна коливанням етерного зв'язку у  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасичених етерах [6]. Спектри ЯМР<sup>1</sup>H окрім сигналів ароматичних протонів відзначаються синглетами протонів NH-, C<sup>2</sup>H-, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>-груп з  $\delta$  9.45, 7.58 та 4.51 м.ч. відповідно. Експеримент з D<sub>2</sub>O довів, що у складі молекул **4a-c** є лише один тип протонів, здатних до обміну, і розташування їх сигналу у слабкому полі — типове для NH-групи дигідротриазолопіримідинів [1, 5]. З цього витікає, що атом кисню, присутній у сполуках **4**, входить до складу групи, розташованої біля атома C<sup>6</sup> дигідропіримідинового кільця. Ця група не містить рухливого протону, тобто це не OH-група, яку можна ідентифікувати у спектрі ЯМР<sup>1</sup>H, і не C=O-група, коливання якої неодмінно спостерігалися б у ІЧ-спектрі. Отже, наведеним спектральним даним повністю відповідає структура, в якій два дигідротриазолопіримідинові фрагменти об'єднані етерним зв'язком у молекулу 5-арил-6-[(5-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину.

Хімічні перетворення дигідротриазолопіримідинів вивчено на прикладі сполуки **3a**. Відомо, що

найбільш характерною властивістю дигідроазинів є їх здатність до гетероароматизації [1, 3]. В той же час для 5,7-замішених 4,7-дигідропохідних азолопіримідинів у відповідності з результатами наших попередніх досліджень [7-9] не виключалась реалізація альтернативних шляхів взаємодії з окиснювальними реагентами, при яких зберігається дигідроструктура піримідинового фрагменту. Утворення окисненованих продуктів **4a-c** є ще одним підтвердженням таких властивостей. До того ж, сполуку **3a** окиснено цільовим способом при тривалому кип'ятінні у ДМФА і в результаті також одержано етер **4a**.

Окиснення дигідропохідної **3a** SeO<sub>2</sub> при кип'ятінні в ацетатній кислоті призводить до утворення суміші речовин, з якої було виділено етер **5**, 6-гідрокси-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин **6** та у невеликій кількості продукт гетероароматизації **7**, описаний раніше [5]. Витримування протягом доби розчину сполуки **3a** у CHCl<sub>3</sub> без нагрівання в умовах вільного доступу кисню атмосфери дозволяє одержати гідроксипохідну **6** з високим виходом (схема 2).

Сполука **5** на відміну від безбарвного, частково гідрогенізованого етеру **4a** має світло-жовтий колір. В її ЯМР<sup>1</sup>H спектрі відсутні сигнали метиленових протонів при 4.51 м.ч. та групи NH у слабкому полі, проте спостерігаються сигнали C<sup>2</sup>H та C<sup>7</sup>H у вигляді синглетів з  $\delta$  8.72 та 9.60 м.ч. відповідно. Дані мас-спектра та елементного аналізу підтверджують наявність атома кисню у складі цієї речовини.

У спектрі ЯМР<sup>1</sup>H гідроксипохідної **6** окрім сигналів фенільного кільця є розширений синглет OH-групи у слабкому полі з  $\delta$  10.9 м.ч., який зникає у присутності D<sub>2</sub>O, та два синглети метиленових C<sup>2</sup>H- та C<sup>7</sup>H-протонів з  $\delta$  8.5, 8.8 м.ч. відповідно.

Спроби перетворити етер **4a** на гетероароматичний аналог **5** шляхом тривалого кип'ятіння у ДМФА, у 2-пропанолі в присутності КОН або гідролізувати його при нагріванні у лужному або кислотному спиртовому середовищі не призвели до бажаного результату. В усіх випадках виділили вихідну сполуку **4a**. Ймовірно, перехід етеру **4a** в імінну 6,7-дигідроформу сприяв би гетероароматизації, але наявність місткового атома кисню у положенні 6 дигідропіримідинового кільця перешкоджає такому переходу з причин втрати прямого спряження між двома біциклічними системами. У зв'язку з цим можна припустити, що

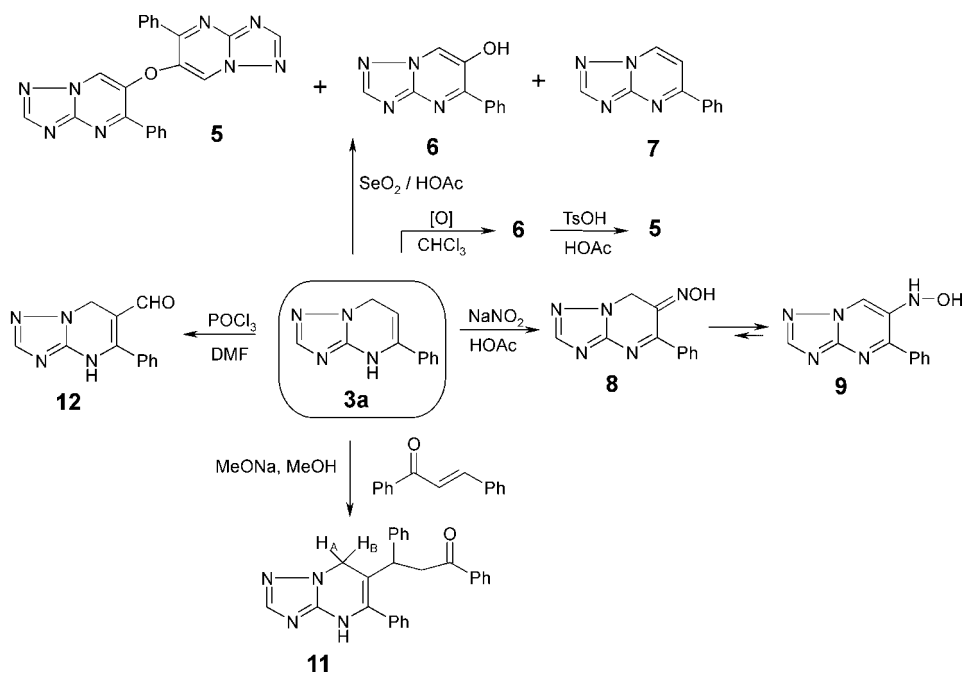


Схема 2

гетероароматичний етер **5** утворюється із гідрокси-похідної **6**. Дійсно, кип'ятіння гідрокситриазолопіримідину **6** в ацетатній кислоті у присутності каталітичної кількості *n*-толуолсульфокислоти призводить до етеру **5**.

При взаємодії 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **3a** з нітритом натрію у  $\text{AcNO}$  одержано не очікувану дигідро-6-гідроксі-імінопохідну **8**, як при нітрузуванні 5,7-дифеніл- або 5-метил-7-феніл-4,7-дигідротриазолопіримідинів [7, 10], а гетероароматичну сполуку **9** з гідроксиламіною функцією у шостому положенні біциклу. Ймовірно, гідроксіімінопохідна **8** є первісним продуктом цієї реакції, який потім переходить у більш стабільну таутомерну форму **9**.

Здійснити вибір між структурами **8** і **9**, виходячи з даних елементного аналізу, ІЧ- та мас-спектра, неможливо. Найбільш суттєвою ознакою гетероароматизації дигідротриазолопіримідинового циклу є відсутність у ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі речовини **9** резонансу метиленових протонів, який неодмінно спостерігався б у випадку існування структури **8**. До того ж, у слабкому полі наявні два розширені синглети OH-, NH-груп з  $\delta$  8.88, 8.77 м.ч. відповідно, які зникають при обміні з  $\text{D}_2\text{O}$ . Сигнали  $\text{C}^2\text{H}$ - і  $\text{C}^7\text{H}$ -протонів перекриті, тому проявляються як синглет з інтегральною інтенсивністю на 2H при 8.49 м.ч.

Алкилування дигідротриазолопіримідину **3a**  $\alpha,\beta$ -ненасиченим кетоном **10** у спиртовому середовищі в присутності метилату натрію відбувається по нуклеофільному центру  $\text{C}^6$  біциклічної системи та завершується на стадії утворення  $\beta$ -адукту **11**, який за даними ЯМР  $^1\text{H}$  існує виключно у енаміній дигідроформі, причому через наявність об'ємного замісника у шостому положенні біциклу гемінальні протони  $\text{C}^7\text{H}_2$  утворюють АВ-систему з  $\text{KCCB}14.6$  Гц. Триспіновий дигідроцинамоїльний

фрагмент представлений розширеним синглетом метиленового протону та мультиплетом метиленової групи.

У даному випадку відсутні відмінності у спрямованості електрофільної атаки з боку 1,3-дифенілпропенону **10** та у таутомерній формі продукту **11**, що утворився в результаті цієї реакції, між досліджуваною 5-монофенілпохідною **3a** і 5,7-дифеніл-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідином, алкилування якого 1,3-діарилпропенами описано у роботі [11].

Але при формілюванні в умовах реакції Вільмеєра-Хаака ( $\text{POCl}_3$ -ДМФА) дигідропохідна **3a** виявляє властивості, подібні до 5-метил-7-феніл-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідину, тобто перетворюється на відповідний 6-карбальдегід **12** з високим виходом, без притаманного 5,7-дифеніланалогу перегрупування у гідрокси(феніл)-5-феніл [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-ілметан [12-15].

Будову альдегіду **12** доведено на основі наявності в його ІЧ-спектрі інтенсивної смуги поглинання карбонільної групи при  $1644 \text{ cm}^{-1}$ . Розташування розширеної смуги поглинання асоційованої NH-групи частково гідрогенізованого піримідинового циклу залишається практично без змін відносно її положення в ІЧ-спектрі вихідної речовини **3a**. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  синглет формільного протону фіксується при 9.1 м.ч. Про збереження дигідроструктури піримідинового кільця свідчить наявність сигналів NH- і  $\text{CH}_2$ -протонів при 11.21 та 4.89 м.ч. відповідно.

Карбальдегід **12** утворює семікарбазон **13**, альдоксим **14**, а з барбітуровою кислотою у ДМФА — продукт Кньовенагеля **16**, але в конденсацію з ацетофеноном в аналогічних умовах не вступає. Це свідчить про знижену електрофільність карбонільного вуглецю, яка обумовлена його кон'ю-

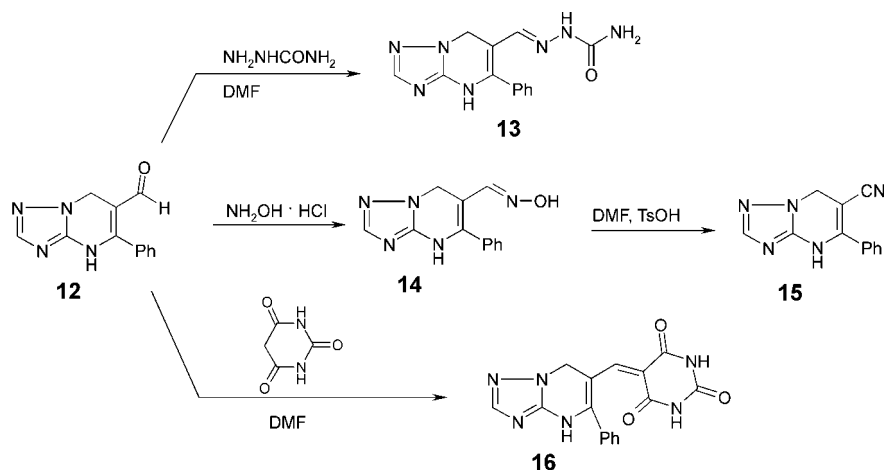


Схема 3

гацією з енамінімним фрагментом, і проявляється у здатності сполуки **12** взаємодіяти лише з активними нуклеофілами. Дегідратація оксиму **15** відбувається у присутності *n*-толуолсульфокислоти, натомість 5-метил-7-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл альдоксим перетворюється на відповідний нітрил при кип'ятінні у ДМФА і без додавання дегідратуючого агента [14].

Спектральні характеристики сполук **13-16** і дані елементного аналізу, наведені в експериментальній частині, повністю відповідають запропонованій для них будові та складу (схема 3).

Спроба здійснити ацилювання семикарбазону **13** малеїмідом у середовищі ДМФА з метою подальшого перетворення його на оксазолон **17** привела, однак, до азину **18** (схема 4).

Мас-спектр сполуки **18** містить малоінтенсивний пік молекулярного іона з  $m/z$  448 та високоінтенсивний, який відповідає половині молекулярної маси, що є типовим для фрагментації речовин такої будови [16]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  також підтверджує будову азину. Схильність до аналогічних перетворень замість гетероциклізації спостерігалась раніше для гідразонів 6-карбальдегідів 5,7-дифеніл- та 5-метил-7-феніл-4,7-дигідротриазолопіримідинів [14].

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри зареєстровано на спектрометрі Spectord M-82 для таблеток KBr, ЯМР  $^1\text{H}$  спектри — на спектрометрі Varian-200 для розчинів у DMSO-

$d_6$ , внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри виміряно на хромато-мас-спектрометрі Varian 1200 L при прямому введенні зразка в іонне джерело, іонізуюча напруга — 70 eV.

**Циклоконденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу 1 з гідрохлоридами  $\beta$ -диметиламінопропіофенонів 2a-с.**  
**А.** Суміш 0,17 г (2 ммоль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** і 0,68 г (2 ммоль) гідрохлориду 3-*N,N*-диметиламіно-(4-йодофеніл)-1-пропанону **2c** у 1 мл ДМФА кип'ятять впродовж 30 хв, охолоджують, додають 3 мл 2-пропанолу, відфільтровують осад, який кристалізують з 2-пропанолу. Вихід дигідрозолопіримідину **3c** — 43%. Т.пл. — 247-250 °С.

**Б.** Суміш 0,17 г (2 ммоль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** і 0,68 г (2 ммоль) гідрохлориду  $\delta$ -диметиламінопропіофенону **2c** у 2 мл ДМФА кип'ятять впродовж 3,5 год, охолоджують, додають 3 мл 2-пропанолу, осад, який утворився, відфільтровують, перекристалізують з 2-пропанолу, вихід сполуки **3c** — 32%. З первинного фільтрату при зниженому тиску видаляють надлишок розчинників, смолисті залишок кристалізують з 2-пропанолу, одержують етер **4c** з виходом 63%. Т.пл. > 300°С. Аналогічно одержують сполуки **4a,b**.

**В.** Суміш 0,42 г (5 ммоль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** і 1,7 г (5 ммоль) гідрохлориду  $\beta$ -диметиламінопропіофенону **2c** у 2 мл ДМФА кип'ятять впродовж 3 год у атмосфері аргону, охолоджують, додають 5 мл 2-пропанолу, відфільтровують осад, який кристалізують з 2-пропанолу. Вихід **3c** — 67%.

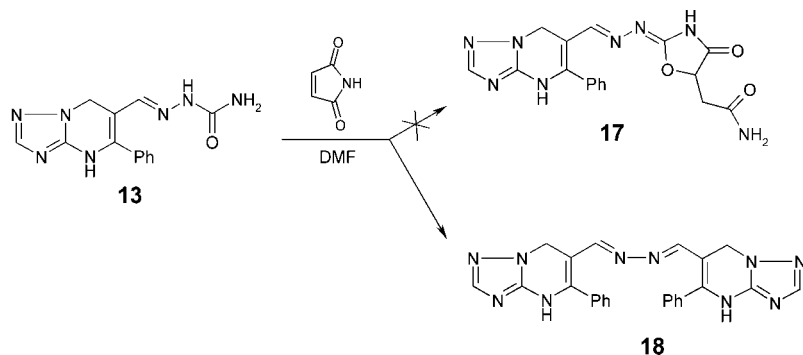


Схема 4

Аналогічно одержують сполуки **3a,b** з виходами 76 та 70% відповідно.

**Г.** Суміш 0,17 г (2 ммоль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1** і 0,68 г (2 ммоль) гідрохлориду β-диметил-амінопропіофенону **2c** у 1 мл ДМФА кип'яють протягом 3 год у присутності 0,02 г (0,2 ммоль) гідроксину, охолоджують, додають 3 мл 2-пропанолу, відфільтровують осад, який кристалізує з 2-пропанолу. Вихід **3c** — 62%.

**5-(4-Йодофеніл)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (3c).** ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3216-2876 (NH, Н-зв'язана), 1644 (C=C). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 9.65 ш.с (1H, NH), 7.67 с (1H, C<sup>2</sup>H), 7.78-7.34 д.д (4H, H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.4$  Гц), 5.19 т (1H, C<sup>6</sup>H,  $J = 1.6$  Гц), 4.85 д (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 40.70; Н 2.72; N 17.25; I 39.04. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Вирахувано, %: С 40.74; Н 2.78; N 17.28; I 39.20.

**5-Феніл-6-[(5-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (4a).** Вихід — 75% (за методом Б), Т.пл. > 300 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3212-2884 (NH, Н-зв'язана), 1660 (C=C), 1268 (C-O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 9.45 р.с (2H, NH), 7.58 с (2H, C<sup>2</sup>H), 7.47-7.32 м (10H, H<sub>аром.</sub>), 4.51 с (4H, C<sup>7</sup>H). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 410[M<sup>+</sup>](11), 213 (8), 211(24), 197(100), 155(16), 115(32), 77(16). Знайдено, %: С 64.42; Н 4.43; N 27.36. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O. Вирахувано, %: С 64.39; Н 4.39; N 27.32.

Розчин 0,396 г (2 ммоль) сполуки **3a** у 2 мл ДМФА кип'яють протягом 5 год в умовах вільного доступу атмосферного кисню, охолоджують, додають 3 мл 2-пропанолу, відфільтровують 0,063 г (16%) вихідного дигідроазолопіримідину **3a**. З фільтрату при зниженому тиску видаляють надлишок розчинників, смолистий залишок кристалізує з 2-пропанолу, одержують 0,32 г (78%) етеру **4a** з Т.пл. > 300 °С.

**5-(4-Метоксифеніл)-6-[(5-(4-метоксифеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (4b).** Вихід — 60%. Т.пл. > 300 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3136-2864 (NH, Н-зв'язана), 1652 (C=C), 1270 (C-O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 9.37 р.с (2H, NH), 7.57 с (2H, C<sup>2</sup>H), 7.20-7.00 д.д (8H, H<sub>аром.</sub>, 8.2), 4.47 с (4H, C<sup>7</sup>H), 3.30 с (6H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 470[M<sup>+</sup>](13), 243 (12), 241(32), 227(100), 185(16), 44 (32). Знайдено, %: С 61.25; Н 4.65; N 23.80. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Вирахувано, %: С 61.28; Н 4.68; N 23.83.

**5-(4-Йодофеніл)-6-[(5-(4-йодофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (4c).** ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3204-2876 (NH, Н-зв'язана), 1652 (C=C), 1278 (C-O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 9.74 р.с (2H, NH), 7.59 с (2H, C<sup>2</sup>H), 7.80-7.07 д.д (8H, H<sub>аром.</sub>, 8.0), 4.51 с (4H, C<sup>7</sup>H). Знайдено, %: С 38.95; Н 2.46; N 16.87; I 38.33. C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>I<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O. Вирахувано, %: С 39.88; Н 2.42; N 16.92; I 38.37.

**Окиснення 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину 3a діоксидом селену.** Суміш 0,4 г

(2 ммоль) 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **3a** і 0,28 г (2,5 ммоль) SeO<sub>2</sub> кип'яють впродовж 3 год у 7 мл ацетатної кислоти, змішують з 25 мл води, нейтралізують Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, відділяють чорний осад селену. З водного розчину продукти реакції екстрагують СНCl<sub>3</sub>, після видалення розчинника залишок кристалізує з 2-пропанолу і послідовно виділяють сполуки **5**, **6** і **7**.

**5-Феніл-6-[(5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (5).** Вихід — 42%. Т.пл. — 230-232 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1284 (C-O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 9.60 с (2H, C<sup>7</sup>H), 8.72 с (2H, C<sup>2</sup>H), 7.41-7.22 м (10H, H<sub>аром.</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 406[M<sup>+</sup>](8), 210 (43), 209(100), 208(52), 199(32), 115(40), 103(27), 77(20). Знайдено, %: С 65.08; Н 3.51; N 27.62. C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O. Вирахувано, %: С 65.02; Н 3.45; N 27.59.

**5-Феніл-6-гідрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (6).** Вихід — 34%. Т.пл. — 278-280 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3620-3412 (OH, Н-зв'язана). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 10.93 р.с (1H, OH), 8.79 с (1H, C<sup>7</sup>H), 8.48 с (1H, C<sup>2</sup>H), 8.10-7.52 м (5H, H<sub>аром.</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 212[M<sup>+</sup>](26), 211(100), 169(20), 103(71), 77(10). Знайдено, %: С 62.20; Н 3.72; N 26.38. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: С 62.26; Н 3.77; N 26.41.

**5-Феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (7).** Вихід — 17%. Т.пл. — 187-188 °С, літ. Т.пл. — 186-188 °С [5].

**Окиснення 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину 3a у хлороформі.** Розчин 0,2 г (1 ммоль) сполуки **3a** у 2 мл СНCl<sub>3</sub> витримують при кімнатній температурі в умовах вільного доступу атмосферного кисню протягом доби, при зниженому тиску видаляють надлишок розчинника, аморфний залишок світло-жовтого кольору перекристалізовують з 2-пропанолу, одержують 0,16 г (81%) 5-феніл-6-гідрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **6**.

**Перетворення 5-феніл-6-гідрокси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину 6 на 5-феніл-6-[(5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)окси]-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин 5.** Розчин 0,2 г (1 ммоль) гідрокси-похідного **6** у 2 мл ацетатної кислоти кип'яють протягом 1 год у присутності 0,017 г (0,1 ммоль) *n*-толуолсульфо кислоти, змішують з 15 мл води, нейтралізують Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. З водного розчину продукти реакції екстрагують СНCl<sub>3</sub>, після видалення розчинника залишок кристалізує з 2-пропанолу і одержують 0,12 г (63%) сполуки **5**.

**5-Феніл-6-гідроксіаміно-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин (9).** До розчину 0,2 г (1 ммоль) триазолопіримідину **3a** у 2 мл ацетатної кислоти додають порціями 0,14 г (2 ммоль) NaNO<sub>2</sub> і витримують суміш протягом 2 год до припинення виділення оксидів азоту, додають 20 мл води, відфільтровують 0,17 г (76%) сполуки **9** з Т.пл. — 175-180 °С (розкл). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3480-2800 (NH, OH Н-зв'язані), 1544 (C=N). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.:

8.88 р.с (1H, OH), 8.77 р.с (1H, NH), 8.49 с (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>7</sup>H), 7.90–7.50 м (5H, H<sub>аром.</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 227[M<sup>+</sup>](48), 210(100), 183(8), 156(36), 129(13), 103(11), 77(18). Знайдено, %: С 58.17; Н 4.00; N 30.79. С<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O. Вирахувано, %: С 58.15; Н 3.96; N 30.83.

**3-(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)-1,3-дифеніл-1-пропанон (11).** Розчин 0,12 г (2 ммоль) метилату натрію, 0,2 г (1 ммоль) триазолопіримідину **3a** та 0,2 г (1 ммоль) 1,3-дифенілпропен-1-ону у 10 мл метанолу кип'яють впродовж 2 год. Після охолодження сполуку **11** відфільтровують, очищують перекристалізацією з 2-пропанолу. Вихід — 0,28 г (71%). Т.пл. — 256–258°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3212–2864 (NH Н-зв'язана, СН, СН<sub>2</sub>), 1676 (C=O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 9.52 р.с (1H, NH), 7.99–7.07 м (15H, H<sub>аром.</sub>, 1H, C<sup>2</sup>H), 4.62 д (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>,  $J = -14.6$  Гц), 4.50 р.с (1H, СНХ), 4.07, 3.25 м (2H, СН<sub>2</sub>AB). Знайдено, %: С 76.90; Н 5.45; N 13.84. С<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: С 76.85; Н 5.42; N 13.79.

**(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбальдегід (12).** До розчину 0,4 г (2 ммоль) триазолопіримідину **3a** у 3 мл ДМФА при охолодженні додають 0,46 г (3 ммоль) РОСІ<sub>3</sub>. Суміш нагрівають на кип'ячій водяній бані впродовж 3,5 год, змішують з льодом, відфільтровують аморфний осад, який кристалізують з метанолу. Вихід — 0,3 г, 53% Т.пл. > 300 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3112–2876 (NH, Н-зв'язана), 1644 (C=O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 11.21 р.с (H, NH), 9.10 с (1H, СНО), 7.81 с (1H, C<sup>2</sup>H), 7.56 м (5H, H<sub>аром.</sub>), 4.89 с (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 226[M<sup>+</sup>](38), 225 (100), 207(13), 149(48), 130(20), 115(28), 77(10). Знайдено, %: С 63.70; Н 4.39; N 24.73. С<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: С 63.72; Н 4.42; N 24.78.

**(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбальдегіду семікарбазон (13).** Суміш 0,05 г (0,2 ммоль) альдегіду **12** та 0,015 г (0,2 ммоль) семікарбазиду в 2 мл метанолу, кип'яють протягом 2 год. Вихідний альдегід поступово розчиняється і одночасно з'являється осад семікарбазону **13**, який відфільтровують. Вихід — 0,03 г (63%). Т.пл. > 300°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3228–2920 (NH, NH<sub>2</sub> Н-зв'язані), 1692 (C=O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 10.28 р.с (1H, NH), 9.79 р.с (1H, NH), 7.72 с (1H, СН), 7.65 с (1H, C<sup>2</sup>H), 7.55–7.37 м (5H, H<sub>аром.</sub>), 6.24 р.с (2H, NH<sub>2</sub>), 4.97 с (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 55.16; Н 4.54; N 34.61. С<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O. Вирахувано, %: С 55.12; Н 4.59; N 34.63.

**(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбальдоксим (14).** До розчину 0,13 г (4 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду у 5 мл метанолу додають 0,2 г (0,8 ммоль) альдегіду **12**, кип'яють впродовж 2 год, безбарвний осад відфільтровують. Вихід — 0,06 г (30%). Т.пл. > 300°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3120–2815 (OH, NH Н-зв'язані), 1635 (C=N). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 10.85 р.с (1H, NH), 10.37 р.с (1H, OH), 7.71 с (1H, C<sup>2</sup>H),

7.47 м (6H, H<sub>аром.</sub>, СН), 4.89 с (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 241[M<sup>+</sup>](33), 225 (22), 224(100), 207(70), 180(22), 115(22), 77(12), 44(32). Знайдено, %: С 59.83; Н 4.52; N 29.11. С<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O. Вирахувано, %: С 59.75; Н 4.56; N 29.05.

**(4,7-Дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбонітрил (15).** Суміш 0,1 г (0,4 ммоль) альдоксиму **14** та 0,1 г (0,6 ммоль) *n*-толуолсульфокислоти у 2 мл ДМФА кип'яють впродовж 2 год, виливають у воду, відфільтровують аморфний осад нітрилу **15**, який кристалізують з 2-пропанолу, вихід — 0,05 г (55%). Т.пл. — 280–282 °С. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3084–2924 (NH Н-зв'язана), 2204 (CN), 1636 (C=C). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 10.70 р.с (1H, NH), 7.80 с (1H, C<sup>2</sup>H), 7.55 м (5H, H<sub>аром.</sub>), 5.05 с (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 223[M<sup>+</sup>](51), 222(100), 180(10), 128(29), 77(15). Знайдено, %: С 64.54; Н 4.00; N 31.40. С<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 64.57; Н 4.04; N 31.39.

**5[(5-Феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)метиле]піримідин-2,4,8-тріон (16).** Суміш 0,1 г (0,4 ммоль) альдегіду **12** та 0,05 г (0,4 ммоль) барбітурової кислоти у 1 мл ДМФА кип'яють впродовж 3 год, осад сполуку **16** відфільтровують, вихід — 0,12 г (85%). Т.пл. > 300°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3200–2880 (NH Н-зв'язана), 1744, 1664 (CO). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 12.05 р.с (1H, NH), 10.87 р.с (2H, NH), 7.87 с (1H, СН), 7.66 с (1H, C<sup>2</sup>H), 7.56–7.41 м (5H, H<sub>аром.</sub>), 5.17 с (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 336[M<sup>+</sup>](100), 292(24), 290(10), 249(20), 149(67), 77(36). Знайдено, %: С 57.03; Н 3.51; N 24.94. С<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вирахувано, %: С 57.14; Н 3.57; N 25.00.

**N,N-Біс-(4,7-дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-метиле)гідазин (18).** Суміш 0,05 г (0,1 ммоль) семікарбазону **13** та 0,03 г (0,1 ммоль) малеїміду у 1 мл ДМФА кип'яють впродовж 3 год, додають 3 мл 2-пропанолу і відфільтровують продукт **18**, вихід — 0,02 г (30%). Т.пл. > 300°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3100–2700 (NH Н-зв'язана), 1656 (C=C), 1576 (C=N). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$  м.ч.: 10.58 р.с (2H, NH), 8.30, 8.28 с (1H, СН), 7.67 с (2H, C<sup>2</sup>H), 7.35–7.23 м (10H, H<sub>аром.</sub>), 4.92 р.с (4H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>). Мас-спектр,  $m/z$  (I<sub>відн</sub> (%)): 448[M<sup>+</sup>](16), 224(74), 222(100), 197(20), 170(12), 140(16), 77(23). Знайдено, %: С 64.30; Н 4.44; N 31.21. С<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>10</sub>. Вирахувано, %: С 64.29; Н 4.46; N 31.25.

## Висновки

1. Вивчені хімічні перетворення 5-феніл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **3a** дозволяють виявити відмінності між ним і 5-метил-7-феніл- та 5,7-дифеніл-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідинами, які зводяться до здатності сполук **3** утворювати етери **4** при взаємодії з окиснювальними реагентами, а при нітрузуванні — гетероароматичні 6-гідроксиамінопохідні **9**.

2. При алкілуванні триазолопіримідину **3a** 1,3-дифенілпропен-1-оном у середовищі метилату натрію утворюється за участю атома С<sup>6</sup> біциклічної

системи продукт  $\beta$ -приєднання по подвійному зв'язку ненасиченого кетону.

3. При формілюванні триазолопіримідину **3a** за Вільсмером-Хааком на відміну від його 5,7-дифеніланалога не відбувається перегрупування у гідрокси(алкокси)феніл-5-феніл[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-ілметан, а утворюється (4,7-дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)карбальдегід.

4. Зниження електрофільних властивостей карбонільної групи 4,7-дигідро-5-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл-карбальдегіду обумовлено її спряженням з енамінімним фрагментом частково гідрогенізованого піримідинового кільця. Як наслідок, цей альдегід реагує тільки з такими активними нуклеофілами як семікарбазон, гідроксиламін та барбітурова кислота.

## Література

1. Chebanov V.A., Desenko S.M., Gurley T.W. *Azaheterocycles Based on  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Carbonyls*. — Springer, 2008. — 212 p.
2. Lipson V.V., Gorobets N.Yu. // *Mol. Divers.* — 2009. — Vol. 13. — P. 399-419.
3. Shaban M.A.E., Morgaan A.E.A. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1999. — Vol. 73. — P. 131-176.
4. Ямашкин С.А., Кучеренко Н.Я., Юровская М.А. // *ХГС.* — 1997. — №5. — С.579-597.
5. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В. и др. // *ХГС.* — 1991. — №11. — С.1539-1544.
6. Bellamy L.J. *The Infrared Spectra of Complex Molecules*. — Vol. 2. — London: Chapman and Hall, 1980. — 299 p.
7. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В. // *ХГС.* — 1990. — №12. — С. 1638-1642.
8. Липсон В.В., Десенко С.М., Бородин В.В. и др. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вип.1(9). — С. 51-56.
9. Липсон В.В., Десенко С.М., Широкова М.Г. и др. // *ХГС.* — 2005. — №4. — С. 577-581.
10. Lipson V.V., Desenko S.M., Shishkin O.V. // *Mendeleev Commun.* — 2006. — №5. — P. 280-282.
11. Lipson V.V., Ignatenko I.V., Desenko S.M. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2003. — Vol. 40. — P. 1081-1086.
12. Lipson V., Desenko S., Zhikol O. et al. *International conference "Chemistry of nitrogen containing heterocycles"*. — Kharkov, 2003. — P. 20.
13. Lipson V., Karnozhitskaya T.M., Shirobokova M.G. et al. // *International conference "Chemistry of nitrogen containing heterocycles"*. — Kharkov, 2009. — P. 1-20.
14. Липсон В.В. *Азолоазинової системи з частково гідрогенізованим азиновим фрагментом: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук.* — Х., 2007. — 33 с.
15. Пат. 47029 (2010) Україна // Б.В. — 2010. — №1.
16. Лебедев А.Т. *Масс-спектрометрия в органической химии*. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 493 с.

Надійшла до редакції 04.02.2010 р.

УДК 547.963.1

# СИНТЕЗ И АНТИИНФЕКЦИОННОЕ ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ $\beta$ -ЦИКЛОГЕКСИЛМЕТИЛ- И $\beta$ -2-ЦИКЛОГЕКСИЛЭТИЛГЛИКОЗИДОВ МУРАМОИЛДИПЕПТИДА

А.Е.Земляков, В.Н.Цикалова, В.В.Цикалов, В.Я.Чирва, О.В.Калюжин\*

Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского  
95007, г. Симферополь, пр. Акад. Вернадского 4. E-mail: alex\_z56@mail.ru

\* НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва

*Ключевые слова: гликопептиды; гликозиды мурамоилдипептида; оксазолиновый метод; антиинфекционная резистентность***Осуществлен синтез  $\beta$ -циклогексилметил- и  $\beta$ -2-циклогексилэтилгликозидов мурамоилдипептида. Исходные перацетилированные  $\beta$ -циклогексилалкилглюкозаминиды были получены оксазолиновым методом. Установлено, что  $\beta$ -циклогексилметил- и  $\beta$ -(2-циклогексилэтил)-МДП обладают высоким антиинфекционным протективным эффектом при поражении мышей летальной дозой *Staphylococcus aureus*.****SYNTHESIS AND ANTI-INFECTION PROTECTIVE ACTION OF  $\beta$ -CYCLOHEXYLMETHYL- AND  $\beta$ -2-CYCLOHEXYLETHYLGLYCOSIDES OF MURAMYLDIPEPTIDE****O.Ye.Zemlyakov, V.M.Tsikalova, V.V.Tsikalov, V.Ya.Chirva, O.V.Kalyuzhin****The synthesis of  $\beta$ -cyclohexylmethyl- and  $\beta$ -2-cyclohexylethylglycosides of muramyldipeptide has been carried out. The starting peracetates of  $\beta$ -cyclohexylalkylglucosaminides have been obtained by the oxazoline method. It been found that  $\beta$ -cyclohexylmethyl- and  $\beta$ -(2-cyclohexylethyl)-MDP have a high anti-infection protective effect against the lethal dose of *Staphylococcus aureus* in mice.****СИНТЕЗ І АНТИІНФЕКЦІЙНА ПРОТЕКТИВНА ДІЯ  $\beta$ -ЦИКЛОГЕКСИЛМЕТИЛ- І  $\beta$ -2-ЦИКЛОГЕКСИЛЭТИЛГЛІКОЗИДІВ МУРАМОЇЛДИПЕПТИДУ****О.Є.Земляков, В.М.Цикалова, В.В.Цикалов, В.Я.Чирва, О.В.Калюжин****Здійснено синтез  $\beta$ -циклогексилметил- і  $\beta$ -2-циклогексилетилглікозидів мурамоїлдипептиду. Вихідні перацетильовані  $\beta$ -циклогексилалкілглюкозамініди були отримані за оксазолиновим методом. Встановлено, що  $\beta$ -циклогексилметил- і  $\beta$ -(2-циклогексилетил)-МДП володіють високим антиінфекційним протективним ефектом при поразці мишей летальною дозою *Staphylococcus aureus*.**

$\beta$ -Гликозилирование *N*-ацетилмурамоил-*L*-аланил-*D*-изоглутамина (мурамоилдипептида, МДП) является удобным и эффективным способом модификации данного соединения [1]. Введение агликонов различной природы изменяет гидрофильно-липофильный баланс производных МДП и, соответственно, влияет на биологическую активность [2]. Среди исследованных нами  $\beta$ -гликозидов мурамоилдипептида наибольший биологический эффект наблюдался для соединений с агликонами, содержащими 6-8 атомов углерода [1, 3], что придает им амфифильные свойства, а также для высоколипофильных гликопептидов [4, 5].

С целью установления влияния на биологическую активность гликозидов мурамоилдипептида природы агликона в дополнении к ранее полученным амфифильным гликозидам МДП с агликонами алифатического, алициклического и ароматического строения осуществлен синтез  $\beta$ -циклогек-

силметил- и  $\beta$ -2-циклогексилэтилгликозидов мурамоилдипептида **8a,b**.

Модифицирующие компоненты вводили на начальной стадии синтеза (см. схему на рис. 1). Оксазолиновым методом были получены перацетилированные  $\beta$ -циклогексилметил- и  $\beta$ -2-циклогексилэтилгликозиды *N*-ацетилглюкозамина **2a,b**. Взаимодействие оксазолина **1** с избытком спиртов осуществляли в дихлорэтане при температуре  $\sim 90^\circ\text{C}$  в присутствии каталитических количеств TsOH. Строение гликозидов **2a,b** подтвердили  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопией (табл.). Сделано полное отнесение всех сигналов. Дублеты аномерного протона находятся в области  $\delta$  4,64-4,69 м.д. и имеют КССВ 8 Гц, что характерно для 1,2-*транс*-конфигурации *D*-глюкозаминидов. Неэквивалентные протоны оксиметиленовой группы агликона соединений **2a,b**, соответственно, представлены двумя дублет-дублетами с ХС 3,23 и 3,70 м.д. и двумя дублет-дуб-



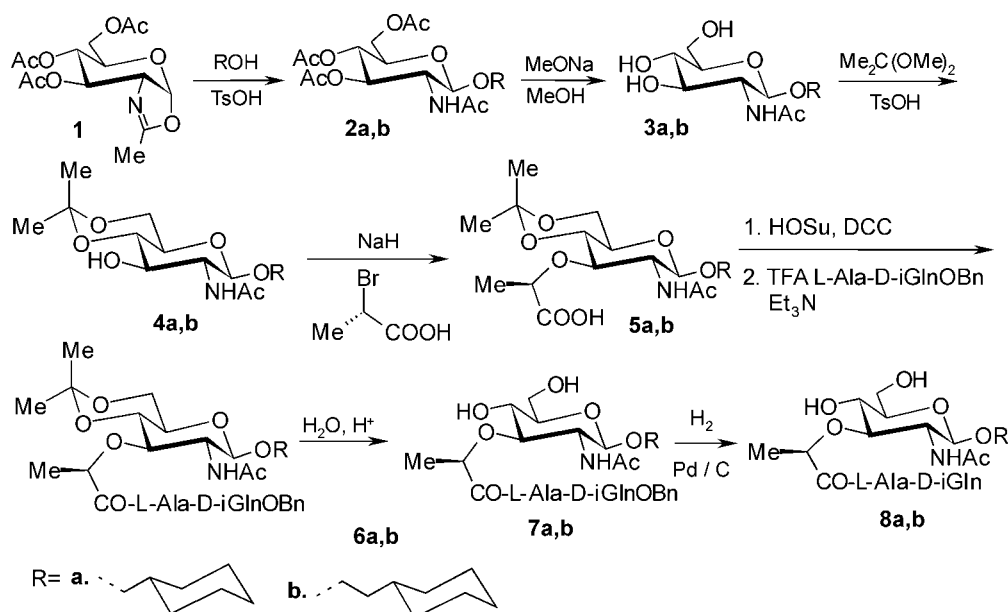


Рис. 1. Схема синтеза.

летами с ХС 3,52 и 3,90 м.д. Для гликозида **2b** дополнительно идентифицирован мультиплет второй метиленовой группы с ХС 1,46 м.д.

Далее соединения **2a,b** дезацетилировали по Земплену и действием 2,2-диметоксипропана в полученных триолах **3a,b** защитили β-диольную

группировку. Последовательная обработка диоксановых растворов ацеталей **4a,b** гидридом натрия и L-2-бромпропионой кислотой дала защищенные N-ацетил-D-мурамовые кислоты **5a,b**. Конденсацию этих кислот с бензиловым эфиром L-аланил-D-изоглутамина проводили N-гидроксисук-

Таблица

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектры соединений **2a,b** и **7a,b**

Группа или атом	Химические сдвиги, м.д. (КССВ, Гц)			
	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>7a</b>	<b>7b</b>
C1-(OCH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	3,23дд, 3,70дд	1,46м, 3,52ддд, 3,90ддд		
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0,89м, 1,19м, 1,69м	0,88м, 1,18м, 1,67м	0,86м, 1,15м, 1,62м	0,86м, 1,15м, 1,63м
H1 (J <sub>1,2</sub> )	4,64д (8,0)	4,69д (8,0)	4,26д (8,5)	4,23д (8,5)
H2 (J <sub>2,3</sub> )	3,84ддд (10,5)	3,80ддд (10,0)		
H3 (J <sub>3,4</sub> )	5,30дд (9,5)	5,32дд (9,5)		
H4 (J <sub>4,5</sub> )	5,07дд (9,5)	5,07дд (9,5)		
H5 (J <sub>5,6a</sub> ; J <sub>5,6b</sub> )	3,69ддд (2,0; 4,5)	3,70ддд (2,0; 5,0)		
H <sub>6a,b</sub> (J <sub>6a,6b</sub> )	4,13дд, 4,27дд (12,5)	4,13дд, 4,27дд (12,5)		
Oac	2,03с, 2,04с, 2,09с	2,03с, 2,04с, 2,09с		
Nac	1,95с	1,95с	1,76с	1,75с
NHAc (J <sub>2,NH</sub> )	5,54д (8,5)	5,50д (8,5)	7,78д	7,81д
NH-Ala			7,38д	7,40д
NH-iGln			8,08д	8,12д
C4-OH			5,21д	5,26д
C6-OH			4,54т	4,59т
CH <sub>3</sub> CH (J <sub>Me,CH</sub> )			1,24д (7,0)	1,24д (6,5)
iGln: CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph			5,08с, 7,36м	5,08с, 7,36м
γ-CH <sub>2</sub>			2,36т	2,36т
β-CH <sub>2</sub>			1,79м, 2,02м	1,78м, 2,02м
CONH <sub>2</sub>			7,09с, 7,31с	7,12с, 7,32с

Растворитель - CDCl<sub>3</sub> (соединения **2a,b**), DMSO-d<sub>6</sub> (соединения **7a,b**).

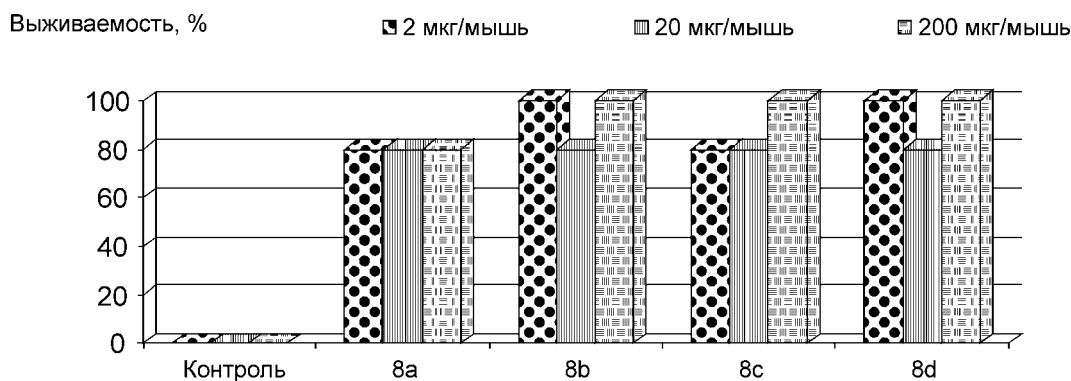


Рис. 2. Влияние гликозидов МДП **8a-d** на протективный эффект к внутрибрюшинному заражению мышей культурой *S. aureus* ( $10^9$  клеток/мышь), дозы указаны на рисунке.

цинимидным методом. Ацетальные защиты в гликопептидах **6a,b** сняли кислотным гидролизом. Строение диольных производных **6a,b** подтвердили  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопией (табл.). Завершающее удаление каталитическим гидролизом бензиловых защит в остатке изоглутамина соединений **7a,b** привело к целевым гликозидам **8a,b**.

Иммуномодулирующую активность  $\beta$ -циклогексилалкилгликозидов мурамоилдипептида **8a,b**, а также ранее синтезированных  $\beta$ -гептил- и  $\beta$ -*n*-толилгликозидов МДП **8c,d** [6, 7], изучали на модели сепсиса, вызываемого внутрибрюшинным введением летальной дозы *Staphylococcus aureus* по модифицированной методике [8, 9], в диапазоне доз 2-200 мкг/мышь. Полученные результаты, приведенные на рис. 2, свидетельствуют о том, что все исследованные соединения эффективно активируют иммунную систему. В то же время для этой группы соединений с  $\text{C}_7$ - $\text{C}_8$ -агликонами не выявлено зависимости антибактериальной резистентности от природы агликона, что контрастирует с ранее полученными результатами для  $\beta$ -гликозидов МДП с агликонами  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{14}$ , у которых строение агликонного фрагмента существенно влияло на биологический эффект [5, 10]. Ранее сообщалось, что адьювантная активность  $\beta$ -бензил-МДП, также имеющего  $\text{C}_7$ -агликон, сравнима с действием мурамоилдипептида [11].

#### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение при 20-25°C — на поляриметре Polamat-A ( $\lambda$  546 нм). Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР получены на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт —  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Приведены химические сдвиги ( $\delta$ -шкала) и константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ , Гц).

ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ (“Сорбполимер”, Россия). Вещества обнаруживали 2% раствором серной кислоты в бутаноле-1 с последующим нагреванием при 200-300°C. Использовали системы растворителей: хлороформ — этанол, 15:1 (А), 5:1 (Б), 3:1 (В); бензол — этанол, 10:1 (Г). Колоночную хроматографию (КХ) проводили на силикагеле Merck 230-400 меш.

Данные элементного анализа ключевых соединений соответствуют расчетным значениям. В работе использовали циклогексилметанол и 2-циклогексилэтанол-1 (Lancaster, Великобритания).

#### Материалы и методы

Исследование биологической активности проводили по модифицированной методике [8, 9]. В экспериментах использовали белых беспородных мышей  $m = 12-14$  г (Центральный питомник экспериментальных животных, отделение “Крюково”) возрастом 20-25 дней (группы по 5 животных).

Исследуемые препараты, растворенные в 0,9%  $\text{NaCl}$ , вводили в конечном объеме 0,5 мл внутрибрюшинно в дозах 200, 20 и 2 мкг на мышь. Мышам контрольной группы внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл 0,9%  $\text{NaCl}$ . Через 24 ч животных заражали культурой *Staphylococcus aureus* (штамм Wood 46). Наблюдение за животными вели в течение 6 дней. Эффективность препаратов оценивали по проценту выживших животных.

В предварительных опытах было определено необходимое для заражения количество микробных тел ( $10^9$ ), составляющее минимальную дозу, вызывающую при внутрибрюшинном введении 100% гибель животных в течение первых 3 дней.

**Циклогексилметил-2-ацетиламино-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозид (2a)**. К раствору 1,4 г (4,25 ммоль) 2-метил-(3,4,6-три-*O*-ацетил-1,2-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопирано)-[2,1-*d*]-2-оксазолина (**1**) [12] в 15 мл сухого дихлорэтана добавили 0,74 мл (6,1 ммоль) циклогексилметанола и 20 мг безводной  $\text{TsOH}$ . Реакцию проводили при 85-95°C (температура бани) до полного разложения оксазолина **1** (контроль ТСХ в системах А и Г). Реакционную смесь нейтрализовали 30 мкл пиридина и упарили. Гликозид **2a** (1,24 г, 45,9%) выделили колоночной хроматографией (элюент: бензол  $\rightarrow$  бензол-пропанол-2, 50:1  $\rightarrow$  20:1) с последующей кристаллизацией из диэтилового эфира. Т.пл. — 129-133°,  $[\alpha]_{546} -29^\circ$  ( $c$  1.0; хлороформ),  $^1\text{H}$ -ЯМР (табл.).

Подобным образом было получено 1,06 г (30,6%) (**2-циклогексилэтил-2-ацетиламино-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозид (2b)**). Т.пл. —

140-145°C,  $[\alpha]_{546} -21^\circ$  (*c* 1,0; хлороформ),  $^1\text{H-NMR}$  (табл.).

**Циклогексилметил-2-ацетиамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (3a).** 1,2 г (2,71 ммоль) ацетата **2a** растворили в 50 мл сухого метанола и добавили 0,5 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле. Выпавший при стоянии осадок отфильтровали, промыли холодным метанолом. Маточный раствор нейтрализовали катионом КУ-2 ( $\text{H}^+$ ), смолу промыли метанолом и фильтрат упарили. Общий выход соединения **3a** — 0,80 г (93,0%). Т.пл. — 150-157°C (*c* разл.),  $[\alpha]_{546} -27^\circ$  (*c* 1,0; этанол).

Аналогично было получено 0,65 г (94,5%) **(2-циклогексилэтил)-2-ацетиамидо-β-D-глюкопиранозид (3b)**. Т.пл. — 178-183°C (*c* разл.),  $[\beta]_{546} -23^\circ$  (*c* 1,0; этанол).

**Циклогексилметил-2-ацетиамидо-2-дезоксид-4,6-О-изопропилиден-β-D-глюкопиранозид (4a).** Суспензию 0,51 г (1,61 ммоль) вещества **3a** в 20 мл сухого THF нагрели при перемешивании до 50-55°C и добавили 1,0 мл 2,2-диметоксипропана и 10 мг TsOH. Через 1 час (контроль ТСХ в системе А) реакционную смесь охладил, нейтрализовал пиридином и упарили. Остаток очистили КХ (элюент: бензол-пропанол-2, 50:1 → 10:1) и получили 0,50 г (87,1%) ацетата **4a**; стеклообразное вещество,  $[\alpha]_{546} -81^\circ$  (*c* 0,67; хлороформ).

Аналогично было получено 0,52 г (77,6%) **(2-циклогексилэтил)-2-ацетиамидо-4,6-О-изопропилиден-β-D-глюкопиранозид (4b)**; стеклообразное вещество,  $[\alpha]_{546} -63^\circ$  (*c* 1,0; хлороформ).

**Бензиловый эфир О-(циклогексилметил-2-ацетиамидо-2,3-дидезокси-β-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (7a).** К суспензии 490 мг (1,37 ммоль) соединения **4a** в 20 мл сухого диоксана при перемешивании порциями добавили 4 экв. гидрида натрия. Реакционную смесь нагрели до 95°C, выдержали при этой температуре 1 ч и после охлаждения до 65°C прилили 0,17 мл (2,06 ммоль) (S)-2-бромпропионовой кислоты и выдержали при 65°C еще 3 ч. После охлаждения избыток гидрида натрия разложили этанолом, смесь концентрировали и вылили в 50 мл холодной воды. Раствор подкислили 2 н. HCl до pH 3-4 и экстрагировали муравовую кислоту хлороформом (3×30 мл). Экстракт высушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили. Получили 490 мг (84,4%) муравовой кислоты **5a**.

К раствору 490 мг (1,14 ммоль) кислоты **5a** в 10 мл сухого THF при перемешивании добавили 115 мг (0,99 ммоль) HOSu и 205 мг (0,99 ммоль) DCC. Через 5 ч отфильтровали осадок дициклогексилмочевины и промыли его растворителем. К фильтрату прибавили трифторацетат бензилового эфира L-аланил-D-изоглутамин (получен обработкой 470 мг (1,14 ммоль) соответствующего

Вос-производного TFA с последующим упариванием досуха) и 180 мкл (1,17 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . По окончании реакции (контроль ТСХ в системе А) реакционную смесь упарили. Остаток растворили в 70 мл хлороформа, раствор промыли 25 мл 1 н. HCl, 25 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 25 мл воды. Органический слой высушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили.

Полученный гликопептид **6a** растворили при нагревании на кипящей водяной бане в 10 мл 70% уксусной кислоты и выдержали при этой температуре 15 мин (контроль ТСХ в системе Б). Раствор упарили досуха, остаток соупарили с толуолом. Остаток очистили КХ (градиентный элюент: хлороформ → хлороформ-этанол, 10:1). Выход гликопептида **7a** — 320 мг (41,5%); аморфный порошок,  $[\alpha]_{546} +3^\circ$  (*c* 1,0; этанол).  $^1\text{H-NMR}$  — табл.

Аналогично было получено 280 мг (34,6%) **бензилового эфира О-[(2-циклогексилэтил)-2-ацетиамидо-2,3-дидезокси-β-D-глюкопиранозид-3-ил]-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (7b)**; аморфный порошок  $[\alpha]_{546} +3^\circ$  (*c* 1,0; этанол-хлороформ, 2:1),  $^1\text{H-NMR}$  — табл.

**О-(Циклогексилметил-2-ацетиамидо-2,3-дидезокси-β-D-глюкопиранозид-3-ил)-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (8a).** Бензиловый эфир **7a** (300 мг, 0,44 ммоль) растворили в 30 мл смеси THF — вода (9:1) и подвергли гидрогенолизу над 50 мг 10% Pd/C при комнатной температуре в течение 4 ч (контроль ТСХ в системе В). Катализатор отфильтровали, промыли 5 мл смеси растворителей, фильтрат упарили досуха. Добавлением эфира высадили 250 мг (97,0%) аморфного гликопептида **8a**;  $[\alpha]_{546} +3^\circ$  (*c* 1,0; этанол).

Аналогично было получено 230 мг (95,4%) аморфного **О-[(2-циклогексилэтил)-2-ацетиамидо-2,3-дидезокси-β-D-глюкопиранозид-3-ил]-D-лактоил-L-аланил-D-изоглутамин (8b)**,  $[\alpha]_{546} +3^\circ$  (*c* 1,0; этанол).

## Выводы

1. Осуществлен синтез β-циклогексилметил- и β-2-циклогексилэтилгликозидов N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамин.

2. Установлено, что β-циклогексилметил- и β-2-циклогексилэтил-МДП обладает высоким антиинфекционным протективным эффектом при поражении мышей летальной дозой *Staphylococcus aureus*.

3. В отличие от гликопептидов с C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>-агликонами для β-гликозидов МДП с C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>-агликонами не выявлено влияния природы агликона на индукцию антибактериальной резистентности к *S. aureus*.

## Литература

1. Земляков А.Е., Цикалов В.В., Калюжин О.В. и др. // *Биоорг. химия*. — 2003. — Т. 29, №3. — С. 316-322.
2. Kaluzhin O.V., Zemlyakov A.E., Fuchs V.B. // *Int. J. Immunopharmac.* — 1996. — Vol. 18, №11. — P. 651-659.
3. Караулов А.В., Калюжин О.В., Земляков А.Е. // *Рос. биотерапевт. журн.* — 2002. — Т. 1, №1. — С. 14-24.

4. Земляков А.Е., Цикалова В.Н., Цикалов В.В. и др. // *Биоорг. химия*. — 2006. — Т. 32, №4. — С. 424-431.
5. Калюжин О.В., Земляков А.Е., Калина Н.Г. и др. // *Бюл. exper. биол.* — 2008. — Т. 145, №5. — С. 561-564.
6. Земляков А.Е., Чирва В.Я. // *ХПС*. — 1987. — №5. — С. 714-718.
7. Земляков А.Е., Цикалова В.Н., Цикалов В.В., Чирва В.Я. // *ЖОФХ*. — 2004. — Т. 2, вип. 3 (7). — С. 17-20.
8. Калюжин О.В., Мулик Е.Л., Сергеев В.В. и др. // *Имунопатол., алергол., инфектол.* — 2000. — №4. — С. 73-77.
9. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.Ф., Зебрев А.И. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. — М.: ИИА "Ремедиум", 2000. — С. 257-263.
10. Земляков А.Е., Цикалова В.Н., Цикалов В.В. и др. // *Биоорг. химия*. — 2005. — Т. 31, №6. — С. 637-644.
11. Azuma I., Okumura H., Saiki I. et al. // *Infect. Immunol.* — 1981. — Vol. 33, №1. — P. 834-839.
12. Lemieux R.U., Driguez H. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1975. — Vol. 52, №14. — P. 4063-4068.

Надійшла до редакції 22.12.2009 р.

УДК 54.057:547.298.61:547.831.9:616-002.5

## СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-1-ИЗО-БУТИЛ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.В.Украинец, Е.В.Моспанова\*, О.С.Головченко, Абдель Насер Дакках\*\*

Национальный фармацевтический университет  
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

\* Институт химических технологий восточно-украинского национального университета  
им. Владимира Даля, г. Рубежное, Украина

\*\* Факультет фармации Филадельфийского университета, г. Амман, Иордания

*Ключевые слова:* амиды; 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты; термоллиз; PCA; противотуберкулезная активность

*На примере анилидов и гетариламидов 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты показано, что на противотуберкулезные свойства соединений такого рода значительное влияние оказывает заместитель при хинолиновом атоме азота. Обсуждаются особенности пространственного строения синтезированных веществ, а также приводятся результаты изучения их антимикробной активности по отношению к Mycobacterium tuberculosis H37Rv.*

### **SYNTHESIS, STRUCTURE AND THE ANTITUBERCULAR ACTIVITY OF 4-HYDROXY-1-ISO-BUTYL-2-OXO-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES**

*I.V.Ukrainets, Ye.V.Mospanova, O.S.Golovchenko, Abdel Naser Dakkah*

*It has been demonstrated on the example of anilides and hetaryl amides of 4-hydroxy-1-isobutyl-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid that a substituent at the quinoline nitrogen atom has a significant effect on antituberculous properties of such compounds. The peculiarities of the space structure of the substances synthesized are discussed, and the research results of their antimicrobial activity in relation to Mycobacterium tuberculosis H37Rv are presented.*

### **СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ N-R-АМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-1-ИЗО-БУТИЛ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ**

*І.В.Українець, О.В.Моспанова, О.С.Головченко, Абдель Насер Дакках*

*На прикладі анілідів та гетариламідів 4-гидрокси-1-ізо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохінолін-3-карбонової кислоти показано, що на протитуберкульозні властивості сполук такого роду значно впливає замісник при хіноліновому атомі нітрогену. Обговорюються особливості просторової будови синтезованих речовин, а також наводяться результати вивчення їх антимікробної активності по відношенню до Mycobacterium tuberculosis H37Rv.*

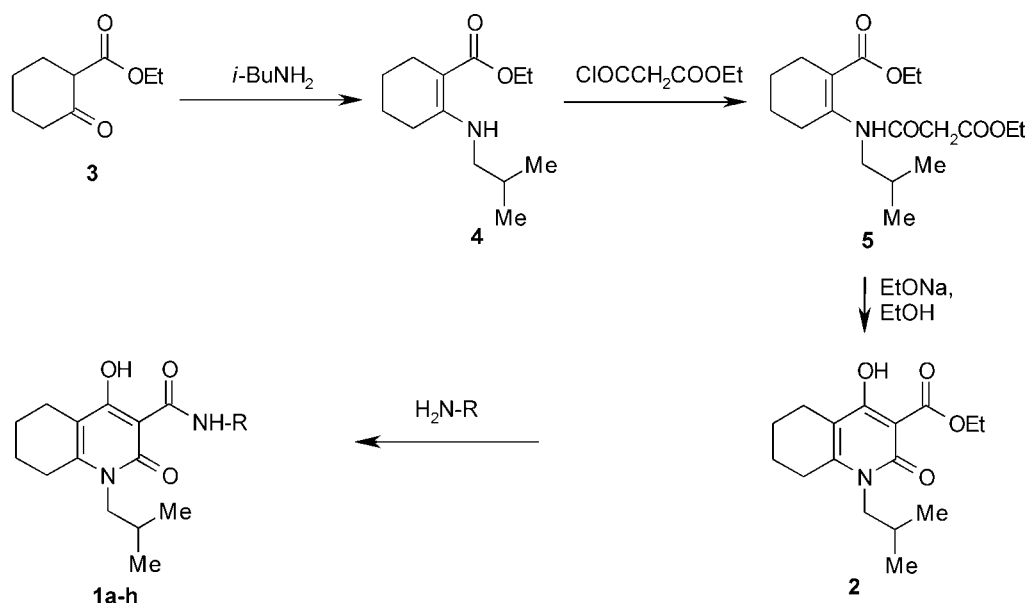
Детальный анализ результатов микробиологических испытаний всех синтезированных нами до настоящего времени амидированных производных 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновых кислот [1-5] показывает, что их противотуберкулезная активность в значительной мере определяется характером заместителя при циклическом атоме азота хинолинового ядра. Следовательно, легко выполнимая химическая модификация данной части молекулы в принципе остается вполне реальным путем создания новых потенциальных антимикробных средств, несмотря на то, что высокоактивных соединений в этом ряду обнаружить пока не удалось.

Правильность данного предположения, а заодно и преждевременность сделанного ранее вывода

о нецелесообразности дальнейшего изучения гидрированных аналогов 4-гидроксихинолинов-2 были подтверждены во время изучения биологических свойств N-R-амидов 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a-t** (табл. 1). Их синтез осуществлен по приведенной ниже схеме.

Структура всех полученных амидов **1a-t** подтверждена спектрами ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2), наложения сигналов в которых встречаются довольно редко — только лишь при наличии алифатических заместителей в амидном фрагменте, поэтому их интерпретация особых осложнений не вызывает.

Более подробная информация о строении изучаемых веществ получена из данных PCA, проведенного нами на примере 4-метоксизамещенного



**1a** R = 3-F-Ph; **b** R = 4-F-Ph; **c** R = 3-Br-Ph; **d** R = 3-OMe-Ph; **e** R = 4-OMe-Ph; **f** R = 2-OMe-5-Cl-Ph;  
**g** R = 4-OEt-Ph; **h** R = Py-3; **i** R = Py-4; **j** R = 2-OH-Py-2; **k** R = 1,3-тиазол-2-ил;  
**l** R = 4-метил-1,3-тиазол-2-ил; **m** R = 5-метил-1,3-тиазол-2-ил; **n** R = 4-этоксикарбонилметил-1,3-тиазол-2-ил;  
**o** R = 4-(адамантил-1)-1,3-тиазол-2-ил; **p** R = бензтиазол-2-ил; **q** R = 2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил;  
**r** R = 2-бутил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил; **s** R = 2-гексил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил;  
**t** R = 2-бензил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил

Схема

Таблица 1

Характеристики N-R-амидов (1a-t)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Т.пл., °С	Выход, %	Противо-туберкулезная активность*
		C	H	N			
<b>1a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67.21 / 67.02	6.60 / 6.47	7.67 / 7.82	93-95	89	92
<b>1b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67.22 / 67.02	6.58 / 6.47	7.70 / 7.82	129-131	91	89
<b>1c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	57.13 / 57.29	5.66 / 5.53	6.57 / 6.68	136-138	85	20
<b>1d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	68.21 / 68.09	7.15 / 7.07	7.68 / 7.56	101-103	86	0
<b>1e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	68.17 / 68.09	7.14 / 7.07	7.65 / 7.56	108-110	88	0
<b>1f</b>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	62.18 / 62.30	6.13 / 6.22	7.03 / 6.92	164-166	92	0
<b>1g</b>	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	68.86 / 68.73	7.42 / 7.34	7.20 / 7.29	115-117	90	0
<b>1h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	66.73 / 66.84	6.65 / 6.79	12.44 / 12.31	112-114	86	83
<b>1i</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	66.70 / 66.84	6.68 / 6.79	12.26 / 12.31	141-143	88	26
<b>1j</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	63.94 / 63.85	6.62 / 6.49	11.63 / 11.76	144-146	76	15
<b>1k</b>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	58.64 / 58.77	6.23 / 6.09	11.95 / 12.09	137-139	87	43
<b>1l</b>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	59.95 / 59.81	6.56 / 6.41	11.50 / 11.62	146-148	90	83
<b>1m</b>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	59.98 / 59.81	6.52 / 6.41	11.55 / 11.62	122-124	88	86
<b>1n</b>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	58.31 / 58.18	6.17 / 6.28	9.57 / 9.69	81-83	93	74
<b>1o</b>	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	67.20 / 67.33	7.24 / 7.32	8.86 / 8.72	202-204	95	74
<b>1p</b>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	63.58 / 63.46	5.97 / 5.83	10.45 / 10.57	195-197	92	15
<b>1q</b>	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	65.50 / 65.39	6.33 / 6.20	13.17 / 13.26	190-192	86	0
<b>1r</b>	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	67.34 / 67.22	7.08 / 6.94	12.20 / 12.06	156-158	90	58
<b>1s</b>	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	68.16 / 68.27	7.25 / 7.37	11.26 / 11.37	113-115	81	81
<b>1t</b>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	69.75 / 69.86	5.93 / 6.06	11.38 / 11.24	99-101	87	79

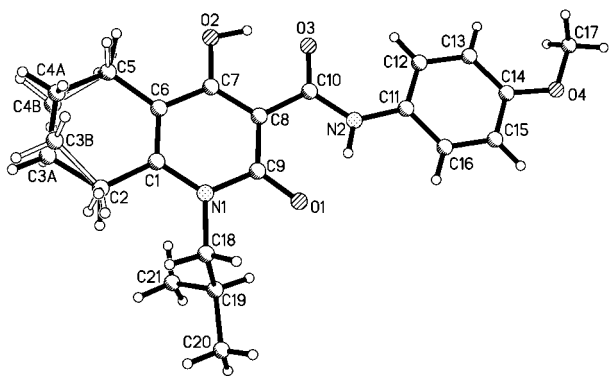
\* Угнетение роста (в %) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрации 6,25 мкг/мл.

Таблица 2

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  N-R-амидов 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1a-t)

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д. (J, Гц)*							R
	1-N-Изо-бутильный фрагмент			Гексагидрохинолиновое ядро				
	NCH <sub>2</sub> (2H, д, J = 7.3)	CH (1H, м)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (6H, д, J = 6.7)	8-CH <sub>2</sub> (2H, м)	5-CH <sub>2</sub> (2H, м)	7-CH <sub>2</sub> (2H, м)	6-CH <sub>2</sub> (2H, м)	
<b>1a</b>	3.87	2.08	0.85	2.74	2.41	1.74	1.63	7.65 (1H, д.т, J = 11.6 и 2.1, 2'-H); 7.43 (1H, д, J = 7.9, 6'-H); 7.33 (1H, т.д, J = 8.6 и 1.5, 4'-H); 6.97 (1H, т.д, J = 7.9 и 2.1, 5'-H)
<b>1b</b>	3.85	2.10	0.82	2.72	2.41	1.78	1.62	7.68 (2H, д.д, J = 8.5 и 5.4, H-2',6'); 7.17 (2H, т, J = 8.5, H-3',5')
<b>1c</b>	3.83	2.10	0.88	2.71	2.40	1.77	1.65	7.99 (1H, с, H-2'); 7.49 (1H, д, J = 7.7, H-6'); 7.32 (2H, м, H-4',5')
<b>1d</b>	3.88	2.07	0.85	2.70	2.40	1.76	1.63	7.29 (2H, м, H-2' + H-5'); 7.11 (1H, д, J = 8.0, H-6'); 6.70 (1H, д, J = 8.0, H-4'); 3.78 (3H, с, OMe)
<b>1e</b>	3.86	2.09	0.86	2.72	2.40	1.75	1.64	7.55 (2H, д, J = 8.6, H-2',6'); 6.91 (2H, д, J = 8.7, H-3',5'); 3.76 (3H, с, OMe)
<b>1f</b>	3.85	2.08	0.88	2.74	2.42	1.76	1.65	8.35 (1H, д, J = 2.1, H-6'); 7.06 (2H, м, H-4' + H-3'); 3.90 (3H, с, OMe)
<b>1g</b>	3.87	2.09	0.87	2.74	2.42	1.77	1.65	7.56 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 6.90 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 4.00 (2H, к, J = 7.1, OCH <sub>2</sub> ); 1.30 (3H, т, J = 7.1, Me)
<b>1h</b>	3.88	2.09	0.87	2.73	2.40	1.75	1.64	8.78 (1H, д, J = 1.5, 3'-H); 8.31 (1H, д, J = 4.5, 6'-H); 8.04 (1H, д, J = 8.0, 4'-H); 7.39 (1H, т, J = 6.5, 5'-H)
<b>1i</b>	3.87	2.10	0.86	2.74	2.41	1.76	1.64	8.50 (2H, д, J = 5.2, 3',5'-H); 7.59 (2H, д, J = 5.5, 2',6'-H)
<b>1j</b>	3.91	2.10	0.88	2.77	2.44	1.79	1.67	10.21 (1H, с, OH); 7.89 (1H, д, J = 4.4, 6'-H); 7.30 (1H, д, J = 7.6, 4'-H); 7.09 (1H, т, J = 6.4, 5'-H)
<b>1k</b>	3.89	2.12	0.87	2.75	2.42	1.76	1.65	7.57 (1H, д, J = 4.2, 4'-H); 7.33 (1H, д, J = 3.8, 5'-H)
<b>1l</b>	3.87	2.06	0.88	2.76	2.43	1.77	1.65	6.89 (1H, с, H-5'); 2.29 (3H, с, Me)
<b>1m</b>	3.84	2.03	0.82	2.73	2.41	1.74	1.61	7.20 (1H, с, H-4'); 2.34 (3H, с, Me)
<b>1n</b>	3.85	2.10	0.72	2.72	2.40	1.70	1.64	7.11 (1H, с, H-5'); 4.11 (2H, к, J = 7.0, OCH <sub>2</sub> ); 3.70 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 1.19 (3H, т, J = 7.0, Me)
<b>1o</b>	3.89	2.19	0.88	2.75	2.44	См. R	1.63	6.82 (1H, с, 5'-H); 2.00 (3H, с, $\gamma$ -H-узловые адамантана); 1.88 (6H, с, $\delta$ -H-мостикивые адамантана); 1.73 (8H, м, 7-CH <sub>2</sub> + $\beta$ -H-мостикивые адамантана)
<b>1p</b>	3.87	2.08	0.89	2.71	2.39	1.74	1.61	7.99 (1H, д, J = 8.1, H-7'); 7.73 (1H, д, J = 8.0, H-4'); 7.43 (1H, т, J = 7.6, H-6'); 7.31 (1H, т, J = 7.8, H-5')
<b>1q</b>	3.89	2.06	0.90	2.76	См. R	1.75	1.62	8.10 (1H, д, J = 7.7, H-5'); 7.85 (1H, т, J = 7.9, H-7'); 7.64 (1H, д, J = 8.0, H-8'); 7.50 (1H, т, J = 7.5, H-6'); 2.40 (5H, м, 5-CH <sub>2</sub> + Me)
<b>1r</b>	3.90	2.10	0.91	См. R	2.40	См. R	См. R	8.09 (1H, д, J = 7.8, H-5'); 7.82 (1H, т, J = 7.9, H-7'); 7.63 (1H, д, J = 8.1, H-8'); 7.49 (1H, т, J = 7.4, H-6'); 2.78 (4H, м, 8-CH <sub>2</sub> + CH <sub>2</sub> Pr); 1.70 (6H, м, 6,7-CH <sub>2</sub> + CH <sub>2</sub> Et); 1.34 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 0.79 (3H, т, J = 7.0, Me)
<b>1s</b>	3.91	2.11	0.92	См. R	2.42	См. R	См. R	8.08 (1H, д, J = 7.8, H-5'); 7.84 (1H, т, J = 7.7, H-7'); 7.66 (1H, д, J = 8.0, H-8'); 7.51 (1H, т, J = 7.5, H-6'); 2.77 (4H, м, 8-CH <sub>2</sub> + CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ); 1.72 (6H, м, 6,7-CH <sub>2</sub> + CH <sub>2</sub> -Bu); 1.26 (6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me), 0.80 (3H, т, J = 7.0, Me)
<b>1t</b>	3.90	2.10	0.90	2.78	2.40	1.77	1.61	8.10 (1H, д, J = 7.9, H-5'); 7.87 (1H, т, J = 7.8, H-7'); 7.69 (1H, д, J = 8.2, H-8'); 7.55 (1H, т, J = 7.4, H-6'); 7.18 (5H, м, Ph); 4.11 (2H, с, CH <sub>2</sub> -Ph)

\* Сигналы протонов 4-ОН-групп проявляются синглетами в области 15.70-14.28 м.д.; протонов NH-групп амидных фрагментов - синглетами при 14.00-12.50 м.д.

Рис. Структура молекулы анилида **1e** с нумерацией атомов.

анилида **1e** (рис., табл. 3 и 4). В частности установлено, что пиридиновый цикл, карбонильная и гидроксильная группы этого соединения, а также неводородные атомы его 4-метоксифенилкарбамидного заместителя и атом C(18) лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. Этому способствуют две сильные внутримолекулярные водородные связи O(2)—H(2O)...O(3) [H...O 1.59 Å, O—H...O 153°] и N(2)—H(2N)...O(1) [H...O 1.80 Å, N—H...O 148°], а также более слабая водородная связь C(12)—H(12)...O(3) [H...O 2.32 Å, C—H...O 121°]. Образование отмеченных сильных O—H...O и N—H...O водородных связей приводит к заметной поляризации сопряженной системы, что выражается в существенном удлинении связей O(1)—C(9) 1.249(2) Å, O(3)—C(10) 1.252(2) Å по сравнению с их средним значением [6] 1.210 Å, связей C(1)—C(6) 1.359(3) Å и C(7)—C(8) 1.386(3) Å (среднее значение 1.326 Å), а также укорочении связей O(2)—

C(7) 1.331(2) Å (1.362 Å), C(6)—C(7) 1.416(3) Å (1.455 Å) и C(8)—C(9) 1.429(3) Å (1.455 Å), что характерно для подобных систем.

Циклогексеновое кольцо гексагидрохинолинового фрагмента разупорядочено с равновероятной заселенностью по двум конформациям *полукресло* (параметры складчатости [7]:  $S = 0.80$ ,  $\Theta = 34.0^\circ$ ,  $\Psi = 22.8^\circ$  для конформера **A** и  $S = 0.89$ ,  $\Theta = 35.5^\circ$ ,  $\Psi = 25.0^\circ$  для конформера **B**). Отклонения атомов C(3) и C(4) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет 0.31 и -0.46 Å соответственно в конформере **A** и -0.50 и 0.39 Å — в **B**.

Достаточно сильное отталкивание между заместителем при атоме N(1) и атомами бициклического ядра [укороченные внутримолекулярные контакты H(2a)...C(18) 2.64 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [8] 2.87 Å), H(2)...H(18b) 2.07 Å (2.34 Å), H(2c)...C(18) 2.63 Å (2.87 Å), H(2c)...H(18b) 1.93 Å (2.34 Å), H(18a)...O(1) 2.37 Å (2.46 Å), H(18b)...C(2) 2.44 Å (2.87 Å) и H(19)...C(9) 2.81 Å (2.87 Å)] приводит к удлинению связи N(1)—C(18) до 1.481(2) Å по сравнению с ее средним значением 1.469 Å. Алкильный заместитель расположен таким образом, что его *изо*-пропильный фрагмент практически перпендикулярен плоскости пиридинового цикла (торсионный угол

Таблица 4

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре анилида **1e**

Валентный угол	$\omega$ , град.	Валентный угол	$\omega$ , град.
C(14)-O(4)-C(17)	118.2(2)	C(1)-N(1)-C(9)	122.5(2)
C(1)-N(1)-C(18)	123.2(2)	C(9)-N(1)-C(18)	114.3(2)
C(10)-N(2)-C(11)	130.5(2)	C(6)-C(1)-N(1)	120.4(2)
C(6)-C(1)-C(2)	121.4(2)	N(1)-C(1)-C(2)	118.2(2)
C(1)-C(2)-C(3A)	115.7(3)	C(1)-C(2)-C(3B)	109.4(3)
C(4A)-C(3A)-C(2)	107.8(5)	C(3A)-C(4A)-C(5)	111.5(5)
C(4B)-C(3B)-C(2)	108.9(4)	C(5)-C(4B)-C(3B)	104.0(4)
C(6)-C(5)-C(4B)	113.5(3)	C(6)-C(5)-C(4A)	110.8(4)
C(1)-C(6)-C(7)	118.6(2)	C(1)-C(6)-C(5)	122.7(2)
C(7)-C(6)-C(5)	118.7(2)	O(2)-C(7)-C(8)	120.7(2)
O(2)-C(7)-C(6)	116.9(2)	C(8)-C(7)-C(6)	122.3(2)
C(7)-C(8)-C(9)	118.4(2)	C(7)-C(8)-C(10)	119.4(2)
C(9)-C(8)-C(10)	122.3(2)	O(1)-C(9)-N(1)	118.3(2)
O(1)-C(9)-C(8)	124.0(2)	N(1)-C(9)-C(8)	117.7(2)
O(3)-C(10)-N(2)	122.3(2)	O(3)-C(10)-C(8)	120.3(2)
N(2)-C(10)-C(8)	117.4(2)	C(12)-C(11)-C(16)	118.6(2)
C(12)-C(11)-N(2)	125.0(2)	C(16)-C(11)-N(2)	116.4(2)
C(11)-C(12)-C(13)	120.1(2)	C(14)-C(13)-C(12)	120.9(2)
C(13)-C(14)-O(4)	125.2(2)	C(13)-C(14)-C(15)	119.4(2)
O(4)-C(14)-C(15)	115.4(2)	C(16)-C(15)-C(14)	119.8(2)
C(15)-C(16)-C(11)	121.3(2)	N(1)-C(18)-C(19)	113.2(2)
C(21)-C(19)-C(20)	111.8(2)	C(21)-C(19)-C(18)	113.1(2)
C(20)-C(19)-C(18)	108.8(2)		

Таблица 3

Длины связей (l) в структуре анилида **1e**

Связь	l, Å	Связь	l, Å
O(1)-C(9)	1.249(2)	O(2)-C(7)	1.331(2)
O(3)-C(10)	1.252(2)	O(4)-C(14)	1.373(2)
O(4)-C(17)	1.419(3)	N(1)-C(1)	1.388(2)
N(1)-C(9)	1.395(2)	N(1)-C(18)	1.481(2)
N(2)-C(10)	1.332(2)	N(2)-C(11)	1.417(2)
C(1)-C(6)	1.359(3)	C(1)-C(2)	1.503(3)
C(2)-C(3A)	1.524(4)	C(2)-C(3B)	1.549(4)
C(3A)-C(4A)	1.521(4)	C(4A)-C(5)	1.537(4)
C(3B)-C(4B)	1.532(4)	C(4B)-C(5)	1.531(4)
C(5)-C(6)	1.507(3)	C(6)-C(7)	1.416(3)
C(7)-C(8)	1.386(3)	C(8)-C(9)	1.429(3)
C(8)-C(10)	1.471(3)	C(11)-C(12)	1.381(3)
C(11)-C(16)	1.383(3)	C(12)-C(13)	1.389(3)
C(13)-C(14)	1.366(3)	C(14)-C(15)	1.385(3)
C(15)-C(16)	1.373(3)	C(18)-C(19)	1.522(3)
C(19)-C(21)	1.503(3)	C(19)-C(20)	1.521(3)



C(1)—N(1)—C(18)—C(19) 105.6(2)°, которая развернута так, что связь C(19)—H(19) находится в +*sc*-ориентации относительно связи N(1)—C(18) [торсионный угол N(1)—C(18)—C(19)—H(19) 58°]. Копланарность метоксигруппы относительно плоскости ароматического цикла приводит к тому, что заметное отталкивание между атомами метильной группы и атомами цикла [укороченные внутримолекулярные контакты H(13)...C(17) 2.54 Å (2.87 Å), H(13)...H(17b) 2.30 Å (2.34 Å), H(17a)...C(13) 2.80 Å (2.87 Å) и H(17b)...C(13) 2.75 Å (2.87 Å)] компенсируется увеличением валентного угла C(13)—C(14)—O(4) до 125.2(2)°.

В кристалле между молекулами анилида **1e** обнаружена C—H... π межмолекулярная водородная связь [C(4a)—H(4aa)...C(12)' (π) (2—*x*, 1—*y*, —*z*) H... π 2.81 Å C—H... π 132°] и межмолекулярный укороченный контакт H(13)...H(20)' (2—*x*, 2—*y*, —*z*) 2.29 Å (2.34 Å).

Биологическая активность синтезированных соединений изучена радиометрическим методом [9, 10] в рамках международной программы ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility). При этом удалось установить, что противотуберкулезные свойства 1-*изо*-бутилзамещенных N-R-амидов **1a-t** (табл. 1) оказались заметно выше, чем у изученных до настоящего времени аналогов с другими 1-N-алкильными заместителями в 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолоновом ядре [1-5]. Наиболее активное соединение в этой серии — *мета*-фторанилид **1a** — в концентрации 6,25 мкг/мл способно ингибировать размножение *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 на 92% и по этому показателю согласно с принятыми в ТААСФ критериями [11] переведено на следующий этап микробиологического скрининга. Ранее уже неоднократно отмечался тот факт, что 4-замещенные анилиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновых кислот (точно так же, как и их негидрированные аналоги [12, 13]) антимикобактериальными свойствами не обладают. Тем не менее, *пара*-фторанилид **1b** неожиданно проявил активность практически на уровне своего *мета*-изомера **1a**. Отдельного внимания заслуживает также и неожиданно высокая активность 2-R-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил-амидов **1r-t**, хотя с предыдущих исследований хорошо известна абсолютная нечувствительность микобактерий туберкулеза к 3-N-ацильным производным этих гетариламинов (по крайней мере, к соответствующим амидам 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [14]).

На втором этапе микробиологических испытаний установлено, что действительная минимальная ингибирующая концентрация (МИК) *мета*-фторанилида **1a** составляет всего лишь 0,78 мкг/мл, что стало весомым аргументом для продолжения биологических исследований этого вещества.

Токсичность любого химического соединения является одним из основных критериев при его

отборе в качестве потенциального лекарственного средства. Учитывая данное обстоятельство, программа ТААСФ предусматривает обязательное определение цитотоксичности (IC<sub>50</sub>) всех веществ, преодолевших предыдущие этапы скрининга. Испытания проводятся при концентрациях, десятикратно превышающих МИК по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*. Для удобства результаты представляются в виде индекса селективности (SI), который определяется как отношение IC<sub>50</sub> к МИК. Удовлетворительными обычно считаются вещества, SI которых составляет не менее 10 [11]. Для *мета*-фторанилида **1a** найдено: IC<sub>50</sub> > 62,5 мкг/кг, SI > 80,1, т.е. он успешно прошел и этот тест.

Таким образом, по результатам проведенного микробиологического скрининга из всей серии синтезированных нами N-R-амидов 4-гидрокси-1-*изо*-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты отобрано только одно соединение — *мета*-фторанилид **1a**, который продемонстрировал высокую противотуберкулезную активность при низкой цитотоксичности, благодаря чему представляет интерес для дальнейших исследований уже в опытах *in vivo*.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС. Амидирование этилового эфира 4-гидрокси-1-*изо*-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) анилинами и гетариламинами осуществлено по методике работы [2]. В синтезе использованы коммерческие этиловый эфир циклогексанон-2-карбоновой кислоты, *изо*-бутиламин и этоксималонилхлорид фирмы "Fluka".

**Этиловый эфир 4-гидрокси-1-*изо*-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2).** Смесь 17,02 г (0,1 Моль) этилового эфира циклогексанон-2-карбоновой кислоты (**3**) и 12,92 г (0,13 Моль) *изо*-бутиламина интенсивно перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Затем реакционную смесь подогревают до 50°C, продолжая перемешивание еще в течение 5 ч, после чего избыток *изо*-бутиламина удаляют. Остаток растворяют в 200 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Отгоняют около 50 мл растворителя, одновременно удаляя в виде азеотропа образовавшуюся в процессе реакции циклогексанона **3** с *изо*-бутиламином воду. К полученному таким образом раствору енамина **4** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляют сначала 14 мл (0,1 Моль) триэтиламина, а затем при перемешивании и охлаждении 15,05 г (0,1 Моль) этоксималонилхлорида. Через 5-6 ч к реакционной смеси прибавляют 300 мл холодной воды и тщательно перемешивают. Органический слой отделяют, сушат над безводным CaCl<sub>2</sub>. Растворитель отгоняют в конце при пониженном давлении. К остатку (амидоэфир **5**) прибавляют раствор этилата натрия [из

4,6 г (0,2 Моль) металлического натрия и 150 мл абсолютного этилового спирта], нагревают до кипения и оставляют на 3 ч при комнатной температуре. Прибавляют 500 мл холодной воды, подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся осадок эфира **2** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход — 22,3 г (76%). Т.пл. — 79–81°C (диэтиловый эфир). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 13.28 (1H, с, OH); 4.29 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.76 (2H, д,  $J = 7.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 2.77 (2H, м, 8- $\text{CH}_2$ ); 2.38 (2H, м, 5- $\text{CH}_2$ ); 2.05 (1H, м, CH); 1.73 (2H, м, 7- $\text{CH}_2$ ); 1.60 (2H, м, 6- $\text{CH}_2$ ); 1.26 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 0.82 (6H, д,  $J = 6.8$ ,  $2\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 65.42; H 7.79; N 4.85.  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 65.51; H 7.90; N 4.77.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы анилида **1e** моноклинные (ДМФА), при 20°C  $a = 9.2997(9)$ ,  $b = 8.9192(6)$ ,  $c = 23.425(2)$  Å,  $\beta = 90.622(7)^\circ$ ,  $V = 1942.9(3)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 370.44$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $d_{\text{выч}} = 1,266$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  (MoK $\alpha$ ) = 0,088 мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 792$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 14745 отражений (3406 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.049$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$ излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [15]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в разупорядоченном фрагменте ( $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$  1.54 Å). Положения атомов водорода выявлены

из разностного синтеза электронной плотности (в разупорядоченном фрагменте рассчитаны геометрически) и уточнены по модели “наездника” с  $U_{\text{изо}} = n U_{\text{эkv}}$  ( $n = 1.5$  для метильных групп и  $n = 1.2$  для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании сильных O—H...O и N—H...O водородных связей, уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0.127$  по 3370 отражениям ( $R_1 = 0.052$  по 2137 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.975$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных — депонент №CCDC 756718. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

### Выводы

1. По разработанному методу синтезирована серия новых амидированных производных 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3-карбоновой кислоты, строение которых подтверждено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ , а на одном из примеров еще и рентгеноструктурным анализом.

2. Микробиологическое тестирование позволило выявить в изучаемом ряду соединений и рекомендовать для *in vivo* исследований вещества с высокой противотуберкулезной активностью и низкой цитотоксичностью.

### Литература

1. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. та ін. // Вісник фармації. — 2004. — №2 (38). — С. 7-12.
2. Ukrainets I.V., Kolesnik E.V., Sidorenko L.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. — 2006. — Vol. 42, №6. — P. 765-775.
3. Ukrainets I.V., Kolesnik E.V., Sidorenko L.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. — 2007. — Vol. 43, №3. — P. 326-333.
4. Українець І.В., Березнякова Н.Л., Колесник Е.В., Туров А.В. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вып. 1 (17). — С. 32-38.
5. Сидоренко Л.В., Колесник О.В., Українець І.В., Безуглий П.О. // Вісник фармації. — 2007. — №4 (52). — С. 9-12.
6. Burgi H.-B., Dunitz J.D. Structure correlation. — Weinheim:VCH, 1994. — Vol. 2. — P. 741-784.
7. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // J. Phys. Org. Chem. — 1990. — Vol. 3, №3. — P. 147-158.
8. Зефирюв Ю.В. // Кристаллографія. — 1997. — Т. 42, №5. — С. 936-958.
9. Inderleid C.B., Salfinger M. Antimycobacterial agents and susceptibility tests: mycobacteria / In: Manual of Clinical Microbiology; ed. P.R.Murray, E.J.Baron, M.A.Pfaller et al. — Washington D.C.: ASM Press, 1995. — P. 1385-1404.
10. Inderleid C.B., Nash K.A. Antimycobacterial agents in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids / In: Antibiotics in Laboratory Medicine. — 4-th ed; Ed. V.Lorian. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.
11. <http://www.taacf.org/>.
12. Джарадат Нидаль Амин. Синтез потенциальных противотуберкулезных средств на основе гидразидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихиолин-3-карбоновых кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2000. — 125 с.
13. Таран К.А. Синтез, хімічні та біологічні властивості анілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохіолін-3-карбонових кислот і їх структурних аналогів: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2002. — 140 с.
14. Абдель Насер Дакках. Синтез, строение и противотуберкулезная активность фторзамещенных амидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихиолин-3-карбоновых кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2003. — 129 с.
15. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. — University of Göttingen. — Germany, 1998. — Rev. 5.1.

Надійшла до редакції 22.10.2010 р.

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт №01-AI-45 246).

УДК 547.853.3 + 547.789

## КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 11\*. СИНТЕЗ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ЧАСТКОВО ГІДРОВАНИХ [1,3]ТІАЗОЛО[3,4-с]ПІРИМІДИНІВ

П.С.Лебідь, П.О.Кос, М.В.Вовк

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

*Ключові слова:* 6-галогенометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они; роданід калію;  
6-тіо-ціанатометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они; [1,3]тіазоло[3,4-с]піримідині;  
циклоконденсація; 1,3-прототропне зміщення

**Розроблено метод синтезу нових поліфункціональних 5,6,7,8-тетрагідро-[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідинів, який ґрунтується на внутрішньомолекулярній каталітичній циклоконденсації 6-тіоціанатометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів.**

**THE CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. 11. SYNTHESIS OF POLYFUNCTIONAL PARTIALLY HYDROGENATED [1,3]THIAZOLO[3,4-c]PYRIMIDINES DERIVATIVES**

**P.S.Lebid, P.O.Kos, M.V.Vovk**

**The method of synthesis for new polyfunctional 5,6,7,8-tetrahydro[1,2]thiazolo[3,4-c]pyrimidines based on the intramolecular catalytic cyclocondensation of 6-thiocyanatomethyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones has been developed.**

**КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ. 11. СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ [1,3]ТИАЗОЛО[3,4-с]ПИРИМИДИНОВ**

**П.С.Лебедь, П.О.Кос, М.В.Вовк**

**Разработан метод синтеза новых полифункциональных 5,6,7,8-тетрагидро[1,3]-тиазоло[3,4-с]пириимидинов, основанный на внутримолекулярной каталитической циклоконденсации 6-тиоцианатометил-3,4-дигидро-пириимидин-2(1H)-онов.**

Конденсовані біциклічні сполуки, в яких тіазольне ядро анельоване до піримідинового, є системами з вираженими біологічними властивостями. Зокрема, в ряду тіазоло[4,5-d]піримідинів виявлені потенційні імунотерапевтичні агенти [2] та антагоністи СХСР<sup>2</sup> хемокіназ [3], що стало підґрунтям для розробки нової стратегії терапевтичного втручання в запальні захворювання. Випробування похідних тіазоло[3,2-a]піримідину в ролі інгібіторів аденозин-циклічної 3'5'-монофосфатази фосфодіестерази [4] засвідчило їх високу гіпотензивну дію. Тіазоліно[3,2-с]піримідин-5,7-діони [5] виявились активними субстратами для інгібування гонатропінових гормонів з гіпоталамусу, що, в свою чергу, приводить до зниження больових відчуттів при деяких видах захворювань.

Порівняно з розглянутими вище типами конденсованих сполук представники 3H-тіазоло[3,4-с]піримідину залишаються практично недослідженими як у синтетичному, так і фармакологічному аспектах. Серед них описані тільки 6-арил-1,3,6,8-тетрагідротіазоло[3,4-с]піримідин-5,7-діони [6], отримані внутрішньомолекулярною циклоконденсацією метилових естерів відповідних 2-заміщених (5,5-диметил-3-арилкарбамоїлтіазолідин-4-іл)оц-

тових кислот. Однак внаслідок відносно важкої доступності останніх [7] метод не набув широкого синтетичного розвитку.

Ми розробили новий підхід до синтезу частково гідрованих поліфункціональних [1,3]тіазоло[3,4-с]піримідинів з етоксикарбонільною та іміногрупами в різних ядрах конденсованої системи, який ґрунтується на тіазолоанелюванні піримідинового циклу. З цією метою була детально досліджена взаємодія доступних [8, 9] 5-етоксикарбоніл-6-галогенометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів **1a-ε** з роданідом калію. Варто зазначити, що раніше алкілюючі властивості галогенометильної групи сполук типу **1** були ефективно використані в синтезі похідних 6-(1,2,3-триазоліл)метилпіримідину [10], а також фуро(піроло)[3,4-d]піримідину та піримідо[4,5-с]піридазину [11]. Разом з тим у літературі відсутні спроби формування додаткової гетероциклічної системи за рахунок взаємодії електрофільних замісників у положенні 6 з атомом азоту в положенні 1 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онового циклу.

Встановлено, що при взаємодії 6-галогенометилпіримідин-2(1H)-онів **1a-ε** з надлишком KSCN в розчині ДМФА при кімнатній температурі або в

\* Повідомлення 10 див. [1].

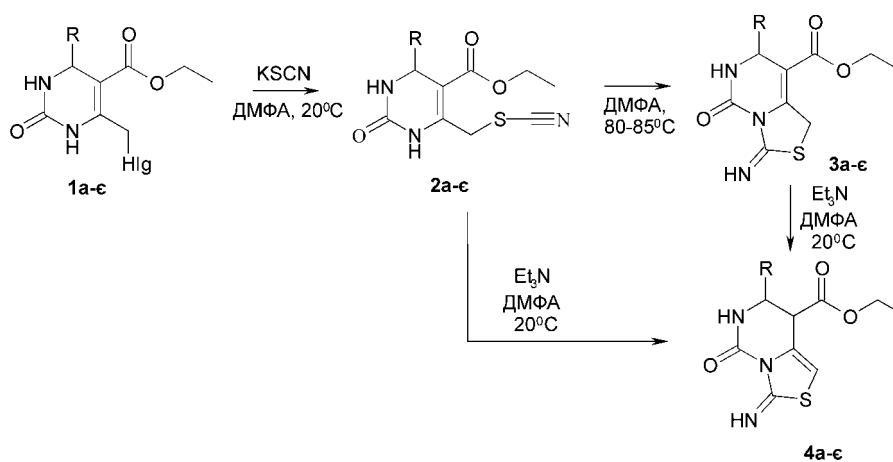
Таблиця 1

Характеристики сполук 2а-є, 3б,в,д; 4а-є

Сполука	Брутто-формула	Вирахувано, %			Т.пл., °С	Вихід, %	Знайдено, %		
		С	Н	N			С	Н	N
2а	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	47.05	5.13	16.46	145-146	88	47.01	5.33	16.34
2б	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	56.77	4.76	13.24	136-137	95	57.01	4.85	13.32
2в	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	51.01	4.01	11.94	124-125	93	51.03	4.00	12.00
2г	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	54.04	4.54	12.60	160-161	95	54.11	4.56	12.65
2д	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	55.32	4.93	12.10	123-124	91	55.62	5.04	12.07
2е	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	50.13	3.94	10.96	109-110	89	50.10	3.99	10.92
2є	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	54.10	5.07	11.13	113-115	76	54.26	5.12	11.15
3б	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	56.77	4.76	13.24	165-166	69	56.68	4.79	13.20
3в	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	51.01	4.01	11.94	197-199	76	50.95	4.00	11.99
3д	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	55.32	4.93	12.10	173-174	76	55.02	5.03	11.89
4а	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	47.05	5.13	16.46	203-209	21	47.03	5.00	16.22
4б	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	56.77	4.76	13.24	213-219	55	57.04	4.85	13.10
4в	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	51.01	4.01	11.94	234-241	47	51.20	4.11	12.07
4г	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	54.04	4.54	12.60	240-241	32	54.00	4.51	12.58
4д	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	55.32	4.93	12.10	232-239	53	55.10	5.02	12.00
4е	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	50.13	3.94	10.96	227-228	31	50.04	4.03	10.84
4є	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	54.10	5.07	11.13	214-222	44	54.05	5.12	10.99

киплячому тетрагідрофурані з високими виходами утворюються 6-тіоціанатометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они **2а-є** (табл. 1). Їх ІЧ-спектри характеризуються смугами поглинання групи S-C≡N в діапазоні 2160-2170 см<sup>-1</sup>. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H показовими є синглет групи NH в положенні 3 гетероциклу при 7.30-7.90 м.ч. та два дублети групи CH<sub>2</sub>SCN з КССВ J = 13 Гц при 4.10-4.14 м.ч. і 4.39-4.51 м.ч. відповідно (табл. 2). Проведення реакції в більш жорстких умовах (ДМФА, 80-85°C, 5-6 год) також приводило до сполуки **2а**, натомість замість сполук **2б-є** були виділені похідні 1,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідину **3б,в,д** (табл. 1), а також суміші сполук **2г,є,є** та **3г,є,є**. В

ІЧ-спектрах сполук **3б,в,д** відсутні типові смуги поглинання групи S-C≡N, а в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H метиленова група тіазолінового кільця прописується у вигляді двох дублетів при 4.35-4.37 м.ч. і 4.50-4.51 м.ч. відповідно з КССВ J = 18 Гц (табл. 2). При термічній внутрішньомолекулярній циклоконденсації 6-тіоціанатометилпохідних **2а,г,є,є** (нагрівання в розчині ДМФА при температурі вище 100°C) неочікувано виявилось, що поруч із сполуками **3а,г,є,є** утворюються ізомерні до них похідні 5,6,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідину **4а,г,є,є**, що спонукало нас вивчити можливість каталітичного перебігу процесу анелювання тіазольного циклу. Дійсно, при додаванні до сполук **2а-є**



1-4, Hlg=Br, R=Me (а); Hlg=Cl, R=Ph (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-НОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-МеОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 2-F<sub>2</sub>СНОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е), 3,4-(МеО)<sub>2</sub>С<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (є)

Схема

Таблиця 2

ІЧ та ЯМР  $^1\text{H}$  спектри сполук 2а-є, 3б,в,д; 4а-є

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{DMCO-d}_6$ - $\text{CCl}_4$ , 2:1, $\delta$ , м.ч., J (Гц)
	C=O	S-C≡N	
2а	1650 / 1730	2165	1.18 д (3H, $\text{CH}_3$ , J = 6.5 Гц), 1.25 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 6.8 Гц), 4.05-4.32 м (5H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{CH}_2 + \text{CH}$ ), 7.30 с (1H, NH), 9.24 с (1H, NH)
2б	1650 / 1710	2170	1.13 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.1 Гц), 4.02 кв (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.2 Гц), 4.14 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.1 Гц), 4.42 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.1 Гц), 5.22 д (1H, CH, J = 3.3 Гц), 7.29 м (5H, Ph), 7.84 с (1H, NH), 9.45 с (1H, NH)
2в	1690 / 1730	2160	1.12 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 4.02 кв (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 4.13 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.0 Гц), 4.39 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.0 Гц), 5.20 д (1H, CH, J = 3.0 Гц), 7.34 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.90 с (1H, NH), 9.52 с (1H, NH)
2г	1670 / 1710	2165	1.17 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 4.04 кв (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 4.13 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.0 Гц), 4.41 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.0 Гц), 5.11 с (1H, CH), 6.68 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$ , J = 6.5 Гц), 7.07 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$ , J = 6.5 Гц), 7.73 с (1H, NH), 9.25 с (1H, OH), 9.39 с (1H, NH)
2д	1695 / 1730	2160	1.14 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 3.73 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.02 кв (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 4.13 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.0 Гц), 4.40 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.0 Гц), 5.14 д (1H, CH, J = 3.0 Гц), 6.84 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$ , J = 8.2 Гц), 7.18 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$ , J = 8.2 Гц), 7.79 с (1H, NH), 9.25 с (1H, OH), 9.43 с (1H, NH)
2е	1690 / 1710	2160	1.06 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 3.95 кв (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 4.19 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.0 Гц), 4.38 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 13.0 Гц), 5.60 с (1H, CH), 7.02-7.50 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + $\text{OCHF}_2$ ), 7.62 с (1H, NH), 9.50 с (1H, NH)
2є	1700 / 1730	2160	1.16 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 3.76 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.77 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.05 м (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.28 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 5.17 с (1H, CH), 6.78-6.87 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.80 с (1H, NH), 9.44 с (1H, NH)
3б	1695 / 1720	-	1.11 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.1 Гц), 4.03 кв (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.1 Гц), 4.37 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 18.0 Гц), 4.51 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 18.0 Гц), 5.22 с (1H, CH), 7.29 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.66 с (1H, NH), 9.55 с (1H, NH)
3в	1705 / 1735	-	1.12 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 4.02 кв (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.0 Гц), 4.37 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 18.0 Гц), 4.51 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 18.0 Гц), 5.22 с (1H, CH), 7.33 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.69 с (1H, NH), 9.54 с (1H, NH)
3д	1705 / 1720	-	1.13 т (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.1 Гц), 4.75 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.04 кв (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ , J = 7.1 Гц), 4.35 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 18.0 Гц), 4.50 д (1H, $\text{CH}_2$ , J = 18.0 Гц), 5.17 с (1H, CH), 6.86 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$ , J = 8.5 Гц), 7.20 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$ , J = 9 Гц), 8.60 с (1H, NH), 9.55 с (1H, NH)
4а	1700 / 1715	-	1.07 м (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18 м (3H, $\text{CH}_3$ ) 3.84 м (1H, H-7), 4.01 м (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.39 м (1H, H-8), 6.42 с (1H, H-1), 6.75 с (1H, NH), 10.51 с (1H, NH)
4б	1680 / 1720	-	1.06 м (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.01 м (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14 д (1H, H-8, J = 7.5 Гц), 5.45 м (1H, H-7), 6.59 с (1H, H-1), 7.23 м (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + NH), 10.65 с (1H, NH)
4в	1700 / 1715	-	1.06 м (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.03 м (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.19 м (1H, H-8), 5.43 м (1H, H-7), 6.59 м (1H, H-1), 7.25 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + NH), 10.68 с (1H, NH)
4г	1685 / 1715	-	1.06 м (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.02 м (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.15 д (1H, H-8, J = 8.1 Гц), 5.37 м (1H, H-7), 6.65 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + H-1), 7.03 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + NH), 9.30 с (1H, OH) 10.63 с (1H, NH)
4д	1695 / 1715	-	1.09 м (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.67 м (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.02 м (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.11 д (1H, H-8, J = 7.8 Гц), 5.39 м (1H, H-7), 6.59 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + H-1), 7.12 м (3H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + NH), 10.61 с (1H, NH)
4е	1700 / 1720	-	1.06 м (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.02 м (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.23 д (1H, H-8, J = 7.8 Гц), 5.63 м (1H, H-7), 6.61 с (1H, H-1), 6.86-7.52 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + $\text{CHF}_2$ ), 10.61 с (1H, NH)
4є	1695 / 1715	-	1.06 м (3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.66 м (6H, $\text{OCH}_3$ ), 4.01 м (2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.19 д (1H, H-8, J = 7.6 Гц), 5.41 м (1H, H-7), 6.68-6.98 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + H-1), 7.26 м (1H, NH), 10.73 с (1H, NH)

в розчині ДМФА при кімнатній температурі основних каталізаторів (триетиламін, діазобіциклооктан, карбонат калію) спостерігається легка циклізація, яка не зупиняється на стадії сполук **3а-є**, а супроводжується їх подальшою ізомеризацією в сполуки **4а-є** (табл. 1). Факт перебігу процесу за схемою 2→3→4 підтверджується перетворенням в аналогічних умовах як сполук **3б,в,д**, так і сумішей **2г,е,є** та **3г,е,є**. Виділення сполук типу **4** як єдиних продуктів реакції засвідчує вагомий роль каталізатора як у процесі генерування аніона на атомі N1 піримідинового циклу, так і 1,3-прототропного зміщення в алільному фрагменті тiazолопіримідинової сис-

теми. Отриманий результат є цікавим і раніше невідомим прикладом гідрування піримідинового циклу, можливо, за рахунок виграшу енергії при утворенні системи супряження тiazоліденового типу.

Структура сполук **4а-є** (табл. 2) узгоджується з даними вимірів ІЧ та ЯМР-спектрів. Згідно зі спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  аналітично чисті зразки є сумішами двох діастереомерів у співвідношенні від 4:1 до 6:1 і характеризуються дублетом протону H-8 (J = 7.5-8.1 Гц) при 3.90-4.14 м.ч., мультиплетом протону H-7 при 4.4 м.ч. (для **4а**), 5.39-5.45 м.ч. (для **4б-є**), синглетом протону H-1 при 6.42-6.65 м.ч. та подвоєнням мультиплетних сигналів етильного

ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектри сполук 2-4б,в,д

Сполука	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.ч., J (Гц)
2б	13.78 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 31.50 (CH <sub>2</sub> ), 53.97 (C-4), 59.99 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 101.64 (C-5), 112.07 (SCN), 126.32 (CH <sub>аром</sub> ), 127.55 (CH <sub>аром</sub> ), 128.45 (CH <sub>аром</sub> ), 143.86 (C <sub>аром</sub> ), 145.77 (C-6), 151.69 (C-2), 165.50 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
2в	13.77 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 31.42 (CH <sub>2</sub> ), 53.41 (C-4), 60.05 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 101.26 (C-5), 111.99 (SCN), 128.24 (CH <sub>аром</sub> ), 128.43 (CH <sub>аром</sub> ), 132.12 (C <sub>аром</sub> ), 142.81 (C <sub>аром</sub> ), 146.03 (C-6), 151.51 (C-2), 164.35 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
2д	13.80 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 31.53 (CH <sub>2</sub> ), 53.37 (C-4), 55.03 (OCH <sub>3</sub> ), 59.96 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 101.97 (C-5), 112.09 (SCN), 113.92 (CH <sub>аром</sub> ), 127.51 (CH <sub>аром</sub> ), 136.05 (C <sub>аром</sub> ), 145.41 (C-6), 151.72 (C-2), 158.86 (C <sub>аром</sub> ), 164.55 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3б	13.72 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 28.48 (C-1), 54.11 (C-7), 60.09 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 102.88 (C-8), 126.56 (CH <sub>аром</sub> ), 127.69 (C <sub>аром</sub> ), 128.35 (C <sub>аром</sub> ), 142.57 (C <sub>аром</sub> ), 146.12 (C-3), 150.40 (C-5), 158.73 (C-8а), 163.60 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3в	13.74 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 28.57 (C-1), 53.55 (C-7), 60.18 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 102.35 (C-8), 128.37 (CH <sub>аром</sub> ), 128.54 (CH <sub>аром</sub> ), 132.61 (C <sub>аром</sub> ), 141.43 (C <sub>аром</sub> ), 146.54 (C-3), 150.23 (C-5), 158.84 (C-8а), 163.53 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
3д	13.77 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 28.46 (C-1), 53.48 (C-7), 54.91 (OCH <sub>3</sub> ), 60.09 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 103.23 (C-8), 113.80 (CH <sub>аром</sub> ), 127.74 (CH <sub>аром</sub> ), 134.68 (C <sub>аром</sub> ), 145.77 (C-3), 150.42 (C-5), 158.84 (C-8а), 158.87 (C <sub>аром</sub> ), 163.71 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4б	13.77 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 53.06 (C-8), 54.15 (C-7), 60.46 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 109.21 (C-1), 126.66 (CH <sub>аром</sub> ), 128.05 (CH <sub>аром</sub> ), 128.34 (CH <sub>аром</sub> ), 140.58 (C <sub>аром</sub> ), 144.39 (C-8а), 152.86 (C-3), 159.25 (C-5), 170.17 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4в	13.77 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 52.69 (C-8), 53.73 (C-7), 60.54 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 109.55 (C-1), 127.97 (CH <sub>аром</sub> ), 128.67 (CH <sub>аром</sub> ), 131.66 (C <sub>аром</sub> ), 139.60 (C <sub>аром</sub> ), 144.16 (C-8а), 152.84 (C-3), 159.32 (C-5), 169.99 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4д	13.79 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 53.19 (C-8), 53.62 (C-7), 54.89 (OCH <sub>3</sub> ), 60.41 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 109.21 (C-1), 113.43 (CH <sub>аром</sub> ), 127.83 (CH <sub>аром</sub> ), 132.59 (C <sub>аром</sub> ), 144.48 (C-8а), 152.77 (C-3), 158.16 (C-5), 159.20 (C <sub>аром</sub> ), 170.23 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

та арильного замісників. Порівняно зі сполуками типу **3** сигнал NH протону зсувається в слабше поле і фіксується при 10.51-10.73 м.ч. У спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  (табл. 3) сполук **4б,в,д** присутні сигнали атомів карбону 5,6,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідиної системи: C-8 (5.69-53.19 м.ч.), C-7 (53.62-54.15 м.ч.), C-8а (144.16-144.48 м.ч.), C-1 (109.21-109.55 м.ч.), C-3 (152.77-152.86 м.ч.).

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  отримані в розчинах ДМСО- $d_6$  на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішні стандарти — ТМС. Хроматома-спектри поміряні на приладі Agilent 1100\ DAD\MSD\VLG 119562.

#### 4-R-6-тіоціанатометил-5-етоксикарбоніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они (2а-є)

**Метод А.** Суміш 0,003 Моль 6-галогенометилпіримідину **1а-є** та 0,87 г (0,009 Моль) KSCN перемішували в 5 мл ДМФА при кімнатній температурі впродовж 8 год, виливали в 50 мл води, твердий осад відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі.

**Метод Б.** Суміш 0,003 Моль 6-галогенометилпіримідину **1а-є** та 0,87 г (0,009 Моль) KSCN нагрівали в 10 мл киплячого тетрагідрофурану впродовж 3 год, виливали в 60 мл води, твердий осад

відфільтровували, промивали водою і перекристалізували з етанолу.

**Етилові естери 3-іміно-7-R-5-оксо-1,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідин-8-карбонової кислоти (3б,в,д).** Суміш 0,003 Моль 6-хлорометилпіримідину **1б,в,г** та 0,87 г (0,009 Моль) KSCN в 6 мл ДМФА перемішували при температурі 80-85°C впродовж 6 год, охолоджували, виливали в 60 мл води, твердий осад відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі.

**Етилові естери 3-іміно-7-R-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідин-8-карбонової кислоти (4а-є).** 0,002 Моль 6-тіоціанатометилпіримідину **2а-є** [1,3]тіазоло[3,4-с]піримідину **3б,в,д** розчиняли у 4 мл ДМФА, додавали 2-3 краплі триетиламіну та залишали на 24 год. Реакційну суміш виливали в 60 мл води, твердий осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізували з етанолу.

#### Висновки

1. Встановлено, що внутрішньомолекулярна каталітична циклоконденсація 6-тіоціанатометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів є зручним варіантом синтезу нових похідних частково гідрованих [1,3]тіазоло[3,4-с]піримідинів.

2. Виявлено факт прототропного зміщення в алільному фрагменті 1,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідинів.

#### Література

1. Кушнір О.В., Сукач В.А., Вовк М.В. // ЖОФХ. — 2010. — Т. 8, вип. 2 (30). — С. 61-63.
2. Nagahara K., Anderson J.D., Kini G.D. et al. // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33, №1. — P. 407-415.
3. Walters I., Austin C., Austin R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18, №2. — P. 798-803.
4. Glennon R.A., Rogers M.E., Smith J.D., El-Said M.K. // J. Med. Chem. — 1981. — Vol. 24, №6. — P. 658-661.

5. Pontilo J., Chen C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, №5. — P. 1407-1411.
6. Hatam M., Kopper S., Martens J. // *Heterocycles.* — 1996. — Vol. 43, №8. — P. 1653-1663.
7. Martens J., Kintscher J., Arnold W. // *Synthesis.* — 1991. — №6. — P. 497-498.
8. Kappe C.O. // *Tetrahedron.* — 1993. — Vol. 49, №32. — P. 6937-6963.
9. Вовк М.В. // *ЖОФХ.* — 2009. — Т. 7, вип. 4 (28). — С. 26-29.
10. Khanetsky B., Dallinger D., Kappe C.O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6, №6. — P. 884-892.
11. Dallinger D., Stadler A., Kappe C.O. // *Pure Appl. Chem.* — 2004. — Vol. 76, №5. — P. 1017-1024.

Надійшла до редакції 12.01.2010 р.

УДК 547.856

# СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 6,7-ДИГІДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПІРИМІДИН-2,4(3H,5H)-ДІОНУ НА ОСНОВІ 3-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2-(2,4-ДИОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГІДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПІРИМІДИН-1-ІЛ)АЦЕТОГІДРАЗИДУ. II частина

Ю.М.Кононевич, А.М.Демченко

ДУ “Інститут фармакології та токсикології АМН України”  
03057, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14*Ключові слова: 3-заміщений 2-(2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідразид; електрофільні реагенти; спазмолітична активність***Реакцією 3-циклогексил-2-(2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідразиду з електрофільними реагентами синтезовані нові похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону з потенційною біологічною дією.****SYNTHESIS OF NEW 6,7-DIHYDRO-1H-CYCLOPENTA[d]-PYRIMIDINE-2,4(3H,5H)-DIONE DERIVATIVES BASED ON 3-CYCLOHEXYL-2-(2,4-DIOXO-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDRO-1H-CYCLOPENTA[d]PYRIMIDIN-1-YL)ACETONHYDRAZIDE***Yu.M.Kononevich, A.M.Demchenko***New 6,7-dihydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione derivatives with the potential biological activity have been synthesized by the reaction of 3-cyclohexyl-2-(2,4-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidin-1-yl)acetohydrazide with electrophilic reagents.****СИНТЕЗ НОВИХ ПРОИЗВОДНЫХ 6,7-ДИГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПИРИМИДИН-2,4(3H,5H)-ДИОНА НА ОСНОВЕ 3-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2-(2,4-ДИОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПИРИМИДИН-1-ИЛ)АЦЕТОГИДРАЗИДА***Ю.Н.Кононевич, А.М.Демченко***Реакцией 3-циклогексил-2-(2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-ацетогідразида с електрофильными реагентами синтезированы новые производные 6,7-дигидро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діона с потенциальной биологической активностью.**

Відомо, що похідні піримідину, анельованого з циклопентановим кільцем, проявляють гіпоглікемічну [1, 2], антисекреторну [3], антидепресантну [4], протизапальну та антигіпертензивну [5] активність тощо.

В попередній роботі [6] ми описали нові 1,3-дизаміщені похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону, які одержували реакцією алкілювання 3-заміщених 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діонів бензилгалогенідами,  $\alpha$ -галогенкетонами, хлороацетамидами. Було встановлено, що синтезовані сполуки проявляють високу спазмолітичну активність [7].

У наданій роботі продовжено вивчення похідних 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону з потенційною біологічною активністю. Нами була здійснена спроба розширити ряд досліджуваних сполук шляхом модифікації гідразидного фрагменту вже відомого 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідразиду [8].

Нові похідні циклопента[d]піримідину 2-4 (схема 1), перспективні для вивчення біологічних властивостей, були отримані реакцією 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідразиду **1** з відповідними електрофільними реагентами. Вихідний гідразид **1** одержували описаним [8] способом дією гідразин-гідрату на етил (3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл) ацетат у середовищі ізопропанолу. При взаємодії гідразиду **1** з 4-метилсульфохлоридом з гідразидом **1** в середовищі піридину при охолодженні до 0°C утворюється сульфогідразид **2**. Сполуку **3** одержували реакцією з бензалдегідом у середовищі етилового спирту у вигляді суміші *син*- та *анти*-ізомерів у співвідношенні 1:3. Карбогідразид **4** синтезували взаємодією із тіофен-2-карбоною кислотою в присутності карбонілдіамідазолу як конденсуючого агента.

Подальшим кроком синтезу нових похідних циклопента[d]піримідину була гетероциклічна си-



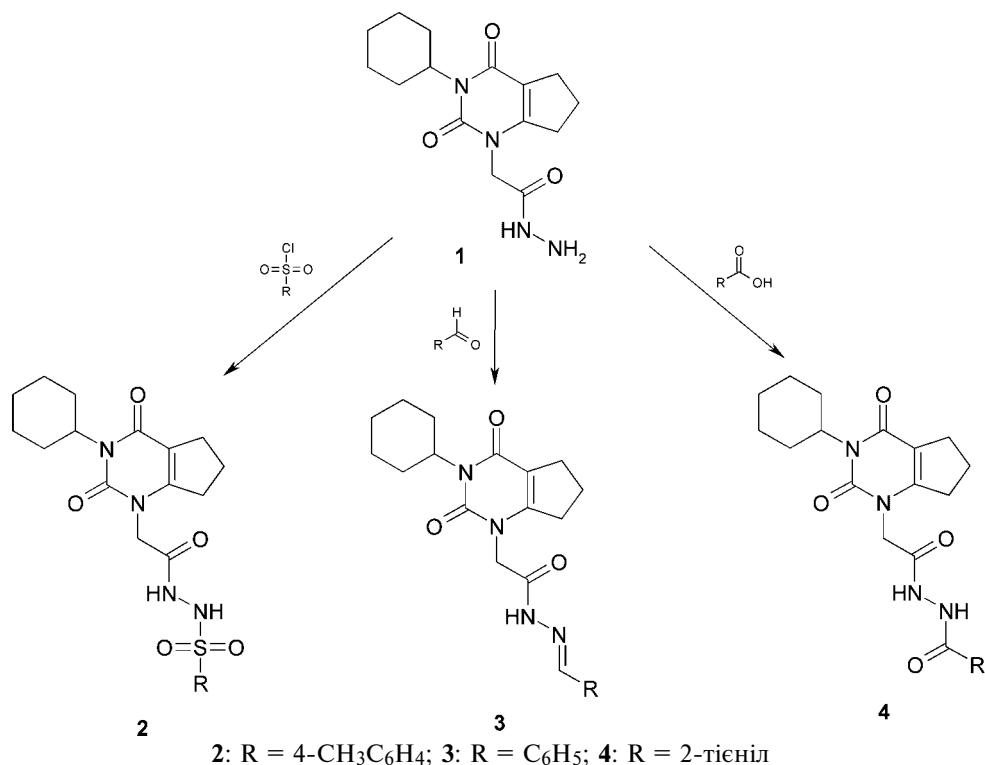


Схема 1

стема з циклопента[*d*]піримідиновим та 1,2,4-триазольним циклами, з'єднаними між собою метиленовим містком **6**. Вказана сполука **6** була одержана дією на гідрозид **1** метилізотіоціанату в етанольному розчині з наступною обробкою розчинном лугу проміжної похідної **5** (схема 2). Алкілюванням 2-заміщеного триазоло-5-тіону метилйодидом та 4-хлоробензилхлоридом одержані сполуки **7а,б**.

Біологічними випробуваннями синтезованих сполук встановлено, що речовина **2** виявляє помірний спазмолітичний ефект.

#### Експериментальна частина

Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254, елюенти — етилацетат-гексан (1:1) та хлоро-

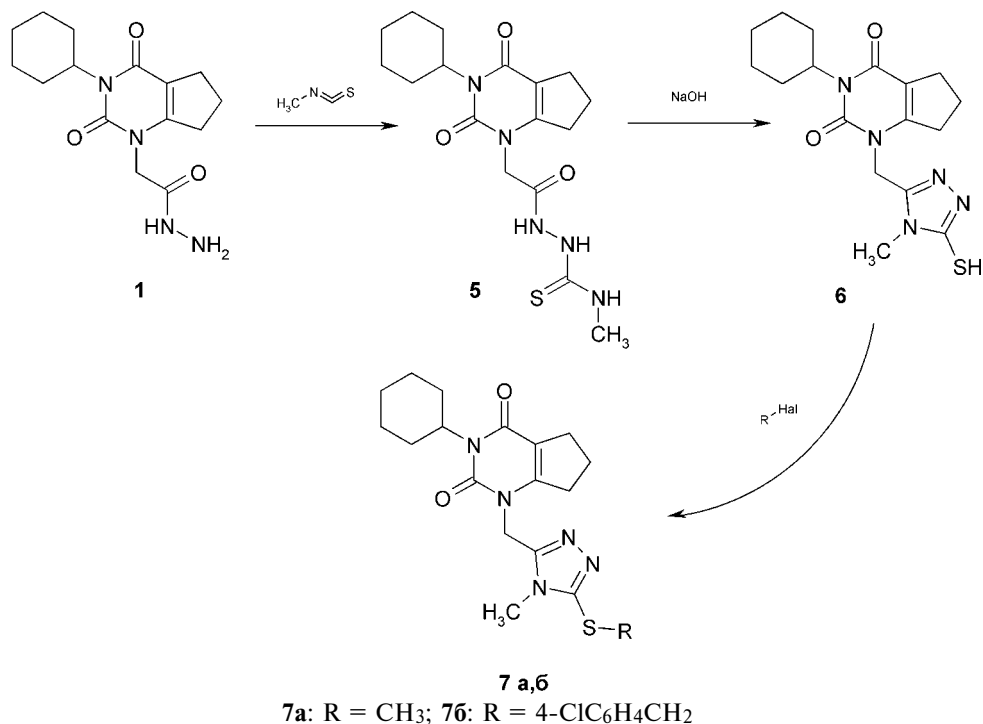


Схема 2

форм-метанол (9:1). Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук записані на приладі Bruker-300 (300 МГц) в розчині  $\text{DMSO-d}_6$ , внутрішній стандарт — ТМС. ІЧ-спектри зареєстровані на спектрометрі з перетворенням Фур'є "Tensor-37" в таблетках КВг.

**2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідрозид (1)**. До розчину 3,2 г (0,01 Моль) етил (3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл) ацетату в 30 мл етилового спирту додають 0,75 г (0,015 Моль) гідразингідрату і нагрівають на водяній бані впродовж 4 год. Розчинник випарюють у вакуумі, до залишку додають 30 мл води, утворений осад відфільтровують та промивають водою. Вихід — 2,08 г (68%). Т.пл. — 155-157°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.95 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.29 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-5), 2.78 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-7), 4.27 (с, 2H, N-CH<sub>2</sub>-), 4.29 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.64 (м, 1H, N-CH), 9.31 (с, 1H, CONH). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 2933, 2854, 1695, 1654, 1635, 1535, 1485, 1427, 1402, 1369, 1325.

**N'-[(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетил]-4-бензенсульфогідрозид (2)**. До розчину 0,5 г (0,0016 Моль) сполуки **1** у 5 мл піридину при охолодженні льодом додають 0,305 г (0,0016 Моль) 4-метилбензолсульфохлориду, перемішують впродовж 1 год при кімнатній температурі і виливають у 20 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають декілька разів водою. Вихід — 0,626 г (85%). Т.пл. — 256-258°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.42 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.87 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.28 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.39-2.59 (м, 4H, Н-5, Н-7), 4.26 (с, 2H, N-CH<sub>2</sub>-), 4.60 (м, 1H, N-CH), 7.34 (д, 2H, J=7.3 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.68 (д, 2H, J=7.3 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.98 (с, 1H, CONH), 10.49 (с, 1H, SO<sub>2</sub>NH). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3228, 3163, 3033, 2931, 2866, 1712, 1695, 1658, 1633, 1537, 1489, 1344, 1167.

**2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)-N'-[(1E)-фенілметил]ацетогідрозид (3)**. Суміш 0,7 г (0,0023 Моль) сполуки **1** та 0,243 г (0,0023 Моль) бензальдегіду кип'ятять у 10 мл етилового спирту впродовж 2 год. Осад, що утворився, відфільтровують та очищують перекристалізацією із етилового спирту. Вихід — 0,64 г (71%). Т.пл. — 201-203°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.95 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.29 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-5), 2.80 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-7), 4.65 (м, 1H, N-CH), 4.91 (с, 2H, N-CH<sub>2</sub>-), 7.44 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.71 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),

8.04 (с, 1H, N=CH), 11.72 (с, 1H, CONH). Співвідношення ізомерів 3:1. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3423, 3192, 3091, 2926, 2854, 1705, 1683, 1666, 1639, 1483, 1408, 1381, 1279, 760, 690.

**N'-[2-(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетил]тіофен-2-карбогідрозид (4)**. 0,293 г (0,0023 Моль) тіофен-2-карбонової кислоти і 0,454 г (0,0028 Моль) N,N'-карбонілдіімідазолу змішують у 4 мл сухого ацетонітрилу. При цьому спостерігається виділення вуглекислого газу. Одержаний розчин витримують протягом 30 хв при температурі 70°C, а потім додають 0,7 г (0,0023 Моль) сполуки **1**. Розчин перемішують при температурі 70°C на протязі 8 год, розчинник упарюють у вакуумі, до залишку додають 10 мл 5%-го розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають декілька разів 5% розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та водою. Вихід — 0,623 г (65%). Т.пл. — 141-143°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.25 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.60 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.75 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.98 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.29 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.58 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-5), 2.86 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-7), 4.50 (с, 2H, N-CH<sub>2</sub>-), 4.65 (м, 1H, N-CH), 7.18 (т, 1H, тініл), 7.83 (м, 2H, тініл), 10.42 (т, 2H, CONH-NHCO). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3267, 3097, 2926, 2848, 1707, 1693, 1658, 1631, 1570, 1527, 1477, 1421, 1381, 1327, 1250, 850, 740.

**2-[(3-Циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетил]-N-метилгідрозинокарботіоамід (5)**. Суміш 1,5 г (0,0049 Моль) сполуки **1** та 0,358 г (0,0049 Моль) метилізоціанату кип'ятять у 15 мл ізопропілового спирту впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю охолодженого ізопропілового спирту та використовують для подальших перетворень. Вихід — 1,6 г (86%).

**3-Циклогексил-1-[(5-меркапто-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон (6)**. 1,6 г (0,0042 Моль) сполуки **5** кип'ятять у розчині 0,448 г (0,008 Моль) гідроксиду калію у 10 мл води впродовж 6 год, охолоджують та підкислюють концентрованою соляною кислотою до рН7. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають декілька разів водою. Вихід — 1,41 г (93%). Т.пл. — 150-152°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.23 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.48 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.58 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.73 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.97 (кв, 2H, J=7,5 Гц, Н-6), 2.26 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-5), 2.89 (т, 2H, J=7,5 Гц, Н-7), 3.5 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.64 (м, 1H, N-CH), 5.03 (с, 2H, N-CH<sub>2</sub>-). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3182, 2931, 2854, 1699, 1662, 1481, 1373, 1323, 1093, 763, 474.

**3-Циклогексил-1-[(4-метил-5-(метилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон (7a)**. 0,5 г (0,0014 Моль) сполуки **6** та 0,064 г (0,0016 Моль) гідроксиду нат-

рію розчиняють у 10 мл суміші етиловий спирт:вода, 5:1. До розчину додають 0,213 г (0,0015 Моль) метилйодиду і перемішують впродовж 2 год при 70°C, охолоджують і виливають у 30 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують із ізопропілового спирту. Вихід - 0,436 г (83%). Т.пл. — 176-178°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.98 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.27 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.59 (м, 5H, Н-5, S-CH<sub>3</sub>), 2.99 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-7), 3.57 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.64 (м, 1H, N-CH), 5.05 (с, 2H, N-CH<sub>2</sub>). ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3452, 2924, 2854, 1699, 1656, 1637, 1489, 1471, 1427, 1404, 1367, 1319, 1111, 763, 688, 464.

**1-({5-[(4-Хлоробензил)тіо]-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл}метил)-3-циклогексил-6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діон (76).** Одержують аналогічно сполуці **7a** із 0,5 г (0,0014 Моль) сполуки **6**, 0,064 г (0,0016 Моль) гідроксиду натрію та 0,223 г (0,0014 Моль) 4-хлоробензилхлориду. Вихід — 0,381 г (56%). Т.пл. — 206-208°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.01-1.16 (м, 1H, Су), 1.24 (к, 2H, J=12.8 Гц, Су), 1.49 (д, 2H, J=12.1 Гц, Су), 1.59 (д, 1H, J=12.1 Гц, Су), 1.74 (д, 2H, J=12.5 Гц, Су), 1.98 (кв, 2H, J=7.5 Гц, Н-6), 2.27 (к, 2H, J=12.5 Гц, Су), 2.57 (т, 2H, J=7.5 Гц, Н-5), 2.95 (т,

2H, J=7.5 Гц, Н-7), 3.44 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.28 (с, 2H, N-CH<sub>2</sub>-), 4.65 (т, 1H, J=11.5 Гц, N-CH), 5.03 (с, 2H, S-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.31 (к, 4H, J<sub>1</sub>=8.7 Гц, J<sub>2</sub>=4.7 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3419, 2926, 2852, 1691, 1664, 1637, 1491, 1473, 1371, 1336, 1170, 1093, 844, 808, 763, 671.

#### Висновки

1. Досліджено взаємодію 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідрозиду з різними електрофільними реагентами і одержані нові похідні циклопента[d]піримідину з сульфоногідрозидним, метиленгідрозидним, карбогідрозидним та 1,2,4-триазольними фрагментами.

2. Синтезовано нові сполуки з гетероциклічними фрагментами циклопента[d]піримідину та 1,2,4-триазолу, з'єднаними між собою метиленовим містком.

3. Показано, що при взаємодії 2-(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетогідрозиду з бензальдегідом утворюється суміш *син*- та *анти*-ізомерів у приблизному співвідношенні 3:1.

4. Встановлено, що N'-[(3-циклогексил-2,4-діоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-циклопента[d]піримідин-1-іл)ацетил]-4-бензенсульфоногідрозид виявляє помірну спазмолітичну активність.

#### Література

1. Sekiya T., Hiranuma H., Kanayama T., Hata S. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1980. — Vol. 15. — P. 317.
2. Sekiya T., Hiranuma H., Kanayama T. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 17. — P. 75.
3. Terashima K., Shimamura H., Kawase A. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1995. — Vol. 43, №11. — P. 2021-2023.
4. Пат. США 4749704 // <http://ru.espacenet.com>.
5. Пат. США 4352928 // <http://ru.espacenet.com>.
6. Демченко А.М., Кононович Ю.М., Мохорт М.А. та ін. 1,3-Дизаміщені похідні 6,7-дигідро-1H-циклопента[d]піримідин-2,4(3H,5H)-діону, що проявляють спазмолітичну активність // Заява на пат. Укр. № и 2008 13883 від 02.12.2008.
7. Senda S., Hirota K., Maeno K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1973. — Vol. 21, №9. — P. 1894-1900.

Надійшла до редакції 14.01.2010 р.

УДК 547.292:547.755:66.095.253

## СИНТЕЗ І ПЕРЕТВОРЕННЯ N-АРИЛАМІДІВ (2Z)-(БЕНЗОЇЛАМІНО)(1-R-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО- 3H-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.О.Алтухов, С.В.Шишкіна\*

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

\* Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України

*Ключові слова:* (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтові кислоти; азлактони; N-ариламіди; реакція амінометилування; алкілування; ацетилювання

**Здійснено синтез (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот і на їх основі (3Z)-1-R-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-онів, з яких шляхом амінолізу ароматичними амінами одержані N-ариламіди (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот. Досліджена можливість їх алкілування, ацетилювання та амінометилування за гетероциклічним атомом азоту.**

### SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF N-ARYLAMIDES OF (2Z)-(BENZOYLAMINO)(1-R-2-OXO-1,2-DIHYDRO-3H-INDOL-3-YLIDENE)ACETIC ACIDS

S.V.Kolisnyk, V.V.Bolotov, O.O.Altukhov, S.V.Shishkina

*The synthesis of (2Z)-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetic acids and (3Z)-1-R-3-(5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazol-4(5H)-ylidene)-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones on their basis have been carried out; N-arylamides of (2Z)-(benzoylamino)(1-R-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetic acids have been obtained from them by aminolysis with the help of aromatic amines. The possibility of their alkylation, acetylation and aminomethylation by heterocyclic nitrogen atom has been researched.*

### СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ N-АРИЛАМИДОВ (2Z)-(БЕНЗОИЛАМИНО)(1-R-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3H-ІНДОЛ-3-ИЛИДЕН)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

С.В.Колесник, В.В.Болотов, А.А.Алтухов, С.В.Шишкіна

*Осуществлен синтез (2Z)-(бензоиламино)(1-R-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)уксусных кислот и на их основе (3Z)-1-R-3-(5-оксо-2-фенил-1,3-оксазол-4(5H)-илиден)-1,3-дигидро-2H-индол-2-онов, из которых путем аминоллиза ароматическими аминами получены N-ариламиды (2Z)-(бензоиламино)(1-R-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)уксусных кислот. Исследована возможность их алкилирования, ацетилирования и аминометилирования по гетероциклическому атому азота.*

Хімічні речовини, що мають у своїй будові гетероциклічну систему 2-оксоіндоліну, останнім часом привертають чималу увагу хіміків-синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям і притаманному їм широкого спектра дії [1-4].

Впродовж робіт по синтезу ариламідів (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот з потенційною фармакологічною активністю [5, 6] представляло інтерес розширення кола досліджень з метою одержання нових ариламідів та їх похідних, які містять різні замісники у кільцевого атома азоту. Синтез цільових сполук здійснювали за схемою 1.

При конденсації ізатинів **1a-e** [7, 8] з гіпуровою кислотою **2** в середовищі льодяної оцтової кислоти в присутності оцтового ангідриду синтезовані (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-

індол-3-іліден)оцтові кислоти **3a-d**. Останні під дією оцтового ангідриду перетворювали на азлактони **4a-e**. Конденсацією азлактонів **4a-e** з арил-амінами отримували N-ариламіди (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот (**5a-x**). Нами з'ясовано, що арил-аміди **5c-i** можна отримати зустрічним синтезом (схема 2) шляхом алкілування відповідних ариламідів **5a,b**, які не містять замісників у кільцевого атома азоту 2-оксоіндолінового циклу галоїдними алкілами в середовищі диметилсульфоксиду у присутності калію карбонату.

На прикладі реакції ариламідів **5a** з оцтовим ангідридом у присутності хлорної кислоти здійснено зустрічний синтез аніліду (2Z)-(бензоїламіно)(1-ацетил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (**5w**). В умовах реакції амінометилування ариламід **5a** був перетворений на

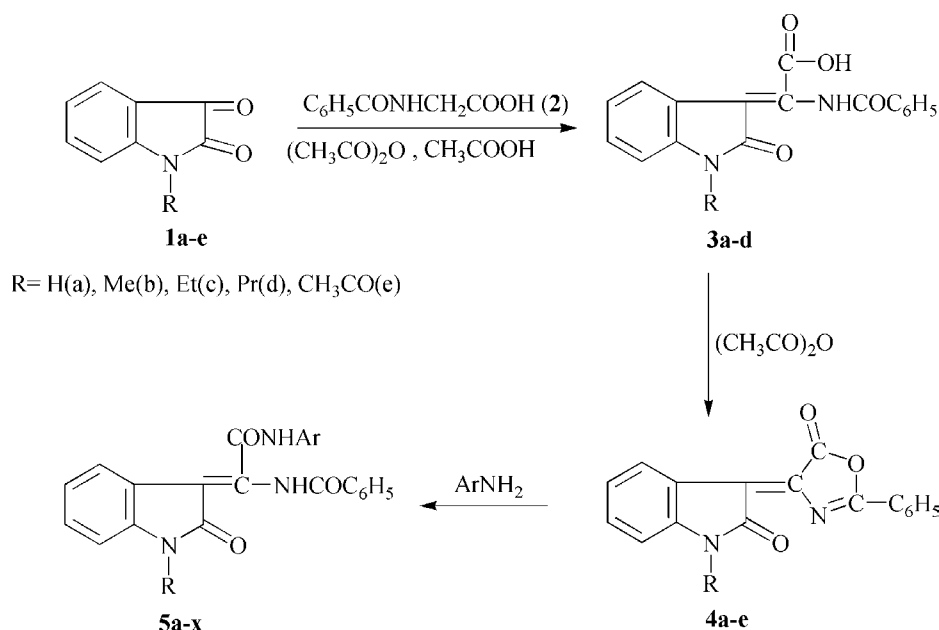


Схема 1

анілід (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-(*N,N*-діетиламіно)метил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти (5x).

*N*-Ариламиди (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-*R*-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтових кислот 5a-x являють собою кристалічні речовини жовтого кольору з високими температурами плавлення (табл. 3). Речовини не розчиняються у воді і розчиняються в органічних розчинниках (ДМФА, 1,4-діоксан, етанол).

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ПМР-спектрів і рентгеноструктурним дослідженням (сполука 3b), а індивідуальність — методом хроматографії у тонких шарах сорбенту.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах синтезованих сполук (табл. 4) спостерігається ряд загальних сигналів протонів. Серед них синглети протонів амідних груп бензоїламідних фрагментів при 13,04-12,45 м.ч.

(крім сполук 4a-d, що свідчить про замикання азлактонового циклу) та індольного циклу при 11,20-10,88 м.ч. (сполуки, які не містять замісників у кільцевому атомі азоту), а також мультиплетний сигнал ароматичних протонів в області 8,22-6,71 м.ч. Синглетний сигнал протону *N*-ариламідних угруповань сполук 5a-x знаходиться в області 11,15-10,59 м.ч. У сполук, які містять *N*-замісники, в області сильного поля спостерігаються сигнали протонів, які відповідають введеним радикалам.

Наявність подвійного зв'язку між 2-оксоіндоліновим циклом і замісником у положенні 3 синтезованих сполук створює умови для можливого їх існування в *E* або *Z* конфігурації. З метою встановлення їх стереоструктури нами було проведено рентгеноструктурне дослідження (2*Z*)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)оцтової кислоти (3b).

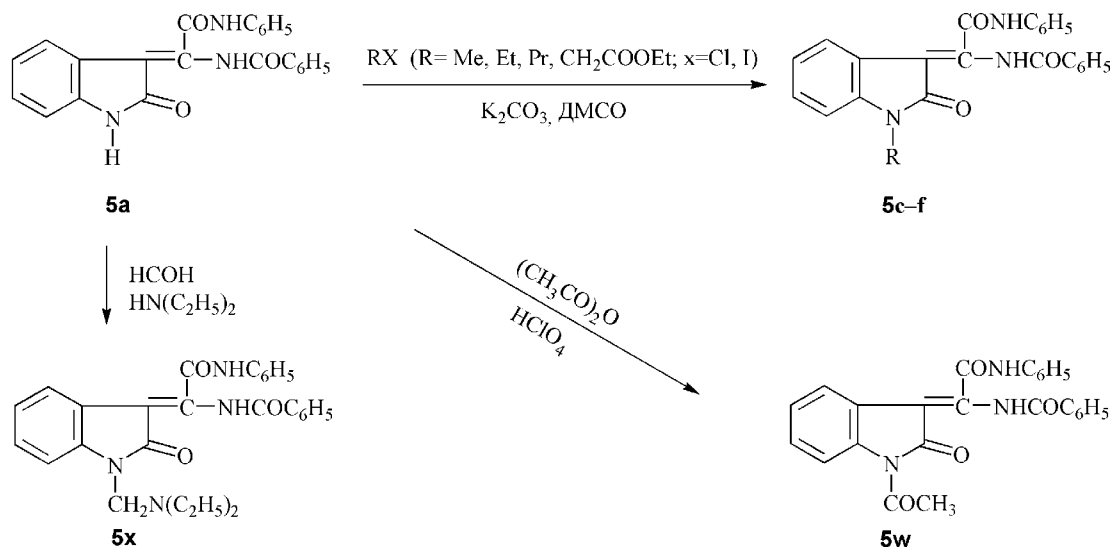


Схема 2

Таблиця 1

(2Z)-(Бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтові кислоти 3а-d

Сполука	R	Брутто-формула	Знайдено N, % / Розраховано N, %	Т.пл., °С	Вихід, %
3а*	H	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	9.24 / 9.09	263-265	82
3b	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8.83 / 8.69	236-238	79
3c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8.46 / 8.33	216-218	75
3d	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8.09 / 8.00	186-188	85

\* - Сполука отримана за методом [9].

Таблиця 2

(3Z)-1-R-3-(5-Оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5Н)-іліден)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-они 4а-е

Сполука	R	Брутто-формула	Знайдено N, % / Розраховано N, %	Т.пл., °С	Вихід, %
4а	H	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9.51 / 9.65	231-233	90
4b	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9.34 / 9.21	220-222	85
4c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8.94 / 8.80	196-198	78
4d	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8.31 / 8.43	178-180	74
4е*	CH <sub>3</sub> CO	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8.54 / 8.43	256-257	71

\* - Сполука отримана за методом [9].

Таблиця 3

N-Ариламіді (2Z)-бензоїламіно-(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)оцтових кислот 5а-х

Сполука	R	Ar	Брутто-формула	Знайдено N, % / Розраховано N, %	Т.пл., °С	Вихід, %
5а	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	11.03 / 10.96	272-274	86
5b	H	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> *	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	9.82 / 9.69	284-286	92
5c	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10.42 / 10.57	240-242	86
5d	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10.32 / 10.21	230-232	90
5e	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10.01 / 9.88	244-246	85
5f	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	8.78 / 8.95	216-218	78
5g	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	9.28 / 9.39	268-270	90
5h	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	9.17 / 9.10	252-254	67
5i	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	8.71 / 8.84	238-240	83
5j	H	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	8,92 / 9,09	264-266	84
5k	H	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	9,12 / 9,09	280-282	75
5l	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	9,25 / 9,09	284-286	86
5m	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	9,87 / 10,06	260-262	68
5n	H	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10,12 / 10,06	274-276	82
5o	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10,25 / 10,06	270-272	83
5p	H	2,5-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	9,36 / 9,29	282-284	84
5q	H	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10,35 / 10,47	256-258	73
5r	H	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10,52 / 10,47	262-264	72
5s	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10,66 / 10,47	278-280	85
5t	H	2,4-(F) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	10,21 / 10,02	266-268	73
5u	H	4-OH-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	9.47 / 9.35	310-312	85
5v	H	5-OH-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	9.52 / 9.35	270-272	92
5w	CH <sub>3</sub> CO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	9.74 / 9.88	248-250	85
5x	CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	11.79 / 11.96	196-198	97

\* - Тут і далі C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> - нафтил-1.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, $\delta$ , м.ч.				
	NHCO (1H, c)	NH-індол (1H, c)	CONH (1H, c)	Ar-H	сигнали протонів інших функціональних груп
3a	12,80	11,11	-	8,01-6,89, м, 9H	
3b	12,55	-	-	8,01-7,02, м, 9H	3,25 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
3c	12,81	-	-	8,11-6,75, м, 9H	3,81 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,20 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
3d	12,80	-	-	8,06-6,82, м, 9H	3,75 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,62 (2H, м CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0,85 (3H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4a	-	10,88	-	8,10-6,90, м, 9H	
4b	-	-	-	8,12-6,99, м, 9H	3,19 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
4c	-	-	-	8,22-6,88, м, 9H	3,73 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,11 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
4d	-	-	-	8,20-6,89, м, 9H	3,74 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,60 (2H, м CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0,88 (3H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
5a	12,95	11,20	10,89	8,11-6,81, м, 14H	
5b	13,04	11,20	11,03	8,11-6,71, м, 16H	
5c	12,90	-	10,91	8,09-6,91, м, 14H	3,31 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
5d	12,91	-	10,99	8,03-6,89, м, 14H	3,81 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,23 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
5e	12,89	-	10,97	8,01-6,81, м, 14H	3,82 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,65 (2H, м CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0,90 (3H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
5f	12,72	-	11,08	8,04-6,88, м, 14H	4,71 (2H, c, NCH <sub>2</sub> ); 4,11 (2H, к, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1,21 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
5g	13,01	-	11,03	8,13-6,82, м, 16H	3,25 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
5h	13,02	-	11,04	8,21-6,83, м, 16H	3,90 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,22 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
5i	13,02	-	11,03	8,22-6,83, м, 16H	3,81 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,63 (2H, м CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0,89 (3H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
5j	12,86	11,10	10,59	8,15-6,80, м, 13H	
5k	12,87	11,15	11,11	8,10-6,81, м, 13H	
5l	12,88	11,10	11,05	8,00-6,83, м, 13H	
5m	12,98	11,05	10,59	8,15-6,84, м, 13H	
5n	12,90	11,20	11,15	8,00-6,84, м, 13H	
5o	12,89	11,13	11,08	8,00-6,81, м, 13H	
5p	12,94	11,16	10,85	8,19-6,79, м, 12H	
5q	12,95	11,10	10,80	8,20-6,84, м, 13H	
5r	12,89	11,18	11,13	8,00-6,85, м, 13H	
5s	12,90	11,18	11,00	7,98-6,84, м, 13H	
5t	12,91	11,17	10,81	8,13-6,86, м, 12H	
5u	13,02	11,18	10,70	8,21-6,74, м, 15H	10,21 (1H, c, OH)
5v	13,04	11,20	10,71	8,20-6,76, м, 15H	10,26 (1H, c, OH)
5w	12,45	-	11,10	8,21-7,02, м, 14H	2,71 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
5x	12,81	-	11,01	8,05-6,81, м, 14H	4,60 (2H, c, NCH <sub>2</sub> ); 2,61 (4H, м, 2xCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,99 (6H, м, 2xCH <sub>3</sub> )

В незалежній частині елементарної ячейки знайдено дві молекули (А і В), які відрізняються одна від одної деякими геометричними параметрами (головним чином ступенем порушення спряження в молекулі). Біциклічний фрагмент і атом С(18) в молекулах А і В лежать в одній площині з точністю 0,02 Å. Фенілкарбамідний замісник при атомі С(9) знаходиться в цис-конформації відносно зв'язку С(7)-С(8) (торсійний кут С(8)-С(7)-С(9)-N(2) 0.7(4)° в А і 6.4(3)° в В). При цьому утворюється внутрішньомолекулярний водневий

зв'язок N(2)-H...O(1) (H...O 2.03 Å N-H...O 135° в молекулі А і H...O 2.00 Å N-H...O 137° в молекулі В). Фенільна група знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку С(9)-N(2) (торсійний кут С(9)-N(2)-C(11)-C(12) -177.9(2)° А -178.9(2)° В) і дещо розгорнута відносно площини карбамідного фрагменту (торсійний кут N(2)-C(11)-C(12)-C(17) 14.1(4)° А -11.2(3)° В) внаслідок відштовхування між атомами ароматичного циклу і карбамідної групи (скорочений внутрішньомолекулярний контакт Н(17)...Н(2N) 2.00 Å А 1.95 Å В при сумі вандер-

Таблиця 5

Довжини зв'язків (А°) у структурі (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти 3b

Зв'язок	l	Зв'язок	l
O(1A)-C(8A)	1.247(3)	O(2A)-C(10A)	1.192(3)
O(3A)-C(10A)	1.320(3)	O(4A)-C(11A)	1.207(3)
N(1A)-C(8A)	1.344(3)	N(1A)-C(1A)	1.416(3)
N(1A)-C(18A)	1.451(3)	N(2A)-C(9A)	1.375(3)
N(2A)-C(11A)	1.375(3)	C(1A)-C(2A)	1.372(3)
C(1A)-C(6A)	1.394(3)	C(2A)-C(3A)	1.386(3)
C(3A)-C(4A)	1.380(4)	C(4A)-C(5A)	1.368(3)
C(5A)-C(6A)	1.393(3)	C(6A)-C(7A)	1.462(3)
C(7A)-C(9A)	1.355(3)	C(7A)-C(8A)	1.472(3)
C(9A)-C(10A)	1.504(3)	C(11A)-C(12A)	1.491(4)
C(12A)-C(13A)	1.376(4)	C(12A)-C(17A)	1.380(4)
C(13A)-C(14A)	1.376(4)	C(14A)-C(15A)	1.359(5)
C(15A)-C(16A)	1.369(4)	C(16A)-C(17A)	1.382(4)
O(1B)-C(8B)	1.254(3)	O(2B)-C(10B)	1.197(3)
O(3B)-C(10B)	1.302(3)	O(4B)-C(11B)	1.214(3)
N(1B)-C(8B)	1.349(3)	N(1B)-C(1B)	1.406(3)
N(1B)-C(18B)	1.456(3)	N(2B)-C(9B)	1.371(3)
N(2B)-C(11B)	1.375(3)	C(1B)-C(2B)	1.370(3)
C(1B)-C(6B)	1.399(3)	C(2B)-C(3B)	1.389(4)
C(3B)-C(4B)	1.369(4)	C(4B)-C(5B)	1.380(4)
C(5B)-C(6B)	1.383(3)	C(6B)-C(7B)	1.470(3)
C(7B)-C(9B)	1.346(3)	C(7B)-C(8B)	1.467(3)
C(9B)-C(10B)	1.513(3)	C(11B)-C(12B)	1.488(3)
C(12B)-C(17B)	1.373(3)	C(12B)-C(13B)	1.383(4)
C(13B)-C(14B)	1.370(4)	C(14B)-C(15B)	1.375(4)
C(15B)-C(16B)	1.355(4)	C(16B)-C(17B)	1.382(4)

ваальсових радіусів [10] 2.34 А°). Карбоксильна група при атомі С(9) розгорнута практично перпендикулярно подвійному зв'язку С(7)-С(9) (горсійний кут С(7)-С(9)-С(10)-О(2) -87.6(3)° А 82.0(3)° В). Порушення спряження між π-системами, а також сильне стеричне відштовхування (скорочені внутрішньомолекулярні контакти Н(5)...С(10) 2.66 А° А 2.73 А° В (сума вандерваальсових радіусів 2.87 А°), О(4)...С(10) 2.57 А° А 2.62 А° В (3.00 А°), С(5)...С(10) 3.19 А° А 3.23 А° В (3.42 А°)) призводять до помітного подовження зв'язку С(9)-С(10) (1.504(3) А° А 1.513(3) А° В) у порівнянні з його середнім значенням [11] 1.478 А°.

У кристалі молекули А і В утворюють нескінченні ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [0 0 1] за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків О(3а)-Н(3Оа)...О(1b)' (1-х, -0.5+у, 0.5-з) Н...О 1.58 А° О-Н...О 167° і О(3b)-Н(3Об)...О(1а)' (1-х, 1-у, -z) Н...О 1.55 А° О-Н...О 162°. Утворення сильних водневих зв'язків приводить також до подовження зв'язку С(8)-О(1) (1.247(3) А° А 1.254(3) А° В) у порівнянні з його середнім зна-

ченням 1.210 А° і скорочення зв'язку О(3)-С(10) (1.320(3) А° А 1.302 А° В) (середнє значення 1.362 А°). Також у кристалі знайдені слабкі С-Н...О і С-Н...π-водневі зв'язки С(18)-Н(18с)...О(2b)' (1-х, 1-у, -z) Н...О 2.44 А° С-Н...О 157°; С(18)-Н(18а)...С(6а)' (1-х, 1-у, -z) Н...π 2.86 А°; С(18)-Н(18b)...С(5а)' (2-х, 1-у, -z) Н...π 2.84 А°; С(14b)-Н(14b)...С(1b)' (-х, -0.5+у, 0.5-з) Н...π 2.81 А° і міжмолекулярний скорочений контакт Н(3а)...Н(14а)' (х, 1+у, z) 2.27 А° (2.34 А°).

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н синтезованих речовин (табл. 4) записані на спектрофотометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). Розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — ТМС.

Тонкошарову хроматографію сполук виконували на пластинках Sorbfil, система розчинників діоксан-гексан-мурашина кислота (7:7:0,7).

**(2Z)-(Бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтова кислота (3b).** Суміш 9 г (0,05 моль) гіпурової кислоти в 20 см<sup>3</sup> льодяної оцтової кислоти і 20 см<sup>3</sup> оцтового ангідриду додають при 60-70°С до розчину 8,05 г (0,05 моль) 1-метилізатину в льодяній оцтовій кислоті. Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 10 год. Через 12 год осад, що утворився, відфільтровують та висушують. Перекристалізація із етанолу. Вихід — 12,7 г (79%). Т.пл. — 236-238°С. Сполуки 3с-d отримані аналогічно.

**Рентгеноструктурне дослідження (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (3b).** Кристали (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (3b) моноклінні С<sub>18</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>4</sub>, при 20°С *a* = 6.9992(4), *b* = 14.5185(8), *c* = 30.256(2) А°, β = 90.02(3)°, V = 3074.6(3) А°<sup>3</sup>, M<sub>r</sub> = 322.31, Z = 8, просторова група P2(1)/c, d<sub>вир</sub> = 1,393 г/см<sup>3</sup>, μ (MoKα) = 0,100 мм<sup>-1</sup>, F(000) = 1344. Параметри елементарної чарунки та інтенсивності 25245 відображень (5407 незалежних, R<sub>int</sub> = 0.052) виміряні на дифрактометрі "Xcalibur-3" (MoKα випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2θ<sub>макс</sub> = 50°).

Структура розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL [12]. Положення атомів водню розраховані геометрично і уточнені за моделлю "наїзника" з U<sub>i30</sub> = nU<sub>екв</sub> (n=1.5 для метильної групи і n=1.2 для інших атомів водню). Атом водню, який бере участь в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку, уточнений ізотропно. Структура уточнена за F<sup>2</sup> повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR<sub>2</sub> = 0.086 за 5368 відображеннями (R<sub>1</sub> = 0.041 за 3919 відображеннями з F>4σ (F), S = 0.982). Загальний вигляд молекули (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти 3b наведено на рис., довжини зв'язків і валентні кути представлені в табл. 5 і 6, відповідно.



Таблиця 6

Валентні кути  $\omega$  (град.) у структурі  
(2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти 3b

Валентні кути	$\omega$	Валентні кути	$\omega$
C(8A)-N(1A)-C(1A)	110.0(2)	C(8A)-N(1A)-C(18A)	125.4(2)
C(1A)-N(1A)-C(18A)	124.5(2)	C(9A)-N(2A)-C(11A)	125.3(2)
C(2A)-C(1A)-C(6A)	122.6(2)	C(2A)-C(1A)-N(1A)	127.7(2)
C(6A)-C(1A)-N(1A)	109.7(2)	C(1A)-C(2A)-C(3A)	117.1(2)
C(4A)-C(3A)-C(2A)	121.3(2)	C(5A)-C(4A)-C(3A)	121.2(2)
C(4A)-C(5A)-C(6A)	118.8(2)	C(5A)-C(6A)-C(1A)	119.0(2)
C(5A)-C(6A)-C(7A)	134.8(2)	C(1A)-C(6A)-C(7A)	106.2(2)
C(9A)-C(7A)-C(6A)	130.6(2)	C(9A)-C(7A)-C(8A)	123.1(2)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	106.2(2)	O(1A)-C(8A)-N(1A)	126.4(2)
O(1A)-C(8A)-C(7A)	125.7(2)	N(1A)-C(8A)-C(7A)	108.0(2)
C(7A)-C(9A)-N(2A)	121.1(2)	C(7)-C(9A)-C(10A)	120.3(2)
N(2A)-C(9A)-C(10A)	118.5(2)	O(2A)-C(10A)-O(3A)	126.2(2)
O(2A)-C(10A)-C(9A)	122.5(2)	O(3A)-C(10A)-C(9A)	110.9(2)
O(4A)-C(11A)-N(2A)	120.6(2)	O(4A)-C(11A)-C(12A)	123.3(2)
N(2A)-C(11A)-C(12A)	116.1(2)	C(13A)-C(12A)-C(17A)	119.0(3)
C(13A)-C(12A)-C(11A)	117.3(3)	C(17A)-C(12A)-C(11A)	123.7(2)
C(12A)-C(13A)-C(14A)	120.2(3)	C(15A)-C(14A)-C(13A)	120.7(3)
C(14A)-C(15A)-C(16A)	119.7(3)	C(15A)-C(16A)-C(17A)	120.2(3)
C(12A)-C(17A)-C(16A)	120.1(3)	C(8B)-N(1B)-C(1B)	110.4(2)
C(8B)-N(1B)-C(18B)	124.6(2)	C(1B)-N(1B)-C(18B)	125.0(2)
C(9B)-N(2B)-C(11B)	126.9(2)	C(2B)-C(1B)-C(6B)	122.4(2)
C(2B)-C(1B)-N(1B)	128.1(3)	C(6B)-C(1B)-N(1B)	109.5(2)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	117.8(3)	C(4B)-C(3B)-C(2B)	120.3(3)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	121.9(3)	C(4B)-C(5B)-C(6B)	118.8(3)
C(5B)-C(6B)-C(1B)	118.8(2)	C(5B)-C(6B)-C(7B)	135.1(2)
C(1B)-C(6B)-C(7B)	106.1(2)	C(9B)-C(7B)-C(8B)	122.6(2)
C(9B)-C(7B)-C(6B)	131.0(2)	C(8B)-C(7B)-C(6B)	105.9(2)
O(1B)-C(8B)-N(1B)	125.4(2)	O(1B)-C(8B)-C(7B)	126.7(2)
N(1B)-C(8B)-C(7B)	108.8(2)	C(7B)-C(9B)-N(2B)	120.4(2)
C(7B)-C(9B)-C(10B)	120.5(2)	N(2B)-C(9B)-C(10B)	118.8(2)
O(2B)-C(10B)-C(3B)	125.9(2)	O(2B)-C(10B)-C(9B)	120.8(2)
O(3B)-C(10B)-C(9B)	113.1(2)	O(4B)-C(11B)-N(2B)	120.7(2)
O(4B)-C(11B)-C(12B)	123.5(2)	N(2B)-C(11B)-C(12B)	115.8(2)
C(17B)-C(12B)-C(13B)	117.8(2)	C(17B)-C(12B)-C(11B)	124.0(2)
C(13B)-C(12B)-C(11B)	118.1(2)	C(14B)-C(13B)-C(12B)	121.4(3)
C(13B)-C(14B)-C(15B)	119.7(3)	C(16B)-C(15B)-C(14B)	119.8(3)
C(15B)-C(16B)-C(17B)	120.4(3)	C(12B)-C(17B)-C(16B)	120.9(3)

**(3Z)-1-Метил-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он (4b).** Розчин 9,7 г (0,03 моль) 3b в 100 см<sup>3</sup> оцтового ангідриду нагрівають при перемішуванні на киплячій водяній бані протягом 1 год. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із бензолу. Вихід — 7,7 г (85%). Т.пл. — 220–222°C. Сполуки 4c–e отримані аналогічно.

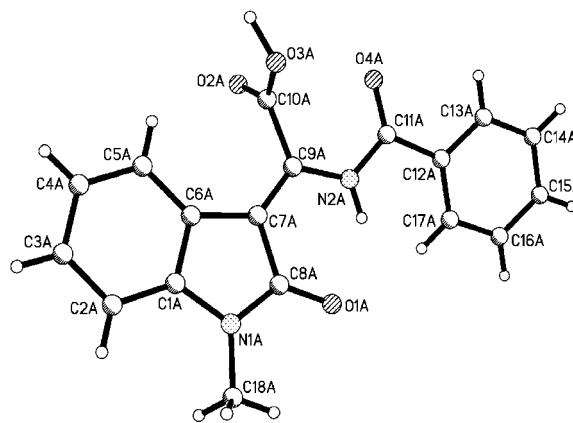


Рис. Загальний вигляд молекули (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (3b).

**Анілід (2Z)-(бензоїламіно)(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (5c).**

**Метод А.** Суміш 1,52 г (0,005 моль) (3Z)-1-метил-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (4b) та 0,005 моль (0,48 см<sup>3</sup>) аніліну в 20 см<sup>3</sup> етанолу кип'яють протягом 90 хв у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують із 1,4-діоксану. Вихід — 1,7 г (86%). Т.пл. — 240–242°C. Сполуки 5d–i отримані аналогічно.

**Метод Б.** Суміш 1,92 г (0,005 моль) N-аніліду (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти 5a і 0,69 г (0,005 моль) калію карбонату в 10 см<sup>3</sup> ДМСО нагрівають на водяній бані протягом 20 хв. Потім додають 0,3 см<sup>3</sup> СН<sub>3</sub>Y і продовжують нагрівання до припинення виділення бульбашок газу. Після охолодження реакційну суміш переносять у воду, підкислену хлористоводневою кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізують із 1,4-діоксану. Вихід — 1,7 г (86%). Т.пл. — 240–242°C.

Змішана проба сполук, отриманих за методами А і Б, не дає депресії температури плавлення, їх спектри ЯМР <sup>1</sup>H ідентичні.

**Анілід (2Z)-(бензоїламіно)(1-ацетил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (5w).** До 1,92 г (0,005 моль) аніліду (2Z)-(бензоїламіно)-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти 5a в 7,5 см<sup>3</sup> оцтового ангідриду при постійному перемішуванні додають 0,5 см<sup>3</sup> НСіО<sub>4</sub>. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі діетиловим естером, висушують. Перекристалізують з етанолу. Вихід — 1,8 г (85%). Т.пл. — 248–250°C.

**Анілід (2Z)-(бензоїламіно)(1-(N,N-діетиламіно)метил-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти (5x).** До 0,96 г (0,0025 моль) аніліду (2Z)-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти 5a в 3 см<sup>3</sup> ДМФА додають 0,3 см<sup>3</sup> формаліну (37%) і 0,3 см<sup>3</sup> діетиламіну. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв, потім впродовж 20 хв нагрівають на киплячій во-

дяній бані, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують. Сухий осад переносять у пробірку і розчиняють в 2 см<sup>3</sup> хлороформу. Після додавання до пробірки 5 см<sup>3</sup> гексану спостерігають утворення осаду, який відфільтровують і висушують. Вихід — 1,14 г (97%). Т.пл. — 196-198 °С.

#### Висновки

Шляхом амінолізу (3Z)-1-R-3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2

-онів ариламинами синтезовані N-ариламиди (2Z)-(бензоїламіно)(1-R-2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтових кислот (R = H, Alk, CH<sub>3</sub>CO). Показана можливість алкілування, ацетилювання і амінометилювання останніх за гетероциклічним атомом азоту.

Будову синтезованих сполук доведено зустрічним синтезом за допомогою даних елементного аналізу, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії і рентгеноструктурного дослідження, а індивідуальність — методом ТШХ.

#### Література

1. Bouchini F., Rossignol E., Sancelme M. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №11. — P. 2316-2322.
2. Li J., Liu H., Yao X. et al. // *Analytica Chimica Acta.* — 2007. — Vol. 581, №2. — P. 333-342.
3. Change M.S., Verma R.S., Barve P.A. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40, №11. — P. 1143-1148.
4. Shimazawa R., Kuriyama M., Shirai R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18, №11. — P. 3350-3353.
5. Колісник С.В., Болотов В.В., Алтухов О.О. та ін. // *ЖОФХ.* — 2010. — Т. 8, №3. — С. 65-70.
6. Пат. на корисну модель №58213 (2011) Україна // Б.В. — 2011. — №7.
7. Muchowski J.M., Nelson P.H. // *Tetrahedron Lett.* — 1980. — Vol. 21, №48. — P. 4585-4588.
8. Somogyi L. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 2001. — Vol. 74, №5. — P. 873-881.
9. Stefanovich G., Mihailovich S. // *Glasnik Khim. Drushiva.* — 1959. — №22. — P. 459-471.
10. Зефиров Ю.В. // *Кристаллография.* — 1997. — Т. 42, №5. — С. 936-958.
11. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation.* — Vol. 2. — VCH. Weinheim, 1994. — P. 741-784.
12. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr., Sect. A.* — 2008. — Vol. 64. — P. 112-122.

Надійшла до редакції 22.12.2010 р.

УДК 547.892

## НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИГИДРО-1,4-БЕНЗОТИАЗЕПИН-3(2H)-ОНА

Т.А.Воловненко, Т.Н.Тарасюк, Ю.М.Воловенко

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко  
01033, г. Киев, ул. Владимирская, 64. E-mail: tavolov@univ.kiev.ua

*Ключевые слова:* основания Шиффа; N-алкил-N-(5-нитро-2-хлорбензил)амины; восстановление; нуклеофильное замещение; 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны

**Разработан новый способ синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она, основанный на замещении хлора в N-алкил-N-(5-нитро-2-хлорбензил)аминх тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром, с последующим внутримолекулярным ацилированием. Исходные нитрохлорамины получены восстановлением боргидридом натрия соответствующих оснований Шиффа.**

**A NEW WAY OF 4,5-DIHYDRO-1,4-BENZOTHIAZEPINES-3(2H)-ONE DERIVATIVES SYNTHESIS**  
T.A.Volovnenko, T.M.Tarasyuk, Yu.M.Volovenko

**A new way of 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepines-3(2H)-one derivatives synthesis involving substitution of chlorine in N-alkyl-N-(2-chloro-5-nitro-benzyl)-amines by thioglycolic acid or its ethyl ester followed by the intramolecular acylation has been developed. The starting nitrochloroamines were obtained from the corresponding Schiff bases by reduction with sodium borohydride.**

**НОВИЙ СПОСІБ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 4,5-ДИГІДРО-1,4-БЕНЗОТІАЗЕПІН-3(2H)-ОНУ**

T.A.Воловненко, Т.М.Тарасюк, Ю.М.Воловенко

**Розроблено новий спосіб синтезу похідних 4,5-дигідро-1,4-бензотіазепін-3(2H)-ону, що базується на заміщенні хлору в N-алкіл-N-(5-нітро-2-хлорбензил)амінах тиогліколевою кислотою або її етиловим естером, з наступним внутрішньомолекулярним ацилюванням. Вихідні нітрохлораміни отримані відновленням боргидридом натрію відповідних основ Шиффа.**

За последние годы среди производных тиазепинов найден ряд препаратов с высоким уровнем биологической активности разного типа. Наибольший интерес вызывают 1,5- и 1,4-тиазепины [1-3]. Так, известный гипотензивный препарат дилтиазем является производным 1,5-бензотиазепина [4], а производные 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она **1** используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [5], а также как агонисты брадикинина [6], регуляторы секреции гормона роста [7] и спазмолитики [8]. Различные N-алкилпроизводные 3,4-дигидро-5-оксо-1,4-бензотиазепина **2** используют как антагонисты кальциевых каналов [9] и противоопухолевые препараты [10].

Таким образом, 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-оны **1** и 3,4-дигидро-5-оксо-1,4-бензотиазепины **2** уже подробно изучены, тогда как производные изомерного им 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она **3** описаны лишь в нескольких работах (схема 1).

Обзор литературы показал, что существует несколько подходов к синтезу 1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов типа **3**. Первый из них базируется на многокомпонентной реакции Уги с использованием изонитрилов [11]. Второй подход основан на внутримолекулярном ацилировании продуктов ал-

килирования  $\alpha$ -галогенкарбоновыми кислотами [12] или их эфирами [13, 14] производных тиофенола, которые содержат в орто-положении заместитель —  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{—C(=NR)NH—}$  или  $\text{—CONH}_2$ . При использовании в этом способе хлорангидридов  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот вначале идет ацилирование по атому азота, а затем внутримолекулярное S-алкилирование [15].

Нами разработан препаративно удобный способ синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она на основе нуклеофильного замещения атома хлора в N-алкил-N-(5-нитро-2-хлорбензил)аминх тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром с последующим внутримолекулярным ацилированием.

Синтез исходных соединений проводится в две стадии. Вначале при взаимодействии 5-нитро-2-хлорбензальдегида **4** с первичными аминами **5a-e** получают основания Шиффа **6a-e**. Реакция легко проходит в изопропиловом спирте при охлаждении. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **6a-e**, записанных в  $\text{DMSO-D}_6$ , характерным является сигнал протона группы  $\text{CH=N-R}$  при 8.66-8.75 мд (схема 2).

Затем основания Шиффа **6a-e** восстанавливаются боргидридом натрия в метаноле в соответствующие амины **7a-e**. Полученные соединения

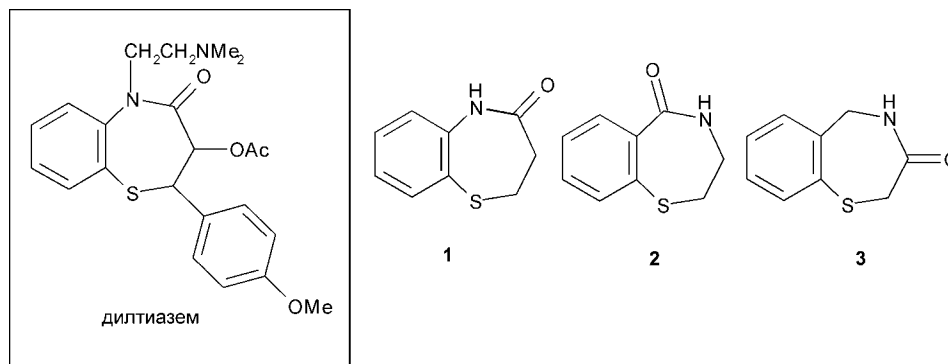


Схема 1

**7a-e** выделяют в виде гидрохлоридов. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей аминов **7a-e** характерными сигналами являются синглет протона метиленовой группы при 4.33-4.39 м.д. и уширенный двухпротонный синглет протонированной группы NH при 9.83-10.4 м.д. Кроме того, наблюдается смещение в сильное поле сигналов алифатических протонов, связанных непосредственно с положительно заряженным атомом азота, по сравнению с иминами **6a-e**.

Соединения **7a-e**, содержащие активированный нитрогруппой атом хлора, легко взаимодействуют с нуклеофилами. Так, при действии на гидрохлориды **7a-e** тиогликолевой кислоты **8a** в присутствии триэтиламина при температуре 60-70°C происходит нуклеофильное замещение атома хлора с образованием кислот **9a-e**. Кроме кислот в ходе реакции частично образуются и продукты их внутримолекулярного ацилирования — 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны **10a-e**. При разделении продуктов этой реакции соединения **9a-e** выделяются в виде хорошо кристаллизующихся гидрохлоридов. В их спектре ЯМР  $^1\text{H}$  характерными являются два синглета метиленовых групп в области 3.92-4.04 и 4.13-4.31 м.д., а также уши-

ренные сигналы протонированной аминогруппы в области 9.70-10.39 и карбоксильной группы при 11.02 м.д. При кипячении соединений **9a-e** в ортоксилоле происходит внутримолекулярное ацилирование аминогруппы с образованием циклических производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она **10a-e**. Критерием образования продуктов **10a-e** является закономерное смещение в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов метиленовых групп в слабое поле: до 4.04-4.16 и 4.76-4.82 м.д.

При взаимодействии соединения **7d** с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты **8b** реакция нуклеофильного замещения протекает региоселективно, образуется эфир **11**, который легко циклизуется в продукт **10d** при кипячении в ортоксилоле в течение 1 ч.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены на спектрометре Varian Mercury 400 с рабочей частотой 400 МГц в ДМСО- $D_6$ , внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры записаны на приборе Perkin Elmer ВХ в таблетках КВr. Температуры плавления измерены на малогабаритном нагревательном столе Боэциуса с наблюдательным устройством РНМК 05 фир-

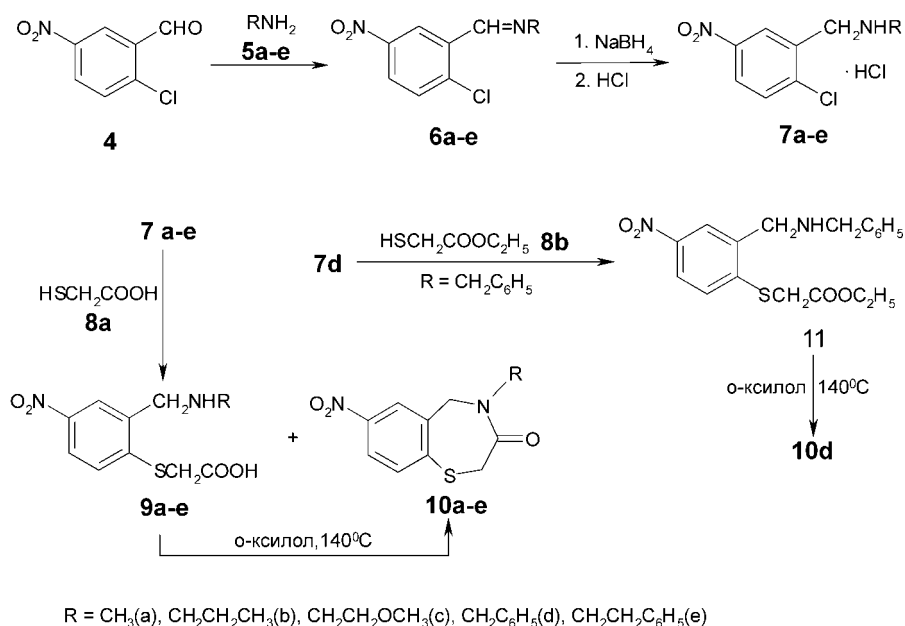


Схема 2

Таблица 1

Характеристики N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-алкиламинов (ба-е)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %		Т.пл., °С, растворитель для кристаллизации	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	Cl		
N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-метиламин <b>6a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	14.13 / 14.11	17.84 / 17.85	81 i-PrOH	3.59 с (3H, <b>CH</b> <sub>3</sub> ), 7.75 д (1H, <b>3-H</b> , J=9.2 Гц), 8.26 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.8 Гц), 8.66 с (1H, <b>-CH=N</b> ), 8.70 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.8 Гц)
N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-пропиламин <b>6b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	12.34 / 12.36	15.62 / 15.64	масло	0.97 т (3H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b> , J=7.4 Гц), 1.73 м (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b> ), 3.66 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b> , J=6.8 Гц), 7.76 д (1H, <b>3-H</b> , J=8.8 Гц), 8.26 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.8 Гц), 8.66 с (1H, <b>-CH=N</b> ), 8.70 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.8 Гц)
N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-(2-метоксиэтил)амин <b>6c</b>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11.54 / 11.54	14.62 / 14.61	73 i-PrOH	3.30 с (3H, <b>-OCH<sub>3</sub></b> ), 3.66 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-</b> , J=5.2 Гц), 3.84 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-</b> , J=4.6 Гц), 7.76 д (1H, <b>3-H</b> , J=8.4 Гц), 8.25 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.4 Гц, J <sup>2</sup> =2.4 Гц), 8.67 с (1H, <b>-CH=N</b> ), 8.74 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.4)
N-бензил-N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-амин <b>6d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10.18 / 10.20	12.89 / 12.91	74 i-PrOH	4.90 с (2H, <b>-CH<sub>2</sub>Ph</b> ), 7.28 м (5H, <b>-CH<sub>2</sub>Ph</b> ), 7.77 д (1H, <b>3-H</b> , J=8.8 Гц), 8.27 д (1H, <b>4-H</b> , J=9.2 Гц), 8.76 с (1H, <b>6-H</b> ), 8.83 с (1H, <b>-CH=N</b> )
N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-фенилэтиламин <b>6e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	9.71 / 9.70	12.26 / 12.28	65 i-PrOH	3.00 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</b> , J=7.2 Гц), 3.94 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</b> , J=7.0 Гц), 7.28 м (5H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</b> ), 7.73 д (1H, <b>3-H</b> , J=8.4 Гц), 8.25 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.4 Гц), 8.55 с (1H, <b>-CH=N</b> ), 8.72 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.4 Гц)

мы "VEB Analytik". Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол, 9:1.

#### N-(5-Нитро-2-хлорбензилиден)-N-алкиламины (ба-е)

К раствору 0,01 Моль амина **5a-e** в 10 мл изопропилового спирта при охлаждении и перемешивании добавляют 0,01 Моль 5-нитро-2-хлорбензальдегида **4**. Реакционную смесь оставляют на ночь, отфильтровывают выпавший осадок, про-

мывают 2 мл изопропилового спирта. Выход продуктов **6a-e** достигает 100%. Физико-химические характеристики соединений **6a-e** представлены в табл. 1.

#### N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-алкиламины гидрохлориды (7a-e)

К раствору 0,007 Моль основания Шиффа **6a-e** в 30 мл охлажденного до 0°C метанола в течение 30 мин небольшими порциями добавляют 0,0081 Моль боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, упаривают метанол, добав-

Таблица 2

Характеристики гидрохлоридов соединений 7a-e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %		Т.пл., °С	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	Cl		
N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-метиламин гидрохлорид <b>7a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	11.80 / 11.82	29.89 / 29.91	260 с разл.	2.63 с (3H, <b>-CH<sub>3</sub></b> ), 4.34 с (2H, <b>-CH<sub>2</sub></b> ), 7.80 д (1H, <b>3-H</b> , J=9.2 Гц), 8.26 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.4 Гц), 8.74 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.0 Гц), 9.99 уш. с (2H, <b>-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub></b> )
N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-пропиламин гидрохлорид <b>7b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10.58 / 10.57	26.73 / 26.74	245 с разл.	0.98 т (3H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b> , J=7.4 Гц), 1.78 м (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b> ), 2.92 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></b> , J=7.8 Гц), 4.34 с (2H, <b>-CH<sub>2</sub></b> ), 7.78 д (1H, <b>3-H</b> , J=8.8 Гц), 8.26 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.4 Гц), 8.80 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.4 Гц), 9.95 уш. с (2H, <b>-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub></b> )
N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-(2-метоксиэтил)амин <b>7c</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9.94 / 9.96	25.20 / 25.22	210 с разл.	3.19 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></b> , J=4.8 Гц), 3.37 с (3H, <b>-OCH<sub>3</sub></b> ), 3.74 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></b> , J=4.8 Гц), 4.39 с (2H, <b>CH<sub>2</sub></b> ), 7.78 д (1H, <b>3-H</b> , J=8.8 Гц), 8.27 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.4 Гц, J <sup>2</sup> =2.4 Гц), 8.80 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.0 Гц), 10.07 уш. с (2H, <b>-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub></b> )
N-бензил-N-(5-нитро-2-хлорбензил)амин <b>7d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8.94 / 8.94	22.63 / 22.64	205 с разл.	4.25 с (2H, <b>-CH<sub>2</sub>Ph</b> ), 4.34 с (2H, <b>-CH<sub>2</sub></b> ), 7.40+7.64 м (5H, <b>-CH<sub>2</sub>Ph</b> ), 7.76 д (1H, <b>3-H</b> , J=8.8 Гц), 8.24 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.0 Гц), 8.78 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.0 Гц), 10.41 уш. с (2H, <b>-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub></b> )
N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-фенилэтиламин <b>7e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8.54 / 8.56	21.66 / 22.67	245 с разл.	3.09 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</b> , J=7.2 Гц), 3.19 т (2H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</b> , J=6.8 Гц), 4.36 с (2H, <b>-CH<sub>2</sub></b> ), 7.28 м (5H, <b>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph</b> ), 7.78 д (1H, <b>3-H</b> , J=8.8 Гц), 8.24 д.д (1H, <b>4-H</b> , J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.8 Гц), 8.78 д (1H, <b>6-H</b> , J=2.4 Гц), 9.89 уш. с (2H, <b>-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub></b> )

Таблица 3

## Характеристики гидрохлоридов соединений 9a-e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Т.пл., °С	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	S	Cl		
2-({2-[(Метиламино)метил]-4-нитрофенил}-сульфанил)уксусной кислоты гидрохлорид <b>9a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	9.58 / 9.57	10.93 / 10.95	12.09 / 12.11	255	2.63 с (3H, -CH <sub>3</sub> ), 3.69 с (2H, -CH <sub>2</sub> ), 4.16 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.75 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 8.13, д. (1H, 4-H, J=8.8 Гц), 8.3 с (1H, 6-H)
2-({4-Нитро-2-[(пропиламино)-метил]-фенил}-сульфанил)уксусной кислоты гидрохлорид <b>9b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8.75 / 8.73	10.03 / 10.00	11.06 / 11.05	245	0.98 т (3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.2 Гц), 1.76 м. (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.0 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=8.0 Гц), 4.04 с (2H, -CH <sub>2</sub> ), 4.31 с (2H, -CH <sub>2</sub> ), 7.69 д (1H, 3-H, J=8.4 Гц), 8.19 д.д (1H, 4-H, J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.0 Гц), 8.57 д (1H, 6-H, J=1.6 Гц), 9.70 уш. с (2H, -N <sup>+</sup> H <sub>2</sub> ), 11.02 разм с (1H, COOH)
2-[(2-[(2-Метоксиэтил)амино]-метил-4-нитрофенил)-сульфанил]уксусной кислоты гидрохлорид <b>9c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	8.31 / 8.32	9.53 / 9.52	10.55 / 10.53	195	3.19 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=4.8 Гц), 3.36 с (3H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.72 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=4.4 Гц), 4.03 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.69 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 8.18 д (1H, 4-H, J=8.8 Гц), 8.60 с (1H, 6-H), 9.93 уш. с (2H, -N <sup>+</sup> H <sub>2</sub> )
2-({2-[(Бензиламино)метил]-4-нитрофенил}-сульфанил)уксусной кислоты гидрохлорид <b>9d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	7.62 / 7.60	8.71 / 8.69	9.62 / 9.61	165	3.92 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.08 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.13 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.34+7.51 м (5H, -CH <sub>2</sub> Ph), 7.61 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 8.12 д.д (1H, 4-H, J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.4 Гц), 8.42 д (1H, 6-H, J=2.0 Гц), 10.39 уш.с. (2H, -N <sup>+</sup> H <sub>2</sub> )
2-({4-Нитро-2-[(фенилэтил-амино)-метил]-фенил}-сульфанил)уксусной кислоты гидрохлорид <b>9e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	7.31 / 7.32	8.36 / 8.38	9.62 / 9.61	180	3.01 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph, J=8.4 Гц), 3.16 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph, J=6.8 Гц), 3.93 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.26 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.23 м (5H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph), 7.68 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 8.14 д.д (1H, 4-H, J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.4 Гц), 8.45 д (1H, 6-H, J=2.0 Гц), 10.39 уш. с (2H, -N <sup>+</sup> H <sub>2</sub> )

ляют 30 мл воды и экстрагируют хлористым метиленом, органическую вытяжку сушат сульфатом магния и выделяют амины в виде масла. Полученное масло растворяют в небольшом количестве

изопропилового спирта и по каплям добавляют рассчитанное количество соляной кислоты. Выпадает белый осадок гидрохлорида, который отфильтровывают, промывают небольшим количе-

Таблица 4

## Характеристики 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов 10a-e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %		Т.пл., °С, растворитель для кристаллизации	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	S		
4-Метил-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны <b>10a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	11.73 / 11.76	13.44 / 13.46	195 о-ксилол	2.94 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.08 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.76 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.34 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 7.99 д.д (1H, 4-H, J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.8 Гц), 8.20 с (1H, 6-H)
7-Нитро-4-пропил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны <b>10b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	10.54 / 10.52	12.06 / 12.04	145 i-PrOH	0.80 т (3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.6 Гц), 1.48 м (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.33 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=6.8 Гц), 4.05 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.78 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.31 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 7.97 д (1H, 4-H, J=8.8 Гц), 8.23 с (1H, 6-H)
4-(2-Метоксиэтил)-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны <b>10c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	11.54 / 11.54	11.34 / 11.36	110 бензол	3.16 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.37 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=5.4 Гц), 3.55 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=5.4 Гц), 4.08 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.82 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.32 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 7.97 д.д (1H, 4-H, J <sup>1</sup> =8.8 Гц, J <sup>2</sup> =2.0 Гц), 8.14 д (1H, 6-H, J=2.0 Гц)
4-Бензил-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны <b>10d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	8.93 / 8.91	10.18 / 10.20	197 i-PrOH	4.16 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.57 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.76 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.20 м (5H, CH <sub>2</sub> Ph), 7.29 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 7.87 д (1H, 4-H, J=2.4 Гц), 7.90 д (1H, 6-H, J=2.4 Гц)
7-Нитро-4-фенилэтил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны <b>10e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	8.51 / 8.53	9.76 / 9.76	142 DMF-H <sub>2</sub> O	2.75 т (2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph, J=7.6 Гц), 3.61 т. (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph, J=7.6 Гц), 4.04 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.77 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.12 м (5H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph), 7.26 д (1H, 3-H, J=8.4 Гц), 7.93 д (1H, 4-H, J=8.8 Гц), 8.08 с (1H, 6-H)

ством изопропилового спирта. Соединения **7a-e** получены в аналитически чистом виде, выходы достигают 90-95%. Физико-химические характеристики соединений **7a-e** представлены в табл. 2.

**Общая методика синтеза кислот (9a-e) и 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов (10a-e)**

К раствору 0,005 Моль соединений **7a-e** в 5 мл безводного диметилсульфоксида добавляют 0,015 Моль безводного триэтиламина и 0,005 Моль тиогликолевой кислоты **8a**. Реакционную смесь выдерживают 5 ч при температуре 60-70°C, затем выливают в 50 мл воды и фильтруют выпавшие осадки продуктов **10a-e**. Фильтрат подкисляют соляной кислотой и выделяют гидрохлориды соединений **9a-e**. Соединения **9a-e** получены в аналитически чистом виде. Физико-химические характеристики соединений **9a-e** и **10a-e** представлены в табл. 3 и 4.

**Синтез 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов (10a-e)**

0,003 Моль соответствующего гидрохлорида соединения **9a-e** или эфира **11** кипятят в течение 1 ч в 30 мл оксилола. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход соединений **10a-e** — 80-90%.

**Этиловый эфир 2-({2-[(бензиламино)метил]-4-нитрофенил}тио)уксусной кислоты (11)**

К раствору 0,005 Моль соединений **7d** в 5 мл безводного диметилсульфоксида добавляют 0,010

Моль безводного триэтиламина и 0,005 Моль этилового эфира тиогликолевой кислоты **8b**. Реакционную смесь выдерживают при температуре 60-70°C. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. Выливают в воду, подкисляют до pH 7 соляной кислотой, отфильтровывают осадок. Выход — 70%. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 7.05, S 8.10, Cl 8.92. Т.пл.— 152°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы: 1.23 т (3H, CH<sub>3</sub>, J=7.2 Гц), 4.06 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.12 к (2H, CH<sub>2</sub>, J=7.2 Гц), 4.24 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.31 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.40+7.63 м (5H<sub>аром.</sub>), 7.67 д (1H, J=8 Гц), 8.18-8.15, д.д. (1H J<sup>1</sup>=8.4 Гц, J<sup>2</sup>=2 Гц), 8.61 д (1H, J=2 Гц), 10.29 уш. с (2H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>).

**Выводы**

1. Разработан способ получения производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она на основе реакции нуклеофильного замещения атома хлора в N-алкил-N-(5-нитро-2-хлорбензил)аминах тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром с последующим внутримолекулярным ацилированием.

2. Нитрохлорамины, необходимые для синтеза 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов, образуются при восстановлении боргидридом натрия альдиминов, полученных при взаимодействии 5-нитро-2-хлорбензальдегида с первичными аминами.

**Литература**

1. Levai A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2000. — №37. — P. 199-214.
2. Crescenza A., Botta M., Corelli F. et al. // *J. Org. Chem.* — 1999. — №64. — P. 3019-3025.
3. Maruenda H., Johnson F. // *J. Med. Chem.* — 1995. — №38. — P. 2145-2151.
4. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. *Основы органической химии лекарственных веществ.* — М.: Химия, 2001. — С. 178.
5. Ferrari R. // *Eur. Heart J.* — 1997. — №18. — P. 56-70.
6. Amblard M., Daffix I., Bedos P. et al. // *J. Med. Chem.* — 1999. — №42. — P. 4185-4192.
7. Huang P., Loew G.H., Funamizu H. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — №44. — P. 4082-4091.
8. Narita H., Gaino M., Suzuki T. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — №38. — P. 407-410.
9. Malli R., Frieden M., Trenker M., Graier W.E. // *J. Biol. Chem.* — 2005. — №280. — P. 12114-12122.
10. Garofalo A., Campiani G., Fiorini I., Nacci V. // *V. Farmaco.* — 1993. — №48. — P. 275-283.
11. Neo A.G., Marcos C.F., Marcaccini S., Pepino R. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — №46. — P. 7977-7979.
12. Szabo J., Fodor L., Katocs A et al. // *Chem. Ber.* — 1986. — №119. — P. 2904-2913.
13. Hagen H., Flleig H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1975. — P. 1994-2005.
14. Kamei K., Maeda N., Nomura K. et al. // *J. Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — №14. — P. 1978-1992.
15. Reid W., Eltz A. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1988. — P. 599-601.

Надійшла до редакції 20.01.2011 р.

УДК 547.824+ 547.834.22

## СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 1-АРИЛ-4-МЕТИЛТІО-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОПІРИДИН- 3-КАРБОНІТРИЛІВ

В.Д.Дяченко, О.С.Бітюкова, І.Є.Дяченко

Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка  
91011, м. Луганськ, вул. Оборонна, 2. E-mail: dvd\_lug@online.lg.ua

*Ключові слова:* кетендитіоацетали; ціаноацетаніліди; СН-кислоти; реакція  $S_N Vin$ ;  
2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрили

*Досліджено взаємодію ціаноацетанілідів з кетендитіоацеталами в умовах реакції  $S_N Vin$ . Показано, що 2-[біс(метилтіо)метилен]малонітрил та етил 3,3-біс(метилтіо)-2-ціаноакрилат взаємодіють з СН-кислотами з утворенням 6-аміно- або 6-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів. Перебіг реакції ціаноацетанілідів з 3,3-біс(метилтіо)-2-ціаноакриламідом відбувається в трьох конкуруючих напрямках. Розроблено метод синтезу 1-арил-2-оксо-7-тіоксо-1,2,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбонітрилів на основі 6-аміно-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилів.*

### SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 1-ARYL-4-METHYLTHIO-2-OXO-1,2-DIHYDRO-PYRIDINE-3-CARBONITRILES

V.D.Dyachenko, O.S.Bityukova, I.Ye.Dyachenko

*The interaction of cyanoacetanilides with ketenedithioacetals in the  $S_N Vin$  conditions has been investigated. It has been shown that the reaction of 2-(bis(methylthio)methylene)malonitrile and ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate with CH-acids leads to 6-amino- or 6-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles formation. The interaction of 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylamide with cyanoacetanilides takes place in three competitive directions. The easy synthetic procedure for preparation of 1-aryl-2-oxo-7-thioxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine-3,6-dicarbonitriles using 6-amino-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles has been developed.*

### СИНТЕЗ І НЕКОТОРІЕ ПРЕВРАЩЕННЯ 1-АРИЛ-4-МЕТИЛТІО-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНІТРИЛІВ

В.Д.Дяченко, О.С.Бітюкова, І.Є.Дяченко

*Исследовано взаємодіє цаноацетанилідів с кетендитіоацеталами в условиях реакції  $S_N Vin$ . Показано, что 2-[бис(метилтіо)метилен]малонітрил и етил 3,3-бис(метилтіо)-2-ціаноакрилат взаємодіють с СН-кислотами с образованием 6-аміно- или 6-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів. Реакція 3,3-бис(метилтіо)-2-ціаноакриламида с цаноацетанилідами протікає в трех конкуруючих направлениях. Разработан метод синтеза 1-арил-2-оксо-7-тіоксо-1,2,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбонітрилів на основе 6-аміно-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилів.*

Відомо, що 2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрили відзначаються різноманітною біологічною активністю — протипухлинною [1], кардіотонічною [2], а також є інгібіторами фосфодіестерази 3 (PDE3) [1]. Саме тому актуальною проблемою є створення зручних та ефективних методів синтезу нових похідних 2-піридону. Раніше нами була вивчена реакція ціанотіоацетаміду з 3,3-біс(метилтіо)-2-ціаноакрилатом [3] та ціаноселеноацетаміду з 2-[біс(метилтіо)метилен]малонітрилом [4], яка реалізується за механізмом  $S_N Vin$  [5, 6] і приводить до утворення функціоналізованих піридинів.

Предметом даної роботи стало дослідження взаємодії ціаноацетанілідів **1a-h** з 2-[біс(метил-

тіо)метилен]малонітрилом **2** в DMSO у присутності КОН при кімнатній температурі. (схема 1). Показано, що в результаті цієї реакції утворюються з практично кількісними виходами нові 6-аміно-*N*-арил-4-метилтіо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрили **3a-h**, найвірогідніше, через стадію проміжних продуктів А. Зазначимо, що раніше авторами [7, 8] було описано всього декілька представників *N*-арил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилів **3** нагріванням сполук **1b** та **2** впродовж 3 год в етанолі у присутності EtONa або піперидину.

У свою чергу, ціаноацетаніліди **1a-c** регіоселективно реагують із етил 3,3-біс(метилтіо)-2-ціаноакрилатом **4** в розчині DMSO в присутності ек-





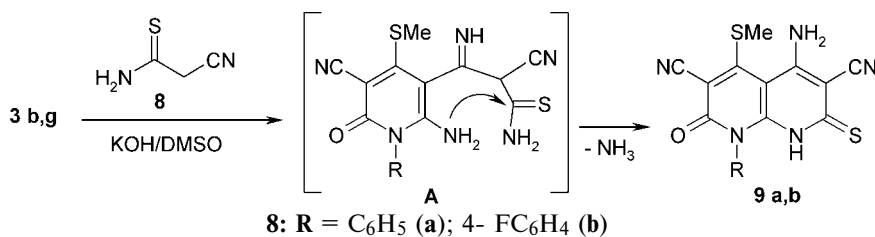


Схема 4

2-оксо-7-тіоксо-1,2,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбонітрилів **9a,b** за схемою реакції Торпа (адукт **A**) з подальшим внутрішньомолекулярним переамінуванням (схема 4).

Віртуальний скринінг синтезованих речовин за програмою PASS [9] дав змогу спрогнозувати біологічну активність піридин-2-онів **3a-h**, **5a-d**, **7a,b** та **9a,b** як потенційних протиастматичних, протипригінних і протівірусних препаратів сполук.

#### Експериментальна частина

Температури плавлення сполук визначені на блоці Кофлера. ІЧ-спектри отримані на приладі FIR "Spectrum One" (Perkin Elmer) у KBr. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записані на приладах Bruker "AVANCE II 400" (399.9601 МГц) (внутрішній стандарт — TMS) (сполуки **3c,h**, **9a,b**), Varian Mercury-500 (499.9601 МГц) (сполуки **3a,e,f,g**, **5a-d**) Varian Mercury VX-200 (200 МГц) (внутрішній стандарт — TMS) (сполуки **3d**, **7a,b**) у розчині DMSO-d<sub>6</sub>. Мас-спектри зареєстровані на приладах MX-1321 (70 eV) з прямим введенням речовини у іонне джерело (сполуки **3c,d,h**, **7a,b**, **9a,b**) та Crommas GC/MS-Hewlett-Packard 5890/5972 колонка HP-5MS (7 eV) (сполуки **3a,e,f,g**, **5a-c**). Контроль за перебігом реакції та індивідуальністю отриманих сполук здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах Silufol UV-254, елюент — суміш ацетон-гексан, 3:5, проявник — пари йоду та УФ-опромінування.

**Синтез 6-аміно-4-метилтіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилів (3a-h), 6-гідрокси-4-метилтіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилів (5a-d) та 2-аміно-N-арил-4-метилтіо-6-оксо-5-ціано-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамідів (7a,b).** До суспензії 0,56 г (10 ммоль) KOH у 10 мл DMSO додають 10 ммоль ціаноацетаніліду (**1**), перемішують протягом 15 хв, а потім додають 10 ммоль відповідного кетендитіоацеталу (**2**, **4**, **6**), перемішують впродовж 1 год та нагрівають протягом 15 хв при 80°C. Суміш залишають на 2 год, після чого виливають у холодну воду, підкислюють еквімолярною кількістю водного розчину 30%-ної HCl, осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу.

**6-Аміно-4-метилтіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (3a).** Вихід — 78%. Т.пл. — 295-297°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3450 (NH<sub>2</sub>), 2215 (CN), 1680 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ м.д.: 2.74 с (3H, Me), 7.69 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 11.72 ш.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 205 [M-1]<sup>+</sup> (100).

Знайдено, %: C 46.68; H 2.89; N 27.00. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 46.59; H 2.93; N 27.17.

**6-Аміно-4-метилтіо-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (3b).** Вихід — 89%. Т.пл. — 290-291°C — 290°C.

**6-Аміно-1-бензил-4-метилтіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (3c).** Вихід — 72%. Т.пл. — 188-190°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3437, 3320, 3227 (NH<sub>2</sub>), 2207 (CN), 1670 (CO), 1635 (δ NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ м.д.: 2.76 с (3H, Me), 5.24 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.15 д (2H, Ph, J 7.2 Гц), 7.27 т (1H, Ph, J 7.0 Гц), 7.34 т (2H, Ph, J 7.2 Гц), 8.37 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Мас-спектр (ЭУ, 70 eV), m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 296 (3.5) [M]<sup>+</sup>, 92 (100) [PhCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 65 (18.6), 48 (25.3) [MeSH]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 60.97; H 4.12; N 18.78. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 60.79; H 4.08; N 18.91.

**6-Аміно-4-метилтіо-2-оксо-1-о-толіл-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (3d).** Вихід — 70%. Т.пл. — 243-245°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3426, 3307, 3208 (NH<sub>2</sub>), 2210 (CN), 1657 (CO), 1627 (δ NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ м.д.: 1.99 с (3H, Me), 2.79 с (3H, MeS), 7.23 д (1H, Ar, J 7.0 Гц), 7.31-7.42 м (3H, Ar), 7.79 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Мас-спектр (ЭУ, 70 eV), m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 296 (69.3) [M]<sup>+</sup>, 279 (100) [M-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 220 (2.2), 194 (7.0), 133 (5.2), 116(11.0), 107 (17.9), 106 (18.7), 91 (68.8) [MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 77 (25.7) [Ph]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 60.97; H 4.12; N 18.78. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 60.79; H 4.08; N 18.91.

**6-Аміно-1-о-метоксифеніл-4-метилтіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (3e).** Вихід — 83%. Т.пл. — 286-288°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3434, 3300, 3069 (NH<sub>2</sub>), 2216 (CN), 1670 (CO), 1635 (δ NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ м.д.: 2.81 с (3H, MeS), 3.77 с (3H, MeO), 7.11 т (1H, Ar, J 7.4 Гц), 7.27 дд (2H, Ar, J 7.9, 15.9 Гц), 7.53 т (1H, Ar, J 7.4 Гц), 7.87 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Мас-спектр, m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 313 [M+1]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: C 57.79; H 3.56; N 17.85. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 57.68; H 3.87; N 17.94.

**6-Аміно-4-метилтіо-2-оксо-1-м-толіл-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (3f).** Вихід — 60%. Т.пл. — 260-262°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3435, 3370, 3060 (NH<sub>2</sub>), 2214 (CN), 1670 (CO), 1635 (δ NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ м.д.: 2.37 с (3H, Me), 2.79 с (3H, MeS), 7.13 д (1H, Ar, J 7.5 Гц), 7.15 с (1H, Ar), 7.36 д (1H, Ar, J 7.0 Гц), 7.46 т (1H, Ar, J 7.5 Гц), 7.76 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Мас-спектр, m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 297 [M+1]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: C 60.60; H 4.22; N 18.73. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 60.79; H 4.08; N 18.91.

**6-Аміно-4-метилгіо-2-оксо-1-*n*-флуорофеніл-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (3g).** Вихід — 82%. Т.пл. >300°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3490, 3300, 3200 ( $\text{NH}_2$ ), 2214 (CN), 1670 (CO), 1645 ( $\delta$   $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.80 с (3H, Me), 7.41 м (4H, Ar), 7.88 ш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 301  $[\text{M}+1]^+$  (100). Знайдено, %: С 55.80; Н 3.20; N 18.88.  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 55.99; Н 3.02; N 18.66.

**6-Аміно-4-метилгіо-2-оксо-1-*m*-трифлуорометил-феніл-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (3h).** Вихід — 57%. Т.пл. — 170-172°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3468, 3323, 3199 ( $\text{NH}_2$ ), 2211 (CN), 1745 (CO), 1636 ( $\delta$   $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.68 с (3H, Me), 7.02 ш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.51 д (1H, Ar, J 6.0 Гц), 7.60 с (1H, Ar), 7.69-7.76 м (2H, Ar). Мас-спектр (ЭУ, 70 еВ),  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 350 (76.1)  $[\text{M}]^+$ , 349 (18.1), 335 (16.3), 322 (24.4), 307 (12.5), 253 (4.2), 187 (27.2), 145 (100)  $[\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4]^+$ , 95 (30.0), 69 (7.2)  $[\text{CF}_3]^+$ . Знайдено, %: С 51.65; Н 2.76; N 16.15.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 51.43; Н 2.59; N 15.99.

**6-Гідрокси-4-метилгіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (5a).** Вихід — 88%. Т.пл. >300°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3436 (OH), 2231, 2211 (CN), 1660 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.59 с (3H, Me), 10.57 ш.с (1H, NH), сигнал протона OH-групи не проявляється внаслідок дейтерообміну. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 206  $[\text{M}-1]^+$  (100). Знайдено, %: С 46.58; Н 2.22; N 20.56.  $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 46.37; Н 2.43; N 20.28.

**6-Гідрокси-4-метилгіо-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (5b).** Вихід — 65%. Т.пл. — 160-163°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3436 (OH), 2232, 2219 (CN), 1666 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.59 с (3H, Me), 7.10 м (1H, Ph), 7.33 т (2H, Ph, J 7.0 Гц), 7.41 т (1H, Ph, J 7.4 Гц), 7.54 д (1H, Ph, J 7.7 Гц). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 284  $[\text{M}+1]^+$  (100). Знайдено, %: С 59.54; Н 3.01; N 14.99.  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 59.35; Н 3.20; N 14.83.

**1-Бензил-6-гідрокси-4-метилгіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (5c).** Вихід — 75%. Т.пл. >300°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3436 (OH), 2220 (CN), 1695 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.64 с (3H, Me), 4.94 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21 м (3H, Ph), 7.28 т (2H, Ph, J 7.4 Гц), сигнал протону OH-групи не проявляється внаслідок дейтерообміну. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 296  $[\text{M}-1]^+$  (100). Знайдено, %: С 60.76; Н 3.87; N 14.00.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 60.59; Н 3.73; N 14.13.

**6-Гідрокси-4-метилгіо-2-оксо-1-*m*-толіл-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрил (5d).** Вихід — 67%. Т.пл. — 243-245°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3436 (OH), 2205 (CN), 1638 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.33 с (3H, Me), 2.62 с (3H, MeS), 7.06 м (2H, Ar), 7.15 д (1H, Ar, J 7.4 Гц), 7.34 т (1H, Ar, J 8.0 Гц), сигнал протону OH-групи не проявляється внаслідок дейтерообміну. М. 297.3. Знайдено, %: С 60.77; Н

3.56; N 14.20.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 60.59; Н 3.73; N 14.13.

**2-Аміно-4-метилгіо-2-оксо-*N*-*o*-толіл-5-ціано-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід (7a).** Вихід — 72%. Т.пл. — 243-245°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3110, 2959 ( $\text{NH}_2$ ), 2223, 2203 (CN), 1639 (CONH), 1615 ( $\delta$   $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 1.99 с (3H, Me), 2.58 с (3H, MeS), 6.98  $s_{\text{ш}}$  (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.16 д (1H, Ar, J 7.2 Гц), 7.35-7.45 м (3H, Ar), 7.73 ш.с (1H, NH), 7.95 ш.с (1H, NH). Мас-спектр (ЭУ, 70 еВ),  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 314 (100)  $[\text{M}]^+$ , 297 (36.9)  $[\text{M}-\text{NH}_3]^+$ , 282 (59.4), 208 (3.8)  $[\text{M}-\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Me}]^+$ , 180 (2.6)  $[\text{M}-\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{Me}]^+$ , 106 (24.6)  $[\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Me}]^+$ , 91 (74.0)  $[\text{MeC}_6\text{H}_4]^+$ . Знайдено, %: С 57.16; Н 4.65; N 18.00.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 57.31; Н 4.49; N 17.82.

**2-Аміно-*N*-*n*-флуорофеніл-4-метилгіо-6-оксо-5-ціано-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід (7b).** Вихід — 82%. Т.пл. — 280-285°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 2969 ( $\text{NH}_2$ ), 2209 (CN), 1658 (CONH), 1640 ( $\delta$   $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.58 с (3H, Me), 7.34 дд (4H, Ar, J 7.0, 17.7 Гц), 7.58  $s_{\text{ш}}$  (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.92 ш.с (1H, NH), 10.53 ш.с (1H, NH). Мас-спектр (ЭУ, 70 еВ),  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 318 (100)  $[\text{M}]^+$ , 303 (22.6), 300 (50.9), 286 (5.6), 275 (5.7), 254 (7.5), 198 (2.8), 137 (17.8), 111 (28.1)  $[\text{FC}_6\text{H}_4\text{NH}_2]^+$ , 109 (13.3), 95 (48.5)  $[\text{FC}_6\text{H}_4]^+$ . Знайдено, %: С 52.99; Н 3.69; N 17.77.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 52.82; Н 3.48; N 17.60.

**Синтез 5-аміно-1-арил-4-метилгіо-2-оксо-7-тіо-оксо-1,2,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбонітрилів (9a,b).** До суспензії 0,56 г (10 ммоль) КОН у 10 мл DMSO додають 10 ммоль відповідного піридину (**3b,g**) та перемішують 15 хв, після чого додають 1 г (10 ммоль) ціанотіоацетаміду (**8**) та перемішують впродовж 2 год. Реакційну суміш залишають на 10 діб, виливають у холодну воду, підкислюють еквімолярною кількістю водного розчину 30% HCl. Осад, що утворився, фільтрують, кристалізують з етанолу.

**5-Аміно-4-метилгіо-2-оксо-7-тіо-оксо-1-феніл-1,2,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбонітрил (9a).** Вихід — 85%. Т.пл. — 270-274°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.77 с (3H, Me), 7.31 м (2H, Ph), 7.53 м (3H, Ph), 7.95 ш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 11.75 ш.с (1H, NH). Мас-спектр (ЭУ, 70 еВ),  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 365 (45.8)  $[\text{M}]^+$ , 347 (11.7), 282 (44.3), 267 (14.3), 119 (30.7), 93 (93.1), 77 (100)  $[\text{Ph}]^+$ . Знайдено, %: С 56.00; Н 3.09; N 19.23.  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . Обчислено, %: С 55.87; Н 3.03; N 19.16.

**5-Аміно-4-метилгіо-2-оксо-7-тіо-оксо-1-(*n*-флуорофеніл)-1,2,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбонітрил (9b).** Вихід — 85%. Т.пл. >300°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  м.д.: 2.53 с (3H, Me), 7.40 д (4H, Ar, J 6.8 Гц), 7.92 ш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 11.75 ш.с (1H, NH). Мас-спектр (ЭУ, 70 еВ),  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 383 (100)  $[\text{M}]^+$ , 327 (1.5), 274 (4.7), 215 (19.8), 192 (4.8), 111 (61.5), 95 (11.1)  $[\text{FC}_6\text{H}_4]^+$ , 83 (15.0), 34 (56.8)  $[\text{H}_2\text{S}]^+$ . Знайдено, %: С 53.45; Н 2.44; N

18.54. C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 53.25; Н 2.63; N 18.27.

#### Висновки

1. Конденсацією ціаноацетанлідів з кетендітіоацеталами синтезовані нові представники потенційно біоактивних *N*-арил-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів.

2. Виявлено, що перебіг реакції ціаноацетанлідів з 3,3-біс(метилтіо)-2-ціаноакриламідом відбувається за трьома конкуруючими напрямками,

які приводять до утворення 6-гідрокси-4-метилтіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилу, 1-арил-6-гідрокси-4-метилтіо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилів або 2-аміно-*N*-арил-4-метилтіо-2-оксо-5-ціано-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамідів.

3. На основі реакції 6-аміно-*N*-арил-1,2-дигідропіридин-3,5-дикарбонітрилів з ціанотіоацетамідом розроблено метод синтезу 5-аміно-1-арил-4-метилтіо-2-оксо-7-тіоксо-1,2,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбонітрилів.

#### Література

1. Abadi A.H., Ibrahim T.M., Abouzid K.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 17, №16. — P. 5974-5982.
2. Bekhit A.A., Baraka A.M. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40, №12. — P. 1405-1413.
3. Дяченко В.Д. // *ЖОрХ.* — 2006. — Т. 42, вып. 7. — С. 1101-1102.
4. Шаранин Ю.А., Дяченко В.Д., Тиров А.В. // *ЖОХ.* — 1990. — Т. 60, вып. 12. — С. 2750-2755.
5. Salon J., Milata V., Gatial A. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2005. — №22. — P. 4870-4878.
6. Шаинян Б.А. // *Изв. Сибирского отделения АН СССР. Серия хим. наук.* — 1990. — Вып. 4. — С. 137-144.
7. Elgemeie G.H., Ali H.Y.A., Elghandour A.H., Abd Elaziz G.W. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elem.* — 2000. — Vol. 164, №1. — P. 189-197.
8. Elgemeie G.H., Elghandour A.H., Elzanaty A.M., Ahmed S.A. // *Synth. Commun.* — 2006. — Vol. 36. — P. 755-764.
9. <http://195.178.207.233/PASS/>

Надійшла до редакції 20.01.2011 р.

УДК 547.92/93+615.224:547.918

## СТРОФАНТИДИН-19-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Ю.И.Губин, И.Ф.Макаревич, С.Н.Коваленко, Т.И.Савченко,  
С.Ю.Повстенко, Е.М.Безчаснюк

Национальный фармацевтический университет  
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: x123@kharkov.ua

*Ключевые слова:* карденолиды; строфантин-19-карбоновая кислота; кардиотоническая, противоопухолевая, противовоспалительная активность

**Получено 45 новых производных строфантин-19-карбоновой кислоты: метиловый эфир кислоты, 17 $\alpha$ -строфантин-19-карбоновая кислота, кальциевая, кобальтовая, магниевая соли кислоты, а также соли органических аминов. Изучены продукты термического превращения кислоты и ее солей. Показана противоопухолевая и кардиотропная активность полученных соединений.**

### STROFANTIDIN-19-CARBOXYLIC ACID AND ITS BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES

*Yu.I.Gubin, I.F.Makarevich, S.M.Kovalenko, T.I.Savchenko, S.Yu.Povstenko, O.M.Bezchasnyuk*  
**45 new strofantidin-19-carboxylic acid derivatives have been synthesized. Among them are methyl ester acid, 17 $\alpha$ -strofantidin-19-carboxylic acid, calcium, zinc, magnesium salts of the acid and salts of organic amines. The products of thermal conversion of the acid and its salts have been studied. The antitumor and cardiotropic activities of the compounds synthesized have been shown.**

### СТРОФАНТИДИН-19-КАРБОНОВА КИСЛОТА ТА ЇЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ПОХІДНІ

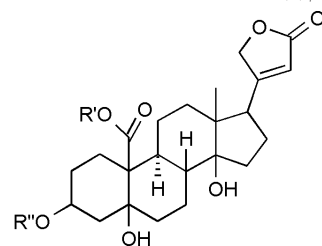
*Ю.І.Губін, І.Ф.Макаревич, С.М.Коваленко, Т.І.Савченко, С.Ю.Повстенко, О.М.Безчаснюк*  
**Отримано 45 нових похідних строфантин-19-карбонової кислоти: метиловий ефір кислоти, 17 $\alpha$ -строфантин-19-карбонової кислота, кальцієва, кобальтова, магнієва солі кислоти, а також солі органічних амінів. Вивчено продукти термічного перетворення кислоти та її солей. Показано протипухлинну і кардіотропну активність отриманих сполук.**

Строфантин-19-карбоновая кислота (**1**) (схема 1) является природным карденолидом. Содержится в небольшом количестве в строфанте комбе в виде гликозидов [1]. Главным же источником ее получения является синтез на основе природного агликона строфантина [2] путем окисления в последнем альдегидной группы.

По действию на сердце биологическая активность кислоты (**1**) на порядок ниже по сравнению со строфантином [3]. Но все же она достаточно высока, соответствует активности сердечного гликозида узарина [3], для которого LD<sub>100</sub>=4,5 мг/кг веса кошки [2, 3]. Учитывая, что по действию на сердце кислота (**1**) уступает многим карденолидам и особенно карденолид-гликозидам, она не получила применения в качестве лекарственного препарата данного действия, да и не предлагалась как препарат. И все же мы считаем, что отсутствие фармакологических данных по соединению (**1**), кроме LD<sub>100</sub>, это незаслуженно малое внимание с точки зрения возможного практического использования ее и ее производных. Относительно малая токсичность кислоты (**1**) — это безусловно положительный фактор, позволяющий варьировать дозами и исследовать другие виды биологического

действия. Проведенные нами предварительные фармакологические исследования показали, что соединение (**1**) обладает выраженной противоопухолевой активностью, а ее производные — кардиотропным и противовоспалительным действием.

Впервые препаративное получение кислоты (**1**) выполнено Джекобсом [4, 5] путем окисления строфантина перманганатом калия в ацетоне с выходом целевого продукта 25% от расчетного. В процессе нашей работы выяснилось, что в ацетоне после проведения реакции содержится лишь малая часть кислоты (**1**). Основная же масса ее выпадает в осадок в виде калиевой и марганцевой соли. Использованный нами метод Джекобса ос-



R'=R''=H — (1); R'=CH<sub>3</sub>; R''=H — (2);  
R'=H; R''=Ac — (3)

Схема 1



Схема 2

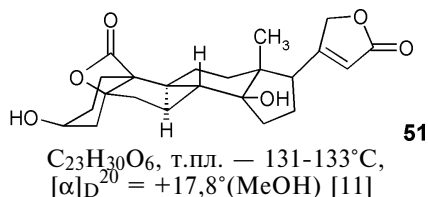
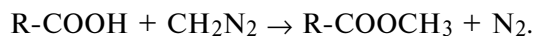


Схема 3

нован на выделении соединения (1) из осадков солей с последующей соответствующей очисткой. При этом выход увеличен в 3 раза.

**Метилловый эфир строфантин-19-карбоновой кислоты (2) (схема 1).** Получен взаимодействием соединения (1) с диазометаном по реакции:



Биологическая активность эфира (2) высока и составляет по Хатчеру 0,47 мг/кг веса кошки (установлена Н.А.Кистенем). Таким образом, метилирование кислоты (1) приводит к увеличению биологической активности в 7-8 раз.

**3-О-Ацетилстрофантин-19-карбоновая кислота (3) (схема 1).** Получена ацетилированием кислоты (1) укусным ангидридом в пиридине.

**Соли строфантин-19-карбоновой кислоты (4-42).** Соли (4-42) получены прямым взаимодействием расчетных количеств кислоты (1) и соответствующих оснований в растворах с последующей кристаллизацией целевых продуктов. Их свойства (табл. 1) описаны впервые. Из большого набора солей (4-42) фармакологическая активность определена пока лишь для магниевой соли (5), которая оказалась малотоксичной и обладающей выраженным кардиотоническим действием.

**Ди-соли строфантин-19-карбоновой кислоты (43-48).** Анион строфантин-19-карбоновой кислоты ( $SA^-$ ) способен образовывать соли с двухвалентными органическими катионами, свойства которых приведены в табл. 2.

В последние годы нами проведены исследования [10, 11, 12], позволившие расширить представления о реакционной способности углеродной карбоксильной группы в кардиостероидах.

Так, установлено, что 19-карбоксильная группа в кардиостероидах в сравнительно мягких условиях взаимодействует с N,N'-карбодиимидазолом (CDI). В результате впервые на основе кислоты (1) и ее 17 $\alpha$ -изомера (55) синтезированы строфантин-19-карбонилимидазол (49) и 17 $\alpha$ -строфантин-19-карбонилимидазол (50), свойства которых приведены в табл. 3. Реакция протекает по схеме 2.

Гликозид-производные кислоты (1), например, цимарин-19-карбоновая кислота и эризимин-19-карбоновая кислота также вступают в реакцию с CDI, в результате чего получены соответствующие имидазолилгликозиды [10].

При оценке химического строения вещества (1) можно заметить наличие в ней фрагмента  $\beta$ -гидроксикарбоновой кислоты, имеющего циклоконфигурацию. Такой фрагмент принадлежит углеродной цепи C5-C10-C19 и, как нам представлялось, может быть использован для получения  $\beta$ -лактона с четырехчленным циклом. Получение 5 $\beta$ -О-19-лактонстрофантин-19-карбоновой кислоты (51), содержащей напряженный четырехчленный цикл, потребовало сильных водоотнимающих агентов. Целевой  $\beta$ -лактон (51) хотя и недостаточно стабилен (при хранении), получен в чистом виде (51) и определены его физико-химические свойства (схема 3).

В работе [12] показано решение любопытной задачи: как можно в органических соединениях заменить альдегидную группу на галоген. Решается эта задача хотя и непрямым, но эффективным способом: превращением альдегидной группы в карбоксильную с последующим декарбоксилированием в присутствии галогеновых солей.

Выше уже было описано, как строфантин, содержащий альдегидную группу, путем окисления перманганатом калия превращают в строфантин-19-карбоновую кислоту. Декарбоксилированием же кислоты (1) с помощью тетраацетата свинца в присутствии  $NH_4Cl$ ,  $KCl$  получили 10-хлор-19-норстрофантин (52) (схема 4) [12].

Аналогичным образом на основе гликозидов, содержащих альдегидную и в последующем карб-

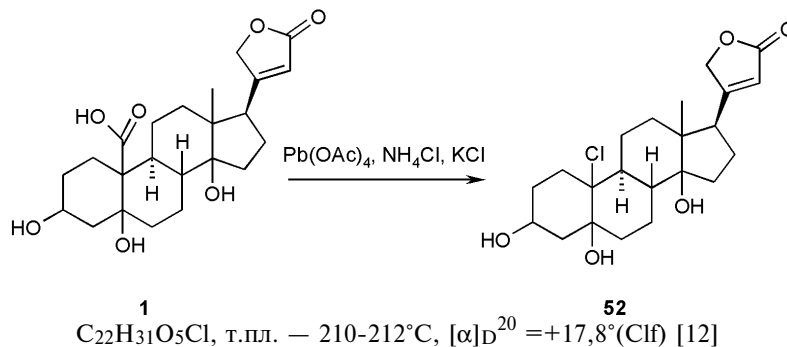
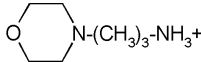
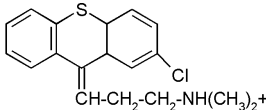
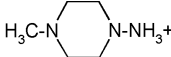
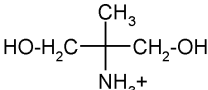
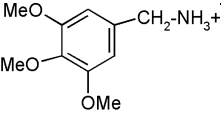
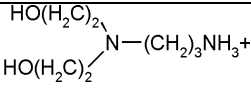
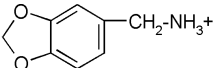
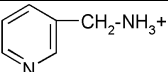
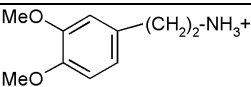
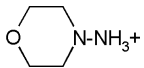
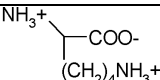
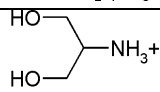
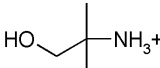
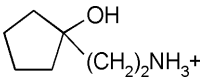
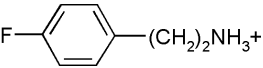


Схема 4

Таблица 1

Соли строфантин-19-карбоновой кислоты (1), R''=H

Вещество	R'	Молекулярная формула	Т.пл., °C	[α] <sub>D</sub> в MeOH (об %)
1	2	3	4	5
4	1/2 Co <sup>++</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>7</sub> 1/2 Co	186-190/234-239	+60.0±2° (70%)
5	1/2 Mg <sup>++</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>7</sub> 1/2 Mg	>360	+11.4±2° (70%)
6	1/2 Ca <sup>++</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>7</sub> 1/2 Ca	>360	
7	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>7</sub>	171-174/203-207	+14.6±2° (100%)
8	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>8</sub>	135-138/155-158	+10.2±2° (100%)
9	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>8</sub>	172-173/184-185	+25.0±3° (100%)
10		C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	137-141	+12.1±2° (100%)
11		C <sub>41</sub> H <sub>50</sub> NSO <sub>7</sub> Cl	121-124	+15.1±2° (100%)
12		C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	111-115/123-125	+33.0±2° (100%)
13		C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>9</sub>	184-187	+10.8±2° (100%)
14		C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>10</sub>	127- 130	+13.5±2° (100%)
15		C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	102-105	+13.6±2° (100%)
16		C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>9</sub>	135-139	+14.7±2° (100%)
17		C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	147-150/171-175	+24.1±2° (100%)
18		C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>9</sub>	125-129/157-160	+17.1±2° (100%)
19		C <sub>27</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	114-117/131-133	+35.4±2° (100%)
20		C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	195-198/239-241	+35.4±2° (100%)
21		C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>9</sub>	130-134/150-153	+14.7±2° (100%)
22		C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>8</sub>	157-160	+19.6±2° (100%)
23		C <sub>30</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>8</sub>	175-178/209-212	+35.0±2° (100%)
24		C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> NO <sub>7</sub> F	132-135	+26.7±2° (100%)

Продолжение табл. 1

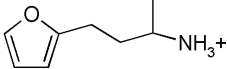
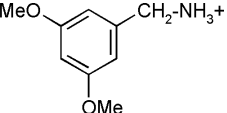
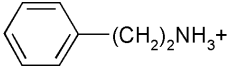
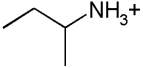
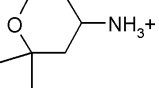
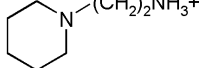
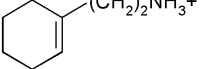
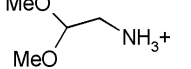
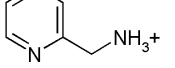
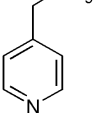
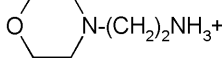
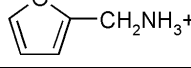
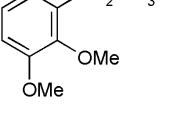
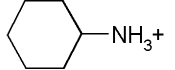
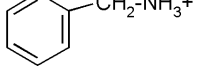
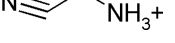
1	2	3	4	5
25		$C_{31}H_{45}NO_8$	133-138	+23.3±2° (100%)
26		$C_{32}H_{45}NO_9$	109-112	+45.1±2° (100%)
27		$C_{31}H_{43}NO_7$	120-123/152-154	+25.8±2° (100%)
28		$C_{27}H_{43}NO_7$	173-175	+50.9±2° (100%)
29		$C_{30}H_{47}NO_8$	158-161	+14.9±2° (100%)
30		$C_{30}H_{48}NO_7$	135-139/152-155	+10.7±2° (100%)
31		$C_{31}H_{47}NO_7$	146-149	+22.9±2° (100%)
32		$C_{27}H_{43}NO_9$	150-156	+24.7±2° (100%)
33		$C_{29}H_{40}N_2O_7$	169-171	+26.5±3° (100%)
34		$C_{29}H_{40}N_2O_7$	150-153/171-174	+27.5±2° (100%)
35		$C_{29}H_{46}N_2O_8$	135-138	+15.1±2° (100%)
36		$C_{28}H_{39}NO_8$	143-145/170-174	+18.6±2° (100%)
37		$C_{32}H_{45}NO_9$	135-137	+22.2±2° (100%)
38	$CH_3(CH_2)_9NH_3^+$	$C_{33}H_{55}NO_7$	105-108	+12.6±2° (100%)
39	$CH_3(CH_2)_{11}NH_3^+$	$C_{35}H_{59}NO_7$	102-105	+13.9±3° (100%)
40		$C_{29}H_{45}NO_7$	174-177	+19.5±2° (100%)
41		$C_{30}H_{41}NO_7$	151-153	+23.4±2° (100%)
42		$C_{25}H_{36}N_2O_7$	200-202/224-227	+11.7±3° (100%)



Таблица 2

Соли аниона соединения (1) (Sa-) с двухвалентными органическими катионами

Вещество	Структура	Молекулярная формула	Т.пл., °С	$[\alpha]_D^{20}$ в MeOH
43	$Sa + H_3N-(CH_2)_2-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} NH_2 + Sa^-$	$C_{52}H_{78}N_3O_{14}$	175-177/201-205	+19.2±2°
44	$Sa + H_3N-CH(OH)-CH_2-NH_3 + Sa^-$	$C_{49}H_{74}N_2O_{15}$	205-208	+37.0±2°
45	$Sa + H_3N-(CH_2)_5-NH_3 + Sa^-$	$C_{50}H_{76}N_2O_{14}$	188-190/215-220	+23.3±2°
46	$Sa + H_3N-CH_2-CH_2-S-S-CH_2-CH_2-NH_3 + Sa^-$	$C_{50}H_{76}N_2S_2O_{14}$	172-175	+29.6±2°
47	$Sa + H_3N-CH_2-CH_2-CH_2-NH + Sa^-$	$C_{51}H_{78}N_2O_{14}$	167-170	+46.2±2°
48	$Sa + H_3N-(CH_2)_6-NH_3 + Sa^-$	$C_{51}H_{78}N_2O_{14}$	180-184/215-218	+22.6±2°

оксильную группу, были синтезированы 10-хлор-19-норкарденолид-гликозиды [12].

#### Термотрансформации кислоты (1) и ее солей

Соединение (1) при сухом нагреве показывает резко отличные от обычных карденолидов результаты. Для карденолидов, не содержащих ангулярной карбоксильной группы, характерными продуктами термопревращения являются 17 $\alpha$ -изомеры [13]. Кислота (1) оказалась весьма устойчивой по отношению к изомеризации по С-17. Продолжительный нагрев ее не дал даже следовых количеств 17 $\alpha$ -изомера. Вместо этого наблюдается медленное декарбоксилирование с образованием малополярных карденолидов, главным из которых

оказался 10 $\beta$ H-19-норпериплогенин (53), идентифицированный прямым сравнением с образцом, полученным нами ранее [14]. Вещество (53), в отличие от кислоты (1), подвержено изомеризации по С-17 и образует 10 $\beta$ H-17 $\alpha$ -19-норпериплогенин (54) (схема 5).

Полагаем, что устойчивость кислоты (1) к изомеризации по С-17 обусловлена наличием прочной межмолекулярной водородной связи между СООН-группой и лактонным кольцом.

Совершенно по иному, в отличие от кислоты (1), протекает терморреакция ее солей. Соли, образованные веществом (1) и аminosоединениями, гладко превращаются в 17 $\alpha$ -соединения. В резуль-

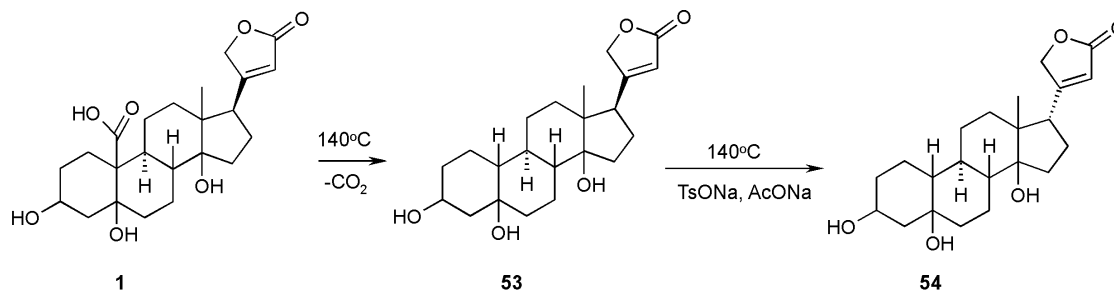


Схема 5

Таблица 3

Имидазолилкарденолиды, синтезированные на основе кислоты (1) и ее 17 $\alpha$ -изомера (55)

Вещество	Структура	Молекулярная формула	Т.пл., °С	$[\alpha]_D^{20}$ в MeOH
49		Для $\beta$ -C17-C20 $C_{26}H_{34}N_2O_6$	268-270	33°(MeOH) [10]
50		Для $\alpha$ -C17-C20 $C_{26}H_{34}N_2O_6$	220-222	5.3°(MeOH) [10]

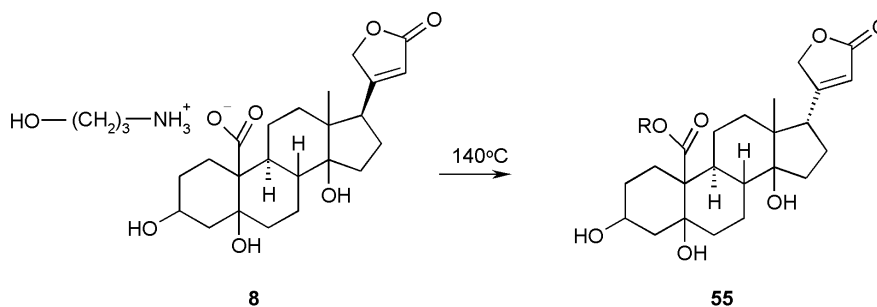


Схема 6

тате этой реакции выделена в чистом виде 17 $\alpha$ -строфантин-19-карбоновая кислота (**55**), ранее не описанная (схема 6). Для ее идентификации проведен встречный синтез: 17 $\alpha$ -строфантин окислили перманганатом калия, получив идентичное соединение (**55**).

На рис. отображена кинетика протекания реакции вещества (**8**) при температуре сухого нагрева 140 и 155 $^{\circ}$ C. Период полуреакции при 140 $^{\circ}$ C составляет 89 мин, а при 155 $^{\circ}$ C — 41 мин.

Мономолекулярные реакции, к которым относятся в частности термопревращения, описываются уравнением реакции первого порядка [11, 12]. Они не зависят от концентраций вещества, а зависят только от температуры. В соответствии с этим константы скорости вычисляли, исходя из формулы (1):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} = \frac{0,693}{K}, \quad (1)$$

где:  $t_{1/2}$  — период полуреакции;  
 $K_1 = 0,0078 \text{ мин}^{-1}$ ,  $K_2 = 0,0169 \text{ мин}^{-1}$  для реакции при 140 $^{\circ}$ C и 155 $^{\circ}$ C соответственно.

Энергия активации вычислена по формуле (2):

$$E = R \cdot \ln \frac{K_2}{K_1} / \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}, \quad (2)$$

где:  $R$  — газовая постоянная 1.987,  $\frac{\text{кал}}{\text{моль} \cdot \text{K}}$ ;  
 $T_{1,2}$  — температура,  $K$ .

$$E = 18074,45 \frac{\text{кал}}{\text{моль}} = 75,674 \frac{\text{кДж}}{\text{моль}}.$$

На основе соединения (**55**) получена кобальтовая соль 17 $\alpha$ -строфантин-19-карбоновой кислоты строфантин-19-карбоновой кислоты в присутствии  $\text{Co}(\text{OH})_2$ .

**Расчеты и прогнозирование цитотоксического действия кардиостероидов.** Для расчетов цитотоксической активности кислоты (**1**) были использованы ряды буфадиенолидов [14] (80 веществ) с известной цитотоксичностью *in vitro*. Шаблон рассчитан с помощью программы FieldTemplater 2.2.0, исходя из наиболее активных веществ (табл. 4).

Расчеты активности проводили с помощью программы FieldAlign версии 2.1.1, которая была любезно предоставлена нам фирмой “Cresset Bio-Molecular” как пробная версия.

Было показано, что цитотоксичность вещества (**1**) проявляется при концентрации 2,0 мкг/мл, а экспериментальная кардиотоксичность составляет 4,5 мкг/мл, который делает ее и ее соли перспективным веществом для лечения онкологических заболеваний.

Таблица 4

Буфадиенолиды с известной цитотоксичностью *in vitro*, используемые в качестве шаблона для расчета цитотоксической активности кислоты (1)

Наименование	Цитотоксичность, мкг/мл
Геллебригенин	0,00016
3-Оксо-цилларенин	0,00019
Буфалин-3-ацетат	0,0002

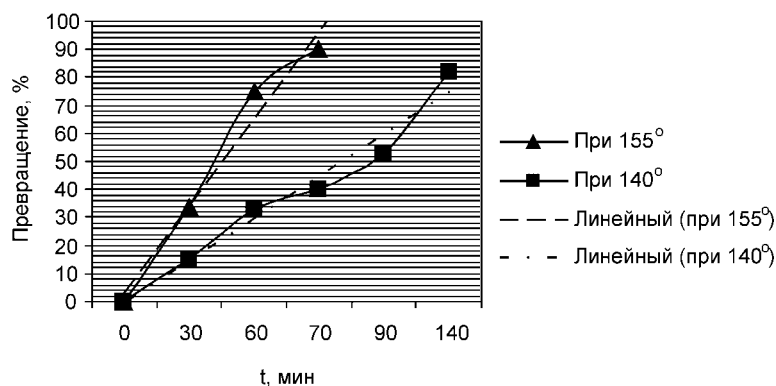


Рис. Кинетика протекания реакции вещества (**8**) при температуре 140 и 155 $^{\circ}$ C.

**Экспериментальная часть**

Течение реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках SilufolUV-254. В качестве элюента применяли смесь: хлороформ-метанол-вода (85:15:0.7). Элементарный анализ выполнен на автоматическом С-N-S-анализаторе, модель 1106. Данные анализа всех соединений отвечали вычисленным. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. ИК-спектры сняты на Specord-75 IR (таблетки KBr).

**Строфантин-19-карбоновая кислота (1).** Строфантин (25 г) растворили в 1000 мл ацетона. 18,8 г перманганата калия измельчили в мелкий порошок. В течение 8 ч при непрерывном перемешивании прибавили небольшими порциями указанное количество перманганата калия. Оставили реакционную массу на ночь в холодильнике.

Выпавший темно-коричневый осадок отделили на воронке Бюхнера под вакуумом, промыли охлажденным ацетоном. Осадок высушили на воздухе. Вес его — 45 г. Перенесли осадок в колбу, прибавили 500 мл смеси хлороформ-этанол (2:1) и 150 мл 15%-ной серной кислоты. Перемешивали 7 мин и раствор профильтровали через складчатый фильтр.

Отделили нижнюю органическую фазу, а верхнюю проэкстрагировали дополнительно смесью хлороформ-этанол (2:1; 150 мл) и “экстракт” присоединили к основному раствору. Спирто-хлороформный раствор промыли 4 раза водой (по 100 мл) и упарили в вакууме. Получили 22,75 г аморфного порошка.

Аморфный порошок растворили в 40 мл метанола. Прибавили 100 мл этилацетата и раствор сконцентрировали на водяной бане до полного удаления метанола. Из этилацетата после выдерживания (17 ч) выпал плотный кристаллический осадок. Кристаллы измельчили и промыли их этилацетатом. Высушили, получив при этом 15,8 г готового продукта. Выход — 60,8% от расчетного. Из маточного раствора после его концентрирования получили дополнительно 3,5 г продукта. Общее количество составило 19,3 г, т.е. 74,2% от расчетного. Готовый продукт (1) хроматографически индивидуален, имеет состав  $C_{23}H_{32}O_7$ . Т.пл. — 187-191°C;  $[\alpha]_D^{20} = +57.1 \pm 2^\circ$  (С 1.2; MeOH).

**Метилловый эфир строфантин-19-карбоновой кислоты (2).** 1 г вещества (1) растворили в 20 мл диоксана, прибавили 3 мл эфира, насыщенного диазометаном. Через 2 ч раствор упарили в вакууме досуха. Остаток растворили в 5 мл метанола. Прибавили воду до устойчивого помутнения раствора и оставили на ночь на кристаллизацию. Выпавшие кристаллы отделили, промыли 50%-ным метанолом. Получили 0,7 г продукта (2), имеющего состав  $C_{24}H_{34}O_7$ . Т.пл. — 144-147°C;  $[\alpha]_D^{20} = +50.2 \pm 2^\circ$  (С 1.1; MeOH). Биологическая активность эфира (2) по Хатчеру 0,47 мг/кг веса

кошки была установлена доцентом Н.А.Кистенем, за что авторы выражают ему благодарность.

**3-О-Ацетил строфантин-19-карбоновая кислота (3).** 1,5 г вещества (1) растворили в 6 мл абсолютного пиридина, прибавили 3 мл уксусного ангидрида. Хроматографический анализ показал, что реакция закончилась через 26 ч при комнатной температуре. Образовавшийся продукт (3) осадили *n*-гексаном. Осадок отделили, промыли *n*-гексаном и перекристаллизовали из этилового спирта. Получили 1,3 г индивидуального продукта (3) состава  $C_{25}H_{34}O_8$ . Т.пл. — 163-165°C;  $[\alpha]_D^{20} = +20.96 \pm 2^\circ$  (С 0.7; MeOH).

**Кобальтовая соль строфантин-19-карбоновой кислоты (4).** Получена так, как описано ниже для кобальтовой соли 17 $\alpha$ -строфантин-19-карбоновой кислоты. Свойства вещества приведены в табл. 1.

**Магниева соль строфантин-19-карбоновой кислоты (5).** 1,5 г кислоты (1) растворили в 20 мл метанола. Прибавили 70 мг (расчетное количество) оксида магния и 4 мл воды. Раствор нагревали при непрерывном перемешивании до практически полного перехода осадка MgO в раствор. Слегка опалесцирующий раствор отфильтровали. Сконцентрировали прозрачный фильтрат при нагревании до объема около 5 мл. В процессе концентрирования началась кристаллизация. После выдерживания при комнатной температуре 3 ч кристаллы отделили на воронке Бюхнера, промыли метанолом (4 мл) и высушили. Получили 1,52 г готового продукта (5). Расчетный выход — 1,538 г. Свойства вещества (5) приведены в табл. 1.

**Кальциевая соль строфантин-19-карбоновой кислоты (6).** 1,5 г кислоты (1) растворили в 20 мл метанола, прибавили 130 мг (расчетное количество) гидроксида кальция Ca(OH)<sub>2</sub> и 4 мл воды. Смесь нагревали при непрерывном перемешивании до практически полного вступления в реакцию гидроксида кальция, о чем можно судить по превращению первоначально мутного раствора в слегка опалесцирующий. После этого раствор отфильтровали и сконцентрировали до объема около 5 мл, выдержали при комнатной температуре 3 ч и отделили кристаллы на воронке Бюхнера, промыли их метанолом (3 мл) и высушили. Получили 1,59 г готового продукта (6). Свойства вещества приведены в табл. 1.

**Аммониевая соль строфантин-19-карбоновой кислоты (7).** Расчетные количества кислоты (1) растворили в 10 мл метанола, прибавили этанол, насыщенный газообразным аммиаком, до щелочной реакции. Раствор отфильтровали и упарили в вакууме. В процессе упаривания происходила кристаллизация целевого продукта (7) состава  $C_{23}H_{35}NO_7$ . Свойства вещества приведены в табл. 1. Выход близкий к количественному — 1,46 г.

**Алкиламмониевые соли строфантин-19-карбоновой кислоты (8-42).** Расчетные количества кислоты (1) и соответствующего амина растворяли в

метаноле. Растворы фильтровали и концентрировали. Из сконцентрированных растворов кристаллизовали алкиламмониевые соли строфантинной кислоты. Выход кристаллических продуктов составил 90%, что выше от теоретического.

**10βН-19-норпериллогенин (53).** 3 г кислоты (1) нагревали при 140±1°C 5 ч. Продукты реакции хроматографировали на колонке из 120 г оксида алюминия III степени активности по Брокману (активирование при 110°C 2 ч). Элюент: хлороформ и хлороформ-метанол нарастающей полярности. Сбор фракций по 5 мл с помощью автоматического коллектора фракций. Фракции 5-17 содержали карденолид, идентичный по данным ТСХ 10βН-19-норкарденолиду (53). Кристаллизовали его из 50%-ного этанола; состав C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>. Т.пл. — 128-130°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+32.4±2° (С 1.0; MeOH).

Из фракций 22-33 получена исходная кислота (1). Фракции 18-21 представляли 10βН-19-норкарденолид (53) с примесью более полярного карденолида, который идентифицирован как 10βН-17α-19-норкарденолид (54). Для идентификации последнего провели изомеризацию 10βН-19-норкарденолида традиционным способом — нагревом в растворе абсолютного диметилформамида в присутствии тозилата и ацетата натрия (см. методику в [13]). Полученный при этом продукт (54) и карденолид, содержащийся в смеси в фракциях 18-21, по хроматографическим данным идентичны.

**17α-строфантин-19-карбоновая кислота (55).** 1,5 г вещества (8) нагревали 3 ч при 140±1°C. Реакционную смесь растворили в воде (25 мл), прибавили 1%-ную серную кислоту (20 мл) и карденолид проэкстрагировали смесью хлороформ-этанол (2:1, 150 мл). Органическую фазу отмыли водой 4 раза по 5 мл и упарили. Продукт кристаллизовали из *изо*-пропанола. Получили 0,6 г кристаллического вещества (55) состав C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>. Т.пл. — 210-214°C [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+42.6±2° (С 0.8; MeOH).

Для идентификации полученного вещества (55) и приготовления его дополнительного количества провели встречный синтез: 1,4 г 17α-строфантинина окислили перманганатом калия в ацетоне так, как описано выше при получении кислоты (1). Получили при этом достоверный образец 17α-строфантин-19-карбоновой кислоты (55) (0,85 г), имеющий состав C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>. Т.пл. — 211-214°C [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+42.8±2° (С 1.0; MeOH). Сравнение полученного выше продукта (ТСХ, Т.пл.) с образцом (55) свидетельствует об их идентичности.

**Кобальтовая соль 17α-строфантин-19-карбоновой кислоты.** 0,65 г полученной кислоты (55) растворили в 25 мл метанола, прибавили 0,9 г тонко измельченного порошка гидроксида кобальта Со(ОН)<sub>2</sub> и 5 мл воды. Смесь кипятили в колбе с обратным холодильником 1 ч. Раствор отфильтровали, сконцентрировали до объема около 3 мл. При этом наблюдалась быстрая кристаллизация. Кристаллы розового цвета отделили, промыли метанолом (3 мл) и высушили, получив 0,68 г готового продукта. Выход близкий к расчетному.

Полученная таким образом кобальтовая соль 17α-строфантин-19-карбоновой кислоты исследована (Л.А.Чайка) на противовоспалительное действие на морских свинках. Установлено, что в дозе 10 мг/кг при подкожном введении отек уменьшался на 34%, а при внутривенном введении — на 64% по сравнению с контрольным опытом.

#### Выводы

Получено 45 новых производных строфантин-19-карбоновой кислоты. Изучены продукты термического превращения кислоты и ее солей. Показана противоопухолевая и кардиотропная активность строфантин-19-карбоновой кислоты, что делает ее и ее соли перспективными веществами для лечения онкологических заболеваний.

#### Литература

1. Makarevich I.F. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 1972. — Vol. 8, №2. — P. 184-190.
2. Малая Л.Т., Макаревич И.Ф., Ковганко Н.В., Горб Ю.Г. *Сердечные гликозиды*. — Х.: Основа, 1996. — 462 с.
3. Baumgarten G. *Die herzwirksamen Glykoside*. — Leipzig: Veb-Leipzig, 1963. — P. 316.
4. Jacobs W.A. // *J. Biol. Chem.* — 1923. — Vol. 57. — P. 553.
5. Jacobs W.A., Heidelberger M.I. // *J. Biol. Chem.* — 1922. — Vol. 54. — P. 253.
6. Makarevich I.F., Pavliy A.I., Kulagina V.S. et al. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 1987. — Vol. 23, №3. — P. 269-392.
7. Makarevich I.F., Dikan L.N. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 1985. — Vol. 21, №1. — P. 67-71.
8. Березин И.В., Клёсов А.А. *Практический курс химической и ферментативной кинетики*. — М.: Изд-во МГУ, 1976. — 320 с.
9. Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. *Курс химической кинетики*. — М.: Высш. шк., 1984. — 263 с.
10. Makarevich I.F., Ulesov A.V. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 2008. — Vol. 44, №4. — P. 463-465.
11. Makarevich I.F., Ulesov A.V., Nestertsova I.A. // *Chemistry of Natural Compounds*. — 2009. — Vol. 45, №5. — P. 653-655.
12. Макаревич И.Ф., Кемертелидзе Э.П. *Трансформированные сердечные гликозиды и агликоны и их биологическая активность*. — Тбилиси: Мецниереба, 1984. — 253 с.
13. Katano Y., Kotake A., Hashima H. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 1998. — Vol. 6. — P. 1103-1115.

Надійшла до редакції 13.12.2010 р.

УДК 54.03; 547.022

## МЕТОД КІЛЬКІСНОГО ОПИСАННЯ СТРУКТУРНОЇ ГНУЧКОСТІ — ЖОРСТКОСТІ ТА КОНФОРМАЦІЙНОЇ ДОСТУПНОСТІ — ОБМЕЖЕНОСТІ ОРГАНІЧНИХ МОЛЕКУЛ

В.Г.Пивоваренко, Ю.А.Карпенко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка  
01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: pvg\_org@ukr.net

*Ключові слова: структурна жорсткість; гнучкість; конформаційна доступність; обмеженість; числові індекси*

**Запропонований метод базується на квантово-хімічних розрахунках енергії торсійних конформерів для окремого сегмента молекули. Отримана на цій основі крива заселеності конформерів дозволяє охарактеризувати локальну структурну гнучкість за напівшириною найширшої з найвищих смуг заселеності, а локальну конформаційну доступність — за площею кривої заселеності.**

### **THE METHOD OF QUANTITATIVE CHARACTERIZATION OF STRUCTURAL FLEXIBILITY — RIGIDITY AND CONFORMATIONAL ACCESSIBILITY — LIMITATION OF ORGANIC MOLECULES**

**V.G.Pivovarenko, Yu.A.Karpenko**

**The method proposed is based on quantum-chemical calculations of conformers' torsional energy for a separate molecular segment. The conformer population curve obtained allows to characterize the local structural flexibility by the half-width of the widest of the highest bands of population, while the local conformational accessibility is characterized by the area under the curve of conformer population.**

### **МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПИСАНИЯ СТРУКТУРНОЙ ГИБКОСТИ — ЖЕСТКОСТИ И КОНФОРМАЦИОННОЙ ДОСТУПНОСТИ — ОГРАНИЧЕННОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ**

**В.Г.Пивоваренко, Ю.А.Карпенко**

**Предложенный метод базируется на квантово-химических расчетах энергии торсионных конформеров для отдельного сегмента молекулы. Полученная в результате кривая заселенности конформеров позволяет охарактеризовать локальную структурную гибкость как полуширину самой широкой из наивысших полос заселенности, а локальную конформационную доступность — за площадью кривой заселенности.**

Структурно жорсткі та конформаційно обмежені молекули вже давно є предметом особливої уваги науковців, зокрема у галузі розробки лікарських препаратів та енантіоселективних каталізаторів [1-5]. Наприклад, обмеживши число конформацій хірального ліганду в металокомплексному каталізаторі, збільшують енантіоселективність каталізаторів у реакціях асиметричного синтезу [6]. Збільшена структурна жорсткість активного центру ферменту забезпечує специфічну взаємодію з субстратом та високу стійкість їх комплексу, що є важливою умовою ферментативного каталізу. Значна конформаційна обмеженість молекул нуклеозидів, багатьох коферментів, стероїдів, алкалоїдів, антибіотиків та інших сполук класу регуляторів біологічних процесів є першопричиною високого афінітету та передумовою їх впливу на молекули-мішені. З іншого боку, протилежна властивість — структурна гнучкість молекул поліненасичених жирних кислот та їх аналогів забезпечує молекулярним агрегатам високу рухомість у ліпідних мембранах (зокрема — ацетилхоліновим

рецепторам) і цим прискорює процеси нервової діяльності [7, 8].

Однак терміни “структурна жорсткість” та “конформаційна обмеженість” (антоніми: відповідно структурна гнучкість та конформаційна доступність) органічних молекул мають лише якісне або ж напівкількісне описання і до теперішнього часу для них не існує досконалих методів кількісного описання. Досі не розкриті аспекти фізичного зв'язку між цими поняттями, хоча є очевидним те, що такий зв'язок має існувати. Зокрема, для оцінки структурної жорсткості в науковій літературі зроблено кілька спроб. Наприклад, напівкількісний метод оцінки структурної жорсткості на основі аналізу класичних тривимірних обертальних схем був вдало застосований для опису жорсткості алканів [9], який надалі у зміненому вигляді вдалося застосувати до більш складних молекул [10]. Також для алканів були розроблені QSAR-індекси, що є критерієм їх кінетичної гнучкості [11-15]. Індекси, пов'язані з топологією молекул [11-17], стали найбільш вживаною характе-

Таблиця

Енергетичні затрати деформації  
структурних елементів молекули етану

Вид деформації	Зміщення атома, А°	Значення деформації	Зміна енергії, ккал/моль
Валентний зв'язок С-Н	0.2	0.2 А°	11.55
Валентний зв'язок С-С	0.2	0.2 А°	14.24
Валентний кут С-С-Н	0.2	10.56°	3.71
Валентний кут Н-С-Н	0.2	10.56°	3.42
Двогранний кут Н-С-С-Н	0.2	11.29°	0.234

ристикую структурної гнучкості — жорсткості (не зважаючи на їх очевидні вади!), оскільки вони просто і досить точно описують цей параметр. Для порівняння конформаційної обмеженості та жорсткості застосовувався метод ЯМР-спектроскопії [18-20], розраховувалася зміна ентропії молекули при внутрішніх обертаннях [21], а для полімерних сполук розроблена і широко використовується характеристика жорсткості — сегмент Куна [22, 23]. Проте найбільш вдалим підходом, на нашу думку, є застосування параметрів гіперповерхні потенціальної енергії молекули для описання її гнучкості. Цей підхід був використаний при порівнянні гнучкості насичених та полієнових жирних кислот за результатами, отриманими неемпіричними методами квантової хімії [24, 25]. Однак у процитованих роботах параметри потенціальної енергії молекули використовуються нерационально, що зробило розрахунок гнучкості складним, трудомістким і часто неможливим у застосуванні до молекул складної будови.

Вже при початковому аналізі понять структурної гнучкості та конформаційної доступності для окремих молекул стає зрозумілим, що їх величини змінюються симбатно: при рості першої зростає і друга. Виникають питання: чи можливе більш точне кількісне визначення цих молекулярних параметрів? Чи потрібно користуватись обома характеристиками, а чи залишити лише одну з них і яку? Як бути з протилежними поняттями структурної жорсткості та конформаційної обмеженості?

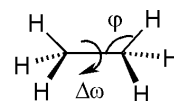
Ми пропонуємо порівняно простий метод кількісного розрахунку характеристик структурної гнучкості — жорсткості та конформаційної доступності — обмеженості, який може бути застосований не лише до алканів, а й до значно більш складних молекул, включаючи природні гетероцикли, ліпіди та полімери. Розроблений алгоритм демонструє фізичний взаємозв'язок між цими чотирма логічно пов'язаними параметрами. Розроблений алгоритм дозволяє створити самостійні шкали для кожного зі згаданих параметрів і розраху-

вати ці параметри для кожної органічної молекули, виразивши їх у вигляді окремих числових індексів. Розроблений алгоритм дає можливість не лише кількісно розрахувати ці параметри для обраної молекули чи її окремої частини, але й виконати порівняння пари молекул. Він також демонструє, що структурна гнучкість та конформаційна доступність є характеристиками, що не завжди змінюються симбатно. В основу методу покладено квантово-хімічні розрахунки зміни потенціальної енергії молекули при її деформації, в основному — при обертанні частин молекули навколо валентного зв'язку.

#### Експериментальна частина

##### Визначення найменш енергозатратної деформації.

Оскільки при порівнянні параметрів структурної гнучкості та конформаційної доступності за розробленим алгоритмом похибки у розрахунок енергії взаємокомпенсуються, то вже напівемпіричні методи квантової хімії дають задовільну точність, яка дозволяє порівняти ці параметри для молекул близької будови. Тому у даній роботі при оптимізації геометрії молекули (у тому числі з фіксованим двогранним кутом  $\omega$ ) використано напівемпіричний метод АМ1 у середовищі пакету МОРАС-2007 [26]. Для порівняння затрат енергії, необхідної для деформації валентних, двогранних кутів та зміни міжатомної відстані, ми виразили усі деформації через відповідне лінійне зміщення атомів.



Для зміни валентного кута лінійна деформація має вигляд:

$$\Delta l = 2\pi r \cdot \Delta\phi / 360^\circ, \quad (1)$$

де:  $\Delta l$  — зміщення атома Н;  $r$  — довжина зв'язку С-Н;  $\Delta\phi$  — зміна валентного кута.

У випадку зміни двогранного кута лінійне зміщення  $\Delta l$  атома становить:

$$\Delta l = 2\pi r \cdot \Delta\omega \cdot \sin(180^\circ - \phi) / 360^\circ, \quad (2)$$

де:  $\Delta\omega$  — зміна двогранного кута;  $\phi$  — оптимальне значення валентного кута;  $r$  — довжина зв'язку.

Розрахунки зміни потенціальної енергії молекули етану при зміщенні відповідного атома на 0.2 А° наведені в таблиці.

Згідно з отриманими даними зміна енергії при деформації двогранного кута є мінімум на один порядок нижчою, ніж при інших типах деформації. Тому саме зміною двогранного кута можна моделювати найменш енергозатратні деформації, тим паче, що у таких дослідженнях при оптимізації геометрії молекули з фіксованим двогранним кутом валентні кути та довжини зв'язків теж будуть зазнавати змін, особливо у випадках більш напружених конформацій.

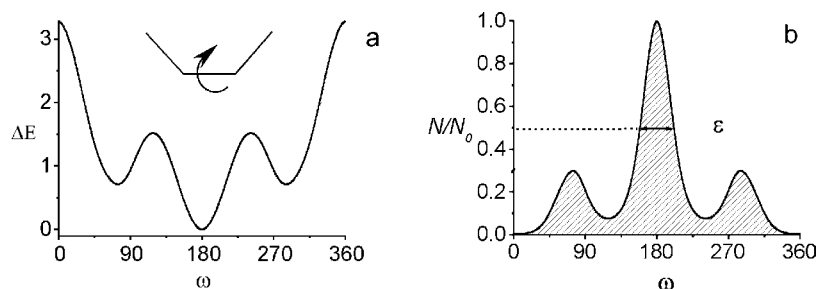


Рис. 1. Зміна потенціальної енергії (а, ккал/моль) та відносної заселеності конформаційних станів (б,  $T = 298\text{ K}$ ) для середнього сегмента молекули бутану в залежності від величини двогранного кута  $\omega$ .

**Розрахунок локального та загального індексів структурної гнучкості.** Для розрахунку локального індексу структурної гнучкості окремого сегмента молекули ми пропонуємо алгоритм, який продемонструємо на прикладі молекули бутану. Розрахуємо цей індекс за двограним кутом  $\omega$  (рис. 1).

На основі розрахованої зміни потенціальної енергії молекули при зміні двогранного кута можна розрахувати заселеність кожного конформаційного стану за стандартних умов (у наближенні рівності ентропії всіх конформерів). Згідно з розподілом Максвелла-Больцмана заселеність  $N/N_0$  кожного конформаційного стану має експоненційну залежність від його відносної енергії  $\Delta E$  та температури  $T$ .

$$\frac{N}{N_0} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{RT}\right), \quad (3)$$

де:  $N$  — кількість молекул з енергією  $\Delta E$ ;  $N_0$  — кількість молекул з найнижчою енергією;  $R$  — універсальна газова стала.

Трансформація кривої з координат  $\Delta E - \omega$  (рис. 1а) в координати  $N/N_0 - \omega$  (рис. 1б) дозволяє отримати залежність відносної заселеності  $N/N_0$  конформаційного стану від значення двогранного кута  $\omega$  за обраних умов (у нашому випадку прийнято значення  $T = 298\text{ K}$ ). Площа під отриманою кривою (рис. 1б) буде відтворювати всю множину конформацій, що у такому наближенні заселяють молекули. Ширина кожної з отриманих смуг заселеності відтворює здатність даної молекули до деформації — її гнучкість. За параметр гнучкості молекули приймемо деформацію  $\epsilon$ , яка, власне, є напівшириною бар'єру конформаційного переходу. У випадках, коли напівширина і висота окремих смуг деформації різні (наприклад, для бутану), логічним буде визначення гнучкості окремого сегмента молекули (локальної гнучкості) за напівшириною найширшої з найвищих смуг заселеності конформацій.

Введемо поняття індексу локальної структурної гнучкості  $F$ . Цей індекс є порівнянням гнучкості піддослідної молекули та ідеально гнучкої молекули:

$$F = \epsilon/360^\circ, \quad (4)$$

де:  $\epsilon$  — деформація піддослідної молекули за кутом  $\omega$ ;  $360^\circ$  — деформація ідеально гнучкої молекули.

Отже, за таким визначенням індекс локальної структурної гнучкості сегмента молекули  $F$  є пропорційним до напівширини  $\epsilon$  найширшого з найвищих бар'єрів конформаційного переходу за стандартних умов. Індекс загальної гнучкості молекули  $F_T$  включає суму локальних індексів усіх її сегментів:

$$F_T = \sum_i F_i, \quad (5)$$

де:  $F_i$  — індекс локальної гнучкості  $i$ -го сегмента молекули.

Формула (5) справедлива при порівнянні гнучкості сполук одного класу, проте вона створює похибки для сполук різних класів. Просте врахування усіх сегментів для циклічних та каркасних сполук дає завищені величини їх гнучкості у порівнянні з гнучкістю ланцюгових молекул, оскільки в них число сегментів, що випадає на один "важкий" атом (відмінний від атома Н), є збільшеним. Наприклад, у молекулі  $n$ -бутану відношення кількості "важких" атомів до кількості сегментів рівне  $4/3$ , тоді як у циклобутані —  $4/4$ , в тетраедрані —  $4/6$ , а в дитетраедрані —  $5/9$ . Тут слід врахувати й те, що поняття деформації молекули та її гнучкості стосуються зміни координат атомів у ній та зміни енергії міжатомних взаємодій, а не кількості уявних сегментів, адже деформації окремих сегментів біля вузлового атома часто є симбатними. Тому для всіх типів органічних сполук при розрахунках загальної гнучкості більш коректним буде врахування не кількості сегментів у молекулі, а й кількості атомів:

$$F_T = \frac{a}{k} \sum_i F_i, \quad (5a)$$

де:  $F_i$  — індекс гнучкості  $i$ -го сегмента молекули;  $a$  — кількість атомів (без врахування атомів Гідрогену);  $k$  — кількість сегментів у молекулі.

Іншими словами — індекс загальної гнучкості молекули є добутком середнього арифметичного її локальних індексів гнучкості на кількість "важких" атомів у ній. Отже, для молекули етану, що містить на два атоми Карбону лише один сегмент структури, індекс загальної гнучкості вдвічі перевищує локальний.

Від такого визначення структурної гнучкості просто перейти до визначення поняття структур-

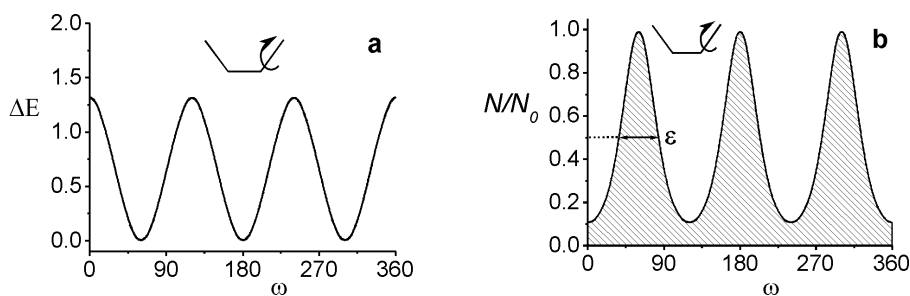


Рис. 2. Зміна потенціальної енергії (а) та відносної заселеності конформаційних станів (б) бо кового сегмента бутану в залежності від величини двогранного кута  $\omega$  ( $T = 298\text{ K}$ ).

ної жорсткості. Оскільки поняття структурної жорсткості є протилежним до гнучкості, то за локальний індекс цієї величини  $R$  слід прийняти величину, обернену до індексу структурної гнучкості:

$$R = 1/F = 360^\circ/\epsilon. \quad (6)$$

У такому разі загальна структурна жорсткість молекули є величиною, оберненою до її загальної гнучкості:

$$R_T = 1/F_T. \quad (7)$$

Продемонструємо розрахунки цих параметрів на прикладі молекул бутану та циклопентану. Для середнього сегменту бутану напівширина  $\epsilon_1$  смуги заселеності конформацій сегмента С-С-С-С (рис. 1b) складає  $42.43^\circ$ . Звідси індекс локальної гнучкості  $F_1 = \epsilon_1/360^\circ = 42.43^\circ/360^\circ = 0.118$ . Індекс локальної жорсткості —  $R_1 = 1/F_1 = 8.47$ . Напівширина  $\epsilon_2$  смуги заселеності конформацій сегмента Н-С-С-С (рис. 2) складає  $47.06^\circ$ . Звідси індекс локальної гнучкості  $F_2 = \epsilon_2/360^\circ = 47.06^\circ/360^\circ = 0.131$ . Індекс локальної жорсткості —  $R_2 = 1/F_2 = 7.63$ . Третій сегмент бутану С-С-С-Н є еквівалентним другому. Тому їхні локальні індекси однакові. Індекс загальної структурної гнучкості бутану рівний  $F_T = 4 \cdot (F_1 + F_2 + F_3)/3 = 4 \cdot (0.118 + 0.131 + 0.131)/3 = 0.507$ . Його індекс загальної структурної жорсткості —  $R_T = 1/F_T = 1/0.507 = 1.97$ .

**Індекси гнучкості-жорсткості циклопентану.** Для сегменту циклопентану напівширина  $\epsilon$  смуги заселеності конформацій сегмента С-С-С-С (рис. 3) складає  $62.68^\circ$ . Звідси індекс локальної гнучкості  $F = \epsilon/360^\circ = 62.43^\circ/360^\circ = 0.174$ . Індекс локальної жорсткості —  $R = 1/F = 1/0.174 = 5.75$ . Оскільки всі сегменти молекули циклопентану є однакови-

ми, то й локальні індекси гнучкості та жорсткості для них мають однакову величину. Індекс загальної структурної гнучкості циклопентану рівний  $F_T = 5 \cdot (5F)/5 = 0.174 \cdot 5 = 0.870$ . Його індекс загальної структурної жорсткості —  $R_T = 1/F_T = 1/0.87 = 1.15$ . Отже, незважаючи на циклічну будову, за нашими розрахунками циклопентан є більш гнучкою молекулою, ніж бутан, оскільки він має набагато вищу гнучкість сегмента молекули.

**Розрахунок локального та загального індексів конформаційної доступності.** Для розрахунку локального індексу конформаційної доступності окремого сегмента скористаємось прикладом молекули бутану, для якої площа під отриманою кривою (рис. 1b) відтворює всю множину конформацій, що заселяють середній сегмент молекули при  $298^\circ\text{K}$ . Введемо поняття індексу конформаційної доступності  $A$ . Індекс є порівнянням цього параметра для піддослідної молекули та конформаційно необмеженої молекули:

$$A = S_p/360n, \quad (8)$$

де:  $S_p$  — площа під кривою заселеності конформацій піддослідної молекули;  $360^\circ \cdot 1 = 360$  — площа прямокутника заселеності конформаційно необмеженої молекули;  $n$  — коефіцієнт, що відповідає кількості повторів конформації при повороті навколо обраного положення на  $360^\circ$ , оскільки для симетричних фрагментів число конформацій зменшується в  $n$  разів.

Отже, за таким визначенням індекс локальної конформаційної доступності сегмента  $A$  є пропорційним до площі під кривою заселеності конформаційних станів за стандартних умов. Загальну конформаційну доступність молекули  $A_T$  оха-

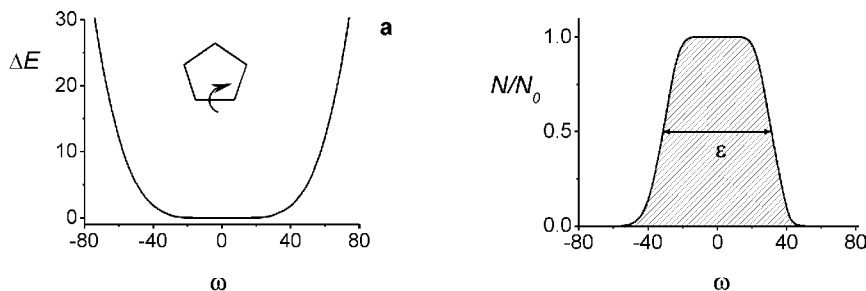


Рис. 3. Зміна потенціальної енергії (а) та відносної заселеності конформаційних станів (б) сегментів циклопентану в залежності від величини двогранного кута  $\omega$  ( $T = 298\text{ K}$ ).



рактизуємо як добуток середнього арифметичного локальних індексів доступності усіх її сегментів на кількість “важких” атомів:

$$A_T = \frac{a}{km} \sum_i A_i, \quad (9)$$

де:  $A_i$  — індекс конформаційної доступності  $i$ -го сегмента молекули;  $a$  — кількість атомів (крім атомів Гідрогену);  $k$  — кількість сегментів у молекулі;  $m$  — коефіцієнт, що відповідає числу повторів конформації, оскільки для симетричних молекул число конформацій зменшується в  $m$  разів.

Тут, як і у випадку загальної структурної гнучкості, індекс загальної конформаційної доступності враховує кількість атомів у молекулі  $a$  та є незалежним від кількості сегментів  $k$ . Без такого врахування індекс  $A_T$  буде неоправдано завищеним для циклічних і особливо — каркасних сполук. Тому для молекули етану, яка містить один сегмент та два “важких” атоми, індекс загальної конформаційної доступності є вдвічі більшим, ніж локальний індекс ( $n \equiv m = 6$ ):  $A_T = 2A = 2Sp/360 \cdot 6$ .

Оскільки поняття конформаційної обмеженості є протилежним до конформаційної доступності, то за локальний індекс цієї величини  $L$  слід прийняти величину, обернену до індексу конформаційної доступності:

$$L = 1/A. \quad (10)$$

У такому разі загальна конформаційна обмеженість молекули  $L_T$  є величиною, оберненою до її загальної конформаційної доступності:

$$L_T = 1/A_T. \quad (11)$$

На прикладах молекул бутану та циклопентану розглянемо розрахунки вищезазначених параметрів.

1. Площа під кривою заселеності конформацій сегмента С-С-С-С молекули бутану (рис. 1b) рівна  $Sp_1 = 79.74$ . Звідси індекс локальної конформаційної доступності сегмента С-С-С-С рівний  $A_1 = Sp_1/360n = 79.74/(360 \cdot 2) = 0.111$ . Індекс локальної конформаційної обмеженості сегмента С-С-С-С —  $L_1 = 1/A_1 = 9.00$ . Для сегментів Н-С-С-С та С-С-С-Н (рис. 2) —  $Sp_2 = 160.65$ ;  $A_2 = A_3 = Sp_2/360n = 160.65/(360 \cdot 3) = 0.149$ ;  $L_2 = L_3 = 1/A_2 = 6.71$ . Індекс загальної конформаційної доступності молекули бутану дорівнює  $A_T = 4 \cdot (A_1 + A_2 + A_3)/3m = 4 \cdot (0.111 + 0.149 + 0.149)/3 \cdot 2 = 0.2727$ . Індекс загальної конформаційної обмеженості молекули бутану —  $L_T = 1/A_T = 1/0.2727 = 3.67$ .

2. *Індекси доступності-обмеженості циклопентану.* Площа під кривою заселеності конформацій сегмента молекули циклопентану (рис. 3) рівна  $Sp = 62.76$ . Звідси індекс локальної конформаційної доступності сегмента —  $A = Sp/360n = 62.76/(360 \cdot 2) = 0.0872$ . Індекс локальної конформаційної обмеженості сегмента —  $L = 1/A = 11.47$ . Індекс загальної конформаційної доступності молекули циклопентану, що має вісь симетрії п'ятого порядку ( $m = 5$ ):

$A_T = 5 \cdot (A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5)/5m = (0,0872 \cdot 5)/5 = 0,0872$ . Індекс загальної конформаційної обмеженості молекули циклопентану  $L_T = 1/A_T = 1/0,0872 = 11.47$ . Отже, незважаючи на високу гнучкість, циклопентан внаслідок вищої симетрії є втричі більш конформаційно обмеженою молекулою, ніж бутан. Проте вже для 1-дейтероциклопентану індекс загальної конформаційної обмеженості  $L_T$  падає до 4.59 внаслідок зниження симетрії молекули ( $m = 2$ ), а для асиметричного *цис*-1-дейтеро-2-флуороциклопентану  $L_T = 2.29$  ( $m = 1$ ). Тобто, при однаковому рівні симетрії ( $m = 2$ ) бутан є менш конформаційно обмеженою (більш конформаційно доступною) молекулою, ніж 1-дейтероциклопентан.

### Результати та їх обговорення

Отримані нами індекси загальної гнучкості різних типів органічних сполук, кількісно характеризуючи цю властивість, на якісному рівні узгоджуються з уявленнями, вираженими у вживаних зараз алгоритмах [11-17]. Так, сегмент алканів і власне молекули нерозгалужених алканів є одними з найбільш гнучких, і їхня гнучкість збільшується з ростом довжини ланцюга. Дестабілізація  $\pi$ -зв'язку при його торсійній деформації робить сегменти з подвійним С = С зв'язком менш гнучкими, особливо — в ароматичних сполуках. Найменш гнучкими сполуками є циклопропан та каркасні молекули: тетраедран, призмат, кубан тощо.

На додаток, розроблений нами алгоритм дозволяє усунути протиріччя, які досі існують у найбільш вживаних зараз алгоритмах, а також зробити більш точним кількісне порівняння гнучкості сегментів обраних сполук. Так, при розрахунках гнучкості циклопентану за вживаними алгоритмами [11-17] він виявляється менш гнучким, ніж циклогексан [27], що протирічить стереохімічним уявленням про високу гнучкість цієї сполуки. Останні базуються на напруженості його планарної конформації, де контакт (затінення) відразу десяти атомів Гідрогену призводить до відомого ефекту — переходу в непланарні конформації “конверта” та “напівкрісла” зі швидким обміном непланарною позицією між атомами у циклі. У розроблених раніше алгоритмах розрахунку гнучкості [11-17] така властивість циклопентану не могла бути взята до уваги, оскільки у них не враховувалась енергія стеричних взаємодій. Згідно з нашими розрахунками циклопентан є найбільш гнучкою циклічною сполукою. Створений алгоритм усуває багато протиріч у питаннях гнучкості органічних сполук, які досі існували, і пояснює їх окремі властивості, які досі не були пояснені. Але це вже тема наступної нашої публікації.

### Висновки

Запропонований нами алгоритм засновано на розрахунку енергії торсійної деформації окремого

сегмента органічної молекули. Розгляд параметрів структурної гнучкості та конформаційної доступності через призму енергії торсійної деформації дозволив продемонструвати фізичний зв'язок та відмінності між цими характеристиками: лише конформаційна доступність безпосередньо пов'язана з симетрією молекули. Запропонований алгоритм дозволяє розрахувати числові індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності не лише для окремих сегментів органічних

молекул, але й надає можливість кількісно оцінити ці параметри для всієї молекули взагалі. Він також уможливорює порівняння всіх розглянутих локальних та загальних параметрів для двох чи більше піддослідних молекул, завдяки чому ці параметри для органічних сполук утворюють чотири окремі шкали: структурної гнучкості, конформаційної доступності та протилежні їм — структурної жорсткості та конформаційної обмеженості.

## Література

1. Perez-Fernandez M., Avenzoza A., Busto J. H. et al. // *Tetrahedron*. — 2008. — Vol. 64. — P. 9088-9092.
2. Mateo C., Alvarez R., Perez-Melero C. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17. — P. 6316-6320.
3. Morales-Rios M.S., Gonzalez-Juarez D.E., Rivera-Becerril E. et al. // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63. — P. 7702-7707.
4. Mikhaylyuk P.K., Afonin S., Chernega A.N. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2006. — Vol. 45. — P. 5659-5661.
5. Kirby A.J., Komarov I.V., Feeder N. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* — 2001. — Vol. 2. — P. 522-529.
6. Jacobsen E.N. (Ed.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. — Heidelberg: Springer, 1999. — 545 p.
7. Tanaka A., Nishizaki T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13. — P. 1037-1040.
8. Feller S.E., Gawrisch K., MacKerell // *J. Am. Chem. Soc.* — 2002. — Vol. 124. — P. 318-326.
9. Luisi P. // *Naturwissenschaften*. — 1977. — Vol. 64. — P. 569-574.
10. Clark D., Willet P., Kenny P. // *J. Mol. Graphics*. — 1993. — Vol. 11. — P. 146-156.
11. Kier L.B., Hall L.H. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 2006. — Vol. 2. — P. 55-59.
12. Kier L.B. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 1985. — Vol. 4. — P. 109-116.
13. Kier L.B. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 1986. — Vol. 5. — P. 1-7.
14. Kier L.B. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 1986. — Vol. 4. — P. 7-12.
15. Kier L.B. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 1989. — Vol. 8. — P. 218-221.
16. Fisanick W., Cross K., Rusinko III A. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 1992. — Vol. 32. — P. 664-674.
17. Fisanick W., Cross K., Rusinko II A. // *Tetrahedron Comput. Methodol.* — 1990. — Vol. 3. — P. 635-652.
18. Yamamoto Y., Yokoyama S., Miyazawa T. et al. // *FEBS Lett.* — 1983. — Vol. 157. — P. 95-99.
19. Stahl M., Schopfer U. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. — 1997. — P. 905-908.
20. Law N.A., Dietzsch W., Duffy N.V. // *Polyhedron*. — 2003. — Vol. 22. — P. 3423-3432.
21. Mizutani T., Ema T., Ogoshi H. // *Tetrahedron*. — 1995. — Vol. 51. — P. 473-484.
22. Tsvetkov V.N., Andreeva L.N., Bushin S.V. et al. // *Eur. Polym. J.* — 1984. — Vol. 20. — P. 371-376.
23. Vologodskii A.V., Levene S.D., Klenin K.V. et al. // *J. Mol. Biol.* — 1992. — Vol. 227. — P. 1224-1243.
24. Koca J. // *J. Mol. Struct.* — 1993. — Vol. 291. — P. 255-269.
25. Koca J. // *Progr. Biophys. Molec. Biol.* — 1998. — Vol. 70. — P. 137-173.
26. J. J. P. Stewart. *MOPAC2007*. — Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA. — [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net).
27. Von der Lieth C.-W., Stumpf-Nothof K., Prior U. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 1996. — Vol. 36. — P. 711-716.

Надійшла до редакції 05.11.2009 р.

## ЗМІСТ

ВИКОРИСТАННЯ 1-R-6-АМІНОУРАЦІЛІВ В ОДНОСТАДІЙНОМУ СИНТЕЗІ 1-R-5,5-ДИФЕНІЛ-5,7-ДИГІДРО-1Н-ПІРОЛО[2,3-d]ПІРИМІДИН-2,4,6-ТРИОНІВ К.М.Ситнік, Г.В.Григорів, Л.А.Шемчук, В.П.Черних, Є.О.Цапко, В.П.Мороз, Т.В.Шпичак	3
ХІМІЯ 1,1-ДИГІДРОПОЛІФТОРНІТРОАЛКАНОВ. I. ХІМІЧЕСКІЕ ПРЕВРАЩЕНІЯ 2,2-ДИФТОРНІТРОЭТАНА В.И.Шкелу, А.И.Гузирь, Н.П.Колесник, Ю.Г.Шермолович	9
МЕТАКРИЛОВІ ЕСТЕРИ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ТИРОЗИНУ, ЇХ ПОЛІМЕРИЗАЦІЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ Н.М.Юхименко, О.Ю.Колендо, Л.С.Бобкова, О.П.Колядич, О.П.Шумейко	17
СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ ІНДЕНУ КОНДЕНСАЦІЄЮ МОРФОЛІНОЦИКЛОПЕНТЕНУ 3 АРИЛМЕТИЛЕНМАЛОНОДИНІТРИЛАМИ В.Д.Дяченко, Є.М.Карпов, А.В.Черних	21
СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-АРИЛ-4,7-ДИГІДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-a]ПІРИМІДИНІВ В.В.Ліпсон, І.В.Ігнатенко, Н.В.Світлична, В.В.Бородіна, М.Г.Широбокова, В.І.Мусатов	26
СИНТЕЗ І АНТИІНФЕКЦІОННЕ ПРОТЕКТИВНЕ ДІЙСТВО β-ЦИКЛОГЕКСИЛМЕТИЛ- І β-2-ЦИКЛОГЕКСИЛЭТИЛГЛИКОЗИДОВ МУРАМОИЛДИПЕПТИДА А.Е.Земляков, В.Н.Цикалова, В.В.Цикалов, В.Я.Чирва, О.В.Калужин	33
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-1-ИЗО-БУТИЛ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И.В.Украинец, Е.В.Моспанова, О.С.Головченко, Абдель Насер Дакках	38
КОНДЕНСОВАНИ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. II. СИНТЕЗ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ЧАСТКОВО ГІДРОВАНІХ [1,3]ТІАЗОЛО[3,4-c]ПІРИМІДИНІВ П.С.Лебідь, П.О.Кос, М.В.Вовк	44
СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 6,7-ДИГІДРО-1Н-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПІРИМІДИН-2,4(3Н,5Н)-ДІОНУ НА ОСНОВІ 3-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2-(2,4-ДІОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГІДРО- 1Н-ЦИКЛОПЕНТА[d]ПІРИМІДИН-1-ІЛ)АЦЕТОГІДРАЗІДУ. II частина Ю.М.Кононевич, А.М.Демченко	49
СИНТЕЗ І ПЕРЕТВОРЕННЯ N-АРИЛАМІДІВ (2Z)-(БЕНЗОІЛАМІНО) (1-R-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-3Н-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)ОЦТОВИХ КИСЛОТ С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.О.Алтухов, С.В.Шишкіна	53
НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИГИДРО-1,4-БЕНЗОТИАЗЕПИНА-3(2H)-ОНА Т.А.Воловченко, Т.Н.Тарасюк, Ю.М.Воловченко	60
СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 1-АРИЛ-4-МЕТИЛТІО-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОПІРИДИН-3-КАРБОНІТРИЛІВ В.Д.Дяченко, О.С.Бітюкова, І.Є.Дяченко	65
СТРОФАНТИДИН-19-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ Ю.И.Губин, И.Ф.Макаревич, С.Н.Коваленко, Т.И.Савченко, С.Ю.Повстенко, Е.М.Безчаснюк	70
МЕТОД КЛІБКІСНОГО ОПИСАННЯ СТРУКТУРНОЇ ГНУЧКОСТІ — ЖОРСТКОСТІ ТА КОНФОРМАЦІЙНОЇ ДОСТУПНОСТІ — ОБМЕЖЕНОСТІ ОРГАНІЧНИХ МОЛЕКУЛ В.Г.Пивоваренко, Ю.А.Карпенко	78

## CONTENTS

THE USE OF 1-R-6-AMINOURACILES IN ONE STAGE SYNTHESIS OF 1-R-5,5-DIPHENYL-5,7-DIHYDRO-1H-PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINE-2,4,6-TRIONES K.M.Syt'nik, G.V.Grygoriv, L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, Ye.O.Tsapko, V.P.Moroz, T.V.Shpychak	3
CHEMISTRY OF 1,1-DIHYDRO-POLYFLUORONITROALKANES. I. CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 2,2-DIFLUORONITROETHANE V.I.Shkelyu, O.I.Guzyr, N.P.Kolesnik, Yu.G.Shermolovich	9
METHACRYLIC ESTERS OF SOME TYROSINE DERIVATIVES, THEIR POLYMERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY N.M.Yukhimenko, O.Yu.Kolendo, L.S.Bobkova, O.P.Kolyadych, O.P.Shumeyko	17
THE SYNTHESIS OF SUBSTITUTED INDENES BY CONDENSATION OF MORPHOLINOCYCLOPENTENE WITH ARYLMETHYLENEMALONO-DINITRILES V.D.Dyachenko, Ye.M.Karpov, A.V.Chernykh	21
SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES OF 5-ARYL-4,7-DIHYDRO-1,2,4-TRIAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINES V.V.Lipson, I.V.Ignatenko, N.V.Svitlichna, V.V.Borodina, M.G.Shirobokova, V.I.Musatov	26
SYNTHESIS AND ANTI-INFECTION PROTECTIVE ACTION OF β-CYCLOHEXYLMETHYL- AND β-2-CYCLOHEXYLETHYLGLYCOSIDES OF MURAMYLDIPEPTIDE O.Ye.Zemlyakov, V.M.Tsikalova, V.V.Tsikalov, V.Ya.Chirva, O.V.Kalyuzhin	33
SYNTHESIS, STRUCTURE AND THE ANTITUBERCULAR ACTIVITY OF 4-HYDROXY-1-ISO-BUTYL-2-OXO-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES I.V.Ukrainets, Ye.V.Mospanova, O.S.Golovchenko, Abdel Naser Dakkah	38
THE CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. II. SYNTHESIS OF POLYFUNCTIONAL PARTIALLY HYDROGENATED [1,3]THIAZOLO[3,4-c]PYRIMIDINES DERIVATIVES P.S.Lebid, P.O.Kos, M.V.Vovk	44
SYNTHESIS OF NEW 6,7-DIHYDRO-1H-CYCLOPENTA[d]-PYRIMIDINE-2,4(3H,5H)-DIONE DERIVATIVES BASED ON 3-CYCLOHEXYL-2-(2,4-DIOXO-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDRO-1H-CYCLOPENTA[d]PYRIMIDIN-1-YL)ACETOHYDRAZIDE Yu.M.Kononevich, A.M.Demchenko	49
SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF N-ARYLAMIDES OF (2Z)-(BENZOYLAMINO)(1-R-2-OXO-1,2-DIHYDRO-3H-INDOL-3-YLIDENE)ACETIC ACIDS S.V.Kolisnyk, V.V.Bolotov, O.O.Altukhov, S.V.Shishkina	53
A NEW WAY OF 4,5-DIHYDRO-1,4-BENZOTHAZEPINES-3(2H)-ONE DERIVATIVES SYNTHESIS T.A.Volovenko, T.M.Tarasjuk, Yu.M.Volovenko	60
SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 1-ARYL-4-METHYLTHIO- 2-OXO-1,2-DIHYDROPYRIDINE-3-CARBONITRILES V.D.Dyachenko, O.S.Bityukova, I.Ye.Dyachenko	65
STROFANTIDIN-19-CARBOXYLIC ACID AND ITS BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES Yu.I.Gubin, I.F.Makarevich, S.M.Kovalenko, T.I.Savchenko, S.Yu.Povstenko, O.M.Bezchasnyuk	70
THE METHOD OF QUANTITATIVE CHARACTERIZATION OF STRUCTURAL FLEXIBILITY — RIGIDITY AND CONFORMATIONAL ACCESSIBILITY — LIMITATION OF ORGANIC MOLECULES V.G.Pivovarenko, Yu.A.Karpenko	78