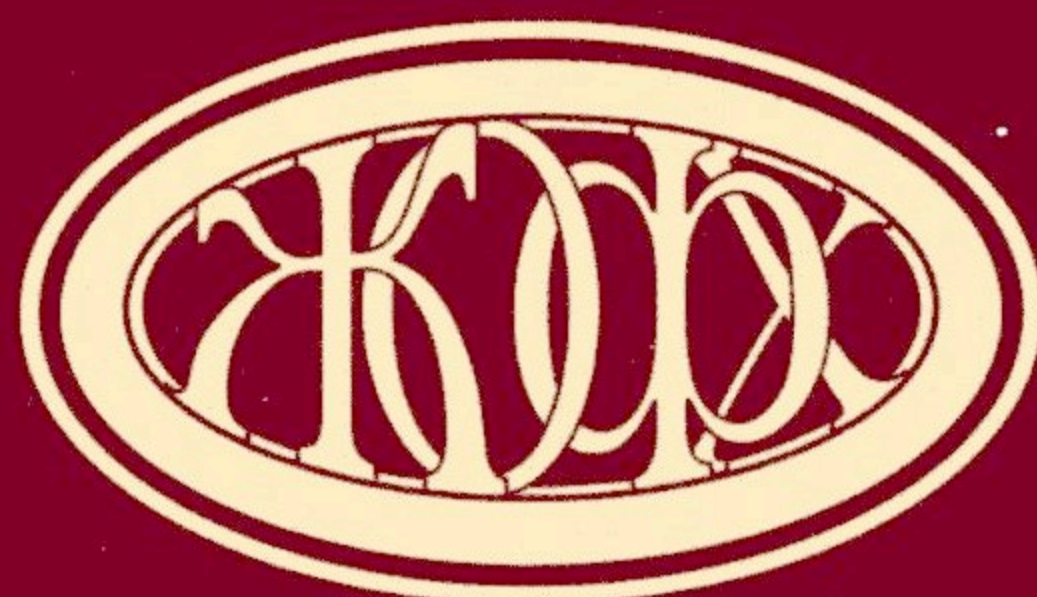


ISSN 0533-1153



ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ХІМІЇ

2011 ТОМ 9 ВИПУСК 4(36)

УДК 547.814

СИНТЕЗ 4-ГІДРОКСИКУМАРИНІВ

А.О.Герасьов, М.П.Шандура, Ю.П.Ковтун

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: kovtun@ioch.kiev.ua*Ключові слова:* 4-гідроксикумарин; 4-гідрокси-2H-хромен-2-он; синтез**В огляді розглянуті та проаналізовані методи синтезу 4-гідроксикумаринів.****SYNTHESIS OF 4-HYDROXYCOUMARINS****A.O.Gerasyov, M.P.Shandura, Yu.P.Kovtun****The synthetic methods of 4-hydroxycoumarins have been considered and analyzed in the review.****СИНТЕЗ 4-ГИДРОКСИКУМАРИНОВ****А.А.Герасёв, Н.П.Шандура, Ю.П.Ковтун****В обзоре рассмотрены и проанализированы методы синтеза 4-гидроксикумаринов.**

Фрагмент 4-гідроксикумарину часто зустрічається у складі багатьох природних сполук. Так, наприклад: новобіоцин — стрептоміциновий антибіотик, робустин — один із ізофлавоноїдів рослин класу бобових, ізокотаніни — метаболіти зі склеротину грибів *aspergillus aliaceus*, а феруленол — природний сесквітерпенокумарин (схема 1).

Велике значення мають препарати на основі 4-гідроксикумарину, у першу чергу через антикоагулятивну [1-3], спазмолітичну [4, 5] та родентицидну [6-8] активність. Так, найбільш широко вживаним антитромбовим засобом у США та Канаді є рацемічна натрієва сіль варфарину [9]. Виявлення серед похідних 4-гідроксикумарину активності до інгібування протеази вірусу імунодефіциту людини стало поштовхом до розробки ефективних антивірусних препаратів на основі 4-гідроксипіран-2-онів [10-12].

На основі 4-гідроксикумаринового фрагменту також отримані різні барвники [13-16], в тому числі ефективні люмінофори з високим кросперетином двофотонного поглинання, металоор-

ганічні комплекси для світловипромінювальних діодів (OLED) [17], флуоресцентні індикатори [18] та різноманітні аналітичні реагенти [19-23].

Такий широкий спектр використання похідних 4-гідроксикумаринів привів до розробки різноманітних підходів до їх синтезу, що вимагає провести систематизацію цих методів. Оглядів, присвячених синтезу 4-гідроксикумаринів, у літературі немає. Деякі з підходів до синтезу 4-гідроксикумаринів наводяться в оглядах, присвячених синтезу власне кумаринів [24, 25].

4-Гідроксикумарини в більшості випадків отримують добувкою піранонового ядра до бензольного.

Можна виділити декілька основних підходів до синтезу 4-гідроксикумаринів.

Взаємодія похідних саліцилових кислот з похідними оцтової кислоти

Внаслідок ацилювання малонових естерів **1** ($R=CO_2Alk$) активованими похідними саліцилових кислот **2** (схема 2) утворюються естери 2-

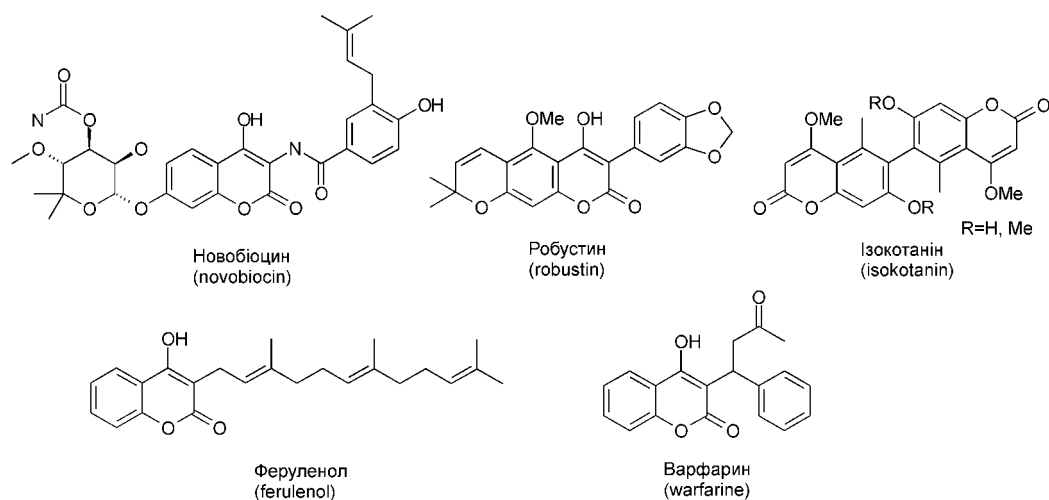


Схема 1

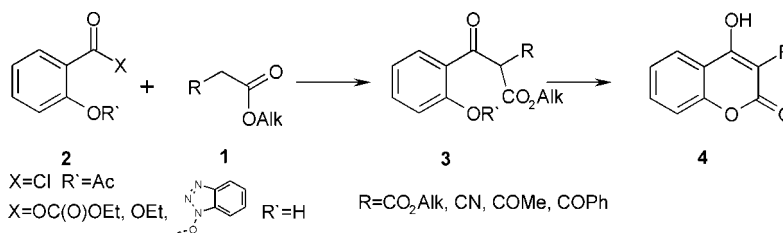


Схема 2

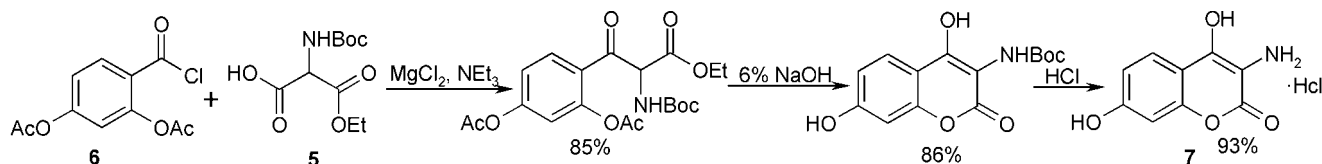


Схема 3

гідроксифенілпропіонових кислот **3**. Такі естери при дистиляції чи при кислотному або основному каталізі перетворюються на 4-гідроксикумарини **4** [26, 27]. Використання ціаноцтового естеру або естерів β-кетокислот **2** (R = CN, COMe, CPh) замість малонату дозволяє одержувати 3-ціано- (R=CN), 3-ацил- (R=COMe) чи 3-бензоїл-4-гідроксикумарини (R=COPh) **4** [27-29]. Саліцилові кислоти **2**, де X — залишок 1-гідроксизенотріазолу, взаємодіють з **1** в м'яких умовах при кімнатній температурі, але при цьому виникає необхідність виділяти проміжне похідне **3** [27], через що може помітно зменшуватись загальний вихід реакції (з 44-96% до 26-57%) у порівнянні з іншими методами, коли уникають цієї стадії.

3-Карбокси-4-гідроксикумарини **4** (R=COOH) в одну стадію отримують нагріванням саліцилових кислот з маленовою кислотою у ТФОК при 95-100°C протягом 20 год у запайній ампулі [30].

Використовуючи Вос-похідне 2-аміномаленового естеру **5** з хлорангідридом діацетилпохідного 2,4-дигідроксизенотріазолу **6**, можна отримати 3-аміно-4,7-дигідроксикумарин **7**, необхідний для синтезу антибіотика новобіоцину (схема 3) [31].

Внаслідок внутрішньомолекулярного *inco*-заміщення атома хлору (бromу) карбоксильною групою у фенолпропіонових естерах **8** з добрими виходами одержують 3-(α-піридил)-4-гідроксикумарини **9** [32, 33] (схема 4).

2-Імінокумарини (2-аміно-γ-хромони) при гідролізі утворюють 4-гідроксикумарини [34-36]. Такий шлях синтезу через відповідні імінокумарини іноді виявляється більш ефективним, ніж інші.

Так, наприклад, отримати кумарин **10** при дії літій діізопропіламіду на метилацетилсаліцилат **11** не вдається (схема 5). Якщо ж спочатку отримати 2-імінокумарин **12**, а потім провести його гідроліз, то бажаний кумарин **10** можна одержати з 72% виходом [34].

Оскільки пряме алкілування 4-гідроксикумаринів по 3-му положенню гетероциклу ускладнюється поганою регіоселективністю та поліалкілуванням, автори роботи [37] для синтезу 3-алкілзаміщених кумаринів пропонують використовувати алкілування діаніонів 3-(2-гідроксифеніл)-3-оксипропіонових естерів **13** з наступною їх циклізацією у кумарини **14** (схема 6). При використанні літію N,N-діізопропіламіду для генерації діаніону та проведенні алкілування різними алілбромідами (R = CH₂-CH=CR'R'') (співвідношення діаніон:алілбромід 2:1) при -78°C відбувається

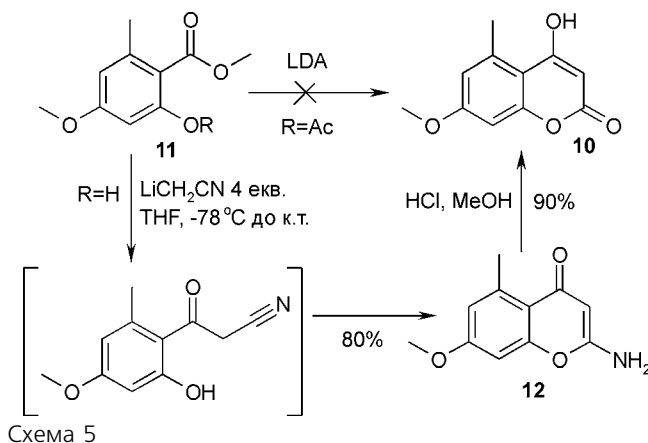


Схема 5

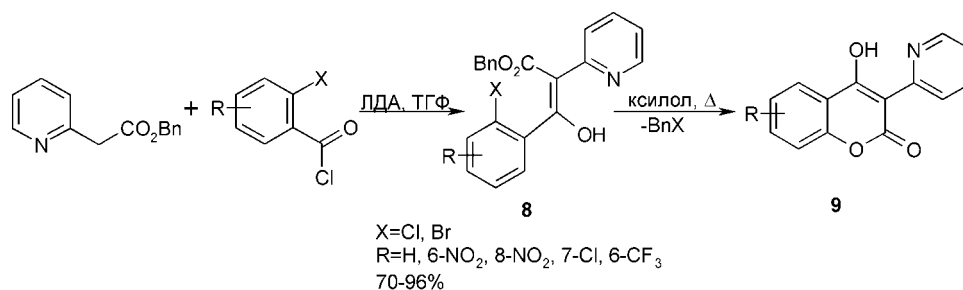


Схема 4

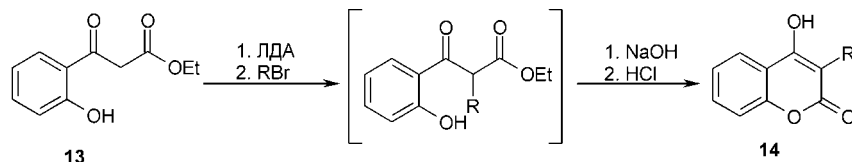


Схема 6

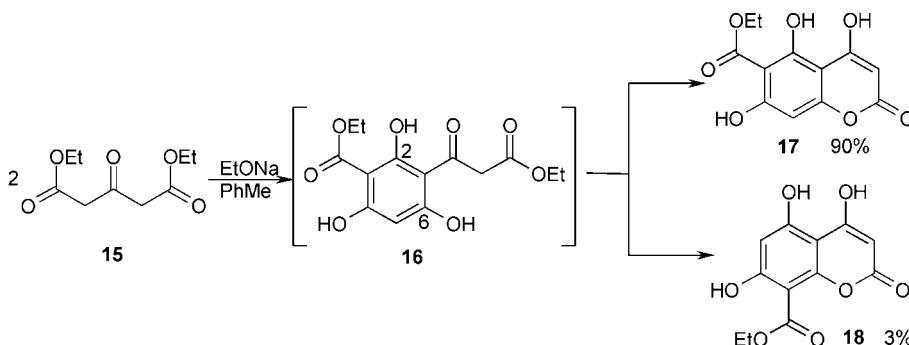


Схема 7

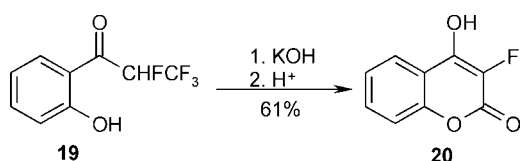


Схема 8

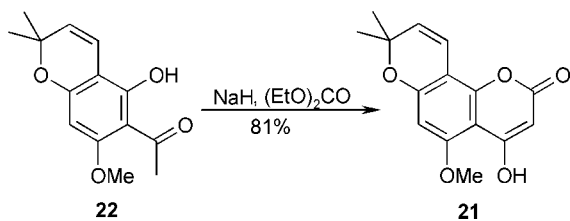


Схема 9

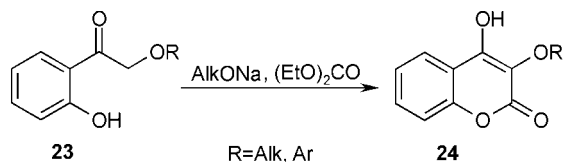


Схема 10

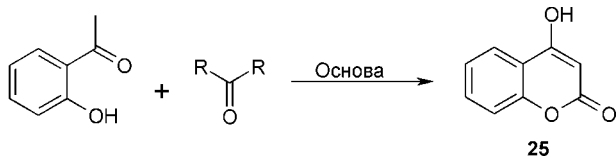


Схема 11

виключно С-моноалкілування по 2-ому атому вуглецю, не зачіпаючи фенольну групу.

Внаслідок конденсації естеру ацетондикарбонової кислоти **15** через стадію утворення фенілпропіонової кислоти **16** з високим виходом одержують кумарин **17** з невеликою домішкою кумарину **18** (схема 7) [38]. Циклізація **16** на останній стадії відбувається переважно по гідроксилу в 6-му положенні, мабуть, через утворення водневого зв'язку між гідроксилом у 2-му положенні та карбонільною групою у 3-му.

Тетрафлуоропропіофенон **19** може виступати як фторований аналог фенілпропіонової кислоти

(схема 8). Так, при додаванні надміру гідроксиду калію до сполуки **19** з наступним підкисленням реакційної маси отримують 3-флуоро-4-гідроксикумарин **20** [39].

Взаємодія 2-гідроксіацетофенонів з похідними вугільної кислоти

Важливим та одним з найбільш широковживаним методом утворення 4-гідроксикумаринів є взаємодія 2-гідроксіацетофенонів з похідними вугільної кислоти (діалкілкарбонатами, фосгеном, алкілхлорформіатами, уретанами і т.п.) в присутності сильних основ.

Історично першою почали використовувати суміш діетилкарбонату з натрієм [40]. Пізніше було показано, що кращі виходи можна одержати при використанні гідриду натрію замість вільного натрію [41]. Наприклад, при спробі одержати кумарин **21** (необхідний для синтезу природного кумарину — ізоробустину) з **22**, при використанні вільного натрію одержують складну суміш продуктів, тоді як використання гідриду натрію дозволяє досягти 81% виходу кумарину **21** (схема 9) [42].

Гідрид натрію виявляється більш ефективною основою і у порівнянні з алкоголятами та амідами натрію чи калію (табл.). Хоча у випадку більш активних α -алкокси- або α -арилоксиацетофенонів **23** використання алкоголятів натрію дозволяє легко одержувати відповідні 3-алкокси- або 3-арилоксикумарини **24**, які проявляють високу жовто-чогінну, гепатозахисну та антиоксидантну активність (схема 10) [43, 44].

Фосген при взаємодії з 2-гідроксіацетофеноном утворює 4-гідроксикумарин **25** з дещо меншим виходом, ніж при використанні алкілкарбонатів (табл., схема 11).

За даними [41] NAPA-натрій-3-амінопропіламід, КАРА- калій-3-амінопропіламід.

Проте застосування фосгену дозволяє одержувати бетаїн **26** (схема 12) [45].

Вплив природи реагента та основи на вихід 4-гідроксикумарину (схема 11)

R	Cl	Ome	Oet							
Основа	EtONa	NaH	EtONa	NaH	NAPA	KAPA	EtONa	NaH	NAPA	KAPA
Вихід, %	66	69	71	84	60	55	80	85	51	63

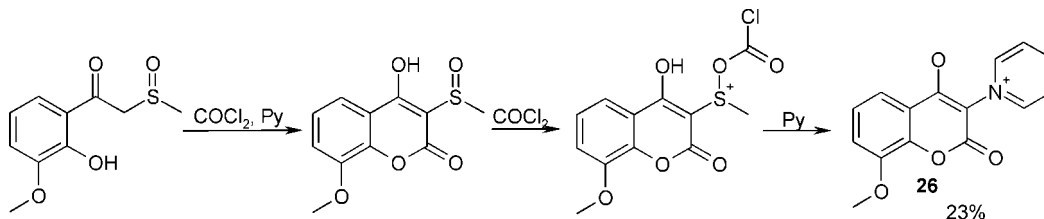


Схема 12

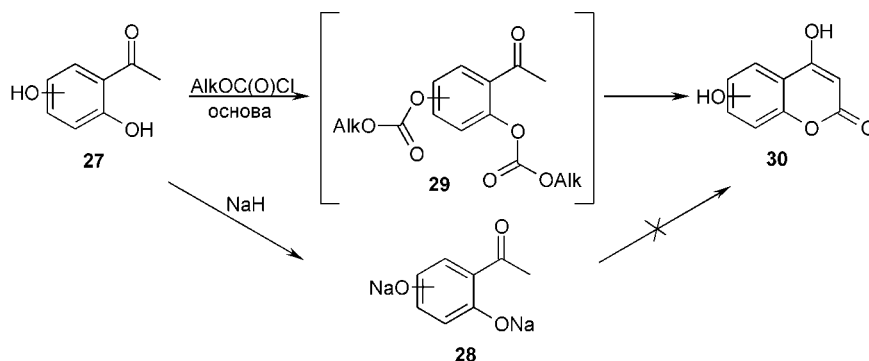


Схема 13

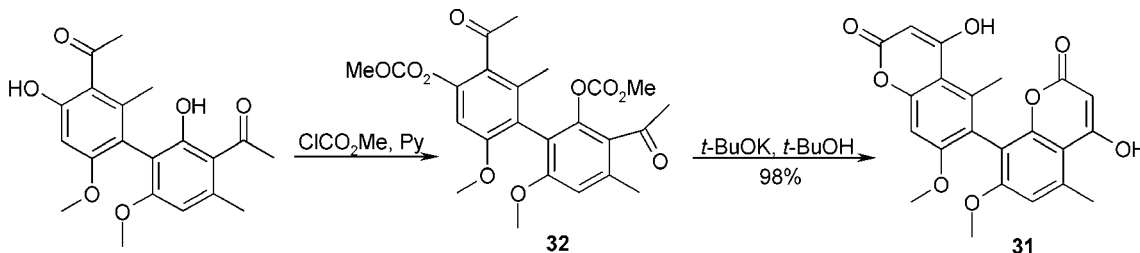


Схема 14

Очевидно, що для проведення реакції між діетилкарбонатом та натрієвою сіллю гідроксіяцетофенону потрібна деяка розчинність останньої. При використанні полігідроксіяцетофенонів **27**, необхідних для синтезу багатьох природних кумаринів, утворювані полінатрієві солі **28** виявляються практично нерозчинними у реакційній масі, тому подальше проходження реакції значно ускладнюється або взагалі не відбувається (схема 13).

Для подолання цієї перешкоди було запропоновано використовувати алкілхлороформіати замість діетилкарбонату [46]. У такому випадку під час проведення реакції спочатку відбувається захист усіх гідроксилів ацетофенону алкілкарбонатними групами з утворенням інтермедіатів **29**, які під впливом основи циклізуються у 4-гідроксикумарини **30** (схема 13). Було знайдено, що найкращі умови для перебігу реакції — проведення її в ацетоні в присутності K_2CO_3 як основи та використання $(n+1)$ еквівалентів алкілхлороформіату, де n — кількість гідроксильних груп [46]. Алкіл-

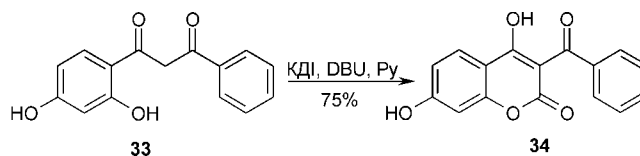


Схема 15

карбонатні групи після проведення реакції легко знімаються у лужних умовах. Іноді, як при одержанні бікумарину **31** — метаболіту грибів, перетворення проводять у дві стадії: спочатку синтезують алкілкарбонат **32**, а потім проводять його циклізацію (схема 14) [47].

Як похідне вугільної кислоти також може використовуватись і КДІ (N,N -карбонілдімідазол). Так, 1-(2,4-дигідроксифеніл)-3-фенілпропан-1,3-діон **33** при обробці КДІ у суміші DBU з піридином з 75% виходом утворює 4,7-дигідрокси-3-бензоїлкумарин **34** (схема 15) [48].

Уретани **35** при дії гідриду натрію вступають у карбамойльне перегрупування за Бейкером-Вен-

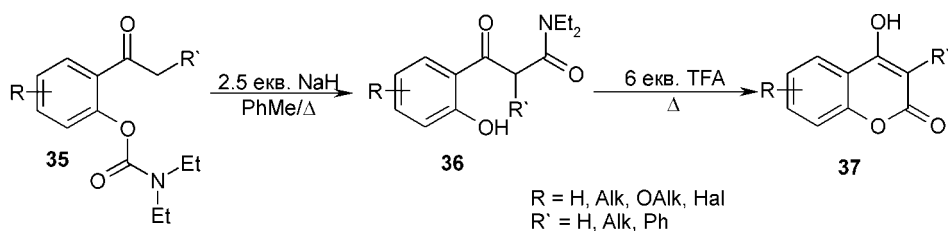


Схема 16

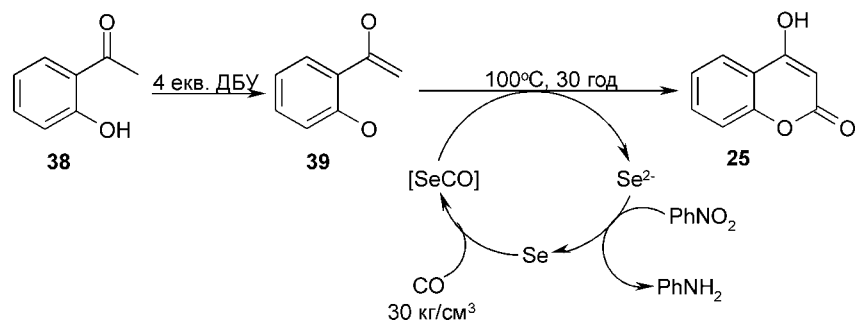


Схема 17

катараманом з утворенням амідів фенілпропіоно-вих кислот **36** (схема 16) [49, 50]. Останні легко циклізуються у кумарини **37** при кип'ятінні у трифтороцтовій кислоті.

Цікавим методом одержання 4-гідроксикумаринів є карбонілювання 2-гідроксіацетофенонів монооксидом вуглецю в присутності селену [51, 52]. Для цього спочатку вихідний гідроксіацетофенон **38** обробляють основою (показано, що найкраще працює ДБУ), при цьому утворюється сіль **39** (схема 17). Ця сіль приєднує COSe та циклізується у 4-гідроксикумарин **25**. Утворений селенід окиснюється нітробенzenом *in situ* до селену та знову повертається у реакційний цикл. Пізніше було знайдено, що замість селену можна використовувати сірку, при цьому реакція перебігає за більш м'яких умов (80°C, 14 год, тиск CO 10 кг/см³) [53].

Взаємодія фенолів з похідними маленової кислоти

Третім розповсюдженим шляхом формування 4-гідроксикумаринів є взаємодія фенолів з похідними маленової кислоти **40** (схема 18). Цей підхід виявляється дуже корисним, коли відповідні *ortho*-гідроксіацетофенони є важкодоступними, наприклад, діалкіламіно-2-гідроксіацетофенони.

Вільна маленова кислота **40** (X=OH) (схема 18) реагує з фенолами при дії кислот, такої як поліфосфорна [54], але частіше використовують кислоти Льюїса. Встановлено, що найкраще така циклізація відбувається у присутності 2-3 екв. ZnCl₂ та POCl₃ при 60-75°C [56-60]. Використання інших кислот Льюїса у суміші з POCl₃, як і використання окремо POCl₃ чи ZnCl₂, виявляється неефективним. Застосування алкільних естерів маленової кислоти **40** (X=OAlk) за таких умов дає бажаний кумарин з меншими виходами (схема 18).

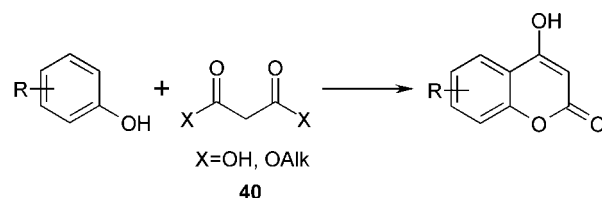


Схема 18

Серед продуктів реакції зазвичай спостерігали утворення невеликих кількостей діарилмалонатів **40** (X=OAr) (схема 18). Але Ша та Боус вважають, що він не є проміжною речовиною в утворенні кумарину, оскільки при нагріванні діарилмалонату у суміші POCl₃ та ZnCl₂ не відбувається помітного перетворення на кумарин [55, 56]. Проте у літературі зустрічаються дані про перетворення діарилмалонатів на кумарин при нагріванні з хлористим алюмінієм [60] або при нагріванні до високих температур (240-300°C) вільних діарилмалонатів [61]. Так, при шестихвилинному нагріванні при 180-185°C біс(2,6-диметилфеніл)маленового **41** або біс(2,4-диметилфеніл)-маленового естеру **42** у суміші хлористого алюмінію з хлористим натрієм утворюється 4-гідрокси-6,8-диметилкумарин **43** (схема 19) [62]. Причому при використанні біс(2,6-диметилфеніл)маленового естеру **41** хоча і відбувається ізомеризація, вихід реакції навіть більший, ніж при використанні біс(2,4-диметилфеніл)маленового естеру **42**.

Застосування AlCl₃ у подібних циклізаціях за Фріделем-Крафтсом є більш ефективним, ніж використання суміші POCl₃ та ZnCl₂. Так, при проведенні реакції 3-флуорофенолу з маленовою кислотою у суміші POCl₃ та ZnCl₂ утворюється 4-гідрокси-7-флуорокумарин [63], тоді як 4-флуорофенол та поліфлуорозаміщені феноли вже не вступають у таке перетворення через сильний електроноакцепторний ефект флуорозамісників [60]. Проте використання хлористого алюмінію дозво-

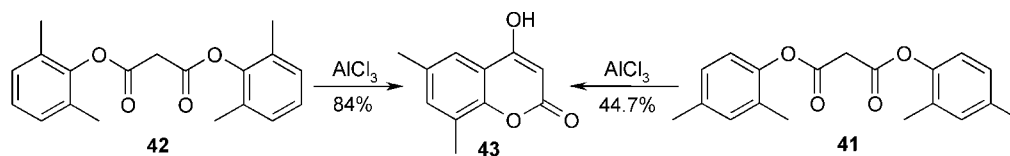


Схема 19

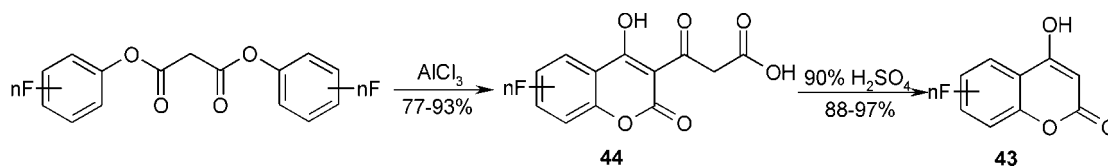


Схема 20

ляє проводити циклізацію біс(флуорофеніл)малонатів у кумарини при 180°C протягом 10-15 хв з добрими виходами (схема 20). Причому через більшу активність гідроксикумаринів **43**, ніж флуорофенолів у реакції ацилювання за Фріделем-Крафтсом утворення гідроксикумарин одразу ацилюється малонатом з утворенням після обробки 10%-соляною кислотою 3-ацилкумаринів **44**. Такі кумарини легко переводяться у необхідний кумарин **43** нагріванням у 90% сірчаній кислоті протягом 2 год (схема 20) [60].

2-Заміщені діетилмалонати **45** (X=X'=OEt) (схема 21) реагують з фенолами, що містять електродонорні групи, лише за високих температур (240-300°C). У випадку 2-арилоксималонатів **25** (R=OAr) для закінчення такої взаємодії достатньо 5 год [64], тоді як при використанні 2-арилмалонатів **45** (R=Ar) це вже вимагає нагрівання протягом 3 діб, а виходи при цьому рідко є високими [65].

Для того щоб зменшити температуру та час реакції використовують активовані малонові естери. Активація відбувається за рахунок використання біс(2,4-дихлор)- або (2,4,6-трихлорофенілових) естерів **45** (X=X'=2,4-diClPh та 2,4,6-triClPh) [66, 67] або кислот Мельдрума **45** (X+X'=-OC(CH₃)₂O-) [63, 68] (схема 21). Такі естери добре реагують з 3-метокси- та 3-діалкіламінофенолами **46** (R'=3-OMe та 3-NAlk₂) при кип'ятінні у толуолі з утворенням 7-заміщених кумаринів **47** з 60-75% виходами [66].

При застосуванні кислот Мельдрума виходи аналогічних кумаринів є нижчими [69]. Використання активованих естерів маленової кислоти для синтезу 4-гідроксикумаринів може ускладнюватися подальшою взаємодією утворених 4-гідроксикумаринів **47** з малонатами **45** (схема 21). Така побічна реакція відбувається при утворенні 3-незаміщеного кумарину **47** (R=H). Тому для запобігання цьому спочатку проводять синтез 3-бензил-4-гідроксикумаринів **47** (R=CH₂Ph), а потім знімають бензильну групу при нагріванні з AlCl₃ [70].

Реакція між активованими естерами маленової кислоти **45** та діалкіламінофенолами **46** (R'=NAlk₂) — фактично єдиний метод одержання діалкіламінозаміщених кумаринів **47** (R'=NAlk₂) [16, 71]. Так як альтернативний підхід через ацилювання діалкіламінофенолів **46** (R'=NAlk₂) за Фріделем-Крафтсом з використанням кислот Льюїса майже не відбувається через дезактивацію фенолу внаслідок взаємодії діалкіламіногрупи з кислотою Льюїса.

При взаємодії 3,5-дипіролідинфенолу **49** з активним естером маленової кислоти можна отримати 5,7-дипіролідин-4-гідроксикумарин **50**, який виділяється у вигляді комплексу з трихлорофенолом [16] (схема 22). Аналогічно можна отримати вільні 5,7-диморфоліно- та 5,7-дипіперидино-4-гідроксикумарини.

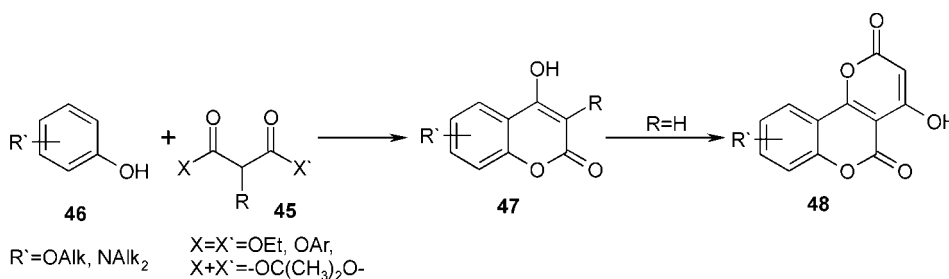


Схема 21

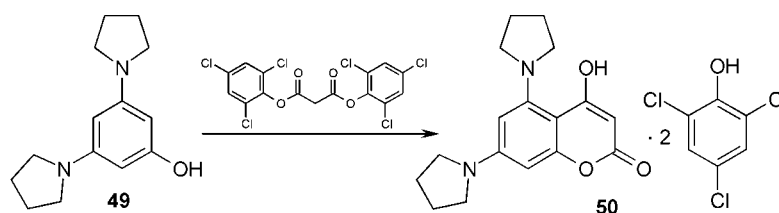


Схема 22

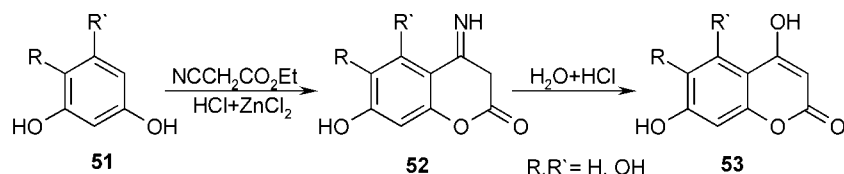


Схема 23

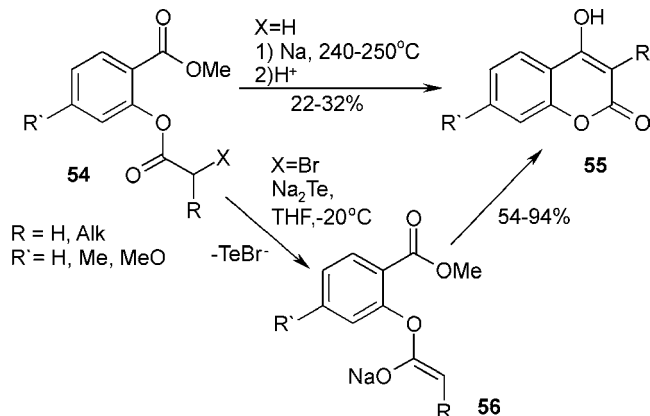


Схема 24

Поліфеноли **51**, такі як резорцин ($R=R'=H$) [72], флороглюцин ($R=H, R'=OH$) [73] або оксигідрохінон ($R=OH, R'=H$) [70], вступають у реакцію Гюша з ціаноцтовим естером з утворенням 4-імінокумаринів **52** (схема 23). Останні легко гідролізують при обробці мінеральними кислотами до 4-гідроксикумаринів **53**. Проте цей метод не може бути використаний для крезолів, фенолу та гідрохінону.

Інші методи синтезу 4-гідроксикумаринів

Є приклади, коли при формуванні гідроксикумаринової системи заключна стадія полягає в

утворенні 3-4 вуглецевого зв'язку. Так, метил-2-О-ацилсаліцилати **54** в інертних розчинниках з натрієм або калієм при 240-250°C вступають у внутрішньомолекулярну кляйзенівську конденсацію з утворенням 4-гідроксикумаринів **55** (схема 24) [74]. Але при таких жорстких умовах реакції відбувається утворення багатьох сторонніх продуктів, тому вихід 4-гідроксикумаринів **55** не перевищує 30-35%.

Сучасним удосконаленням такого перетворення є використання α -бромпропіонатів метилових естерів саліцилових кислот **54** ($X=Br, R=Me$) та телуриду натрію. Останній виступає нуклеофільним агентом, що відщеплює атом бромовід **54** з утворенням енолятів **56**, які далі циклізуються у 4-гідроксикумарини **55** (схема 24) [75].

Саліцилові альдегіди **57** при взаємодії з радикалом **58**, який генерується при дії трихлористого титану на 2-оксофенілоцтовий естер **59**, утворюють суміш фенолпропіонових естерів **60** та дигідрокумаринів **61** (схема 25). Така суміш при нагріванні у бензені в присутності кислоти утворює 4-гідроксикумарини **62** з виходами понад 80% [76].

При використанні 2-гідроксибензамідів **63** у реакції з 1 екв. C_3O_2 при концентраціях останнього у реакційній масі 1:500 (при більших концентраціях субоксиду вуглецю спостерігається утворення значних кількостей побічних продуктів)

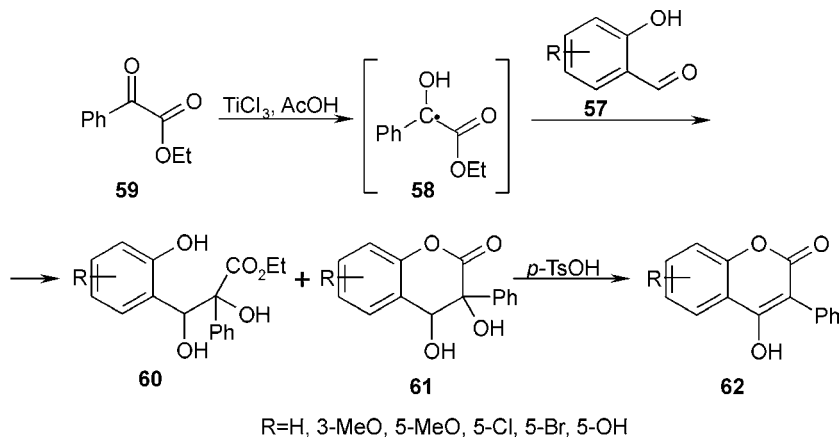


Схема 25

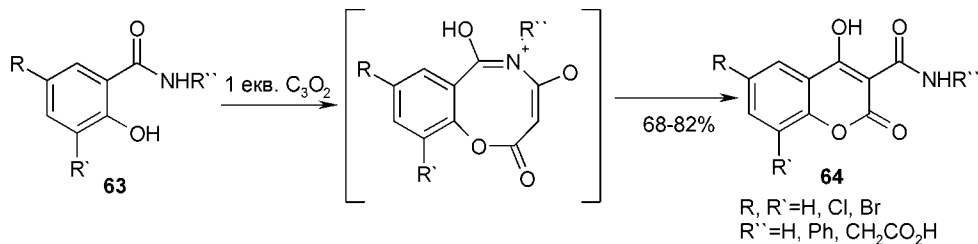


Схема 26

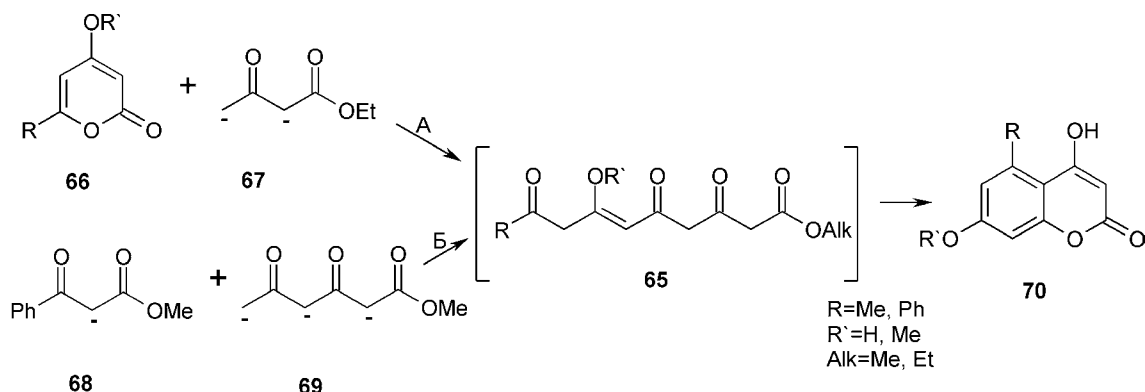


Схема 27

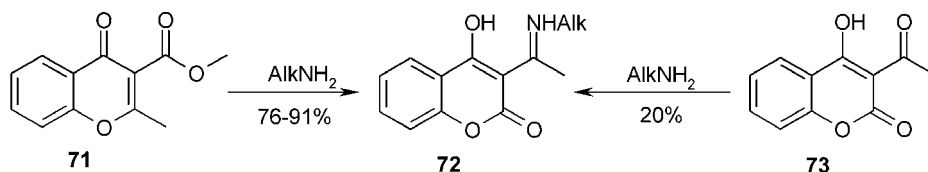


Схема 28

можна одержати 3-карбоксамід-4-гідроксикумарини **64** (схема 26) [77]. Припускають, що таке перетворення може відбуватися через швидке перегрупування продукту циклоприєднання C_3O_2 до 2-гідроксибензаміду **63** [78].

Утворення 4-гідроксикумаринів може відбуватися і з 3,5,7,9-тетракетокислот **65** (схема 27) [79-82]. При цьому відбувається збирання одночасно двох ядер: бензольного та піранонового. Вихідні тетракетокислоти **65** можуть бути отримані або приєднанням піранонів **66** до діаніонів ацетооцтового естеру **67** (шлях А) [80, 81] або аніону бензоїлоцтового естеру **68** до тріаніону 3,5-дикетокислоти **69** (шлях Б) (схема 27) [82]. У процесі виділення естерів тетракетокислот **65** відбувається серія альдольних конденсацій з утворенням кумаринів **70** (виходи до 64% при $\text{R}=\text{Ph}$).

У літературі зустрічаються перетворення деяких гетероциклічних систем на 4-гідроксикумарини [83-89], проте часто такі методи не мають препаративної цінності. Перегрупування 3-карбоксокси- γ -хромону **71** при дії первинних амінів в імін **72** виявляється більш ефективним способом його одержання, ніж прямою реакцією 3-ацетил-4-гідроксикумарину **73** з аміном (схема 28) [89].

Висновки

Таким чином, у літературі описано багато різних методів синтезу 4-гідроксикумаринів. Деякі з них були суттєво вдосконалені протягом останнього часу, проте багато інших використовують у сучасних роботах без особливих змін через їх високу ефективність. Наявність різноманітних підходів до синтезу 4-гідроксикумаринів дозволяє обирати оптимальні методики.

Література

- Nagashima R., O'Reilly R., Levy G. // *Clin. Pharm. Ther.* — 1969. — №1. — P. 22-35.
- O'Reilly R., Ohms J., Motley C. // *J. Biol. Chem.* — 1969. — №244. — P. 1303-1305.
- Пам. JP 2036178 (1990) // *C.A.* — 1990. — Vol. 113. — P. 58941a.
- Пам. FR 1523317 (1968) // *C.A.* — 1970. — Vol. 72. — P. 31615.
- Stacchino C., Spano R., Pettiti A. // *Bull. Chim. Farm.* — 1983. — Vol. 12. — P. 158-160.
- Пам. GB 1252088 (1971) // *C.A.* — 1972. — Vol. 76. — P. 34103.
- Пам. US 3511856 (1970) // *C.A.* — 1970. — Vol. 73. — P. 14694y.
- Пам. EP 175466 (1986) // *C.A.* — 1986. — Vol. 105. — P. 152927g.
- Raskob G.E., Comp P.C., Pineo G.F., Hull R.D. In *Anticoagulants: Physiologic, Pathologic, and Pharmacologic.* — CRC Press: Boca Raton, 1994. — P. 213-231.
- Romines K.R., Chrusciel R.A. // *Curr. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 2. — P. 825-838.
- Turner S.R. // *Curr. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 1. — P. 141-162.
- Пам. WO 03029237 (2003) // *C.A.* — 2003. — Vol. 138. — P. 304160.
- Yazdanbakhsh M.R., Ghanadzadeh A., Moradi E. // *J. Mol. Liq.* — 2007. — Vol. 136, №1-2. — P. 165-168.
- Garcia F., Ertan N. // *Dyes Pigm.* — 2005. — Vol. 64. — P. 243-249.
- Gerasov A.O., Shandura M.P., Kovtun Yu.P. // *Dyes Pigm.* — 2008. — Vol. 77. — P. 598-607.
- Gerasov A.O., Shandura M.P., Kovtun Yu.P. // *Dyes Pigm.* — 2008. — Vol. 79. — P. 252-258.
- Пам. WO 2000058315 (2000) // *C.A.* — 2000. — Vol. 133. — P. 290336.
- Dondon R., Bertorelle F., Fery-Forgues S. // *J. Fluorescence.* — 2002. — Vol. 12, №2. — P. 163-165.
- Petkovic B.B., Simonovic R.M., Micic R.J. // *J. Anal. Chem.* — 2007. — Vol. 62. — P. 697-700.

20. Sen K., Bagchi P. // *J. Org. Chem.* — 1959. — Vol. 24. — P. 316-319.
21. Micic R.J., Simonovic R.M., Petkovic B.B. // *Anal. Sci.* — 2006. — Vol. 22. — P. 793-796.
22. Bhat A.N., Jain B.D. // *Talanta.* — 1960. — Vol. 4, №1. — P. 13-16.
23. Bhat A.N., Jain B.D. // *Talanta.* — 1960. — Vol. 5, №3-4. — P. 271-275.
24. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations. Category 2: Hetarenes and Related Ring Systems. Vol. 14: Six-Membered Hetarenes with One Chalcogen / Volume ed. E.J.Thomas.* — Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003. — 1010 p.
25. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry.* / R.D.H.Murray, J.Mendez, S.A.Brown. — Chichester: John Wiley & Sons, 1982. — 702 p.
26. Gupta A.K., Ghatterjee R.M., Das K.R. // *Ind. J. Chem.* — 1981. — Vol. 20. — P. 511.
27. Nagaraj A., Reddy C.S. // *J. Het. Chem.* — 2007. — Vol. 44. — P. 1357-1361.
28. Athanasellis G., Melagraki G., Chatzidakis H. et al. // *Synthesis.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1775-1782.
29. Buckle D.R., Cantello B.C.C., Smith H., Spicer B.A. // *J. Med. Chem.* — 1977. — Vol. 20. — P. 265-269.
30. Woods L.L., Johnson D. // *J. Org. Chem.* — 1965. — Vol. 30. — P. 4343-4344.
31. Tao J., Hu S., Pacholec M., Walsh C.T. // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5. — P. 3233-3236.
32. Liu Y., Kurth M.J. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67. — P. 2082-2086.
33. Liu Y., Mills A.D., Kurth M.J. // *Tetrahedron Lett.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1985-1988.
34. Huttel W., Nieger M., Muller M. // *Synthesis.* — 2003. — Vol. 12. — P. 1803-1808.
35. Huttel W., Muller M. // *Chem. Bio. Chem.* — 2007. — Vol. 8. — P. 521-529.
36. Morris J., Luke J.P., Wishka D.G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 3218-3220.
37. Appendino G., Cravotto G., Nano G.M., Palmisano G. // *Synth. Commun.* — 1992. — Vol. 22. — P. 2205-2212.
38. Masatoshi Y., Junichi U., Kuniko H. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1978. — Vol. 26. — P. 1973-1980.
39. Wojciech D. // *J. Fluor. Chem.* — 1982. — Vol. 20. — P. 589-598.
40. Boyd J., Robertson A. // *J. Chem. Soc.* — 1948. — P. 174-176.
41. Jae-Chul J., Young-Jo J., Oee-Sook P. // *Synth. Commun.* — 2001. — Vol. 31. — P. 1195-1200.
42. Barton D.H.R., Donnelly D.M.X., Finet J.-P., Guiry P.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31. — P. 7449-7452.
43. Ahluwalia V.K., Ghazanfari F.A., Arora K.K. // *Ind. J. Chem. B.* — 1984. — Vol. 23B. — P. 1126-1127.
44. Васильев С.А., Лукьянчинов М.С., Молчанов Г.И. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — Т. 25, №7. — С. 34-38.
45. Connor D.T., Sorenson R.J. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 18. — P. 587-590.
46. Gilbert A.H., McGooin A., Robertson A. // *J. Chem. Soc.* — 1957. — P. 3740-3746.
47. Rizzacasa M.A., Sargent M.V. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1988. — Vol. 8. — P. 2425-2428.
48. Ganguly A.K., Mahata P.K., Biswas D. // *Tetrahedron Lett.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1347-1349.
49. Kalinin A.V., Silva A.J.M., Lopes C.C. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 4995-4998.
50. Kalinin A.V., Snieckus V. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 4999-5002.
51. Akiya O., Kiyoshi K., Shinji M., Noboru S. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1982. — Vol. 21. — P. 1283-1284.
52. Akiya O., Nobuaki K., Shinji M., Noboru S. // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41. — P. 4813-4819.
53. Takumi M., Ikuzo N., Tsuneaki H. et al. // *Synthesis.* — 1988. — Vol. 3. — P. 257-258.
54. Wang X., Nakagawa-Goto K., Bastow K.F. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 5631-5634.
55. Bose J.L., Shah R.C. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1961. — Vol. 38. — P. 701-704.
56. Shah V.R., Bose J.L., Shah R.C. // *J. Org. Chem.* — 1960. — Vol. 25. — P. 677-679.
57. Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Алванджян А.Г. // *XTC.* — 1997. — Т. 1, №355. — С. 48-51.
58. Abdurrahmanoglu S., Gunduz C., Cakir U. et al. // *Dyes Pigm.* — 2005. — Vol. 65. — P. 197-204.
59. Sangeetha V., Prasad K.J.R. // *Ind. J. Chem. B.* — 2006. — Vol. 45. — P. 1487-1491.
60. Li H.-Y., Boswell G.A. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 1551-1554.
61. Ziegler E., Nolken E., Fuchs E. // *Monatsh. Chem.* — 1960. — Vol. 91. — P. 1124-1126.
62. Ziegler E., Maier H. // *Monatsh. Chem.* — 1958. — Vol. 89. — P. 143-153.
63. Danek O. // *Coll. Czechoslov. Chem. Comm.* — 1964. — Vol. 29. — P. 1035-1041.
64. Kirkiacharian S., Brillard M. // *Synth. Comm.* — 2006. — Vol. 36. — P. 541-546.
65. Vercier P., Molho D., Mentzer C. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1950. — Vol. 17. — P. 1248-1253.
66. Knierzinger A., Wolfbeis O.S. // *J. Het. Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 225-229.
67. Пат. WO 2008013997 (2008) // *C.A.* — 2008. — Vol. 148. — P. 191779.
68. Park S.-J., Lee J.-C., Lee K.-I. // *Bul. Kor. Chem. Soc.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1203-1205.
69. Wolfbeis O.S. // *Monatsh. Chem.* — 1977. — Vol. 108. — P. 499-504.
70. Ziegler E., Junek H., Nolken E. // *Monatsh. Chem.* — 1959. — Vol. 90. — P. 206-210.
71. Chen Y.-S., Kuo P.-Y., Shie T.-L., Yang D.-Y. // *Tetrahedron.* — 2006. — Vol. 62. — P. 9410-9416.
72. Bauer K.H., Schoder F. // *Arch. Pharm.* — 1921. — Vol. 259. — P. 53-59.
73. Sonn A. // *Chem. Ber.* — 1917. — Vol. 50. — P. 1292-1305.
74. Stahmann M.A., Wolff I., Link K.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1943. — Vol. 65. — P. 2285-2287.
75. Dittmer D.C., Li Q., Avilov D.V. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70. — P. 4682-4686.
76. Clerici A., Porta O. // *Synthesis.* — 1993. — Vol. 1. — P. 99-102.
77. Bonsignore L., Loy G. // *Heterocycles.* — 1997. — Vol. 45. — P. 2131-2136.

78. *Bonsignore L., Loy G., Secci M., Cabiddu S. // Tetrahedron Lett. — 1983. — Vol. 24. — P. 5013-5016.*
79. *Harris T.M., Murphy G.P. // J. Am. Chem. Soc. — 1971. — Vol. 93. — P. 6708-6709.*
80. *Stockinger H., Schmidt U. // Lieb. Ann. Chem. — 1976. — Vol. 1976. — P. 1617-1625.*
81. *Cihangir T., Okan T. // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19. — P. 2749-2753.*
82. *Hubbard J.S., Harris T.M. // J. Org. Chem. — 1981. — Vol. 46. — P. 2566-2570.*
83. *Сосновских В.Я., Куценко В.А., Овсянников И.С. // Изв. РАН. Сер. Хим. — 2000. — Т. 3. — С. 476-479.*
84. *Салютин В.И., Базыль И.Т., Скрябина З.Э., Кисиль С.П. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33, №8. — С. 1241-1248.*
85. *Кисиль С.П., Бургарт Я.В., Салютин В.И. // ЖОрХ. — 2001. — Т. 37, №10. — С. 1524-1531.*
86. *Ghosh C.K., Sahana S. // Ind. J. Chem. B. — 1996. — Vol. 35. — P. 203-206.*
87. *Babin P., Dunogeu J., Petrald M. // Tetrahedron. — 1981. — Vol. 37. — P. 1131-1139.*
88. *Klutchko S., Shavel J., Strandtman M. // J. Org. Chem. — 1974. — Vol. 39. — P. 2436-2437.*
89. *Budzisz E., Brzezinska E., Krajewska U., Rozalski M. // Eur. J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 38. — P. 597-603.*

Надійшла до редакції 31.08.2009 р.

УДК 547.461.4:547.722:547.856.1:542.951.1

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ФУРФУРИЛАМІДУ 3-АМІНО-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Ю.О.Шенгоф*, П.С.Арзуманов, В.П.Черних, Л.А.Шемчук

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

* Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: хіназолінон; фурфуриламід; етоксалілхлорид; бурштиновий ангідрид; фталевий ангідрид; триазинохіназолін

Синтезовано фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонОВОЇ кислоти та досліджено його взаємодію з етоксалілхлоридом, бурштиновим, фталевим ангідридами та деякими монокарбоновими кислотами з метою пошуку нових біологічно активних сполук за рахунок введення активного фармакофору — карбоксильної групи та одержання похідних триазинохіназоліну.

SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 3-AMINO-4-OXO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINE-2-CARBOXYLIC ACID FURFURYL-AMIDE

Yu. O. Shenhof, P. S. Arzumanov, V. P. Chernykh, L. A. Shemchuk

The 3-amino-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylic acid furfurylamide has been synthesized and its interaction with ethoxalychloride, succinic and phthalic anhydrides and some monocarboxylic acids has been studied. It was made in order to find new biologically active compounds by introducing an active pharmacophore — the carboxylic group and obtaining triazinoquinazoline derivatives.

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ФУРФУРИЛАМИДА 3-АМИНО-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ю.А.Шенгоф, П.С.Арзуманов, В.П.Черных, Л.А.Шемчук

Синтезирован фурфуриламид 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонОВОЙ кислоты, изучено его взаимодействие с етоксалилхлоридом, янтарным, фталевым ангидридами и некоторыми монокарбоновыми кислотами с целью поиска новых биологически активных соединений за счет введения активного фармакофора — карбоксильной группы и получения производных триазинохиназолина.

Хіназолінова циклічна система привертає увагу дослідників протягом багатьох років, про що свідчить зростаюче з кожним роком число публікацій. Причин такого незгасаючого інтересу декілька: похідні хіназоліну досить широко розповсюджені в природі, вони навіть складають окрему групу так званих хіназолінових алкалоїдів, виділених з рослин 10 сімейств, а також з деяких мікроорганізмів — перший з таких алкалоїдів було виділено ще у 1888 р. Численні дослідження хімії хіназоліну показали, що хіназолінова структура є зручним об'єктом хімічної модифікації та дозволили виявити цілу низку біологічно активних речовин, що містять ядро вищезгаданої гетероциклічної системи і виявляють широкий спектр біологічної активності. На сьогодні деякі з алкалоїдів і біля 50 синтетичних похідних хіназоліну знайшли застосування в медичній практиці як снодійні, заспокійливі, жарознижуючі, транквілізуючі засоби [1-5].

У продовження пошуку нових біологічно активних речовин — похідних хіназолінону було

заплановано синтез фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонОВОЙ кислоти та дослідження його перетворень у реакціях з різноманітними похідними моно- та дикарбонОВИХ кислот. Раніше нами було показано, що введення фурфуриламідного фрагменту приводить до появи нетипових властивостей хіназолінового ядра, зокрема сприяє його гідролітичному розщепленню [6].

Синтез 3-аміно-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (I) проводили нагріванням гідразиду антранілової кислоти з діетилоксалатом згідно з методикою [7]. Амідуванням аміноестеру (I) фурфуриламином у середовищі етанолу було одержано фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонОВОЙ кислоти (II) (схема 1).

Як відомо, введення в структуру синтезованих сполук карбоксильної групи дозволяє значно розширити межі хімічної модифікації, що є важливим фактором пошуку біологічно активних речовин. Тому було досліджено реакцію фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-кар-

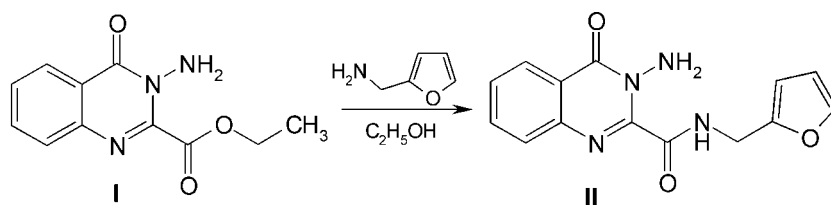


Схема 1

бонової кислоти (II) з етоксалілхлоридом, бурштиновим, фталевим ангідридами та деякими монокарбоновими кислотами та їх похідними.

Встановлено, що взаємодія фурфуриламиду (II) з етоксалілхлоридом у залежності від умов приводить до різних продуктів реакції. Етоксалілювання при кімнатній температурі дає очікуваний продукт ацилювання аміногрупи в положенні 3 хіназолінового кільця — сполуку (III) (схема 2).

З метою синтезу трициклічного конденсованого продукту на основі естероаміду (III) ми послідовно провели реакцію ацилювання та гетероциклізації в середовищі льодяної оцтової кислоти та ДМФА без виділення проміжного продукту ацилювання (III). Однак при проведенні етоксалілювання в середовищі льодяної оцтової кислоти з наступним нагріванням продукту ацилювання (III) був виділений 2-метил-3-фурфурил-3Н-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон (IV); нагрівання естероаміду (III) в середовищі льодяної оцтової кислоти також супроводжувалось переацилюванням з утворенням трициклічної похідної (V).

Спроба провести синтез у середовищі ДМФА супроводжувалась розщепленням естерної групи. Подібну поведінку естерної групи спостерігали в роботах [15, 16], а в роботах [8, 9] описано декарбоксілювання похідних хіназоліну з карбоксильною групою в 2 положенні і при цьому відзна-

чається легкість, з якою перебігає подібне перетворення. Як результат було одержано трициклічний продукт (V) — похідне 3-фурфурилтриазинохіназолінону. Останній також вдалося одержати з більшим виходом кип'ятінням сполуки (II) в мурашиній кислоті. В спектрі ЯМР ^1H сполуки (V) на відміну від спектра фурфуриламиду (II) зафіксовані вузькі синглети протонів групи CH_2 (δ 5,10 м.ч.) та сигналу H^2 триазино-хіназолінового ядра (δ 8,34 м.ч.), а сигнали протонів NH_2 та NH груп були відсутні.

Ацилювання оцтовим ангідридом фурфуриламиду (II) веде до утворення продукту (VI).

При кип'ятінні фурфуриламиду (II) з фталевим або бурштиновим ангідридами одержано іміди (VII) та (VIII) відповідно. Як відомо, утворення фталімідного циклу відбувається значно легше порівняно з іншими найбільш поширеними п'яти- та шестичленними циклічними імідами [10-13]. Якщо реакцію з бурштиновим ангідридом проводити без нагрівання, то спочатку можна виділити кислоту (IX), яка навіть при нетривалому нагріванні замикається в сукцинімід (VIII) [14].

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian M-200 (200 МГц) в DMCO-d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Елементний аналіз проводили на аналізаторі Carlo Erba CHNS-O EA 1108.

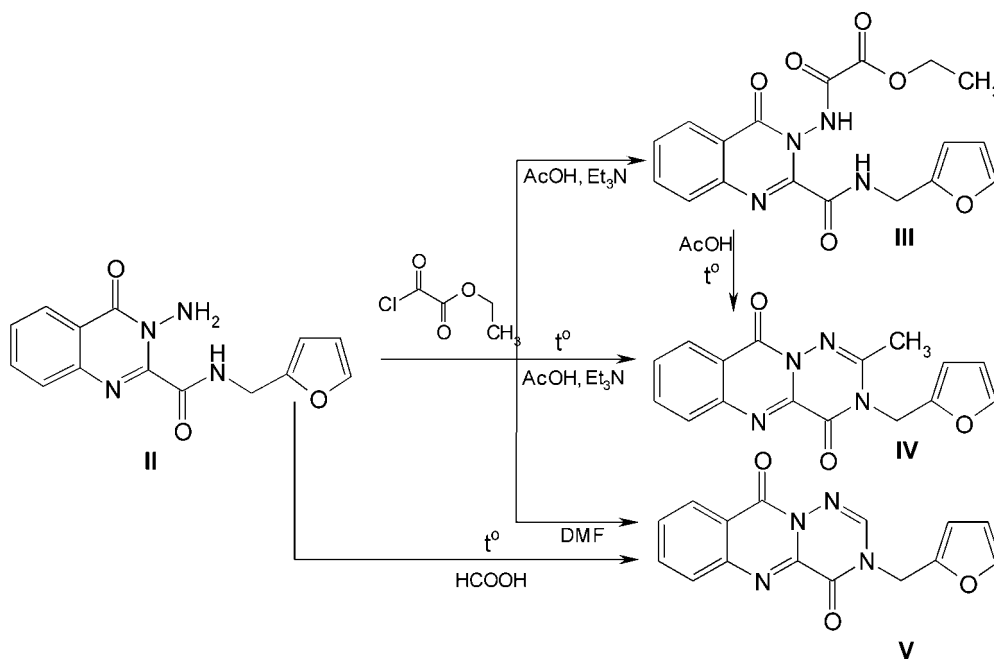


Схема 2

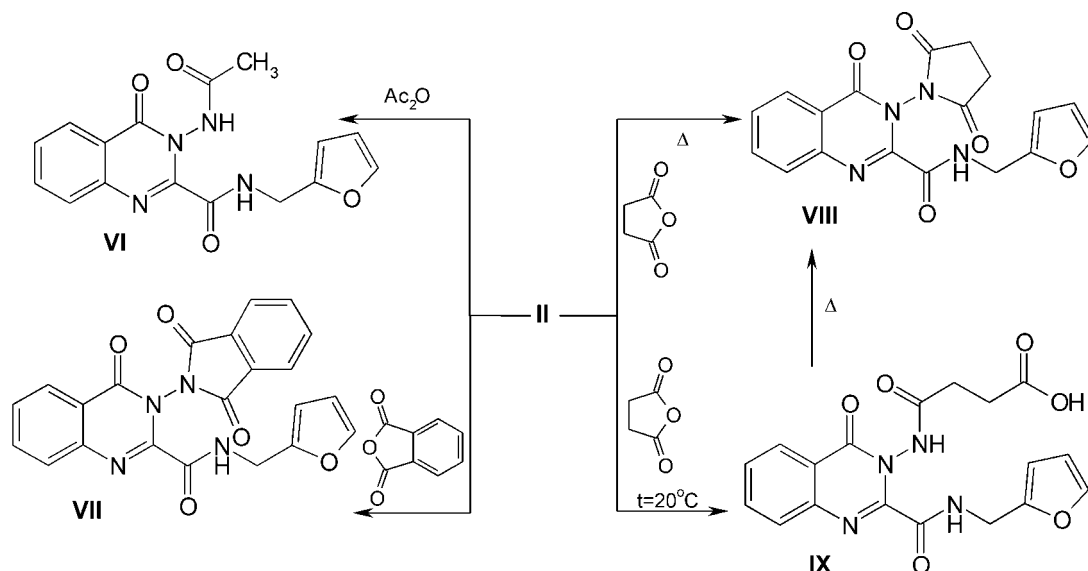


Схема 3

Фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (II). 2,33 г (0,01 Моль) 3-аміно-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (I) розчиняють в етанолі, додають 0,93 мл (0,01 Моль) фурфуриламину. Нагрівають приблизно 10 хв при перемішуванні до утворення осаду. Осад, що утворився, промивають водою, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 70%. Т. пл. — 145-147°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,50 д (2H, CH_2), 5,70 с (2H, NH_2), 6,40 м (2H, H^3 -, H^4 -фурану), 7,50 м (2H, H^5 -фурану, H^6), 7,70 д (1H, H^8), 7,90 т (1H, H^7), 8,20 д (1H, H^5), 9,20 т (1H, CONH). Знайдено, %: С 59,35, Н 4,18, N 19,60. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 59,15, Н 4,25, N 19,71.

Фурфуриламід 3-етоксаліламіно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (III). 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) розчиняють у льодяній оцтовій кислоті і при охолодженні додають 1,4 мл (0,01 Моль) триетиламіну та по краплях при перемішуванні 1,2 мл (0,01 Моль) етоксалілхлориду. Залишають на добу, осад, що випав, промивають водою, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 80%. Т. пл. — 98-100°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,20 т (3H, CH_3), 3,80 к (2H, OCH_2), 4,50 д (2H, NHCH_2), 6,30 м (2H, H^3 -, H^4 -фуран), 7,40 м (2H, H^5 -фуран, H^6), 7,70 д (1H, H^8), 7,80 т (1H, H^7), 8,10 д (1H, H^5), 9,20 т (1H, NHCH_2), 11,10 с (1H, NNH). Знайдено, %: С 56,05, Н 3,97, N 14,38. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$. Вирахувано, %: С 56,25, Н 4,20, N 14,58.

2-Метил-3-фурфурил-3Н-[1,2,4]тріазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон (IV). 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (II) розчиняють у мінімальній кількості льодяної оцтової кислоти. До одержаного розчину додають 1,4 мл (0,01 Моль) триетиламіну, потім по краплях при перемішуванні 1,2 мл (0,01 Моль) етоксалілхлориду і залишають на 6 год, далі нагрівають впродовж 1 год, розбавляють водою, фільтрують, сушать, кристалізують з

етилацетату. Вихід — 45%. Т. пл. — 232-234°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,50 с (3H, CH_3), 5,20 с (2H, CH_2), 6,50 м (2H, H^3 -, H^4 -фуран), 7,60 м (2H, H^5 -фуран, H^6), 7,90 м (2H, H^7 , H^8), 8,30 д (1H, H^5). Знайдено, %: С 62,21, Н 4,05, N 19,35. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 62,34, Н 3,92, N 19,17.

3-Фурфурил-3Н-[1,2,4]тріазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон (V). а) 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (II) кип'ятять протягом 1 год в 10 мл мурашиної кислоти. Осад, що випав, промивають водою, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 65%. Т. пл. — 235-237°C. б) 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (II) розчиняють у мінімальній кількості диметилформаміду, далі по краплях при перемішуванні додають 1,2 мл (0,01 Моль) етоксалілхлориду і залишають на 6 год, після чого нагрівають впродовж 1 год. Одержаний осад промивають водою, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 55%. Т. пл. — 235-237°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5,10 с (2H, CH_2), 6,50 т (1H, H^4 -фуран), 6,60 д (1H, H^3 -фуран), 7,60 м (2H, H^5 -фуран, H^6), 7,90 м (2H, H^7 , H^8), 8,30 м (2H, H^5 , CH). Знайдено, %: С 61,35, Н 3,58, N 19,21. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 61,22, Н 3,43, N 19,04.

Фурфуриламід 3-ацетиламіно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (VI). До 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) додають 15 мл оцтового ангідриду і перемішують 1 год. Осад, що утворився промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 45%. Т. пл. — 143-145°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,20 с (3H, CH_3), 4,20 д (2H, CH_2), 6,30 м (2H, H^3 -, H^4 -фуран), 7,60 м (2H, H^5 -фуран, H^6), 7,80 д (1H, H^8), 8,10 т (1H, H^7), 8,20 д (1H, H^5), 9,70 т (1H, NHCH_2), 10,90 с (1H, NNH). Знайдено, %: С 58,62, Н 4,13, N 16,98. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вирахувано, %: С 58,89, Н 4,32, N 17,17.

Фурфуриламід 3-фталімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (VII). 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) при нагріванні розчиняють в мінімальній кількості льодяної оцтової кислоти. Окремо розчиняють в льодяній оцтовій кислоті 1,48 г (0,01 Моль) фталевого ангідриду та змішують розчини, після чого нагрівають 1 год. Осад, що утворився, промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Т. пл. — 166-168°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,80-3,00 м (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4,30 д (2H, CH_2), 6,20 д (1H, H^3 -фуран), 7,20 д (1H, H^5 -фуран), 7,80 т (1H, H^6), 7,90-8,10 м (6H, Ar), 8,20 д (1H, H^5), 10,00 т (1H, NHCH_2). Знайдено, %: C 63,89, H 3,54, N 13,65. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$. Вирахувано, %: C 63,77, H 3,41, N 13,52.

Фурфуриламід 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (VIII). а) 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) розчиняють при нагріванні в 15 мл льодяної оцтової кислоти. До одержаного розчину додають 1,0 г (0,01 Моль) бурштинового ангідриду, попередньо розчиненого в 10 мл льодяної оцтової кислоти, після чого кип'ятять впродовж 1 год. Осад, що утворився, промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 60%. Т. пл. — 170-172°C. б) 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) розчиняють при нагріванні в 15 мл льодяної оцтової кислоти. Після охолодження до одержаного розчину додають 1,0 г (0,01 Моль) бурштинового ангідриду, попередньо розчиненого в 10 мл льодяної оцтової кислоти, залишають на добу. Без виділення одержаного осаду суміш нагрівають 1 год. Новий осад, що утворився, промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Ви-

хід — 54%. Т. пл. — 170-172°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,80-3,00 м (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4,30 д (2H, CH_2), 6,20 д (1H, H^3 -фуран), 6,40 т (1H, H^4 -фуран), 7,50 д (1H, H^5 -фуран), 7,60 т (1H, H^6), 7,70 д (1H, H^8), 8,00 т (1H, H^7), 8,10 д (1H, H^5), 9,70 т (1H, NHCH_2). Знайдено, %: C 59,28, H 3,96, N 15,43. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$. Вирахувано, %: C 59,02, H 3,85, N 15,29.

N-(2-Фурфурилкарбамоіл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-сукцинімінова кислота (IX). 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) розчиняють при нагріванні в 15 мл льодяної оцтової кислоти. Після охолодження до одержаного розчину додають 1,0 г (0,01 Моль) бурштинового ангідриду, попередньо розчиненого в 10 мл льодяної оцтової кислоти, залишають на добу. Утворений осад промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 60%. Т. пл. — 190-192°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,30-4,40 м (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 6,30 д (2H, NHCH_2), 7,50-8,00 м (6H, Ar + фуран), 8,10 т (1H, H^8), 9,30 т (1H, NHCH_2), 11,10 с (1H, NHCO), 12,0 с (1H, COOH). Знайдено, %: C 56,03, H 3,97, N 14,23. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$. Вирахувано, %: C 56,25, H 4,20, N 14,58.

Висновки

Встановлено, що взаємодія фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти з етоксалілхлоридом у залежності від умов приводить до різних продуктів реакції, в тому числі і трициклічних. Ацилюванням фурфурил-аміду (II) ангідридами оцтової та бурштинової кислот одержані нециклічні похідні (VI, IX), а також іміди (VII) та (VIII) з фталевим або бурштиновим ангідридами відповідно.

Література

1. Panneerselvam P., Ahmad R.B., Sankar Reddy D.R., Kumara N.R. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, №2. — P. 2328-2333.
2. Le Coeur C., Grelard A., Thiery V., Besson T. // *Tetrahedron.* — 2001. — Vol. 42, №38. — P. 6671-6674.
3. Spirkova K., Stankovsky S., Mrvova A., Cipak L. // *Chem. Pap.* — 1999. — Vol. 53, №1. — P. 272-275.
4. Nanda A.K., Ganguli S., Chakraborty R. // *Molecules.* — 2007. — Vol. 12, №3. — P. 2413-2426.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* — М.: Новая Волна, 2002. — 540 с.
6. Шемчук Л.А., Черных В.П., Левашов Д.В., Сытник К.М. // *ЖОрХ.* — 2010. — Т. 46, вып. 8. — С. 1241-1243.
7. Шемчук Л.А., Черных В.П., Арзуманов П.С., Крыськив О.С. // *ЖОрХ.* — 2007. — Т. 43, вып. 5. — С. 724-727.
8. Pathak U.S., Rathod I.S., Patel M.B. // *Ind. J. Chem.* — 1995. — Vol. 34, №7. — P. 617-623.
9. Gakhar H.K., Sangeeta G.R., Shashi B. // *Ind. J. Chem.* — 1990. — Vol. 29, №2. — P. 174-175.
10. Reddy G.M., Reddy P.S.N. // *Ind. J. Chem.* — 1997. — Vol. 36, №2. — P. 166-168.
11. Eisa H.M., El-Ashmawy M.B., Tayel M.M., El-Magd Abo et al. // *Boll. Chimico Farmaceutico.* — 1996. — Vol. 135, №10. — P. 585-590.
12. Abdel-Rahman Taha M. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 2006. — Vol. 43, №3. — P. 527-534.
13. Wasfy A.A.F. // *Ind. J. Chem.* — 2003. — Vol. 42, №12. — P. 3102-3107.
14. Shemchuk L.A., Chernykh V.P., Arzumanov P.S., Starchikova I.L. // *Russ. J. of Organic Chem.* — 2007. — Vol. 43, №12. — P. 1830-1835.
15. Шемчук Л.А., Черных В.П., Арзуманов П.С. и др. // *ЖОрХ.* — 2007. — Т. 43, вып. 4. — С. 617-620.
16. Сайкс П. *Механизмы реакций в органической химии.* — М.: Химия, 1991. — 448 с.

Надійшла до редакції 11.04.2011 р.

УДК 547.789.13

ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДИОН: ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ І ОДНОРЕАКТОРНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЙОГО 3-АЛКІЛ-5-АРИЛІДЕНПОХІДНИХ

Й.Д.Комариця, Б.С.Зіменковський, І.Г.Чабан, Т.І.Чабан

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: chabantaras@ukr.net*Ключові слова: тіазолідин-2,4-діон; псевдотіогідантоїн; модифікований синтез; одnoreакторний спосіб; алкілювання; альдольна конденсація***Модифіковано синтез тіазолідин-2,4-діону та запропоновано одnoreакторний спосіб одержання його 3-алкіл-5-ариліденпохідних.****THIAZOLIDINE-2,4-DION: SYNTHESIS OPTIMIZATION AND ONE-POT PREPARATION OF ITS 3-ALKYL-5-ARYLIDENE DERIVATIVES****Yi.D.Komarytsya, B.S.Zimenkovsky, I.G.Chaban, T.I.Chaban****The synthesis of thiazolidine-2,4-dion has been modified and one-pot method for preparation of its 3-alkyl-5-arylidene derivatives has been suggested.****ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДИОН: ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗА І ОДНОРЕАКТОРНИЙ СПОСІБ ПОЛУЧЕННЯ ЕГО 3-АЛКІЛ-5-АРИЛІДЕНПРОИЗВОДНЫХ****И.Д.Комарица, Б.С.Зименковский, И.Г.Чабан, Т.И.Чабан****Модифицировано синтез тиазолидин-2,4-диона и предложено одnoreакторный способ получения его 3-алкил-5-ариліденпроизводных.**

Зацікавленість похідними тіазолідин-2,4-діону (**2**) значно зросла після виявлення серед цих сполук речовин з різноманітними видами біологічної активності, зокрема, протипухлинної [1, 2] і гіпоглікемічної [3].

Синтетичні можливості цього класу сполук розширились завдяки його тіонуванню до 4-тіон-тіазолідону-2 (ізороданіну) [4], перетворенню в тіоло[4,5-*b*]піридину [2, 5], 5-ариліденпохідні [6], а також легкій гетеродієновій конденсації останніх з ненасиченими сполуками, яка приводить до різноманітних тіазолотіопіранів [7].

Серед описаних у літературі методів одержання тіазолідин-2,4-діону [8, 9, 10] найбільш відомим є одностадійний спосіб його синтезу, який ґрунтується на тривалому нагріванні монохлороцтової кислоти з тиосечовиною у середовищі киплячої концентрованої хлоридної кислоти [11] і перебігає через стадію псевдотіогідантоїну гідрохлориду (**1**), який в процесі гідролізу перетворюється на цільовий продукт **2** разом з еквімолярною кількістю побічного амонію хлориду (схема 1).

Незважаючи на уявну простоту, неодноразове використання вказаного методу показало його істотні недоліки: по-перше, концентрована хлоридна кислота при тривалому кип'ятінні реакційної суміші може сприяти розкладу вихідних речовин, а також значному виділенню екологічно небезпечного газоподібного хлороводню в процесі реакції, що є особливо при добуванні великих кількостей продукту; по-друге, в результаті реакції утворюється еквімолярна кількість амонію хлориду, який після охолодження реакційної суміші випадає в осад разом з цільовим продуктом, створюючи враження його високого виходу.

Нами запропоновано двостадійний варіант синтезу сполуки **2**, який позбавлений зазначених недоліків: на першій стадії — синтез речовини **1** з монохлороцтової кислоти і тиосечовини у середовищі льодяної оцтової кислоти за запропонованим раніше способом [12]. На цьому етапі в реакційне середовище як побічний продукт виділяється лише вода, оскільки інший побічний продукт (HCl) бере участь в утворенні сполуки **1**,

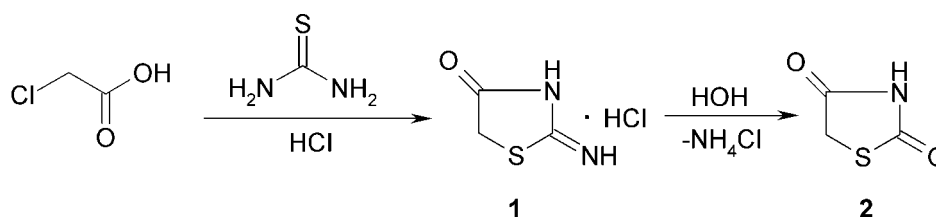


Схема 1

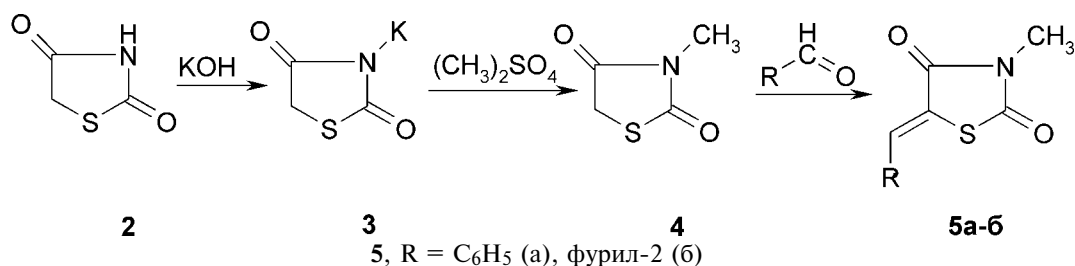


Схема 2

яка є гідрохлоридною сіллю. З цієї причини виявилось можливим 3-4 разове використання цієї ж оцтової кислоти (фільтрату) для повторних синтезів, з додаванням при цьому невеликої кількості зазначеного розчинника до його початкового об'єму.

На другому етапі синтезу для зменшення розчинності та випадання в осад амонію хлориду доцільно проводити гідроліз гідрохлориду **1** лише у водному середовищі без додавання хлоридної кислоти, що позитивно позначилося на чистоті і виході цільового продукту **2**.

Необхідно зазначити, що 3-заміщені тiazолідин-2,4-діони як у синтетичному, так і у біологічному плані менш досліджені у порівнянні з аналогічними 3-незаміщеними, хоча представники ряду 5-ариліден-3-метилізороданінів описані в літературі [13]. На наш погляд, це обумовлено їх меншою доступністю та виходом цільових продуктів. Зокрема, 3-метилпохідну **2** отримують через окрему стадію добування його калійної солі (**3**) з наступним її метилюванням в ацетоні шляхом тривалого кип'ятіння, вакуумною розгонкою продуктів реакції і нарешті альдольною конденсацією [14] (схема 2).

Нами запропоновано одnoreакторний спосіб синтезу 5-ариліден-3-метилtiazолідин-2,4-діонів, який ґрунтується на порівняно високій кислотності сполуки **2** на етапі алкілювання, а також на особливому каталітичному ефекті первинних аліфатичних амінів у реакціях альдольної конденсації у ряду тiazолідонів [15]. На першій стадії нами проводилось метилювання сполуки **2** у середовищі ДМФА в присутності еквімолярної кількості безводного калію карбонату, а на другому етапі після відділення мінеральних солей — альдольна конденсація. Виходи продуктів при їх високій чистоті сягають 57-58 %.

Експериментальна частина

Тiazолідин-2,4-діон (2). У суху термостійку круглодонну колбу об'ємом 2 л послідовно вносять 282 г (3 Моль) монохлороцтової кислоти, 258 г (3 Моль) тіосечовини і 0,5 л льодяної оцтової кислоти. Суміш ретельно перемішують впродовж 2-3 хв і для уникнення екзотермічної реакції залишають на добу при кімнатній температурі для повільного проходження першого етапу її перебігу. На цій стадії не рекомендується нагрівати до кипіння для уникнення бурхливої екзотермічної реакції, хоча її проведення на цьому етапі можливе при суво-

рому дотриманні правил безпеки (колбу з'єднують з об'ємним оберненим холодильником і повільно нагрівають до початку кипіння та появи ознак екзотермічної реакції. Після цього негайно припиняють нагрівання і колбу з реакційною сумішшю інтенсивно охолоджують у холодній воді, а її верхню частину обмотують тканиною, добре змоченою холодною водою). Потім після витримування при кімнатній температурі або після закінчення екзотермічної реакції реакційну суміш кип'ятять протягом 15 хв, підтримуючи рівномірне не дуже сильне кипіння в колбі з оберненим холодильником. Далі реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують у суху колбу, ретельно відтискаючи на фільтрі. Фільтрат переносять з колби Бунзена в іншу суху колбу і зберігають для можливого 3-4 разового використання без шкоди для виходів і чистоти цільового продукту. При повторному використанні фільтрат щоразу доповнюють оцтовою кислотою до початкового об'єму (~500 мл). Отриманий гідрохлорид **1** з лійки переносять у колбу об'ємом 2 л, додають 400 мл дистильованої води, колбу з'єднують з оберненим холодильником і суміш кип'ятять впродовж 2-2,5 год, охолоджують, занурюючи колбу в холодну воду. Осад сполуки **2**, який випав, відфільтровують, на фільтрі промивають невеликою кількістю оцтової кислоти і води та сушать у сушильній шафі при температурі 90°C. Вихід цільового продукту — близько 275 г (78%), Т. пл. — 120-122°C. Кристалізацію речовини **2** здійснюють із ~300 мл води. Після кристалізації отримують 190 г продукту з Т. пл. 124-125°C, яка ідентична відомому зразку [11].

5-Бензиліден-3-метилtiazолідин-2,4-діон (5a). До розчину 11,7 г (0,1 Моль) сполуки **2** у 50 мл ДМФА додають 7 г (0,05 Моль) калію карбонату (свіжопрожареного) та 6,5 г (0,05 Моль) диметилсульфату (свіжоперегнаного). Суміш нагрівають на киплячому водному оґрівнику протягом 3,5 год, додають 14 мл бензальдегіду і 5 мл аміноетанолу і продовжують нагрівання на киплячому водному оґрівнику протягом 40 хв. Після охолодження суміш виливають в 50-60 мл води, через 0,5 год відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 90°C. Вихід — 12,5 г (57%), Т. пл. — 127-128°C, після перекристалізації з оцтової кислоти Т. пл. — 130-131°C, яка ідентична зразку [14].

Аналогічно отриманий **3-метил-5-фурифуріліден-тiazолідин-2,4-діон (5b)** з виходом 58% і Т. пл.

142-144°C (з оцтової кислоти) без депресії із зразком, отриманим нами зустрічним синтезом з 3-метилтіазолідин-2,4-діону та фурфуролу.

Висновки

1. Взаємодія монохлороцтової кислоти та тіосечовини у середовищі льодяної оцтової кислоти з наступним гідролізом псевдотіогідантоїну гідрохлориду у водному середовищі є ефективним і

зручним способом одержання тіазолідин-2,4-діону.

2. Запропоновано препаративно зручний одно-реакторний метод синтезу раніше важкодоступних 3-алкіл-5-арилідентіазолідин-2,4-діонів, який ґрунтується на порівняно високій кислотності тіазолідин-2,4-діону, а також на особливому каталітичному ефекті первинних аліфатичних амінів у реакціях альдольної конденсації.

Література

1. Geissler J.F., Traxler P., Ragenass U. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265, №36. — P. 22255-22260.
2. Дудинов А.А., Личицкий Б.В., Антонов И.А. и др. // *Изв. АН, Сер. хим.* — 2008. — №8. — С. 1707-1710.
3. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. и др. *Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена.* — Изд. Рид Элсивер (совместно с Изд. группой "ГЭОТАР - Медиа"), 2010. — 640 с.
4. Грищук А.П., Баранов С.Н., Гориздра Т.Е., Комарица И.Д. // *Журн. прикл. химии.* — 1967. — №6. — С. 1389-1392.
5. Комарица И.Д. // *ХГС.* — 1989. — №11. — С. 1547-1549.
6. Комарица И.Д., Баранов С.Н., Грищук А.П. // *ХГС.* — 1967. — №4. — С. 664-665.
7. Kassab N.L., Messeha N.A. // *J. Pract. Chem.* — 1973. — Bd. 315, H. 6. — S. 1017-1024.
8. Brown C.F. // *Chem. Rev.* — 1961. — Vol. 61. — P. 463-521.
9. Shiva P. Singh, Surendra S. Parmar, Krishna Raman, Virgil I. Steinberg // *Chem. Rev.* — 1981. — Vol. 81. — P. 175-203.
10. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. *4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи.* — Вінниця: Нова книга, 2004. — 105 с.
11. Туркевич Н.М., Введенский В.М., Петличная Л.П. // *Укр. хим. журн.* — 1961. — Т. 27, №5. — С. 680-681.
12. Зубенко В.Г. А.с. 952844 СССР // *Б.И.* — 1982. — №31.
13. Плевачук Н.Є. // *Фарм. журн.* — 1970. — №6. — С. 3-6.
14. Туркевич Н.М., Юрженко С.А. // *ХГС.* — 1971. — №3. — С. 129-131.
15. Комарица И.Д. А.с. 743998 СССР // *Б.И.* — 1980. — №24.

Надійшла до редакції 11.03.2011 р.

УДК 547.057-7/.8

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[*b*]ПИРИДО[3,2-*f*][1,4]ТИАЗЕПИН-5(6*H*)-ОНОВ И ДИПИРИДО[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]ТИАЗЕПИН-10(11*H*)-ОНОВ НА ОСНОВЕ 2-МЕРКАПТОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И *o*-НИТРОХЛОПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЛА И ПИРИДИНА

А.В.Сапегин, А.В.Смирнов, М.В.Дорогов, В.В.Плахтинский,
С.А.Ивановский

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д.Ушинского
150000, г. Ярославль, ул. Республиканская, 108. E-mail: sapegin_yar@mail.ru

Ключевые слова: трициклическая система; бензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-оны;
дипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-оны

Предложен удобный препаративный подход к синтезу новых *N*-алкил замещенных производных бензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-онов и дипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-онов, который позволяет, исходя из доступных реагентов (2-меркаптонициновой кислоты и *o*-нитрохлорпроизводных бензола и пиридина), с хорошим выходом получать широкое разнообразие производных целевых трициклических систем.

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF BENZO[*b*]PYRIDO[3,2-*f*][1,4]TIAZEPIN-5(6*H*)-ONES AND DIPYRIDO[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]TIAZEPIN-10(11*H*)-ONES BASED ON 2-MERCAPTONICOTINIC ACID AND *o*-NITROCHLORORDERIVATIVES OF BENZENE AND PYRIDINE

O. V. Sapegin, O. V. Smirnov, M. V. Dorogov, V. V. Plakhtinsky, S. O. Ivanovsky

The convenient preparative approach to the synthesis of new *N*-alkyl substituted derivatives of benzo[*b*]pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazepin-5(6*H*)-ones and dipyrido[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]thiazepin-10(11*H*)-ones has been suggested. Based on available reagents (2-mercaptonicotinic acid and *o*-nitrochlororderivatives of benzene and pyridine), it allows to obtain a wide variety of derivatives of the target tricyclic systems with a good yield.

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ БЕНЗО[*b*]ПІРИДО[3,2-*f*][1,4]ТІАЗЕПІН-5(6*H*)-ОНІВ І ДІПІРИДО[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]ТІАЗЕПІН-10(11*H*)-ОНІВ НА ОСНОВІ 2-МЕРКАПТОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ І *o*-НІТРОХЛОРОПОХІДНИХ БЕНЗОЛУ І ПІРИДИНУ

О.В.Сапегин, О.В.Смирнов, М.В.Дорогов, В.В.Плахтинський, С.О.Івановський

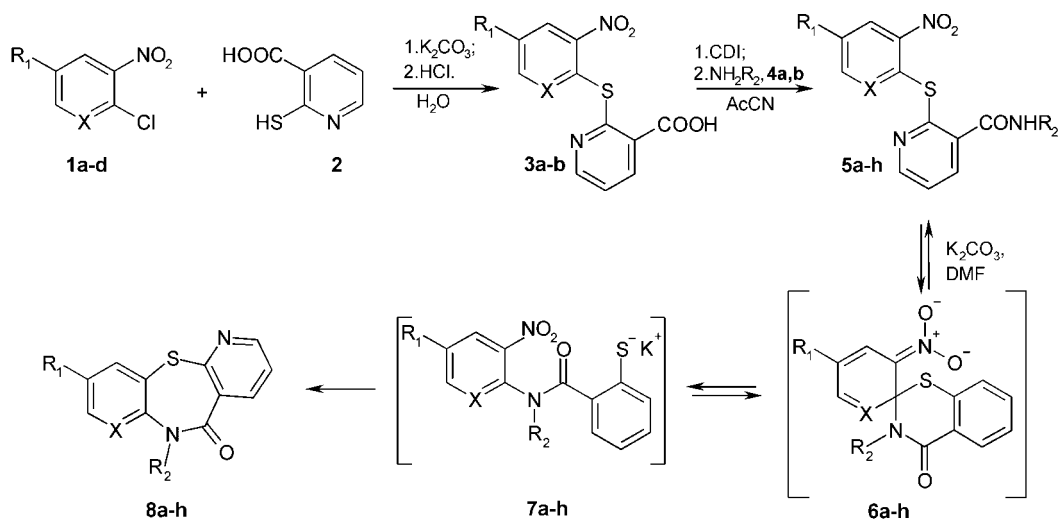
Запропоновано зручний препаративний підхід до синтезу нових *N*-алкіл заміщених похідних бензо[*b*]піридо[3,2-*f*][1,4]тіазепін-5(6*H*)-онів і дипіридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тіазепін-10(11*H*)-онів, який дозволяє, виходячи з доступних реагентів (2-меркаптоніцинової кислоти і *o*-нітрохлоропохідних бензолу і піридину), з добрим виходом отримувати широке розмаїття похідних цільових трициклічних систем.

В настоящее время появляется всё больше сообщений о фармакологических свойствах и применении в лечебной практике систем, содержащих в своём составе тиазепиновый фрагмент. Так, имеется ряд публикаций, сообщающих о том, что производные дибензотиазепинона находятся на различных стадиях клинических испытаний в качестве противовирусных препаратов [1-3]. 2-(2-(4-Дибензо[*b*,*f*][1,4]тиазепин-11-ил-1-пиперазинил)-этокси)-этанол продается под торговым названием *Кветиапин* и используется в качестве атипичного нейролептика, применяемого для лечения острых антипсихотических состояний и в частности — для лечения шизофрении [4].

Однако методы синтеза систем, конденсированных с тиазепиновым фрагментом, ограничива-

ются, как правило, проведением реакции *орто*-аминотиофенолов с производными *орто*-галогенбензойных кислот, что не позволяет получить большого разнообразия веществ данного класса [5-7].

В наших предыдущих работах был предложен удобный подход к синтезу широкого круга производных дибензо[*d*,*f*][1,4]тиазепин-11(10*H*)-она и бензо[*f*]пиридо[3,2-*b*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-она, заключающийся в проведении реакции денитроциклизации в системах 2-(2-нитрофенил)бензамидов и 2-(3-нитропиридин-2-илтио)бензамидов [8-11]. Нами установлено, что построение тиазепинового цикла сопровождается перегруппировкой Смайлса, при этом высвобождается активный реакционный центр — тиофенольная группа, вступающая в реакцию внутримолекулярного аромат-



1a,3a X=CH, R₁=CN; **1b,3b** X=CH, R₁=NO₂; **1c,3c** X=N, R₁=H; **1d,3d** X=N, R₁=Cl;
4a R₂=Me; **4b** R₂=Et; **4c** R₂=Pr; **4d** R₂=*i*-Pr;
5a,8a X=CH, R₁=CN, R₂=Me; **5b,8b** X=CH, R₁=CN, R₂=*i*-Pr; **5c,8c** X=CH, R₁=NO₂, R₂=Me; **5d,8d** X=CH, R₁=NO₂, R₂=Et;
5e,8e X=N, R₁=H, R₂=Me; **5f,8f** X=N, R₁=H, R₂=Et; **5g,8g** X=N, R₁=Cl, R₂=Me; **5h,8h** X=N, R₁=Cl, R₂=Et;

Схема

тического нуклеофильного замещения нитрогруппы, образуя таким образом целевую трициклическую систему [10, 11].

В настоящей работе данный принцип был применен нами для получения ранее неописанных производных бензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-онов и дипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-онов (схема).

Основными реагентами, используемыми в синтезе, являются 2-меркаптотаниконовая кислота **2** и *o*-нитрохлорпроизводные пиридина и бензола **1**. Их взаимодействие в кипящей водной среде в присутствии двукратного мольного избытка K₂CO₃ приводит к образованию кислот **3a-d** с выходом 65-75%.

Из кислот **3a-d** и первичных аминов **4a,b** с использованием *N,N*-карбонилидиимдазола (CDI) в растворе ацетонитрила при комнатной температуре с хорошими выходами образуются амиды **5a-h**. Возможность использования на данной стадии синтеза большого спектра первичных ароматических, алифатических и гетероциклических аминов позволяет в дальнейшем получать трициклические системы с почти неограниченным кругом заместителей при атоме азота в тиазепиноновом фрагменте.

Нагревание амидов **5a-h** в среде ДМФА в присутствии двукратного мольного избытка K₂CO₃ приводит к протеканию перегруппировки Смайлса, идущей через стадию образования интермедиатов **6** и **7**. Благодаря этому образуется активный тиофенольный реакционный центр, вступающий в реакцию денитроциклизации, формируя целевую трициклическую систему **8a-h**. Строение полученных соединений установлено на основании данных ЯМР ¹H спектроскопии и элементного анализа.

Спектры ЯМР ¹H 5%-ных растворов образцов в ДМСО-*d*₆ записаны на спектрометре Bruker MSL-300 (300 МГц). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон — гексан — толуол, 5:5:3.

Исходные 3-нитро-4-хлорбензонитрил **1a**, 2,4-динитрохлорбензол **1b**, 3-нитро-2-хлорпиридин **1c**, 2-меркаптотаниконовая кислота **2**, алифатические амины **4a,b** (Aldrich) использовали без дополнительной очистки, 3-нитро-2,5-дихлорпиридин **1d** получен согласно методике [12]. Ацетонитрил и ДМФА осушены по стандартной процедуре [13].

Общая методика получения кислот (3a-d). Смесь 3,88 г (0,03 моль) тиосалициловой кислоты **2**, 0,03 моль соответствующего *o*-нитрохлорпиридина или бензола **1a-d** и 6,91 г (0,05 моль) K₂CO₃ кипятят в 40 мл воды 1,5 ч. Затем реакционную массу охлаждают и подкисляют концентрированным раствором соляной кислоты до pH≈2. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

2-(2-Нитро-4-цианофенилтио)никотиновая кислота (3a). Т. пл. — 159-162°C. Выход — 72%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) δ, м.д. (*J*, Гц): 7.35 (1H, т, Py), 7.69 (1H, д, *J* = 8.1, Ar), 8.12 (1H, д, *J* = 7.2, Ar), 8.38 (1H, с, Ar), 8.46 (1H, д, *J* = 8.4, Py), 13.21...13.94 (1H, уш.с, к-та). Найдено, %: С 51.68; Н 2.35; N 14.03. С₁₂H₇N₃O₆S. Рассчитано, %: С 51.83; Н 2.34; N 13.95.

2-(2,4-Динитрофенилтио)никотиновая кислота (3b). Т. пл. — 186-188°C. Выход — 84%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) δ, м.д. (*J*, Гц): 7.36 (1H, т, Py), 7.97 (1H, д, *J* = 8.7, Ar), 8.32 (1H, д, *J* = 7.7, Ar), 8.38 (1H, с, Ar), 8.48 (1H, д, *J* = 8.5, Py), 13.48...14.24 (1H, уш.с, к-та). Найдено, %: С 44.73; Н 2.20; N 13.10. С₁₂H₇N₃O₆S. Рассчитано, %: С 44.86; Н 2.20; N 13.08.

2-(3-Нитропиридин-2-илтио)никотиновая кислота (3c). Т. пл. — 155-157°C. Выход — 72%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 7.37 (1H, Py), 7.59 (1H, Py), 8.25 (1H, д, $J = 7.5$, Py), 8.44 (1H, д, $J = 4.4$, Py), 8.50 (1H, д, $J = 8.0$, Py), 8.50 (1H, д, $J = 4.2$, Py) 13.36...14.12 (1H, уш.с, к-та). Найдено, %: С 47.57; Н 2.53; N 15.22. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Рассчитано, %: С 47.65; Н 2.54; N 15.16.

2-(3-Нитро-5-хлорпиридин-2-илтио)никотиновая кислота (3d). Т. пл. — 168-170°C. Выход — 87%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 7.39 (1H, т, Py), 8.28 (1H, д, $J = 7.5$, Py), 8.42 (1H, д, $J = 3.6$, Py), 8.69 (1H, с, Py), 8.84 (1H, с, Py), 13.39...13.80 (1H, уш.с, к-та). Найдено, %: С 42.28; Н 1.94; N 13.52. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Рассчитано, %: С 42.39; Н 1.94; N 13.48.

Общая методика получения амидов (5a-h). В 30 мл ацетонитрила растворяют 0,02 Моль кислоты **3a-d** и 3,24 г (0,02 Моль) *N,N*-карбонилдиимидола. Полученную смесь перемешивают 1 ч, и при охлаждении добавляют 0,02 Моль амина **4a,c**. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре 4 ч, затем растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученную массу суспендируют в 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

2-(2-Нитро-4-цианофенилтио)-*N*-метилникотинамид (5a). Т. пл. — 154-156°C. Выход — 85%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 2.81 (3H, д, $J = 4.3$, CONHCH_3), 7.37 (1H, т, Py), 7.64 (1H, д, $J = 8.3$, Ar), 8.02 (2H, м, Ar+Py), 8.39 (1H, д, $J = 3.6$, Py), 8.57 (1H, с, Ar), 8.59...8.68 (1H, уш.с, CONHCH_3). Найдено, %: С 53.41; Н 3.20; N 13.42. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Рассчитано, %: С 53.50; Н 3.21; N 13.37.

2-(2-Нитро-4-цианофенилтио)-*N*-изопропилникотинамид (5b). Т. пл. — 128-131°C. Выход — 80%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.18 (6H, д, $J = 7.0$, $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_3$), 4.05 (1H, м, $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_3$), 7.40 (1H, т, Py), 7.58 (1H, д, $J = 8.3$, Ar), 8.00 (2H, м, Ar+Py), 8.42 (1H, д, $J = 4.6$, Py), 8.47 (1H, д, $J = 7.5$, $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_3$), 8.58 (1H, с, Ar). Найдено, %: С 56.03; Н 4.13; N 16.31. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Рассчитано, %: С 56.13; Н 4.12; N 16.36.

2-(2,4-Динитрофенилтио)-*N*-этилникотинамид (5c). Т. пл. — 151-153°C. Выход — 78%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 3.29 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 7.41 (1H, т, Py), 7.70 (1H, д, $J = 8.8$, Ar), 8.03 (1H, д, $J = 7.9$, Py), 8.35...8.49 (2H, м, Ar+Py), 8.67 (1H, уш.с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 8.81 (1H, с, Ar). Найдено, %: С 46.64; Н 3.03; N 16.69. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Рассчитано, %: С 46.71; Н 3.02; N 16.76.

2-(2,4-Динитрофенилтио)-*N*-пропилникотинамид (5d). Т. пл. — 143-143°C. Выход — 75%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 0.79 (3H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.04 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.43 (1H, т, Py),

7.63 (1H, д, $J = 8.8$, Ar), 8.01 (1H, д, $J = 7.9$, Py), 8.35...8.55 (3H, м, Ar+Py+ $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 8.82 (1H, с, Ar). Найдено, %: С 49.67; Н 3.90; N 15.51. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Рассчитано, %: С 49.72; Н 3.89; N 15.46.

2-(3-Нитропиридин-2-илтио)-*N*-этилникотинамид (5e). Т. пл. — 137-139°C. Выход — 82%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.04 (3H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 3.18 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 7.42 (1H, т, Py), 7.49 (1H, т, Py), 7.90 (1H, д, $J = 7.7$, Py), 8.36 (1H, уш.с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 8.50 (2H, м, Py), 8.60 (1H, д, $J = 4.4$, Py). Найдено, %: С 51.18; Н 3.98; N 18.49. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Рассчитано, %: С 51.31; Н 3.97; N 18.41.

2-(3-Нитропиридин-2-илтио)-*N*-циклопропилникотинамид (5f). Т. пл. — 144-147°C. Выход — 73%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 0.44 (2H, д, $J = 5.6$, $\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$), 0.64 (2H, д, $\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$), 2.70 (1H, м, $\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$), 7.40 (1H, т, Py), 7.50 (1H, т, Py), 7.89 (1H, д, $J = 7.3$, Py), 8.43...5.51 (2H, м, Py+ $\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$), 8.53 (1H, д, $J = 8.1$, Py), 8.59 (1H, д, $J = 4.8$, Py). Найдено, %: С 49.23; Н 3.83; N 17.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Рассчитано, %: С 49.36; Н 3.82; N 17.71.

2-(3-Нитро-5-хлорпиридин-2-илтио)-*N*-метилникотинамид (5g). Т. пл. — 176-178°C. Выход — 71%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 2.83 (3H, д, $J = 4.3$, CONHCH_3), 7.41 (1H, т, Py), 8.26 (1H, д, $J = 7.5$, Py), 8.63...8.69 (1H, уш.с, CONHCH_3), 8.43 (1H, д, $J = 3.6$, Py), 8.71 (1H, с, Py), 8.80 (1H, с, Py). Найдено, %: С 42.27; Н 1.93; N 13.55. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{ClO}_2\text{S}$. Рассчитано, %: С 42.39; Н 1.94; N 13.48.

2-(3-Нитро-5-хлорпиридин-2-илтио)-*N*-этилникотинамид (5h). Т. пл. — 169-172°C. Выход — 84%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.08 (3H, т, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 3.20 (2H, м, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 7.43 (1H, т, Py), 8.25 (1H, д, $J = 7.3$, Py), 8.42 (1H, д, $J = 3.6$, Py), 8.71 (1H, с, Py), 8.80 (1H, с, Py), 8.36 (1H, уш.с, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 44.73; Н 2.20; N 13.10. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{ClO}_2\text{S}$. Рассчитано, %: С 44.86; Н 2.20; N 13.08.

Общая методика получения бензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-онов и дипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-онов (8a-h). К раствору 0,02 Моль амида **5a-h** в 10 мл ДМФА прибавляют 5,53 г (0,04 Моль) прокаленного K_2CO_3 . Реакционную массу перемешивают при 75-80°C 4 ч, охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси этанола и ДМФА.

6-Метил-9-цианобензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-он 8a. Т. пл. — 139-142°C. Выход — 89%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 3.59 (с, 3H, NCH_3) 7.21 (1H, т, Py), 7.73 (1H, д, $J = 8.5$, Ar), 7.93 (1H, д, $J = 4.1$, Py) 8.09 (1H, д, $J = 8.3$, Ar), 8.24 (1H, д, $J = 3.7$, Py), 8.61 (1H, с, Ar). Найдено, %: С 62.78; Н 3.40; N 15.80. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$. Рассчитано, %: С 62.91; Н 3.39; N 15.72.

6-Изопропил-9-цианобензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-он 8b. Т. пл. — 129-132°C. Выход —

71%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.22 (3H, д, $J = 6.8$, $\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (3H, д, $J = 6.8$, $\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.70 (1H, м, $\text{CONCH}(\text{CH}_3)_2$), 7.47 (1H, т, Py), 7.72 (1H, д, $J = 8.5$, Ar), 7.87 (1H, д, $J = 8.3$, Ar), 7.98 (1H, д, $J = 7.9$, Py), 8.20 (1H, с, Ar), 8.45 (1H, д, $J = 4.8$, Py). Найдено, %: C 64.87; H 4.44; N 14.30. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Рассчитано, %: C 65.06; H 4.44; N 14.23.

9-Нитро-6-этилбензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-он 8с. Т. пл. — 146–148°C. Выход — 82%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.20 (3H, т, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 3.84 (1H, д.д, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 4.54 (1H, д.д, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 7.49 (1H, т, Py), 7.84 (1H, д, $J = 9.0$, Ar), 8.03 (1H, д, $J = 7.7$, Py), 8.30 (1H, д, $J = 9.4$, Ar), 8.44 (1H, с, Ar), 8.52 (1H, д, $J = 5.3$, Py). Найдено, %: C 56.98; H 4.16; N 13.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Рассчитано, %: C 57.13; H 4.16; N 13.33.

6-Пропил-9-нитробензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-он 8д. Т. пл. — 135–138°C. Выход — 78%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 0.91 (т, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.64 (м, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.13 (м, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.34 (м, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.46 (1H, т, Py), 7.81 (1H, д, $J = 9.4$, Ar), 7.99 (1H, д, $J = 7.0$, Py), 8.26 (1H, д, $J = 8.8$, Ar), 8.41...8.53 (2H, м, Ar+Py). Найдено, %: C 56.87; H 4.16; N 13.36. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Рассчитано, %: C 57.13; H 4.16; N 13.33.

11-Этилдипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-он 8е. Т. пл. — 124–127°C. Выход — 68%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 3.87 (1H, д.д, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 4.56 (1H, д.д, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 6.87 (1H, т, Py), 7.10 (1H, д, $J = 5.7$, Py), 7.43 (1H, т, Py), 7.86...7.92 (2H, м, Py), 8.50 (1H, д, $J = 8.4$, Py). Найдено, %: C 60.53; H 4.30; N 16.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$. Рассчитано, %: C 60.68; H 4.31; N 16.33.

Литература

1. Klunder J.M., Hargrave K.D., West M.-A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, №10. — P. 1887-1987.
2. Besanty R., Mayrargu J., Moussa G.E. et al. // *D. Eur. J. of Med. Chem.* — 1988. — Vol. 23, №4. — P. 403-405.
3. Joshi J., Joshi B.C., Barar F.S.K. // *Pharmazie.* — 1989. — Vol. 44, №4. — P. 265-267.
4. Moriyama H., Hiramatsu Y., Kiyoi T. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2001. — Vol. 9, №6. — P. 1479-1492.
5. *European Patent*, №419861, 03.04.1991.
6. *US Patent*, №5607929, 04.03.1997.
7. Pauwls R. // *Nature.* — 1990. — Vol. 343. — P. 470-475.
8. Smirnov A.V., Kalandadze L.S., Sakharov V.N. et al. // *Mendeleev. Commun.* — 2006. — Vol. 16, №5. — P. 262-264.
9. Smirnov A.V., Kalandadze L.S., Sakharov V.N. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 2007. — Vol. 44. — P. 1247-1251.
10. Каландадзе Л.С., Смирнов А.В., Дорогов М.В. // *Изв. вузов. Химия и хим. технол.* — 2007. — Т. 50, №8. — С. 51-56.
11. Сапегин А.В., Христолюбова Т.А., Смирнов А.В. и др. // *Изв. АН, Сер. хим.* — 2009. — №7. — С. 1497-1500.
12. Berrie A.H., Newbold G.T., Spring F.S. // *J. Chem. Soc.* — 1952. — P. 2042-2046.
13. Perrin D.D., Armarego W.L.F. — *Purification of Laboratory Chemicals*, Oxford, N.Y., 1988.

Надійшла до редакції 12.09.2011 р.

11-Циклопропидипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-он 8f. Т. пл. — 132–135°C. Выход — 75%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.32 (2H, д, $J = 5.6$, $\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$), 1.47 (2H, д, $\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$), 4.70 (1H, м, $\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$), 6.83 (1H, т, Py), 7.15 (1H, д, $J = 5.6$, Py), 7.42 (1H, т, Py), 7.83 (1H, д, $J = 6.9$, Py), 8.03 (1H, д, $J = 6.1$, Py), 8.45 (1H, д, $J = 8.0$, Py). Найдено, %: C 29.46; H 1.95; N 7.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$. Рассчитано, %: C 29.54; H 1.95; N 7.38.

11-Метил-3-хлордипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-он 8g. Т. пл. — 153–156°C. Выход — 83%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 3.53 (3H, д, $J = 4.3$, CONHCH_3), 7.43 (1H, т, Py), 7.69 (1H, д, $J = 7.5$, Py), 8.45 (1H, д, $J = 3.6$, Py), 8.55 (1H, с, Py), 8.68 (1H, с, Py). Найдено, %: C 51.77; H 2.91; N 15.22. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_3\text{ClOS}$. Рассчитано, %: C 51.90; H 2.90; N 15.13.

3-Хлор-11-этилдипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-он 8h. Т. пл. — 148–151°C. Выход — 76%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 3.91 (1H, д.д, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 4.63 (1H, д.д, $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 7.42 (1H, т, Py), 7.72 (1H, д, $J = 7.5$, Py), 8.41 (1H, д, $J = 3.7$, Py), 8.57 (1H, с, Py), 8.63 (1H, с, Py). Найдено, %: C 53.43; H 3.46; N 14.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{ClOS}$. Рассчитано, %: C 53.52; H 3.45; N 14.40.

Выводы

В настоящей работе предложен препаративный подход к синтезу новых *N*-алкил замещенных производных бензо[*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепин-5(6*H*)-онов и дипиридо[3,2-*b*:3'2'-*f*][1,4]тиазепин-10(11*H*)-онов, который позволяет с хорошим выходом получать широкое разнообразие производных целевых трициклических систем.

Работа выполнена в рамках договора №13.G25.31.0079 с Минобрнауки России по развитию кооперации российских высших учебных заведений и организаций, реализующих комплексные проекты по созданию высокотехнологичного производства в соответствии с Постановлением Правительства России №218 от 9 апреля 2010 года.

УДК 547.732:547.853.3:66.095.112

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-4(3Н)-ОНУ ІЗ ПОЛОЖЕННЯМ 6, МОДИФІКОВАНИМ 1,2,4- ТА 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛОМ, ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

С.В.Власов, О.В.Заремба, С.М.Коваленко, А.І.Федосов, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
61002, г. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова: тіофен; піримідин; алкілювання; синтез*

Досліджені підходи до синтезу 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-онів із 1,2,4- та 1,3,4-оксадіазольним замісником на основі 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та її гідразиду. Одержані гетероциклічні системи модифіковані шляхом їх алкілювання.

SYNTHESIS OF 5-METHYLTHIENO[2,3-d]PYRIMIDIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES MODIFIED IN POSITION 6 WITH 1,2,4- AND 1,3,4-OXADIAZOLE AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

S.V.Vlasov, O.V.Zaremba, S.M.Kovalenko, A.I.Fedosov, V.P.Chernykh

Approaches for synthesis of 5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones modified with 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole substituents starting from 5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid and its hydrazide have been studied. Heterocyclic systems obtained were modified by alkylation.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5-МЕТИЛТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНА С ПОЛОЖЕНИЕМ 6, МОДИФИЦИРОВАННЫМ 1,2,4- И 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОМ, И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

С.В.Власов, О.В.Заремба, С.М.Коваленко, А.И.Федосов, В.П.Черных

Исследованы подходы к синтезу 5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-онов с 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольным заместителем на основе 5-метил-4-оксо-3,4-дигидротієно[2,3-d]пиримидин-6-карбонової кислоти и её гидразида. Полученные гетероциклические системы модифицированы путем их алкилирования.

Похідні 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону привертають до себе увагу, так як серед них знайдені сполуки, які проявляють протигрибкову активність [1] або можуть використовуватися для лікування та профілактики церебральної ішемії [2]. Окремі представники тієно[2,3-d]піримідинів є блокаторами кальцієвих каналів [3], у той час як деякі з них інгібітори кінази Mnk1 або Mnk2, що можуть використовуватися для лікування діабету та раку [4]. Більшість із представлених сполук містить електроноакцепторні функціональні групи у положенні 6, проте серед них немає жодного представника, який би містив гетероциклічний фрагмент. Отже, похідні 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону із гетероциклічним замісником є новими сполуками, але їх біологічна активність раніше не вивчалась. Зважаючи на це, розробка методів синтезу та дослідження біологічної активності нових 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-онів, модифікованих по положенню 6 оксадіазольними замісниками, є актуальними.

Метою нашої роботи стала розробка препаративних методів введення у положення 6 тієно-

піримідинової системи 1,2,4-оксадіазольного та 1,3,4-оксадіазольного замісників і подальше дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

Одним із зручних методів одержання формування 1,2,4-оксадіазольного циклу є взаємодія амідоксимів з карбоновими кислотами і використання куплінг-реагентів для активації карбоксильної групи [5, 6, 7]. Аналогічно до цього методу ми дослідили взаємодію кислоти **1**, одержаної за відомою методикою [8, 18], з різноманітними арен-амідоксимами. Реакцію проводили в середовищі ДМФА, використовуючи 1,1'-карбонілдіімідазол у якості куплінг-реагенту (схема 1). Виділені 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-они **2** білі або жовтуваті кристалічні речовини. У спектрах ¹H ЯМР одержаних сполук **2** проявляються смуги у діапазоні резонансу ароматичних протонів, які відсутні у вихідної кислоти **1**, а сигнал протону NH знаходиться у діапазоні 12,35-12,75 м.ч. В ІЧ-спектрах проявляються смуги валентних коливань ν C=O 1681-1670 см⁻¹ та ν N—H 3454-3245 см⁻¹ (табл. 1-3).

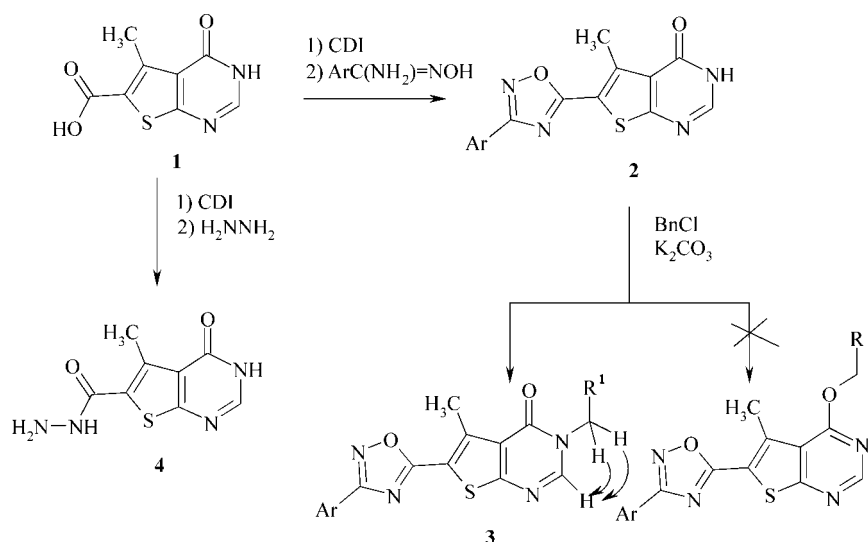


Схема 1

Подальшу модифікацію сполук **2** проводили шляхом алкілювання бензилхлоридами у середовищі ДМФА у присутності карбонату калію. Для одержаних сполук **3** в ¹H ЯМР-спектрах спос-

терігаються сигнали метиленових груп у діапазоні 5,12-5,17 м.ч., причому сигнал групи NH в ЯМР, так само як і смуга валентних коливань νN—H в ІЧ-спектрах, зникає. Діапазон хімічних зсувів сиг-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані LC/MS похідних 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону

Сполука, №	R ¹	Ar	Мол. формула М.м.	Вихід, %	Т. пл., °C	N%
						розрах./знайд.
2a*	-	Ph	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O ₂ S 310,34	68	>300	18,05/18,15
2b	-	4-MePh	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ S 324,36	75	>300	17,27/17,33
2c	-	3-MePh	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ S 324,36	67	>300	17,27
2d	-	4-FPh	C ₁₅ H ₉ FN ₄ O ₂ S 328,33	71	>300	17,06/17,32
2e	-	3-FPh	C ₁₅ H ₉ FN ₄ O ₂ S 328,33	61	>300	17,06/17,18
2f	-	4-BrPh	C ₁₅ H ₉ BrN ₄ O ₂ S 389,23	95	>300	14,39/14,43
2g*	-	4-OMePh	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃ S 340,36	85	>303	16,46/16,43
2h	-	3-OMePh	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃ S 340,36	81	>300	16,46/16,52
3a*	Bn	Ph	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ S 400,46	89	249-50	13,99/14,07
3b*	4-MeBn	Ph	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S 414,49	81	245-47	13,52/13,61
3c*	3-MeBn	Ph	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S 414,49	73	219-20	13,52/13,78
3d	3-FBn	Ph	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S 418,45	72	245-47	13,39/13,47
3e	4-FBn	Ph	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S 418,45	85	253-54	13,39/13,49

* LC/MS: **2a** m/z [MH]⁺ = 311; **2g** m/z [MH]⁺ = 241; **3a** m/z [MH]⁺ = 401; **3b** m/z [MH]⁺ = 415; **3c** m/z [MH]⁺ = 415.

Таблиця 2

Дані ЯМР-спектрів похідних
5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону

Сполука, №	Хімічний зсув, δ , м.ч.			
	NH (1H, уш. с.)	CH ₃ (3H, с.)	аліфатичні протони	ароматичні протони
2a	12,52	2,89	-	7,5 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,18 (1H, с., CH)
2b	12,62	2,85	2,30 (3H, с., CH ₃)	7,29 (2H, д., 3H+5H); 7,87 (2H, д., 2H+6H); 8,19 (1H, с., CH)
2c	12,75	2,96	2,33 (3H, с., CH ₃)	7,45 (2H, м., 4H+5H); 7,89 (2H, м., 2H+6H); 8,25 (1H, с., CH)
2d	12,35	2,93	-	7,39 (2H, д., 3H+5H); 8,07 (2H, д., 2H+6H); 8,24 (1H, с., CH)
2e	-	2,92	-	7,48 (1H, т., 5H); 7,63 (1H, кв., 4H); 7,77 (1H, д.д., 6H); 7,91 (1H, д., 2H); 8,24 (1H, с., CH)
2f	12,73	2,95	-	7,76 (2H, д., 3H+5H); 7,97 (2H, д., 2H+6H); 8,27 (1H, с., CH)
2g	12,67	2,89	3,81 (3H, с., OCH ₃)	7,09 (2H, д., 3H+5H); 7,92 (2H, д., 2H+6H); 8,21 (1H, с., CH)
2h	12,68	2,79	3,82 (3H, с., OCH ₃)	7,09 (1H, д., 4H); 7,44 (2H, м., 2H+3H); 7,62 (1H, д., 6H); 8,22 (1H, с., CH)
3a*	-	2,90	5,14 (2H, с., CH ₂)	7,3 (5H, м., Bn-H); 7,57 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,03 (2H, м., 2H+6H); 8,81 (1H, с., CH)
3b*	-	2,81	2,23 (3H, с., CH ₃); 5,13 (2H, с., CH ₂)	7,11 (2H, д., 3'H+5'H); 7,27 (2H, д., 2'H+6'H); 7,58 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,82 (1H, с., CH)
3c	-	2,97	2,26 (3H, с., CH ₃); 5,14 (2H, с., CH ₂)	7,5 (4H, м., 3-MeBn-H); 7,58 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,79 (1H, с., CH)
3d	-	2,95	5,17 (2H, с., CH ₂)	7,1-7,45 (4H, м., 3-F-Bn-H); 7,58 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,82 (1H, с., CH)
3e	-	2,95	5,15 (2H, с., CH ₂)	7,18 (2H, т., 3'H+5'H); 7,44 (2H, м., 2'H+6'H); 7,58 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,82 (1H, с., CH)

* ¹³C ЯМР (75МГц, DMSO-d₆): **3a** δ 15,2; 48,9; 126,0; 127,2; 127,8; 127,9; 128,6; 129,2; 131,6; 136,3; 142,0; 150,8; 157,4; 165,7; 168,1; 171,3. **3b** δ 15,2; 20,6; 48,7; 126,0; 127,2; 127,9; 129,2; 131,6; 133,4; 137,2; 142,0; 150,7. **3c** δ 15,2; 20,9; 48,8; 115,5; 123,2; 124,9; 126,0; 127,2; 128,4; 128,5; 128,6; 129,2; 131,6; 136,3; 138,0; 142,0; 150,7; 157,4; 165,7; 168,0; 171,2.

налів протонів групи CH₂ непрямым чином вказує на те, що виділені сполуки **3** є N-бензильованими похідними, проте і не виключає можливості приписання їм структури O-бензильованих сполук. З метою переконливого доведення напряму реакції алкілювання та будови сполук **3** нами було проведено вимірювання NOESY-спектра сполуки **3a** (рис.), за результатами якого було встановлено наявність крос-піку між протонами групи CH₂ (2,90 м.ч.) та протоном у положенні 2 тієнопіримідинової системи (8,81 м.ч.), що свідчить на користь перебігу саме N-алкілювання сполук **2** у даних умовах.

Найбільш препаративним методом синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолу є циклізація гідрозидів карбонових кислот похідними інших карбонових кислот [8-11]. Циклізація гідрозидів кислот сірководнем у лужному середовищі є сприятливою для утворення похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолів (схема 2) [12-15].

Отже, ключовим реагентом для синтезу 5-метил-6-(1,3,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів є гідрозид 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он-6-карбонової кислоти.

Зазвичай гідрозиди легко утворюються шляхом взаємодії естерів карбонових кислот із гідрозин-гідратом, проте обробка етилового естеру 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он-6-карбонової

Таблиця 3

Дані ІЧ-спектрів похідних
5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)
тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону

Сполука, №	Хвильове число, ν , см ⁻¹			
	ν N-H	ν C-H	ν C=O	ν C=N ν C=C
1	2	3	4	5
2a	3454, 3307, 3245	3165, 3105, 3059, 3023, 2918, 2868	1681	1574, 1524, 1511, 1469, 1442, 1377
2b	3430	3152, 3056, 3024, 2918, 2871, 2820	1679	1615, 1586, 1572, 1536, 1510, 1491, 1473, 1444, 1411, 1378
2c	3449	3165, 3107, 3059, 3023, 2918, 2874, 2819	1673	1578, 1520, 1475, 1439, 1405, 1382
2d	3421	3167, 3062, 3024, 2921, 2872, 2821	1674	1578, 1511, 1492, 1484, 1471, 1437, 1417, 1377, 1357
2e	3445	3166, 3064, 3021, 2918, 2868, 2818	1678	1578, 1526, 1511, 1485, 1458, 1379
2f	3451	3156, 3015, 2921, 2865, 2817	1670	1583, 1566, 1512, 1487, 1469, 1405

Продовження табл. 3

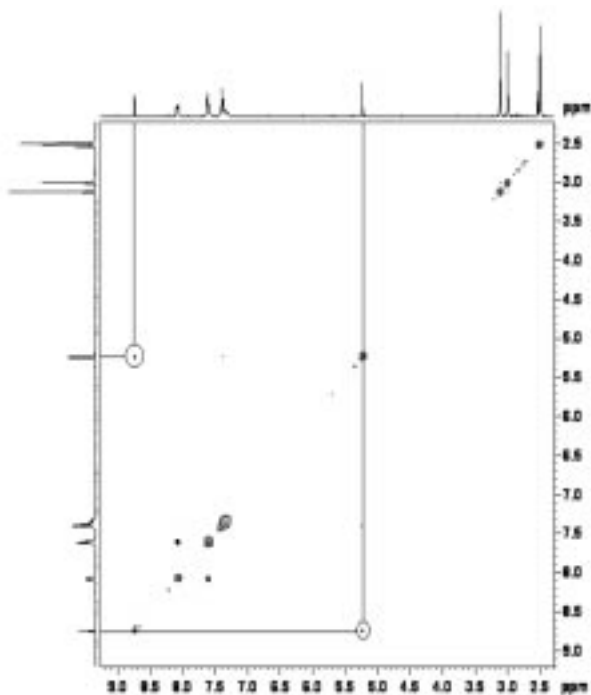


Рис. NOESY-Спектр сполуки 3а.

1	2	3	4	5
2g	3449	3149, 3105, 3061, 3023, 2916, 2871, 2820	1681	1613, 1588, 1574, 1512, 1485, 1472, 1425, 1376, 1356
2h	3455, 3307, 3245	3166, 3105, 3058, 3022, 2917, 2875, 2818	1679	1574, 1518, 1492, 1475, 1421, 1378
3a	-	3059, 2944	1689	1595, 1567, 1525, 1502, 1472, 1456, 1443, 1411, 1382
3b	-	3043, 2943	1689	1594, 1566, 1524, 1503, 1473, 1443, 1416, 1381, 1365
3c	-	3052, 3016, 2934	1678	1593, 1569, 1525, 1502, 1489, 1473, 1444, 1364
3d	-	3050, 2955	1673	1637, 1614, 1592, 1571, 1525, 1487, 1473, 1443, 1414
3e	-	3039, 2950	1689	1595, 1568, 1524, 1512, 1472, 1443, 1387, 1365, 1300

кислоти не призвела до одержання гідразиду **4**, а подальше нагрівання реакційної суміші лише спровокувало утворення важкороздільної суміші продуктів деструкції. Тому гідразид **4** було отримано шляхом обробки імідазоліду, згенерованого у реакції 1,1'-карбонілдіімідазолу з кислотою **1**,

надлишком гідразингідрату. Отриманий таким чином гідразид **4** виявився придатним для подальших перетворень.

Нагрівання гідразиду **4** із сірковуглецем та гідроксидом натрію у ДМФА призвело до виділення кристалічного продукту, який за даними ¹H ЯМР

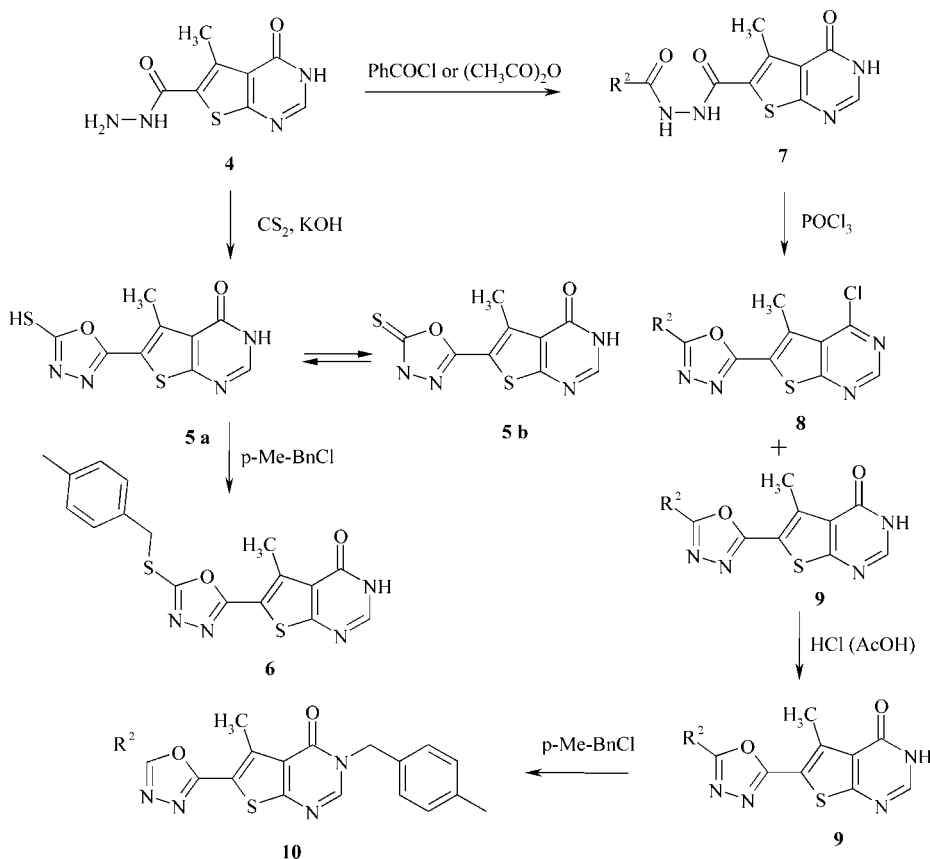


Схема 2

Таблиця 4

Антимікробні властивості досліджуваних сполук у концентрації 100 мг/мл*

Сполука, №	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
2a	++	+	++	+	++	+
2b	++	+	++	+	++	+
2c	++	++	+	+	++	+
2d	++	+	++	+	++	+
2e	++	++	+	+	++	+
2f	++	+	+	+	++	+
2g	++	+	++	++	++	+
2h	++	+	+	+	++	+
3a	++	+	+	+	++	+
3b	++	+	++	++	++	+
3c	++	+	+	+	++	+
3d	+	+	++	++	+	+
3e	++	+	++	+	++	+

* - - діаметр зони затримки росту до 10 мм; + - діаметр зони затримки росту 10-15 мм; ++ - діаметр зони затримки росту 15-25 мм; +++ - діаметр зони затримки росту більше 25 мм.

та хромато-мас-спектра здавався сумішшю двох ізомерних речовин. Подібне наводило на думку про можливість утворення 6-(5-оксо-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону ізомерного сполуці **5**, хоча літературні дані свідчили не на користь цього [12-15]. Для перевірки будови одержаної речовини ми вирішили провести її алкілювання у середовищі ДМФА з триетиламіном. Виділений із виходом 82% продукт виявився за усіма даними 5-метил-6-{5-[(4-метилбензил)тіє]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-оном **6**. Подібне вказує на те, що сполука **5** скоріше за все здатна при розчиненні утворювати суміш достатньо стійких тієн-тієльних таутомерів **5a** та **5b**, які проявляються у ¹H ЯМР-спектрах та можуть мати різний час утримання у колонці хроматографа. У спектрі ¹H ЯМР сполуки **6** спостерігається сигнал СН₂ бензильного фрагменту при 4,48 м.ч. (2H, с.), а маса квазімолекулярного іону у хромато-мас-спектрі відповідає запропонованій структурі.

Нами було здійснено ацилювання гідразида **4** оцтовим ангідридом та бензоїлхлоридом у середовищі діоксану при тривалому перемішуванні гетерогенної суміші, в результаті чого були отримані N'-ацил-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразида **7**. Подальшу циклізацію продукту **7b** проводили шляхом нагрівання у хлорокисі фосфору до розчинення, а потім додатково ще протягом 3 год. Виділений одразу після розкладання хлорокису продукт виявився сумішшю хлорпохідного **8** із оксопродуктом **9**. Це чітко можна спостерігати у спектрі ¹H ЯМР за наявністю подвоєння сигналів СН протонів у положенні 2 тієнопіримідинової системи, які є над-

звичайно чутливими до замісника у піримідиновому ядрі, так для **8** значення хімічного зсуву становить 9,01 м.ч., а для **9** — 8,17 м.ч. При гідролізі суміші можливим є одержання індивідуальної сполуки **9**. Одержаний після гідролізу 5-метил-6-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он **9** було проалкілювано за методикою, аналогічною до алкілювання сполук **2**, n-метилбензилхлоридом у ДМФА із карбонатом калію. У спектрі ¹H ЯМР одержаного шляхом алкілювання 5-метил-3-(4-метилбензил)-6-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону **10** спостерігається характерний сигнал групи СН₂ при 5,12 м.ч. (2H, с.).

Антимікробну активність сполук **3** вивчали методом дифузії в агар. Антибактеріальну активність оцінювали шляхом вимірювання зон затримки росту відповідного мікроорганізму [16, 17].

Слід зазначити, що більшість тестованих сполук незалежно від структури проявляє помірну активність по відношенню до золотистого стафілокока та сінної палички, проте виявляє низьку активність по відношенню до інших штамів мікроорганізмів, у тому числі і до грибів роду *Candida*. Слід відзначити, що сполуки **2** є більш активними по відношенню до *Escherichia coli*, в той час як 3-алкілпохідні **3** проявляють порівняно більшу активність до *Proteus vulgaris* (табл. 4).

Експериментальна частина

Хімічна частина

Всі розчинники та реагенти були одержані із комерційних джерел. Температуру плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри були записані на приладі FT-IR Bruker

Tensor-27 в таблетках КВг. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 МГц) в DMCO-d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Спектри ^{13}C ЯМР записували на приладі Varian Gemini (300 МГц) в DMCO-d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Хромато-мас аналіз проведено на приладі PE SCIEX API 150EX.

5-Метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонову кислоту 1 одержували за відомою методикою [8, 18].

Загальна методика синтезу 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів 2. До 2 ммоль кислоти **1** додавали 2,2 ммоль $\text{N,N}'$ -карбонілдіімідазолу, суміш перемішували при нагріванні близько 100°C у безводному диметилформаміді (7 мл) протягом 20 хв. Потім до суміші додавали 2,2 ммоль аренамідоксиму та продовжували нагрівати протягом 6 год. Після охолодження суміш розводили водою, осад, що утворився, відфільтровували та перекристалізовували із комбінованого розчинника ізопропанол-ДМФА.

Загальна методика синтезу 5-метил-6-[3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3-алкілтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів 3. До 1 ммоль сполуки **2** та калію карбонату 2 ммоль у ДМФА (5 мл) додавали 1,1 ммоль відповідного бензилхлориду та перемішували суміш протягом 12-24 год при нагріванні 40°C до випадіння осаду. Після охолодження суміш розводили водою, відфільтровували та промивали 2-пропанолом.

5-Метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразид 4. До 0,4 г кислоти **1** додавали 0,35 г $\text{N,N}'$ -карбонілдіімідазолу, суміш перемішували при нагріванні близько 100°C у безводному диметилформаміді (7 мл) протягом 20 хв. Після охолодження до суміші додавали 0,6 мл гідрозингідрату та перемішували при кімнатній температурі протягом 8 год. Потім розчинник та залишки гідрозингідрату відганяли під вакуумом, а залишок розводили водою. Вихід — 62%. Т. пл. $> 300^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr): 3191, 3118, 3058, 2937, 2874, 1692, 1626, 1581, 1540, 1458, 1377, 1338, 1317, 1284, 1171, 1115, 1048, 981, 962, 864, 807, 786, 688, 600, 586, 558, 514, 456, 430 cm^{-1} . ^1H ЯМР (200 МГц, DMCO-d_6): 2,65 (3H, с., CH_3); 4,55 (2H, уш.с., NH_2); 9,55 (1H, уш.с., NH); 8,12 (1H, с., CH). Знайдено, %: N 25,06. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: N 24,98. М. 224,24.

6-(5-Меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 5. До суспензії 3 г 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразиду **4** у 10 мл ДМФА додавали 0,75 г натрію гідроксиду, розчиненого у мінімальній кількості води, а потім при охолодженні додавали 1,2 мл сірковуглецю. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім нагрівали при 100°C протягом 24 год. Реакційну суміш розводили водою та підкислювали хлоридною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровували. Вихід — 66%. Т. пл. $< 300^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr): 3431, 3014, 2914, 2836, 1676, 1585, 1504, 1480, 1456, 1436, 1379,

1365, 1322, 1292, 1259, 1162, 1077, 1006, 981, 941, 907, 819, 782, 731, 702, 639, 604, 582, 537, 500, 470, 428 cm^{-1} . Знайдено, %: N 21,12. $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Розраховано, %: N 21,04. М. 266,30.

5-Метил-6-{5-[(4-метилбензил)тіо]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 6. До 0,5 г 6-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону **5** у 3 мл ДМФА додавали 0,3 мл триетиламіну і 0,25 мл *n*-метилбензилхлориду та суміш перемішували при 50°C протягом 3 год. Після охолодження суміш розводили водою, осад, який утворився, відфільтровували та додатково очищували кип'ятінням у 2-пропанолі. Вихід — 82%. Т. пл. — $232-234^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr): 3436, 3162, 3025, 2920, 2870, 1676, 1566, 1516, 1467, 1380, 1365, 1303, 1278, 1165, 1071, 985, 967, 927, 909, 873, 815, 784, 750, 721, 711, 666, 638, 612, 595, 575, 526, 500, 461 cm^{-1} . ^1H ЯМР (200 МГц, DMCO-d_6): 2,19 (3H, с., ArCH_3); 2,75 (3H, с., CH_3); 4,48 (2H, с., CH_2); 7,12 (2H, д., 3H+5H); 7,34 (2H, д., 2H+6H); 8,19 (1H, с., CH). LC/MS: m/z (MH^+) 371. Знайдено, %: N 15,15. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Розраховано, %: N 15,12. М. 370,45.

Загальна методика синтезу N' -ацил-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразидів 7. До суміші 2 ммоль гідрозиду **4** та 2 ммоль карбонату калію у 10 мл діоксану додавали 2,1 ммоль ацилюючого агента (для **7a** — оцтового ангідриду, а **7b** — бензоїлхлориду). Реакційну суміш перемішували при нагріванні до $50-70^\circ\text{C}$ протягом 3-8 год.

N' -Ацетил-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразид 7a. Вихід — 62%. Т. пл. $> 300^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr): 3206, 3123, 2868, 1677, 1627, 1578, 1535, 1493, 1376, 1367, 1291, 1271, 1172, 1155, 1091, 999, 860, 787, 743, 693, 604, 585, 556, 517, 469 cm^{-1} . ^1H ЯМР (200 МГц, DMCO-d_6): 1,82 (3H, с., COCH_3); 2,68 (3H, с., CH_3); 8,12 (1H, с., CH); 9,91 (1H, уш.с., NH); 10,04 (1H, уш.с., NH); 12,53 (1H, уш.с., NH). Знайдено, %: N 21,08. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: N 21,04. М. 266,28.

N' -Бензоїл-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразид 7b. Вихід — 78%. Т. пл. $> 300^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr): 3290, 3061, 2937, 2869, 1906, 1688, 1643, 1602, 1579, 1525, 1486, 1379, 1320, 1294, 1255, 1155, 1093, 1027, 1002, 987, 929, 899, 872, 798, 787, 758, 716, 693, 676, 590, 553, 520, 461 cm^{-1} . ^1H ЯМР (200 МГц, DMCO-d_6): 2,57 (3H, с., CH_3); 7,20 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,57 (2H, м., 2H+6H); 7,76 (1H, с., CH). Знайдено, %: N 17,15. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: N 17,06. М. 328,35.

5-Метил-6-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 9. До 2 г сухого N' -бензоїл-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразиду **7b** додавали 5 мл хлорокису фосфору, суміш перемішували при кип'ятінні протягом 7 год після розчинення твердої речовини. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід. Осад, що утворювався, розчиняли в оцтовій кислоті (10 мл) та додавали 2 мл

соляної кислоти і нагрівали суміш впродовж 48 год. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровували та промивали водою. Вихід — 56%. Т. пл. > 300°C. ІЧ (KBr): 3443, 3246, 3164, 3035, 2908, 2875, 1740, 1676, 1605, 1583, 1549, 1518, 1485, 1444, 1371, 1345, 1298, 1245, 1168, 1099, 1061, 1025, 987, 975, 961, 912, 849, 815, 783, 774, 720, 696, 688, 614, 594, 572, 519, 499, 486, 438, 416 см⁻¹. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 2,87 (3H, с., СН₃); 7,57 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,99 (2H, м., 2H+6H); 8,17 (1H, с., СН); 12,58 (1H, уш.с., NH). Знайдено, %: N 18,12. C₁₅H₁₀N₄O₂S. Розраховано, %: N 18,05. М. 310,34.

5-Метил-3-(4-метилбензил)-6-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 10. До 0,3 г 5-метил-6-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону **9** у ДМФА 5 мл додавали 0,2 мл метил бензилхлориду та калію карбонат 0,4 г, суміш перемішували при Т. 40°C протягом 5-6 год. Осад, що утворився після розведення водою, відфільтровували та промивали 2-пропанолом. Вихід — 83%. Т. пл. — 285-287°C. ІЧ (KBr): 3435, 3036, 2946, 1694, 1650, 1631, 1562, 1551, 1515, 1486, 1403, 1319, 1239, 1209, 1184, 1150, 1120, 1070, 1043, 1007, 982, 924, 832, 785, 773, 753, 740, 720, 698, 687, 664, 614, 584, 548, 514, 501, 486, 470 см⁻¹. ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆): 2,21 (3H, с., PhCH₃); 2,92 (3H, с., СН₃); 5,12 (2H, с., СН₂); 7,12 (2H, д., 3'H+5'H); 7,26 (2H, д., 2'H+6'H); 7,62 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (3H, м., 2H+6H); 8,78 (1H, с., СН). Знайдено, %: N 13,58. C₂₃H₁₈N₄O₂S. Розраховано, %: N 13,52. М. 414,49.

Вивчення антимікробної активності

У відповідності до рекомендацій ВООЗ [16, 17] для оцінки активності тестованих сполук вико-

ристовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Esherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 653/885. Мікробне навантаження складало 10⁷ мікробних клітин на 1 мл середовища та встановлювалось за стандартом McFarland. До роботи брали 18-24 часову культуру мікроорганізмів. Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона (Дагестанський НДІ поживних середовищ). Сполуки вводили методом дифузії в агар (лунками) у вигляді розчину у ДМСО в концентрації 100 мкг/мл в об'ємі 0,3 мл.

Висновки

Досліджені шляхи побудови тієно[2,3-d]піримідинів, модифікованих у положення 6 1,2,4- та 1,3,4-оксадіазолом, у результаті чого при взаємодії аренамідоксимів з 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоною кислотою одержані похідні 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону. Шляхом гетероциклізацій на основі гідразиду 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоною кислоти були одержані 5-метил-6-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он та 6-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он. Вивчені напрямки алкілювання отриманих гетероциклічних систем. Дослідження антимікробної активності похідних 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону показало їх помірну антимікробну та протигрибкову активність.

Література

1. Пат. US 20100273815 (2010). — Заявл.: 05.09.2008. Опубл.: 28.10.2010.
2. Пат. DE19900545 (2000). — Заявл.: 11.01.1999. Опубл.: 13.07.2000.
3. Пат. WO2008138126 (2008). — Заявл.: 08.05.2008. Опубл.: 20.11.2008.
4. Пат. WO2010023181 (2010). — Заявл.: 24.08.2009. Опубл.: 04.03.2010.
5. Sangshetti J.N., Shinde D.B. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 46, №4. — P. 1040-1044.
6. Власов С.В., Коваленко С.М., Федосов А.І., Черних В.П. // *ЖОФХ.* — 2011. — Vol. 9, №3(35). — С. 51-55.
7. Semenov V.V., Titov I.Y., Sagatanova I.K. et al. // *J. Nat. Prod.* — 2011. — Vol. 73 (11). — P. 1796-1802.
8. Kangani C.O., Kelley D.E., Day B.W. // *Tetrahedron Lett.* — 2006. — Vol. 47, №37. — P. 6497-6499.
9. Пат. US2008188481 (2008). — Заявл.: 17.06.2008. Опубл.: 07.08.2008.
10. Пат. US7417040 (2008). — Заявл.: 25.02.2005. Опубл.: 26.08.2008.
11. Пат. US7923450 (2011). — Заявл.: 05.01.2009. Опубл.: 12.04.2011.
12. Zheng Q.-Z., Zhang X.-M., Xu Y. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2010. — Vol. 18, №22. — P. 7836-7841.
13. Sun Y., Wang W., Sun Y., Han M. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 46, №7. — P. 2930-2936.
14. Jha K.K., Khosa R.L., Jain J. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, №11. — P. 4963-4967.
15. Zareefa M., Iqbal R., Zaidi J.H. et al. // *Lett. Org. Chem.* — 2010. — Vol. 7, №5. — P. 411-414.
16. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України №05.4.1/1670. — К., 2001.
17. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекомен. — К., 2004. — 38 с.
18. Шведов В.И., Рыжкова В.К., Гринев А.Н. // *ХГС.* — 1967. — Vol. 3. — P. 459-460.

Надійшла до редакції 12.09.2011 р.

Автори вдячні завідувачці лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ "ІМІ ім. І.І.Мечникова НАМНУ", кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику Осолодченко Тетяні Павлівні за проведення вивчення антимікробної активності синтезованих сполук.

УДК 547.217:541.28

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩИХ НОРБОРНЕНОВЫЙ И СУЛЬФОЛАНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ

В.А.Пальчиков, Е.Т.Зленко*, П.Г.Дульнев**, А.О.Касьян***, О.В.Крищик****, И.С.Пришляк, И.Н.Тарабара, Л.И.Касьян

Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара
49010, г. Днепропетровск, пр. Гагарина, 72. E-mail: palchikoff@mail.ru

* Днепропетровская государственная медицинская академия

** Научно-инженерный центр "АКСО" НАН Украины

*** ProBioGen A.G., D-13086, Берлин, Германия

**** Украинский государственный химико-технологический университет

Ключевые слова: эндиновый ангидрид; эпокисульфолан; имид; аминспирт; нейротропная активность

Получены производные ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбоновой (эндиковой) кислоты и 3,4-эпокисульфолана, включающие амидные, имидные, гидразидные и аминспиртовые фрагменты. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-спектров и спектров ЯМР ^1H , ^{13}C . Приведены результаты изучения нейротропной активности.

SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF COMPOUNDS WITH NORBORNENE AND SULFOLANE FRAGMENTS

V.O.Palchikov, O.T.Zlenko, P.G.Dulnev, A.O.Kasyan, O.V.Krishchik, I.S.Prishlyak, I.M.Tarabara, L.I.Kasyan

The derivatives of bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo,endo-2,3-dicarboxylic acid anhydride (himic anhydride) and 3,4-epoxysulfolane with fragments of amides, imides, hydrazides and aminoalcohols have been obtained. The structure of the compounds synthesized was confirmed by IR spectra and NMR ^1H , ^{13}C spectra. The results of studying the neurotropic activity are presented.

СИНТЕЗ ТА НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУК, ЯКІ ВКЛЮЧАЮТЬ НОРБОРНЕНОВИЙ ТА СУЛЬФОЛАНОВИЙ ФРАГМЕНТИ

В.О.Пальчиков, О.Т.Зленко, П.Г.Дульнев, А.О.Касьян, О.В.Крищик, І.С.Пришляк, І.М.Тарабара, Л.І.Касьян

Отримані похідні ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової (ендикової) кислоти та 3,4-епокисульфолану, які включають амідні, імідні, гідразидні та аміноспиртові фрагменти. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-спектрів та спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C . Наведені результати дослідження нейротропної активності.

Высокий темп жизни XXI века и развитие научно-технического прогресса сопровождаются нарушением экологического равновесия и как следствие возникновением различных патологических отклонений в состоянии нервной системы живых организмов. В связи с этим возрастает потребность в разработке новых эффективных нейротропных агентов, корригирующих деятельность нервной системы (анальгетиков, транквилизаторов, антигипоксантов, противосудорожных агентов). Несмотря на значительное количество имеющихся в действующей медицине лекарственных средств, большая их часть обладает рядом отрицательных свойств. Введение в практику современных полноценных фармакологических препаратов требует исследования новых групп органических соединений, обеспечивающих возмож-

ное отсутствие осложнений, вызываемых известными средствами.

Интерес к химии соединений, включающих одновременно сульфолановый (тиолан-1,1-диоксидный, 1,1-диоксотетрагидротиофеновый) и норборненовый (бицикло[2.2.1]гепт-2-еновый) фрагмента, обусловлен как данными по биологической активности замещенных тиолан-1,1-диоксидов [1-7], так и разнообразным биологическим действием производных промышленно доступного ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбоновой (эндиковой) кислоты **1** [8]. В частности многочисленные имиды на основе ангидрида **1** обладают психотропным [9, 10], антидепрессантным действием [11, 12], используются как противоаритмические [13], жаропонижающие [14], седативные [15] и противовоспалительные

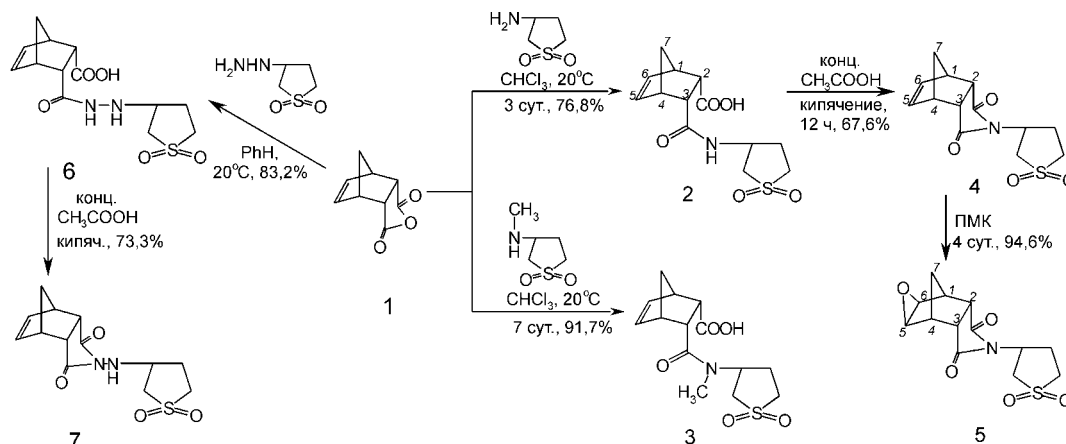


Схема 1

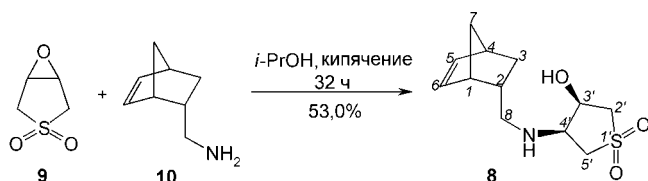


Схема 2

средства [16]. Амидокислоты известны в меньшей степени, однако для некоторых соединений этого ряда определены области использования как агентов с седативными свойствами [15], составных частей репеллентных смесей [17], антидотов в составе гербицида для защиты хлопчатника [18], нейротропных средств [19-23]. Натриевые соли *N*-арилзамещенных амидокислот обладают рострегулирующей активностью [24]. В качестве дезинфицирующих средств, инсектицидов и лекарственных веществ используют амидокислоты ароматического ряда с сульфонамидными остатками [25].

Целью настоящего исследования является разработка методов синтеза сульфолансодержащих соединений, включающих норборненовый фрагмент, и изучение их нейротропных свойств. В исследуемую группу включены соединения, содержащие несколько фармакофорных фрагментов, в частности амидокислоты **2**, **3** — продукты взаимодействия эндикового ангидрида **1** с 3-амино- и 3-метиламиносульфолан-1,1-диоксидами, имид **4**, его эпоксидное производное **5** и гидразиды **6**, **7**. Имид **4** получен кипячением амида **2** в ледяной уксусной кислоте и далее превращен в эпоксид **5** окислением пероксимуравьиной кислотой (ПМК) *in situ* в условиях реакции Прилежаева (схема 1). Соединения **6**, **7** синтезированы по методикам, описанным в работе [26].

Для сравнения изучена биологическая активность аминокспирта **8**, включающего сульфолановый и норборненовый фрагменты. Соединение **8** синтезировано кипячением эквимольных количеств доступного 3,4-эпоксисульфолана **9** [1] и *эндо*-аминометилнорборнена **10** [27, 28] (схема 2).

Структура новых соединений **2-5**, **8** подтверждена данными ИК-спектров и спектров ЯМР ¹H

и ¹³C. В ИК-спектрах амидокислот **2**, **3** амидная группа проявляется в виде полос “амид I и III” в областях 1640-1622 и 1280 см⁻¹, относящихся к валентным колебаниям карбонильной группы и связи C-N соответственно [29, 30]. В спектре соединения **2** присутствуют полосы валентных и деформационных колебаний связи N-H (3320 и 1571 см⁻¹) и карбонильного фрагмента карбоксильной группы (1750 см⁻¹). В ИК-спектрах имидов **4**, **5** карбонильные группы проявляются в виде полос различной интенсивности в области 1775-1685 см⁻¹, относящихся к симметричным и антисимметричным колебаниям этого фрагмента. В спектре эпоксидного производного **5** содержится характерная полоса (860 см⁻¹), относящаяся к валентным колебаниям связей C—O эпоксинорборнанов. В ИК-спектре соединения **8** отсутствует полоса в области 828 см⁻¹ (ν_{C-O} в 3,4-эпоксисульфолане **9**), но наблюдается сильное поглощение в области 3407-3302 см⁻¹, что подтверждает наличие amino- и гидроксильной групп. В ИК-спектрах всех соединений сульфонильная группа представлена симметричными и антисимметричными колебаниями связей S=O в области 1370-1104 см⁻¹ [29, 30]. Напряженная двойная связь норборненового каркаса соединений **2-4**, **8** проявляется в виде полос деформационных колебаний связи =C-H (732-714 см⁻¹) [31].

Спектры ЯМР ¹H амидокислот **2**, **3** содержат сигналы олефиновых протонов H⁵ и H⁶ в области 5,90-6,29 м.д., предмостиковых протонов H¹ и H⁴ в области 2,84-2,97 м.д. и ядер H², H³ при карбонильных группах амидокислот (3,04-3,29 м.д.). Сигналы протонов мостика H^{7s} и H^{7a} резонируют в области 1,21-1,33 м.д. В спектре вторичного амида **2** сигнал протона группы NH расположен в области 8,16 м.д. В спектре ЯМР ¹³C амидокислоты **3** присутствуют неэквивалентные сигналы ядер ¹³C олефинового фрагмента в области 133,7 и 136,3 м.д., предмостиковых атомов C¹ и C⁴ (47,6 и 47,5 м.д.), ядер C² и C³ (49,7 и 49,2 м.д.), мостикового атома C⁷ при 49,3 м.д., а также сигналы углеродных атомов двух неэквивалентных карбонильных групп 174,8 и 175,2 м.д. Спектры ЯМР ¹H

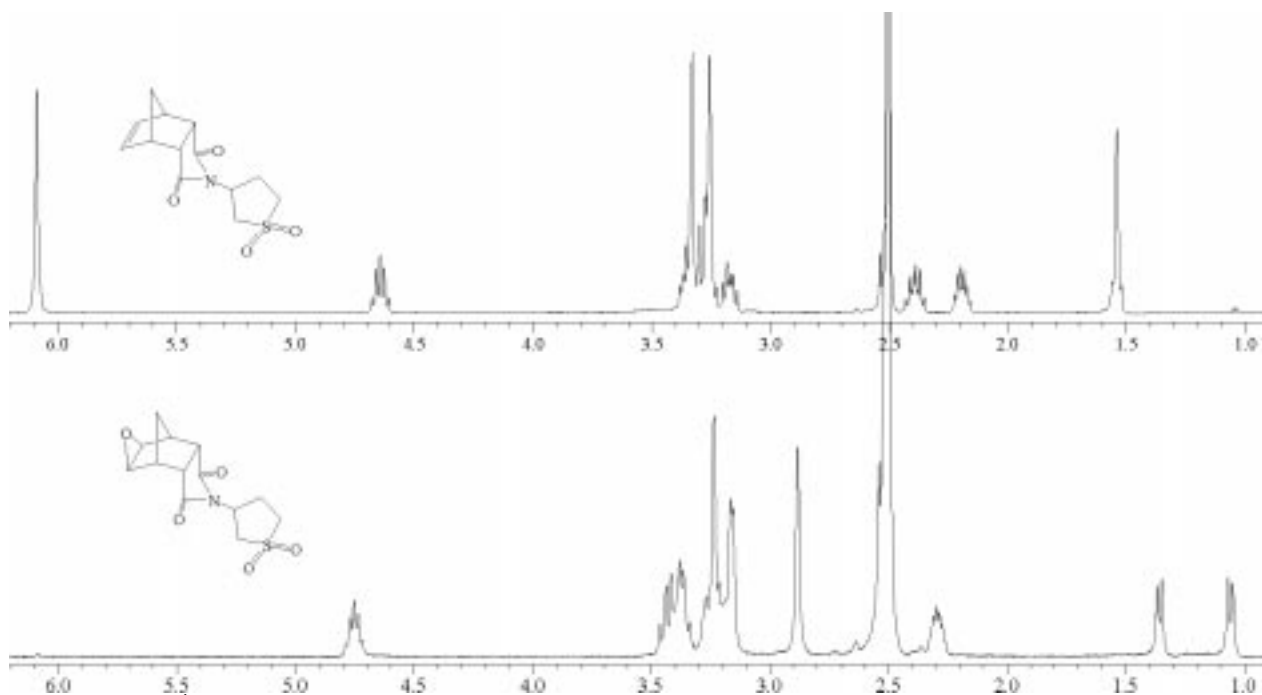


Рис. Спектры ЯМР ^1H N-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбосимида (**4**) и N-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-ил)-экзо-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-эндо,эндо-2,3-дикарбосимида (**5**) (500 МГц, ДМСО).

имидов **4**, **5** (рис.) выглядят несравненно проще спектров амидокислот **2**, **3**, благодаря высокой симметрии молекул. Введение эпоксидного цикла в соединение **5** сказывается прежде всего на размещении сигналов H^5 и H^6 , которые из области 6,07 м.д. сдвигаются в сильное поле (3,23 м.д.). Сдвиг в сильное поле (1,05 м.д.) наблюдается также для одного из протонов мостика (H^{7a}), который расположен непосредственно над плоскостью экзо-эпоксидного цикла и испытывает его магнитноанізотропное воздействие. Параметры спектра ЯМР ^{13}C имида **4** подтверждают его структурные особенности. Сигналы ядер $\text{C}^{2,3}$ и $\text{C}^{5,6}$ эквивалентны (46,3 и 135,9 м.д.). Ядра предмостиковых атомов $\text{C}^{1,4}$ и ядра углеродных атомов карбонильных групп почти эквивалентны (45,9, 46,0 и 178,8, 178,9 м.д. соответственно). В спектрах ЯМР ^1H протоны сульфоланового фрагмента соединений **2-5**, **8** резонируют в широком интервале 1,95-4,95 м.д., а в спектрах ЯМР ^{13}C для продуктов **3**, **4** сигналы ядер атомов углерода размещены в области 26,9-57,6 м.д.

Наиболее сложный спектр ЯМР ^1H имеет аминокислот **8**, ключевыми сигналами которого являются мультиплеты ядер атомов $\text{H}^{3'}$ и $\text{H}^{4'}$ аминокислотного фрагмента в области 4,39 и 3,36 м.д. (сигналы аналогичных протонов в 3,4-эпоксисульфолане **9** размещены в области 3,99 м.д.), а также сигналы при 1,85 и 5,65 м.д., относящиеся к протонам амина- и гидроксильной групп. Эндо-Ориентация заместителя в норборненовом фрагменте определена по положению и мультиплетности сигнала эндо-протона H^{3n} . В спектре соединения **8** упомянутый сигнал характеризуется хи-

мическим сдвигом при 0,44 м.д. (д.т. $^2\text{J}_{3n,3x}$ 11,1 Гц, $^3\text{J}_{3n,4}$ 3,6 Гц). В спектре также присутствуют сигналы, характерные для эндо-монозамещенных производных норборнена.

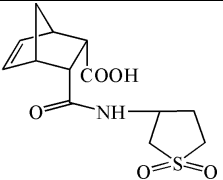
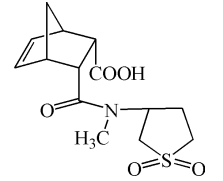
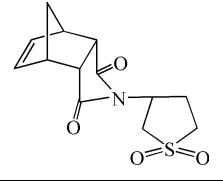
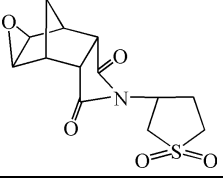
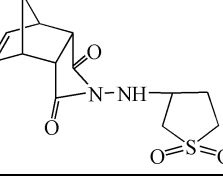
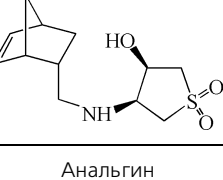
Изучение фармакологической активности соединений **2-5**, **7**, **8** включало определение острой токсичности, оценку анальгетического, противосудорожного, антигипоксического, транквилизирующего и в ряде случаев противовоспалительного действия. Значения LD_{50} находятся в пределах 864,4-1536,0 мг/кг, что позволяет отнести соединения к III классу токсичности (таблица).

В исследованной группе соединений наиболее перспективным нейротропным агентом является соединение **2**, проявляющее все виды нейротропного действия, при этом анальгетическая и противосудорожная активность достигают значений +208,8 и +365,0%. Наличие метильной группы в сульфолановом производном **3** приводит к ослаблению как болеутоляющей, так и антиконвульсантной активности по сравнению с деметилированной кислотой **2**, однако при этом заметно повышается транквилизирующее действие (на 213,3%). Для амида **3** характерна также противовоспалительная активность (+70,0%) [32]. Наименее активным (по всем видам) оказался аминокислот **8**, показатель которого по анальгетическому действию равен +82,7%. Отметим, что наличие просудорожного эффекта (-34,8%) может быть связано с наркотическим действием этого анальгетика (таблица).

Изучение антагонистического взаимодействия нового соединения с налоксоном может дать основание для определения степени вовлечения опи-

Таблица

Острая токсичность и нейротропная активность соединений 2-5, 7, 8

Соединение, №	Структура	LD ₅₀ , мг/кг	Активность по отношению к контролю, %				
			анальгетическая	противосудорожная	антигипоксическая	транквилизирующая	противовоспалительная
2		1425,4±106,0	208,8	+365,0	+13,4	+44,1	-
3		864,4±50,4	- *	+79,0	+62,5	+257,4	+70,0
4		1282,0±28,0	+196,5	+105,7	+35,9	+57,0	-
5		1536,0±30,0	+283,6	+36,6	+19,2	+24,2	-
7		1030,0±32,0	+154,6	-	-	+129,3	+23,1
8		1006,0±0,45	+82,7	-34,8	0	+9,0	-
-	Анальгин	-	+128,2	+20,0	+35,2	+44,0	-

Примечание: * - в патентной литературе [32] имеется указание на анальгетическую активность кислоты **3** на уровне +112,8% на модели электрокожного раздражения корня хвоста крыс и +65,0% на модели "уксуснокислые корчи" на белых мышах.

атных рецепторов, то есть принадлежность анальгетика к классу морфиноподобных болеутоляющих веществ [33]. Проведенные нами наблюдения дают основания полагать, что имид **4** оказывает влияние на опиатные рецепторы, что доказывает антагонистическим влиянием налоксона и свидетельствует о преимущественном вовлечении опиоидных механизмов анальгезии. Выяснению механизма анальгетического действия имида **4** посвящена наша отдельная работа [34].

Наряду с транквилизирующим, анальгетическим и противосудорожным эффектами соедине-

ния **2-5** проявляют антигипоксическую активность. Наблюдения показали, что для третичного моноамида **3**, в отличие от его деметилированного аналога **2**, характерен наиболее высокий показатель такой активности (+62,5%). Умеренная активность также наблюдается у имида **4** (+35,9%) и эпоксиимида **5** (+19,2%) (табл.) [35].

Таким образом, анализ соотношения структурных особенностей и фармакологических свойств производных эндикового ангидрида является важным для определения путей оптимизации поиска эффективных практически полезных веществ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений записывали на спектрометре UR-20 для образцов соединений в таблетках с КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C измеряли на радиоспектрометрах Gemini 400BB и Varian Mercury (рабочие частоты генератора 400 и 500 МГц для ядер ^1H и 100,6 МГц для ядер ^{13}C) для растворов соединений в ДМСО- d_6 с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент — диэтиловый эфир, 2-пропанол; проявитель — пары йода. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

Опыты по изучению острой токсичности проводили на взрослых белых мышах обоих полов массой 20-30 г. Исследуемое вещество вводили внутривенно в виде 1%-ного раствора (или взвеси), приготовленного с использованием солилизатора ТВИН-40. Испытаны четыре возрастающие дозы препарата. Состояние животных контролировали на протяжении двух недель. Результаты экспериментов обрабатывали по методу наименьших квадратов в модификации В.Б.Прозоровского (1962 г.) [36]. Анальгетическую активность изучали методом термического раздражения (hot plate) при 55°C [37], противосудорожную — по тесту коразоловых судорог [38], антигипоксическую — с использованием модели нормобарической артериально-гипоксической гипоксии в замкнутом пространстве [39]. Депримирующее (транквилизирующее) действие препаратов на центральную нервную систему изучали по тесту увеличения продолжительности барбитурового сна, вызванного гексеналом (или тиопенталом). Барбитурат, приготовленный *ex tempore*, вводили внутривенно в дозе 60 мг/кг [38]. Противовоспалительное действие соединений **3**, **7** изучали на модели керрагенинового отёка на белых мышах. Изучаемый препарат опытные животные получали за 30 мин до керрагенина, вводимого субплантарно в стопу одной из нижних конечностей животного. По разнице масс между здоровой и отёкшей лапой оценивали антиэкссудативные свойства испытуемых соединений [40]. Для изучения указанных эффектов опытным животным вводили препараты в дозе 1/10 LD₅₀. Данные опытной серии сопоставляли с результатами контрольной группы животных, получивших изотонический 0,9%-ный водный раствор хлорида натрия в том же объеме. К растворам обеих серий добавляли ТВИН-40. Результаты испытания соединений **2-5**, **7**, **8** наряду с данными, полученными для аналгина, приведены в таблице. Активность соединений выражена в % по отношению к контролю. Знак “+” обозначает возрастание, а знак “-” — уменьшение эффекта. Вероятность ошибки $P < 0.05$.

Эндо-3-{N-(1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)карбамоил}бицикло-[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-карбо-

новая кислота (2) и эндо-3-{N,N-метил(1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)карбамоил}бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-карбоновая кислота (3). К 3,28 г (0,02 Моль) эндикового ангидрида (**1**) в 20 мл хлороформа прибавляли 0,02 Моль соответствующего амина и перемешивали реакционную массу в течение 3-7 суток под контролем ТСХ. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали бензолом и высушивали. Продукт дополнительно очищали перекристаллизацией из 2-пропанола или его смеси с бензолом. Выход амидокислоты (**2**) — 4,59 г (76,8%). Т.пл. — $124-126^\circ\text{C}$, R_f 0,36 (диэтиловый эфир), 0,80 (2-пропанол). Найдено, %: С 52,21; Н 5,65; N 4,65. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 52,17; Н 5,69; N 4,68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3428, 3320, 3064, 1750, 1692, 1640, 1571, 1370, 1280, 1162, 714. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д.: 1,25 уш.с (2H, H^{7s} , H^{7an}), 2,03 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2,29 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2,97 м (2H, $\text{H}^{1,4}$), 3,14-3,40 м (4H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3,15 м (1H, H^3), 3,29 м (1H, H^2), 4,33 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 6,04 д.д (1H, H^5), 6,10 д.д (1H, H^6), 8,16 д (1H, NH), 11,59 уш.с (1H, COOH). Выход амидокислоты (**3**) — 5,74 г (91,7%). Т.пл. — $168-169,5^\circ\text{C}$ (2-пропанол), R_f 0,07 (диэтиловый эфир), 0,38 (2-пропанол). Найдено, %: С 53,64; Н 6,11; N 4,46. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 53,67; Н 6,07; N 4,47. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3410, 3120, 3015, 1740, 1622, 1505, 1425, 1320, 1280, 1175, 1137, 722. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1,21 д (1H, H^{7an}), 1,33 д (1H, H^{7s} , $^2\text{J}_{7s,7a}$ 8,0 Гц), 1,95 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2,08 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2,27 с (3H, CH_3), 2,84 м (2H, $\text{H}^{1,4}$), 3,04 м (1H, H^3), 3,13 м (1H, H^2), 3,15-3,43 (4H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 4,95 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 5,90 д.д (1H, H^5 , $^3\text{J}_{5,6}$ 5,2 Гц, $^3\text{J}_{4,5} = ^3\text{J}_{6,1}$ 2,8 Гц), 6,29 д.д (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34,7 (CH_3), 47,5 (C^4), 47,6 (C^1), 49,2 (C^3), 49,3 (C^7), 49,7 (C^2), 51,6 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 52,2 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 57,1 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 57,6 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 133,7 (C^5), 136,3 (C^6), 174,8 ($\text{C}=\text{O}$), 175,2 ($\text{C}=\text{O}$).

N-(1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)бицикло [2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбоксимид (4). Раствор 5,98 г (0,02 Моль) амидокислоты (**2**) в 50 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 12 ч, растворитель упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 50 мл воды. Образующиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции на лакмус и высушивали. Продукт дополнительно очищали перекристаллизацией из смеси 2-пропанола с водой (5:1). Выход — 4,78 г (85,0%). Т.пл. — $180,5-182^\circ\text{C}$, R_f 0 (диэтиловый эфир), 0 (2-пропанол). Найдено, %: С 55,48; Н 5,39; N 5,01. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 55,52; Н 5,34; N 4,98. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3070, 3010, 1758, 1685, 1380, 1315, 1218, 1150, 1055, 732. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1,50 д (1H, H^{7a}), 1,52 д (1H, H^{7s} , $^2\text{J}_{7s,7a}$ 7,2 Гц), 2,16 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 2,37 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3,20-3,40 (4H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 3,24 м (1H, H^3), 3,31 м (1H, H^2), 3,34 м (1H, H^4), 3,37 м (1H, H^1), 4,62 м (1H, $\text{H}_{\text{цикл}}$), 6,07 м (2H, $\text{H}^{5,6}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26,9 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 45,9 (C^1), 46,0 (C^4), 46,3 ($\text{C}^{2,3}$), 51,4 (C^7), 51,4 ($\text{C}_{\text{цикл}}$), 52,4

(С_{цикл}), 52,9 (С_{цикл}), 135,9 (С^{5,6}), 178,8 (С=О), 178,9 (С=О).

N-(1,1-диоксотетрагидрофен-3-ил)-экзо-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-эндо,эндо-2,3-дикарбонксимид (5). К 5,62 г (0,02 Моль) имида (4) в 40 мл 98%-ной муравьиной кислоты прибавляли по каплям при перемешивании 3,40 г (0,05 Моль) 50%-ного раствора пероксида водорода и продолжали перемешивать при комнатной температуре 4 суток. Муравьиную кислоту упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 50 мл воды. Образующиеся кристаллы отфильтровывали, промывали на фильтре водой до нейтральной реакции на лакмус и высушивали. Продукт очищали перекристаллизацией из 2-пропанола. Выход — 5,62 г (94,6%). Т.пл. — 217-219°C, Rf 0 (диэтиловый эфир), 0 (2-пропанол). Найдено, %: С 52,44; Н 5,11; N 4,73. С₁₃H₁₅NO₅S. Вычислено, %: С 52,53; Н 5,05; N 4,71. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3030, 1775, 1710, 1405, 1335, 1160, 860. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м.ч. (J, Гц): 1,05 д (1H, H^{7a}), 1,35 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 10,2 Гц), 2,30 м (2H, H_{цикл}), 2,88 м (2H, H^{1,4}), 3,16 м (2H, H^{2,3}), 3,23 м (2H, H^{5,6}), 3,37 м (4H, H_{цикл}), 4,75 м (1H, H_{цикл}).

Цис-4-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-илметил-амино)-3-гидрокси-1,1-диоксотетрагидрофен (8). К раствору 2,46 г (0,02 Моль) эндо-аминометилнорборнена 10 [27, 28] в 20 мл 2-пропанола добавляли 2,68 г (0,02 Моль) 3,4-эпокси-1,1-диоксотет-

рагидрофена (3,4-эпоксисульфолана) 9 и кипятили на протяжении 32 ч. Образующееся после охлаждения кристаллическое вещество отфильтровывали, высушивали и очищали перекристаллизацией из 2-пропанола. Выход — 2,72 г (53,0%). Т.пл. — 152-154°C, Rf 0,09 (диэтиловый эфир), 0,76 (2-пропанол). Найдено, %: С 55,90; Н 7,35; N 5,34. С₁₂H₁₉NO₃S. Вычислено, %: С 56,01; Н 7,44; N 5,44. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3407, 3302, 3034, 1292, 1104, 716. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м.ч. (J, Гц): 0,44 д.т (1H, H³ⁿ, ²J_{3n,3x} 11,1 Гц, ³J_{3n,4} 3,6 Гц), 1,20 д (1H, H^{7a}), 1,30 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8,3 Гц), 1,78 м (1H, H^{3x}, ³J_{3x,2} 9,9 Гц), 1,85 уш.с (1H, NH), 2,15 м (1H, H²), 2,19 д.д (1H, H^{8B}), 2,28 д.д (1H, H^{8A}, ²J_{8A,8B} 11,8 Гц), 2,74 уш.с (1H, H¹), 2,83 уш.с (1H, H⁴), 2,90-3,34 (4H, H^{2',5'}), 3,36 уш.с. (1H, H^{4'}), 4,39 уш.с. (1H, H^{3'}), 5,65 уш.с (1H, OH), 5,94 д.д (1H, H⁶, ³J_{1,6} 2,9 Гц), 6,12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5,7 Гц, ³J_{4,5} 3,2 Гц).

Выводы

1. Осуществлен синтез группы новых производных норборнена, содержащих сульфолановый (тиолан-1,1-диоксидный) фрагмент.

2. Исследована нейротропная активность синтезированных соединений, проанализировано влияние структуры на вид и силу их нейротропного действия.

Литература

1. Пальчиков В.А. // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. — 2009. — Вип. 15. — С. 127-140.
2. Борейко В.К., Слущкий В.И., Григорьев А.А. и др. // Физиол. активные вещества. — 1991. — Вып. 23. — С. 87-92.
3. Безменова Т.Э. // Физиол. активные вещества. — 1985. — Вып. 17. — С. 3-18.
4. Борейко В.К., Безменова Т.Э., Белокур В.П. и др. // Физиол. активные вещества. — 1982. — Вып. 14. — С. 45-51.
5. Карабанов Ю.В., Лукашев С.М., Борисенко В.П. и др. // Физиол. активные вещества. — 1976. — Вып. 8. — С. 45-47.
6. Карабанов Ю.В., Дульнев П.Г., Голиков В.И. и др. // Физиол. активные вещества. — 1975. — Вып. 7. — С. 116-120.
7. Толстиков Г.А., Новицкая Н.Н., Флехтер Б.В. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1978. — Т. 12, №12. — С. 33-38.
8. Fringuelli F., Taticchi A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods.* — John Wiley & Sons, Ltd., 2002. — 340 p.
9. Пат. 68242 (1970) ПНР. // РЖХим. — 1974. — 14Н330П.
10. Заявка 63-132887 (1988) Япония. // РЖХим. — 1990. — 7О108П.
11. Заявка 1-265075 (1989) Япония. // РЖХим. — 1990. — 2Н083П.
12. Пат. 5011841 (1991) США. // РЖХим. — 1992. — 9О245П.
13. Заявка 228153 (1990) Япония. // РЖХим. — 1992. — 12О111П.
14. Пат. 4585 (1967) Япония. // РЖХим. — 1968. — 10Н351П.
15. Koch H., Kotlan J., Farkouh E., Lindner M. // *Monatsh. Chem.* — 1971. — Bd. 102, №2. — S. 609-612.
16. Заявка 54-103864 (1979) Япония. // РЖХим. — 1980. — 13О109П.
17. Пат. 2824822 (1958) США. // РЖХим. — 1960. — 22Н92П.
18. Пат. 3998621 (1976) США. // РЖХим. — 1977. — 18 О 350 П.
19. Пат. 81501 (2008) Украина. — Бюл. №1.
20. Пат. 84306 (2008) Украина. — Бюл. №19.
21. Тарабара И.Н., Зленко Е.Т., Бондаренко Я.С. и др. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, вып. 2. — С. 54-59.
22. Zlenko H.T., Kasyan L.I., Mamchur V.I. et al. // *Europ. J. Pain.* — 2006. — Vol. 10, suppl. 1. — S. 139-140.
23. Zlenko H.T., Kasyan L.I., Palchikov V.A., Tarabara I.N. // *Turkish J. Pharm. Sci.* — 2007. — Special Iss. — P. 120.
24. Pagani G., Caccialanza G., Vicarini L., Baruffini A. // *Farmacol. Ed. Sci.* — 1970. — Vol. 25, №3. — P. 203-225.
25. Пат. 21017 (1971) Япония. // РЖХим. — 1972. — 2 Н 346П.
26. Крищик О.В., Тарабара И.Н., Касьян А.О. и др. // ЖОРХ. — 2004. — Т. 40, вып. 8. — С. 1188-1193.
27. Alder K., Heimbach K., Reubke R. // *Chem. Ber.* — 1958. — Bd. 91, №7. — S. 1516-1524.
28. Wilder P., Knight D.B. // *J. Org. Chem.* — 1965. — Vol. 30, №9. — P. 3078-3081.
29. Наканиси К. *Инфракрасные спектры и строение органических соединений.* — М.: Мир, 1965. — 209 с.
30. Беллами Л. *Инфракрасные спектры сложных молекул.* — М.: Издательство, 1963. — 590 с.

31. Зефиров Н.С., Соколов В.И. // Усп. хим. — 1967. — Т. 36, вып. 2. — С. 243-268.
32. Пат. 43852 U (2009) Україна. — Бюл. №17.
33. Чурюканов В.В. // Анестезиол. и реаниматол. — 1998. — №5. — С. 4-11.
34. Зленко Е.Т., Касьян Л.И., Хоменко Ю.С. и др. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. — 2006. — Т. 3, вып. 15. — С. 565-571.
35. Пат. 43867 U (2009) Україна. — Бюл. №17.
36. Прозоровский В.Б. // Фармакол. и токсикол. — 1962. — Т. 25, №1. — С. 115-119.
37. Rodgers R.J., Randall J., Pittock F. // Neurofarmacol. — 1985. — Vol. 24. — P. 333-336.
38. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 21-33, 38-44.
39. Лукьянова Л.Д. // Итоги науки и технологии. Фармакология. Химиотерапевтические средства. — 1991. — Т. 27. — С. 4-26.
40. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств / С.М.Дрогозов, Н.А.Мохорт, Н.А.Зупанец и др. — К.: ФК МЗ Украины, 1994. — 40 с.

Надійшла до редакції 30.09.2010 р.

УДК 54.057:547.831.7

ЗРУЧНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-(2-МЕТИЛ-4-ОКСО-1,4-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-ІЛ) ПРОПАНОВИХ КИСЛОТ

В.О.Зубков, Т.О.Цапко, І.С.Гриценко, Н.І.Рушчак*

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

* Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: основи Манніха; алкілування; 2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-он; пропанова кислота

Показано, що алкілування діетилмалонатів четвертинними солями 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-онів у присутності етилату натрію — це зручний спосіб синтезу 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанових кислот. Реакція перебігає в м'яких умовах із високими виходами кінцевих продуктів.

A CONVENIENT METHOD OF SYNTHESIS OF 3-(2-METHYL-4-OXO-1,4-DIHYDROQUINOLINE-3-YL)PROPANOIC ACIDS

V.O.Zubkov, T.O.Tsapko, I.S.Gritsenko, N.I.Rushchak

It has been shown that alkylation of diethylmalonates with quaternized 3-dimethylaminomethyl-2-methyl-1,4-dihydroquinoline-4-ones in the presence of sodium ethoxide is a convenient method of synthesis of 3-(2-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-yl)propanoic acids. The reaction has proceeded under mild conditions with high yields of target products.

УДОБНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-(2-МЕТИЛ-4-ОКСО-1,4-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-ИЛ)ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ

В.А.Зубков, Т.А.Цапко, И.С.Гриценко, Н.И.Рушчак

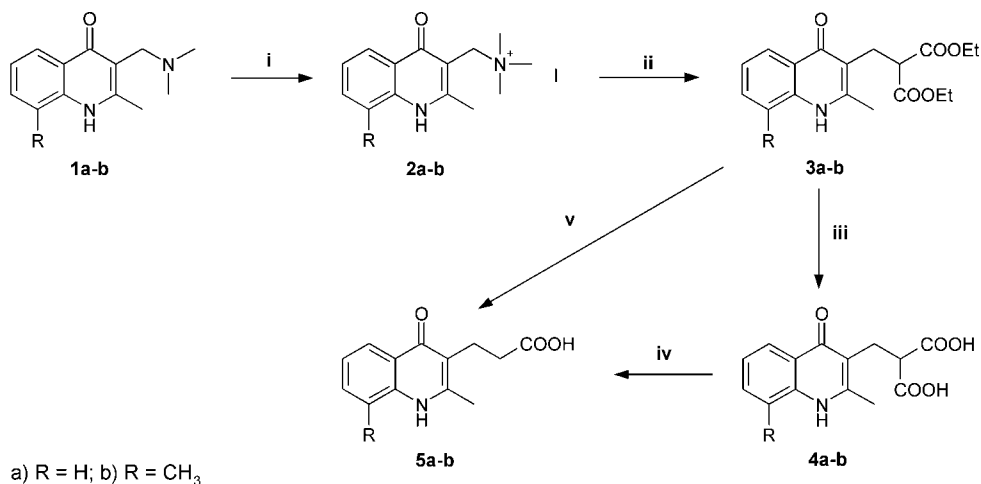
Показано, что алкилирование диетилмалонатов четвертичными солями 3-диметиламинометил-2-метил-1,4-дигидрохинолин-4-онов в присутствии этилата натрия — это удобный способ получения 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)пропановых кислот. Реакция протекает в мягких условиях с высокими выходами конечных продуктов.

Хінолін-3-алкілкарбонові кислоти є достатньо цікавими та перспективними сполуками з точки зору пошуку нових БАР. На сьогоднішній день існують роботи, в яких дані сполуки були вивчені як агенти для лікування хвороби Альцгеймера [1] та протиепілептичні засоби [2]. Окремо слід відзначити, що літературні дані стосовно 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл-пропанових кислот обмежуються ліченими публікаціями [3, 4]. Раніше ми повідомляли про можливість використання 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-ону як ефективного алкілятора в реакціях з ароматичними амінами [5]. Відомим є також той факт, що в реакціях з СН-кислотами аналогічне застосування мають основи Манніха [6]. Тому метою даної роботи був синтез 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанових кислот в умовах "синтезу малонових естерів" [7] з використанням в якості алкілюючих реагентів 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-онів.

Хімічні перетворення, за допомогою яких було здійснено синтез, представлені на схемах 1 та 2. На першій стадії були одержані четвертинні солі 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-онів **2a-b**. Відомо, що алкілування 1,3-дикар-

бонільних сполук основами Манніха може перебігати без перетворення останніх на триметиламінометилітові солі [8]. Але в данному випадку ця стадія виявилася критично необхідною, оскільки при безпосередній взаємодії сполук **1a-b** з малоновим естером в умовах основного каталізу (Na_2CO_3 , NaOH , NaOEt) та достатньо високої температури перебігу реакції (120-140°C) відбувалися більш глибокі хімічні перетворення, в результаті чого були виділені тугоплавкі нерозчинні в органічних розчинниках речовини. Отже, використання четвертинних солей дозволило уникнути цих перешкод, і при кип'ятінні сполук **2a-b** з малоновим естером в абсолютному етанолі в присутності алкоголяту натрію були синтезовані заміщені малонати **3a-b** з високими виходами.

Для перетворення дієстерів **3a-b** у цільові 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанові кислоти **5a-b** було здійснено лужний та кислотний гідроліз цих сполук. Як відомо, кип'ятіння малонових естерів у водних розчинах лугів дуже часто супроводжується декарбоксілюванням однієї з карбоксильних груп, і як продукт реакції одержують відповідну аліфатичну кислоту [9]. Проте в даній роботі було показано, що навіть тривале



i - CH₃I; ii - CH₂(COOEt)₂, EtONa; iii - NaOH; iv - aq. HBr; v - aq. H₂SO₄

Схема 1

кип'ятіння діестерів **3a-b** з 3,5-5-кратним надлишком лугів не призводить до декарбоксілювання, а в результаті були виділені відповідні заміщені малонові кислоти **4a-b**. Монодекарбоксілювати сполуку **4a-b** вдалося шляхом довготривалого нагрівання в концентрованій бромистоводневій кислоті. Також 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанові кислоти **5a-b** були одержані безпосередньо з діестерів **3a-b** у результаті кислотного гідролізу при кип'ятінні в середовищі 50% сульфатної кислоти (схема 1).

2-Бензил-3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанова кислота **7** була одержана двома аналогічними способами, які відрізняються лише тією стадією, на якій вводиться бензильний замісник (схема 2). Слід відзначити, що виходи проміжного дизаміщеного маленового естеру **6** є однаково високими в обох випадках.

Структури одержаних сполук підтверджені даними ¹H ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу (табл.).

Експериментальна частина

Температури плавлення визначали за допомогою приладу Кофлера і не корегували. ¹H ЯМР-

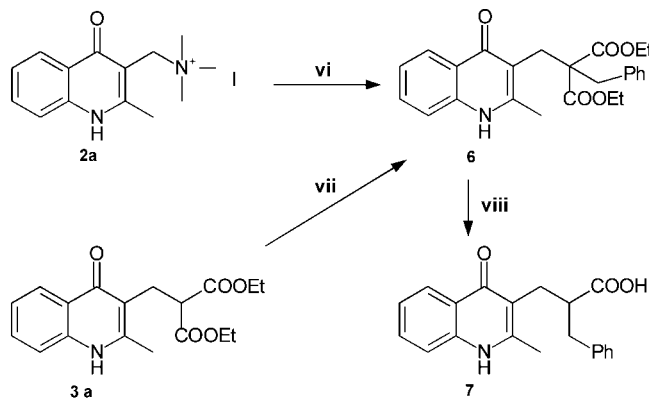
спектри синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-D₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота — 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС. Визначення елементного складу сполук проводилось за допомогою елементного аналізатора "ELEMENTAR vario EL cube" (похибка ±0.3%).

3-Диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-он **1a** одержували за описаною раніше методикою [5]. Сполуку **2b** синтезують аналогічно. Вихід — 52%.

N,N,N-Триметил-1-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метанамонію йодид **2a**. До 2,16 г (10 ммоль) 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-ону **1a** додають 50 мл сухого ацетонітрилу та 1,25 мл (20 ммоль) метилйодиду. Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Осад відфільтровують і промивають ацетонітрилом. Вихід — 3,5 г (98%).

Сполуку **2b** одержують аналогічно. Вихід — 3,5 г (94%).

Діетиловий естер 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)маленової кислоти **3a**. До 2 г (5,6 ммоль) **N,N,N**-триметил-1-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метанамонію йодиду **2a** додають 15 мл абсолютного етанолу та 0,85 мл



vi - PhCH₂Cl, CH₂(COOEt)₂, EtONa; vii - PhCH₂Cl, NaH, DMF; viii - aq. H₂SO₄

Схема 2

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Брутто-формула	Т. пл., °C	Розраховано/ Знайдено, %			¹ H ЯМР- спектри (ДМСО-D ₆ , δ, м.ч.)
			C	H	N	
2b	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	>300	73,01/ 72,90	7,88/ 7,80	12,16/ 12,12	2.13 с (6H, 2xCH ₃), 2.52 с (3H, 2-CH ₃), 2.55 с (3H, 8-CH ₃), 3.38 с (2H, CH ₂), 7.17 т (J 7.8, 7.2 Гц, 1H, C-6), 7.43 д (J 7.2 Гц, 1H, C-7), 7.96 д (J 7.8 Гц, 1H, C-5), 10.21 уш. с (1H, NH)
3a	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅	195-197	65,24/ 65,20	6,39/ 6,33	4,23/ 4,26	1.06 т (J 2x7.0 Гц, 6H, 2xCH ₂ CH ₃), 2.38 с (3H, 2-CH ₃), 2.94 д (J 7.6 Гц, 2H, CH ₂), 3.92-4.16 м (5H, H _{алиф.}), 7.25 т (J 2x7.3 Гц, 1H, C-6), 7.45 д (J 8.5 Гц, 1H, C-8), 7.58 т (J 8.5, 7.3 Гц, 1H)
3b	C ₁₉ H ₂₃ NO ₅	152-153	66,07/ 66,12	6,71/ 6,73	4,06/ 4,10	1.07 т (J 2x7.0 Гц, 6H, 2xCH ₂ CH ₃), 2.48 с (3H, 2-CH ₃), 2.49 с (3H, 8-CH ₃), 2.96 д (J 7.6 Гц, 2H, CH ₂), 3.89-4.14 м (5H, H _{алиф.}), 7.16 т (J 8.2, 7.1 Гц, 1H, C-6), 7.42 д (J 7.1 Гц, 1H, C-7), 7.91 д (J 8.2 Гц, 1H, C-5), 10.15 уш. с (1H, NH)
4a	C ₁₄ H ₁₃ NO ₅	272-274	61,09/ 61,13	4,76/ 4,77	5,09/ 5,12	2.41 с (3H, 2-CH ₃), 2.89 д (J 7.3 Гц, 2H, CH ₂), 3.79 т (J 2x7.3 Гц, 1H, CH _{алиф.}), 7.25 т (J 2x7.3 Гц, 1H, C-6), 7.46 д (J 8.3 Гц, 1H, C-8), 7.58 т (J 8.0, 7.3 Гц, 1H, C-7), 8.02 д (J 8.3 Гц, 1H, C-5), 11.49 уш. с (1H, NH), 12.68 уш. с (2H, 2xOH)
4b	C ₁₅ H ₁₅ NO ₅	279-280	62,28/ 62,26	5,23/ 5,20	4,84/ 4,79	2.53-2.46 м (2-CH ₃ , 8-CH ₃ *), 2.91 д (J 7.3 Гц, 2H, CH ₂), 3.78 т (J 2x7.3 Гц, 1H, CH _{алиф.}), 7.16 т (J 7.8, 7.1 Гц, 1H, C-6), 7.43 д (J 7.1 Гц, 1H, C-7), 7.92 д (J 7.8 Гц, 1H, C-5), 10.15 уш. с (1H, NH), 12.60 уш. с (2H, 2xOH)
5a	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	286-288	67,52/ 67,56	5,67/ 5,70	6,06/ 6,10	2.27-2.46 м (5H, 2-CH ₃ , CH ₂), 2.70 т (J 8.0, 7.0 Гц, 2H, CH ₂), 7.22 т (J 2x7.4 Гц, 1H, C-6), 7.45 д (J 8.0 Гц, 1H, C-8), 7.56 т (J 8.0, 7.4 Гц, 1H, C-7), 8.04 д (J 8.0 Гц, 1H, C-5), 11.47 с (1H, NH)
5b	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	269-270	68,56/ 68,59	6,16/ 6,19	5,71/ 5,75	2.36 т (J 2x8.0 Гц, 2H, CH ₂), 2.45-2.57 м (2-CH ₃ , 8-CH ₃ *), 2.73 т (J 2x8.0 Гц, 2H, CH ₂), 7.17 т (J 7.9, 6.4 Гц, 1H, C-6), 7.43 д (J 6.4 Гц, 1H, C-7), 7.95 д (J 7.9 Гц, 1H, C-5), 10.36 уш. с (1H, NH)
6	C ₂₅ H ₂₇ NO ₅	214-216	71,24/ 71,27	6,46/ 6,48	3,32/ 3,35	0.98 т (J 2x7.1 Гц, 6H, 2xCH ₃), 2.24 с (3H, 2-CH ₃), 3.13 с (2H, CH ₂), 3.21 с (2H, CH ₂) 3.93 д кв (J 7.1, 2.3 Гц, 4H, 2xCH ₂), 7.11-7.37 м (6H, H _{аром.}), 7.44 д (J 8.1 Гц, 1H, C-8), 7.57 ддд (J 8.0, 6.7, 1.4 Гц, 1H, C-7), 8.04 дд (J 8.0, 1.4 Гц, 1H, C-5), 11.37 с (1H, NH)
7	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅	221-222	74,75/ 74,72	5,96/ 5,95	4,36/ 4,38	2.36 с (3H, 2-CH ₃), 2.61-2.80 м (3H, H _{алиф.}), 2.81-3.11 м (2H, H _{алиф.}), 6.98-7.33 м (6H, H _{аром.}), 7.45 д (J 8.1 Гц, 1H, C-8), 7.57 т (J 8.1, 7.0 Гц, 1H, C-7), 8.04 д (J 7.0 Гц, 1H, C-5), 11.42 с (1H, NH), 12.16 уш. с (1H, OH)

* Сигнали метильних груп накладаються на сигнал ДМСО

(5,6 ммоль) діетилмалонату. При інтенсивному перемішуванні до реакційної суміші порціями додають розчин етилату натрію, який готують з 0,13 г натрію (5,6 ммоль) та 10 мл абсолютного етанолу. Кип'ятять зі зворотним холодильником до припинення виділення триметиламіну з реакційної суміші. Додають воду, підкислюють розведеною HCl до pH 5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід — 1,45 г (78%).

Сполуку **3b** одержують аналогічно. Вихід — 1,55 г (80%).

2-((2-Метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонова кислота 4a. До 1 г (3 ммоль) діетилового естеру 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти **3a** додають 15 мл 1 М розчину NaOH та кип'ятять протягом 12 год. Підкислюють HCl до pH 4,5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід — 0,75 г (93%).

Сполуку **4b** одержують аналогічно. Вихід — 0,76 г (88%).

3-(2-Метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанова кислота 5a

Спосіб iv. 0,65 г (2,6 ммоль) 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти

4a нагрівають у 10 мл концентрованої HBr при 95-100°C протягом 3 год. Підлучують розчином NaOH до pH 4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід — 0,46 г (81%).

Спосіб v. 0,80 г (2,6 ммоль) діетилового естеру 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти **3a** нагрівають у 15 мл 50% розчину H₂SO₄ при 110-120 °C протягом 6 год. Підлучують розчином NaOH до pH 4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід — 0,40 г (70%).

Сполуку **5b** одержують аналогічно. Виходи — 0,52 г (82%) (*спосіб iv*) та 0,47 г (74%) (*спосіб v*).

Діетиловий естер 2-бензил-2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти 6

Спосіб vi. Одержують аналогічно сполуці **3a**, використовуючи як 1,3-дикарбонільну сполуку бензилмалоновий естер. Вихід — 1,9 г (81%).

Спосіб vii. До 1,33 г (4 ммоль) діетилового естеру 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонату **3a** в 15 мл сухого ДМФА додають 0,18 г (4,4 ммоль) 60% суспензії NaN у вазеліновій олії. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв, після чого додають 0,92 мл (8 ммоль) хлористого

бензилу та продовжують перемішувати протягом 12 год. Реакційну масу розбавляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують, висушують. Кристалізують з толуолу. Вихід — 1,5 г (89%).

2-Бензил-3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанова кислота 7. 1 г (2,6 ммоль) Діетилового естеру 2-бензил-2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти **6** нагрівають у 15 мл 50% розчину H_2SO_4 , до якого додано 2 мл пропанолу-2, при 110–120°C протягом 6 год. Підлужують розчином NaOH до pH 4. Осад,

що утворився, відфільтровують та кристалізують з пропанолу-2. Вихід — 0,58 г (75%).

Висновки

Таким чином, 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-они виявилися універсальними алкілюючими реагентами, що дозволяють проводити алкілювання як N-нуклеофілів [5], так і СН-активних сполук. Вказана реакція може знайти широке використання для створення молекулярного різномайття структури 2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-онів.

Література

1. Cheng Y., Judd T.C., Bartberger M.D. et al. // *J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 54, №16. — P. 5836-5857.
2. Пат. US 0114441 (США) // С.А. — 2003. — Vol. 139. — P. 53023.
3. Gyul'budagyan L.V., Chukhadzhyan E.O. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1971. — Vol. 4. — P. 610-612.
4. Gataullin R.R., Abdrakhmanov I.B. // *Rus. J. Org. Chem.* — 2007. — Vol. 43. — P. 723-728.
5. Зубков В.А., Гриценко И.С., Таран С.Г. и др. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вип. 2. — С. 23-27.
6. Семенов Б.Б., Юровская М.А. *Препаративная химия граминов.* — М.: Компания Спутник, 2005. — 184 с.
7. House H.O. *Modern Synthetic Reactions.* — Menlo Park, California: W. A. Benjamin, 1972. — 856 p.
8. Пат. US 0119260 (США) // С.А. — 2005. — Vol. 143. — 26609.
9. *Органикум / Пер. с нем.* — В 2-х т. — 4-е изд. — М.: Бином, 2008. — Т. 2. — 488 с.

Надійшла до редакції 03.10.2011 р.

УДК 547.792.1 + 66.095.11

АЦЕТИЛИРОВАНИЕ АРИЛ(ПИРИДИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицкий, В.В.Коваленко, А.Ф.Попов, В.Б.Рыбаков*, В.А.Савелова, В.А.Михайлов

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины 83114, г. Донецк-114, ул. Р.Люксембург, 70. E-mail: boboshko_lg@ukr.net

* Московский государственный университет им. Ломоносова

Ключевые слова: 3-амино-1,2,4-триазолы; ацилирование; кристаллическая и молекулярная структура ацетил-3-амино-1,2,4-триазолов

Изучено взаимодействие арил(пиридил) замещенных 3-амино-1,2,4-триазолов с ацилирующими агентами: уксусным ангидридом, ацетилхлоридом, бензоилхлоридом. Определены кристаллическая и молекулярная структура образующихся продуктов, изучены особенности их структуры.

ACETYLATION OF ARYL(PYRIDYL) SUBSTITUTED 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOLE

L.G.Boboshko, M.Yu.Zubritsky, V.V.Kovalenko, A.F.Popov, V.B.Rybakov, V.A.Savelova, V.O.Mikhailov

The interaction of aryl(pyridyl) substituted 3-amino-1,2,4-triazoles with acylating agents such as acetic anhydride, acetyl chloride, and benzoyl chloride have been studied. The products structures have been determined; and their structural features have been studied.

АЦЕТИЛЮВАННЯ АРИЛ(ПИРИДИЛ) ПОХІДНИХ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицький, В.В.Коваленко, А.Ф.Попов, В.Б.Рибаків, В.А.Савьолова, В.О.Михайлов

Вивчена взаємодія арил(піридил)-заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів з ацилюючими агентами: оцтовим ангідридом, ацетилхлоридом, бензоїлхлоридом. Встановлена будова отриманих продуктів, вивчені особливості їх структури.

Производные 1,2,4-триазолов проявляют разнообразную биологическую активность, что послужило предметом сотен статей и патентов (см. обзоры [1-3]). Гораздо меньше публикаций посвящено свойствам моно-аминопроизводных *симм*-триазолов и совсем немного — ацилированным аминотриазолам, у которых тем не менее обнаружены интересные фармакологические свойства: так, 2-бензоил-3-амино-(2H)-1,2,4-триазолы проявляют противовоспалительную активность в сочетании с низкой токсичностью [4].

Такое невнимание к очевидным фармакофорам — сочетанию оксо- и аминогрупп, часто встречающемуся в структуре существующих и разрабатываемых лекарств [5], объясняется, вероятнее всего, некоторой неоднозначностью ацилирования аминотриазолов. Ключевая структура 3-амино-2H-1,2,4-триазола (амитрола) содержит четыре азотных нуклеофильных центра, потенциально способных к ацилированию [6]. В реальности число выделяемых продуктов меньше. Результаты многочисленных исследований (см. [7]; там же подробный анализ более ранних работ) указывают, что первичное ацилирование 3-амино-2H-1,2,4-триазолов идет преимущественно в положение 2 (т.е. по гидразиновому атому азота в орто-

положении к экзоциклической аминогруппе). Ацилирование амитрола в положение 1 и по экзоциклической аминогруппе отмечалось для реакций в диполярных апротонных растворителях в мягких условиях как минорный процесс [8 и ссылки в ней]. Однако в некоторых специфических ситуациях (поликонденсация [9]; хлорангидриды сильных кислот [10]) ацилирование направляется преимущественно по экзоциклическому атому азота. Образование экзо-ацилированного продукта может быть результатом термической перегруппировки [4, 10], иногда протекающей в очень мягких условиях [6]. К тому же некоторые ацилтриазолы (триазолиды) весьма активны по отношению к кислородным нуклеофилам (включая воду), что широко используется в синтезе нуклеотидов [11], но плохо сочетается с продолжительным физиологическим действием. Неопределенность результатов ацилирования, вкуче с гидролитической нестабильностью ароилтриазолов при обычных условиях [12 и ссылки в ней], не способствуют развитию интереса к ацилтриазолам как фармакологически активным соединениям. Необходимо отметить, что выводы о структуре продуктов ацилирования амино-1,2,4-триазолов были сделаны на основании результатов,

Таблица 1

Условия проведения реакций 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов **1** с уксусным ангидридом **2**, структура и характеристики полученных продуктов **3** и **4**

Исходный триазол 1	Продукт	R ¹	Время нагревания	Содержание в реакционной массе, %		Выход, %	Т.пл. продукта, °С
				1	продукт		
1.1	3.1	4-CH ₃	1 час	4	80	51	147-149
1.2	3.2	2,5-(CH ₃) ₂	15 мин	1.5	97	64	132-134
1.3	3.3	2-CH ₃ -5-Cl	0,5 час	<1	98	87	168-170
1.4	3.4	3-Cl-4-CH ₃	2 час	<1	-*	87	170-172
1.5	3.5	2-NO ₂	1 час	<1	97	77	182-184
1.6	3.6	3-NO ₂	0,5 час	2	-*	87	177-179
1.7	3.7	4-NO ₂	2 час	9	83	62	245-248
1.8	4.8	H	0,5 час	<1	79	77	146-148
1.9	4.9	4-CH ₃	5 мин	<1	97	75	132-134
1.10	4.10	5-CH ₃	3 мин	<1	93	84	175-177
1.11	4.11	6-CH ₃	15 мин**	<1	96	72	149-151

* Продукт выпадает в осадок. ** Реакцию проводили в ацетонитриле.

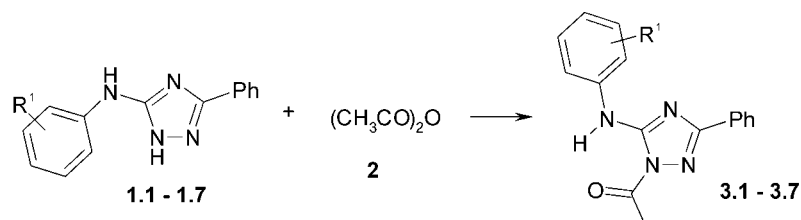


Схема 1

полученных косвенными методами (ИК, ЯМР и др.). Интерпретация этих результатов зачастую осложнена обширными возможностями для амина-и-иминной таутомерии [7, 10] и прототропии [8, 13] в системе 3-амино-1,2,4-триазола.

Целью настоящей работы было установление строения ацилированных 3-ариламино-1,2,4-триазолов прямым методом и выявление факторов, способствующих стабилизации этих структур.

Результаты и их обсуждение

Ацилирование изучали на примере взаимодействия замещенных 3-ариламино- и 3-(пирид-2-ил)амино-1,2,4-триазолов **1.1-1.12** и **7.1-7.5**, синтезированных нами ранее [14], с уксусным ангидридом, ацетилхлоридом и бензоилхлоридом. Ис-

ходные ариламинотриазолы **1.1-1.7** существуют в растворе в виде смеси 2Н- и 1Н-таутомеров; пирид-2-иламино триазолы **1.8-1.12** — преимущественно в виде 2Н-таутомера. Обычно ацилирование аминотриазолов проводят в присутствии нуклеофильных или общесосновных катализаторов или веществ, связывающих выделяющуюся кислоту. Для изучаемых систем эти добавки совершенно не обязательны (как и растворитель), они скорее затрудняют выделение и очистку продуктов.

Реакция 3-арил- и 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов **1** с уксусным ангидридом **2**

Реакция аминотриазолов **1.1-1.11** с уксусным ангидридом **2** протекает вполне гладко в отсутствие катализаторов с образованием 2-ацетил-3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов **3.1-3.7** и 2-аце-

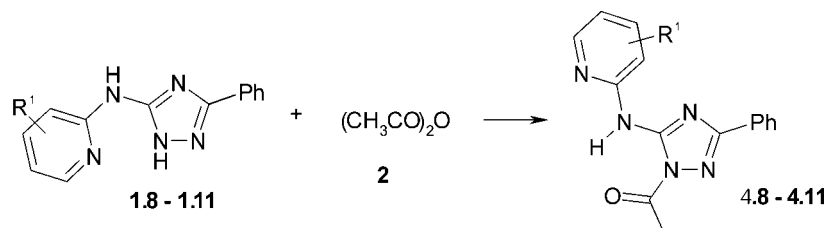


Схема 2

Таблица 2

Состав реакционной массы при взаимодействии 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.7 с уксусным ангидридом 2 в различных растворителях

Время нагревания	Растворитель											
	уксусная кислота			ацетонитрил			1,4-диоксан			без растворителя		
	1.7	3.7	A	1.7	3.7	A	1.7	3.7	A	1.7	3.7	A
15 мин	63	29	6	31	64	4	58	22	18	-	-	-
1 час	40	56	3	29	64	5	14	85	<1	4	88	7
2 час	17	77	5	4	91	4	5	91	2	9	82	7
4 час	6	89	4	3	90	6	-	-	-	-	-	-

3.7 - 2-ацетил-3-(4'-нитрофенил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазол. **A** - иные продукты.

Таблица 3

Состав реакционной массы при взаимодействии 3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.10 с уксусным ангидридом 2 в различных растворителях

Время нагревания	Растворитель														
	уксусная кислота			этанол			ацетонитрил			1,4-диоксан			без растворителя		
	1.10	4.10	A	1.10	4.10	A	1.10	4.10	A	1.10	4.10	A	1.10	4.10	A
15 мин	<1	99	<1	<1	99	<1	<1	98	2	<1	99	1	<1*	93*	7*
													<1**	74**	25**
1 час	<1	99	1	7	92	<1	-	-	-	<1	95	5	<1	48	50
4 час	<1	90	9	-	-	-	<1	80	20	<1	88	12	<1	25	74

* Реакционную массу не кипятили - нагрели до растворения исходного **1.10**. ** Реакционную массу нагревали до кипения 15 мин. **4.10** - 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол. **A** - иные продукты.

тил-3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.8-4.11** в качестве основных продуктов (схемы 1 и 2, табл. 1).

Реакции (1) и (2) при обычных условиях идут довольно медленно; нагревание резко ускоряет процесс и позволяет провести взаимодействие за приемлемое время. В качестве растворителя можно использовать уксусную кислоту, ацетонитрил, 1,4-диоксан; для (пирид-2-ил)-производных — даже этанол (табл. 2 и 3). Однако реакция успешно протекает и без растворителя в среде уксусного ангидрида. Последний вариант проведения взаимодействия наиболее удобен.

Скорость ацетилирования в значительной степени зависит от структуры исходного аминотриазола. Для наименее активного 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.7** время реакции составляет несколько часов (табл. 2), в то время как для 3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** полная конверсия достигается не более чем за 15 мин нагревания в любом из использованных растворителей (табл. 3). Для полноты конверсии исходного аминотриазола полезен избыток уксусного ангидрида; возможно, часть ангидрида гидролизует при нагревании.

Дальнейшее увеличение количества уксусного ангидрида (и ужесточение условий проведения реакции) имеет разные последствия для ариламино- и пиридиламинотриазолов. 3-Ариламино-

азолы **1.1-1.7** даже при длительном нагревании вблизи температуры кипения в избытке уксусного ангидрида (при соотношении реагентов 1:10 и более) дают в основном продукты **3.1-3.7**. Длительное нагревание 3-(пирид-2-ил)аминотриазолов **1.8-1.12** с избытком уксусного ангидрида приводит к смеси 2-ацетилтриазолов **4** с промежуточным продуктом **5** (предположительно бис-ацетилтриазолом) и другими (минорными) неидентифицированными продуктами (схема 3, табл. 4).

Таблица 4

Зависимость состава реакционной массы 3-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.11 в уксусном ангидриде от времени нагревания

Время нагревания	Содержание в реакционной массе, %	
	4.11	5.11 (предположительно)
1 мин	95	2
20 мин	89	6
1 час	60	33
3 час	42	47
8 час	41	51

4.11 - 2-ацетил-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол. **5.11** - N-ацетил-3-ацетил-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол (предположительно).

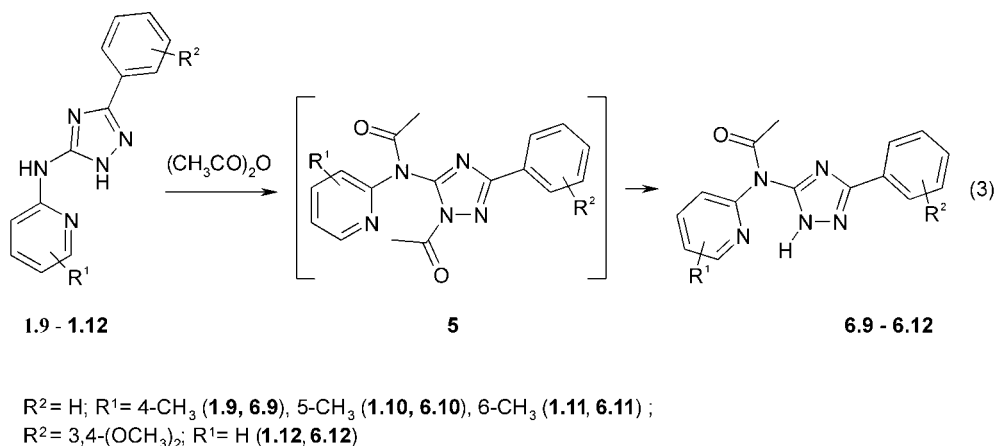


Схема 3

Таблица 5

Условия проведения реакций 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов 1 с уксусным ангидридом 2, структура и характеристики продуктов 6

Исходный триазол 1	Продукт 6	R ¹	R ²	Время нагревания	Содержание в реакционной массе, %		Выход продукта 6 , %	Т.пл. 6 , °C
					1	5		
1.9	6.9	4-CH ₃	H	22 час	<1	52	23	182-184
1.10	6.10	5-CH ₃	H	12 час	<1	78	33	177-179
1.11	6.11	6-CH ₃	H	7 час	9	80	17	191-193
1.12	6.12	H	3,4-(OCH ₃) ₂	6 час	<1	79	21	146-148

5 - предполагаемые 2-ацетил-3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолы **5**.

Однако при переработке реакционной смеси выделены только 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолы **6.9-6.12** (табл. 5).

В одном случае при взаимодействии 3-(пирид-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазола **1.12** с уксусным ангидридом интермедиат **5.12** удалось выделить. Судя по спектру ПМР (две ацетильные группы, отсутствует сигнал NH), его можно считать продуктом бис-ацетилирования (схема 3). Однако в процессе очистки это соединение превратилось в 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазол **6.12**.

Превратить соединения **4** в 3-ацетиламинотриазолы **6** нагреванием в органических растворителях (аналогично термической изомеризации 2-ацетил-3-амино-1,2,4-триазола [8]) не удастся. Так, при длительном нагревании 2-ацетил-3-(4'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.9** в различных растворителях при температуре кипения был отмечен лишь частичный гидролиз в спирте и водной уксусной кислоте (табл. 6).

Реакция 1-фенил-3-(пирид-2-ил)амино-5-R-1,2,4-триазолов 7 с уксусным ангидридом 2

Ацетилирование 1,5-дизамещенных-3-амино-1,2,4-триазолов **7** уксусным ангидридом **2** происходит по экзоциклическому атому азота (схема 4, табл. 7).

Независимо от природы заместителя в положении **5** (алкильный в **7.1**, фенильный в **7.2-7.4**,

2-тиенильный в **7.5**), реакция (4) протекает гладко и с высоким выходом 1-фенил-3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-5-R-1,2,4-триазолов **8.1-8.5**.

Реакция 3-амино-5-фенил-1,2,4-триазолов 1 с ацетилхлоридом 9

При взаимодействии 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов **1.10-1.11** с ацетилхлоридом получены 2-ацетил-3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолы **4.10-4.11**, идентичные полученным в реакции с уксусным ангидридом. Реакция с ацетилхлоридом идет медленнее, чем с уксусным ангидридом (см. экспериментальную часть), предполагаемый 2-ацетил-3-ацетиламино-

Таблица 6

Состав реакционной массы при нагревании 2-ацетил-3-(4'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.9** в различных растворителях

Растворитель	Содержание в реакционной массе, %		
	триазол 1.9	ацетилтриазол 4.9	быстровыходящий продукт
Этанол	39	59	1
Уксусная кислота	31	65	4
1,4-Диоксан	<1	99	1
Ацетонитрил	<1	98	1

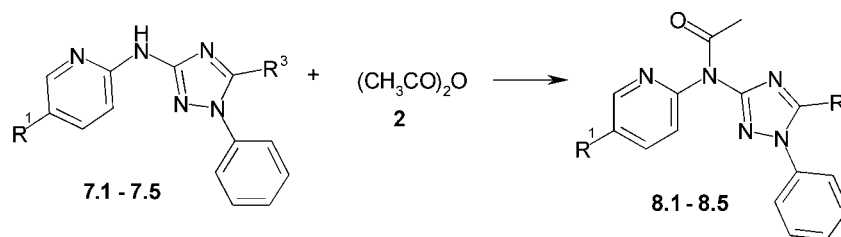
1.9 - 3-(4'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол.

Таблица 7

Условия проведения реакций 1,5-дифенил-3-(пирид-2-ил)амино-1,2,4-триазолов 7 с уксусным ангидридом 2, структура и характеристики продуктов 8

Исходный триазол 7	Продукт 8	R ¹	R ³	Время нагревания	Содержание в реакционной массе, %		Выход продукта 8, %	Т.пл. 8, °С
					исходный триазол 7	продукт 8		
7.1	8.1	H	CH ₃	1 час	<1	80	70	93-95
7.2	8.2	H	C ₆ H ₅	0,5 час	<1	99	88	144-146
7.3	8.3	5-CH ₃	C ₆ H ₅	0,5 час	<1	-	82	163-165
7.4	8.4	H	4-Cl-C ₆ H ₄	0,5 час	<1	99	62	126-128
7.5	8.5	H	2-Thienyl	1,5 час*	<1	97	79	123-125

* - реакцию проводили в ацетонитриле.



R¹ = H (7.1, 7.2, 7.4, 7.5; 8.1, 8.2, 8.4, 8.5), 5-CH₃ (7.3, 8.3),
R² = CH₃ (7.1, 8.1), C₆H₅ (7.2, 7.3, 8.2, 8.3), 4-ClC₆H₄ (7.4, 8.4), 2-C₄H₃S (7.5, 8.5)

Схема 4

1,2,4-триазол 5 образуется в значительно меньшем количестве. Так, после нагревания реакционной массы 3-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.11 с ацетилхлоридом в течение 6 ч содержание бисацетилтриазола (предположительно) составляет 8%.

Полученные в данных реакциях ацетилтриазолы 3, 4, 8 — достаточно стабильные соединения; они выдерживают кратковременное нагревание в воде, апротонных органических растворителях, продукты 8 — даже в 2%-ном растворе едкого натра. Полученные соединения устойчивы при хранении в обычных условиях, например, 2-ацетил-(2'-метил-5'-хлорфенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол 3.3 и 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазол 8.2 без разложения хранились четыре года.

Обычно амиды более тяжелых и разветвленных алифатических кислот гидролизуются медленнее, чем ацетамиды [15]; можно предположить, что ацилпроизводные триазолов типа 3, 4, 8 с более сложными радикалами будут также достаточно устойчивыми.

Реакция 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов 1 с бензоилхлоридом 10. Взаимодействие 3-(пирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.8 и 3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.10с бензоилхлоридом в ацетонитриле протекает с образованием нескольких продуктов (минимум трех). В результате выделения и очистки был получен только исходный триазол 1. Видимо, продукты бензоилирования 3-амино-1,2,4-три-

азолов легко гидролизуются, подобно 2-бензоил-5-фенил-1,2,4-триазолу [12].

Структура полученных продуктов установлена на основании данных ¹H ЯМР, масс-, ИК-спектроскопии и результатов элементного анализа (табл. 8, 9). Для двух соединений 4.10 и 8.2 предпринято рентгеноструктурное исследование.

Молекулярное строение полученных соединений

Строение соединений 4.10 и 8.2 установлено методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Общий вид молекулы 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.10 представлен на рис. 1; молекулы 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола 8.2 — на рис. 2. В обеих молекулах ароматические и гетероароматические циклы плоские с очень небольшими отличиями в длинах связей и углов. Однако взаимная ориентация циклов в молекулах 4.10 и 8.2 резко различна. В молекуле 8.2 бензольные циклы в положениях 1 и 5 повернуты относительно плоскости триазольного цикла на 42° и 36°, соответственно (это обычная ситуация при орто-замещении [5]). В молекуле 4.10 все циклы находятся практически в одной плоскости. Достигается это за счет внутримолекулярных водородных связей N(3)-H...O(2) и C(36)-H...N(4). В этой конфигурации атом водорода в положении 3 пиридинового цикла (образующий водородную связь) и атомы водорода в орто-положениях бензольного цикла оказываются в зоне действия кольцевого тока триазольного цикла (см. далее). В кристалле молекулы 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)ами-

Таблица 8

ЯМР ^1H , ИК-, масс-спектры полученных ацетилированных триазолов 3, 4, 6, 8

Соединение	Химический сдвиг, м.д.	Полосы в ИК-спектре, см^{-1}		m/e*
		наиболее интенсивные полосы	$\nu_{\text{C=O}}$	
1	2	3	4	5
3.1	2,34 с (3H, CH ₃), 2,71 с (1H, C(O)CH ₃), 7,15 д (2H, ^3J 8 Гц), 7,45 м (3H), 7,67 д (2H, ^3J 8 Гц), 8,1 м (2H), 9,58 с (1H, NH)	680, 710, 780, 940, 1200, 1300, 1350 (сильн.), 1540, 1600 (сильн.), 3280	1700	292
3.2	2,3 с (3H, CH ₃), 2,4 с (3H, CH ₃), 2,72 с (3H, C(O)CH ₃), 6,79 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,05 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,45 м (3H), 8,1 д (2H), 8,25 с (1H), 9,63 с (1H, NH)	680, 720, 780, 950, 1230, 1320 (сильн.), 1350-1370 (сильн.), 1440, 1540, 1580 (сильн.), 3300	1690	306
3.3	2,23 с (3H, CH ₃), 2,65 с (3H, C(O)CH ₃), 7,05 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,24 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,5 м (3H), 8,02 м (2H), 8,47 с (1H), 9,7 с (1H, NH)	666, 695, 730, 956, 1119, 1233, 1329, 1359, 1376, 1448, 1550, 1592 (сильн.), 1620 (сильн.), 3291	1711	326
3.4	2,31 с (3H, CH ₃), 2,69 с (3H, C(O)CH ₃), 7,35 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,53 м (3H), 7,72 д (1H, ^3J 8 Гц), 8,06 с (1H), 8,08 м (2H), 9,73 с (1H, NH)	698, 731, 958, 1224, 1330 (сильн.), 1359, 1377 (сильн.), 1446, 1517, 1540, 1597 (сильн.), 3311	1716	326
3.5	2,73 с (3H, C(O)CH ₃), 7,22 тр (1H, ^3J 8 Гц), 7,46 м (3H), 7,77 тр (1H, ^3J 8 Гц), 8,09 м (2H), 8,24 д (1H, ^3J 8 Гц), 9,15 д (1H, ^3J 8 Гц), 12,21 с (1H, NH)	730, 957, 1125, 1243, 1275, 1318-1340 (сильн.), 1361, 1375, 1445 (сильн.), 1503 (сильн.), 1583 (сильн.)	1734	323
3.6	2,7 с (3H, C(O)CH ₃), 7,45 м (3H), 7,56 тр (1H, ^3J 8 Гц), 7,88 д (1H, ^3J 8 Гц), 8,1 д д (2H), 8,25 д (1H, ^3J 8 Гц), 9,0 м (1H), 10,0 с (1H, NH)	701, 734, 958, 1223, 1329, 1362, 1374 (сильн.), 1446, 1531 (сильн.), 1549, 1575 (сильн.), 1612 (сильн.), 2927-3120***, 3306	1711	323
3.7	2,75 с (3H, C(O)CH ₃), 7,49 м (3H), 8,13 м (2H), 8,16 д (2H, ^3J 8 Гц), 8,24 д (2H, ^3J 8 Гц), 10,13 с (1H, NH)	728, 850, 956, 1114, 1227, 1258, 1330 (сильн.), 1377, 1450, 1514, 1578 (сильн.), 1621, 3288	1716	323
4.8	2,75 с (3H, C(O)CH ₃), 7,06 тр (1H, ^3J 6 Гц), 7,46 м (3H), 7,82 тр (1H, ^3J 8 Гц), 8,13 д д (2H), 8,29 д (1H, ^3J 6 Гц), 8,46 д (1H, ^3J 8 Гц), 10,0 с (1H, NH)	1361, 1376, 1443, 1586 (сильн.), 1617, 3432 (шир.), 3314	1715	279
4.9	2,4 с (3H, CH ₃), 2,7 с (3H, C(O)CH ₃), 7,0 с (1H), 7,55 м (3H), 8,15 м (2H), 8,25 д (2H), 10,0 с (1H, NH)	701, 835, 1005, 1135, 1267, 1285 (сильн.), 1366, 1392, 1479, 1500, 1552 (сильн.), 1612 (сильн.), 1634, 2770-3442***	1702	293
4.10	2,34 с (3H, CH ₃), 2,74 с (3H, C(O)CH ₃), 7,46 м (3H), 7,62 д д (1H, ^3J 8 Гц), 8,10 м (3H), 8,33 д (1H, ^3J 8 Гц), 9,90 с (1H, NH)	648, 697, 730, 833, 955, 112, 1205, 1274, 1326-1372, 1446, 1517, 1542, 1547, 1596, 1614, 3319	1721	293
4.11	2,45 с (3H, CH ₃), 2,70 с (3H, C(O)CH ₃), 7,14 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,54 м (3H), 8,00 тр (1H, ^3J 8 Гц), 8,11 м (2H), 8,39 д (1H, ^3J 8 Гц), 10,02 ш с (1H, NH)	663, 695, 731, 779, 799, 956, 1132, 1236, 1287, 1333, 1359, 1378 (сильн.), 1447, 1466 (сильн.), 1544, 1579 (сильн.), 1613, 3337	1712	293
6.9	2,13 с (3H, C(O)CH ₃), 2,36 с (3H, CH ₃), 7,13 (1H), 7,50 (4H), 7,95 (2H), 8,22 (1H), 14,55 (1H, NH)**	690, 830, 1000, 1330, 1280 (сильн.), 1360-1380, 1460-1490 (сильн.), 1540, 1610-1620 (сильн.)	1700	293
6.10	2,13 с (3H, C(O)CH ₃), 2,33 с (3H, CH ₃), 7,46 м (3H), 7,50 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,65 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,95 д (2H), 8,16 ш с (1H), 14,5 ш с (1H, NH)	690, 730, 1080, 1300, 1370, 1450, 1540, 3240	1700	293
6.11	2,13 с (3H, C(O)CH ₃), 2,40 с (3H, CH ₃), 7,08 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,29 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,43 м (3H), 7,7 тр (1H, ^3J 8 Гц), 7,95 м (2H), 14,5 с (1H, NH)	703, 803, 1137, 1162, 1227, 1291 (сильн.), 1366, 1392, 1452 (сильн.), 1505, 1569, 1592, 2772-3390***	1703	293
6.12	2,13 с (3H, C(O)CH ₃), 3,83 с (6H, 2 группы OCH ₃), 7,12 д (1H), 7,26 тр (1H), 7,55 м (2H), 7,64 д (1H), 7,87 тр (1H), 8,34 д (1H), 14,4 с (1H, NH)	769, 780, 1022, 1122, 1268 (сильн.), 1373, 1403, 1435, 1470, 1513 (сильн.), 1594-1608, 2841-3565*	1702	339
8.1	2,22 с (3H, C(O)CH ₃), 2,54 с (3H, CH ₃), 7,21 тр (1H), 7,46 тр (1H), 7,58 м (5H), 7,81 тр (1H), 8,33 д (1H)	694, 755, 770, 784, 1285 (сильн.), 1366 (сильн.), 1408, 1436, 1466, 1518 (сильн.), 1587, 3448	1696	293
8.2	2,29 с (3H, C(O)CH ₃), 7,26 тр (1H), 7,45 м (10H), 7,65 д (1H), 7,86 тр (1H), 8,37 д (1H)	698, 784, 1250, 1278 (сильн.), 1362 (сильн.), 1406, 1433, 1466, 1511 (сильн.), 3436 (шир.)	1706	355
8.3	2,27 с (3H), 2,35 с (3H), 7,4 м (11H), 7,63 д (1H, ^3J 8 Гц), 8,18 с (1H)	693, 771, 1275 (сильн.), 1319, 1364, 1465, (сильн.), 1501, 3453 (шир.)	1697	327 (M ⁺ -Ac+H)
8.4	2,28 с (3H, C(O)CH ₃), 7,23 тр (1H), 7,45 м (9H), 7,65 д (1H), 7,83 тр (1H), 8,35 д (1H)	692, 762, 848, 1090, 1286 (сильн.), 1355 (сильн.), 1421-1436, 1471, 1505 (сильн.), 1591, 3056, 3461	1696	347 и 349 (M ⁺ -Ac+H)

Продолжение табл. 8

1	2	3	4	5
8.5	2,27 с (3H, C(O)CH ₃), 6,99 м (2H), 7,22 тр (1H), 7,57 м (6H), 7,66 д (1H), 7,83 тр (1H), 8,35 д (1H)	625, 661, 695, 730, 793, 956, 1137, 1234, 1263, 1291, 1326, 1363, 1384, 1447, 1544, 1593, 1625, 3319	1708	319 (M ⁺ - Ac+H)

* В масс-спектрах соединений во всех случаях определяется M⁺, если не указано иначе. ** В соединении 6.9 сигналы атомов водорода пиридинного фрагмента сильно уширены, что препятствует выявлению мультиплетности и вычислению констант спин-спинового взаимодействия. *** - область интенсивных колебаний.

но-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10** объединены в бесконечные плоские цепи посредством слабых неклассических водородных связей C-H...O (расстояние H...O = 2,717 Å) с участием *meta*-водородного заместителя фенильного кольца и атома кислорода карбонильной группы. Плоскости цепей разделяет всего лишь около 3,36 Å, что позволяет предполагать наличие смещенного π...π-стэкинга. Неплоские молекулы 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **8.2** в кристалле образуют складчатую структуру, подобную мехам гармоник, за счет аналогичных водородных связей C-H...O (расстояние H...O 2,682 Å и 2,566 Å) с участием обоих *ortho*-водородных заместителей 5-фенильного кольца и атома кислорода карбо-

нильной группы (кислород взаимодействует с двумя атомами водорода от двух разных молекул). Несвязанные водородными связями молекулы, принадлежащие к смежным складкам, взаимодействуют посредством "edge-to-face" π...π-стэкинга с участием 1-фенильного заместителя одной молекулы и 5-фенильного заместителя другой.

Масс-спектры. В масс-спектрах полученных ацетилтриазолов **3, 4, 6** и **8.1, 8.2** уверенно регистрируется молекулярный ион вне зависимости от способа ионизации. В спектрах соединений **8.3-8.5** регистрируется сигнал дезацетилированного производного. При электронном ударе, вероятно, легче всего происходит расщепление связи азот — ацетильный фрагмент, и наиболее интенсивный

Таблица 9

Результаты элементного анализа полученных ацетилированных триазолов 3, 4, 6, 8

Соединение	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %		
		C	H	N	C	H	N
3.1	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	69,85	5,52	19,16	69,80	5,49	19,34
3.2	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	70,57	5,92	18,29	70,73	5,70	18,41
3.3	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O	62,48	4,63	N=17,14 Cl=10,85	62,42	4,35	N=17,29 Cl=11,02
3.4	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O	62,48	4,63	N=17,14 Cl=10,85	62,63	4,40	N=17,02 Cl=10,89
3.5	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃	59,44	4,05	21,66	59,32	3,94	21,50
3.6	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃	59,44	4,05	21,66	59,28	4,19	21,61
3.7	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃	59,44	4,05	21,66	59,36	4,17	21,48
4.8	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O	64,51	4,69	25,07	64,32	4,90	24,87
4.9	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,70	5,17	24,03
4.10	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,37	5,36	23,67
4.11	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,54	5,31	24,01
6.9	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,42	5,26	24,05
6.10	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,40	5,23	24,18
6.11	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,38	5,30	23,72
6.12	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃	60,17	5,05	20,64	60,05	4,94	20,49
8.1	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	65,52	5,15	23,88	65,41	5,34	24,70
8.2	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	70,97	4,82	19,71	70,75	5,01	19,83
8.3	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O	71,53	5,18	18,96	71,70	5,32	18,87
8.4	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₅ O	64,70	4,14	N=17,96 Cl=9,09	64,91	4,00	N=18,22 Cl=9,26
8.5	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ OS	63,14	4,18	N=19,38 S=8,87	62,95	4,31	N=19,50 S=9,06

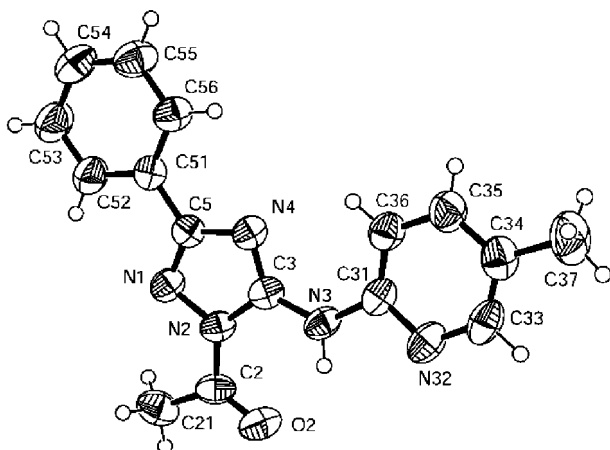


Рис. 1. Нумерация атомов и пространственное строение молекулы 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.10.

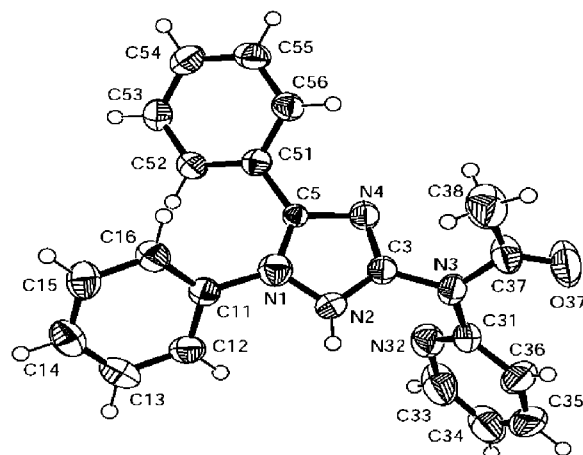


Рис. 2. Нумерация атомов и пространственное строение молекулы 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола 8.2.

сигнал соответствует исходному аминотриазолу **1** или **7**. Дальнейший путь фрагментации молекулы идентичен тому, который наблюдается для исходных субстратов **1** и **7**.

ИК-спектры. В ИК-спектрах соединений **3**, **4** и **8** присутствуют полосы валентных колебаний карбонильной группы в области $1690\text{--}1730\text{ см}^{-1}$. Различия в частотах колебаний 2-ацетил- и 3-ацетиламино-1,2,4-триазолов невелики и вряд ли могут быть использованы для однозначного установления положения ацетильной группы. В работе [10] есть данные, что наличие в спектрах ацилированных аминотриазолов типа **3** и **4** двух полос в области $1630\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ указывает на существование имино-таутомера. В полученных соединениях такие полосы отсутствуют.

ПМР-спектры представлены в табл. 8 и систематизированы в виде рис. 3.

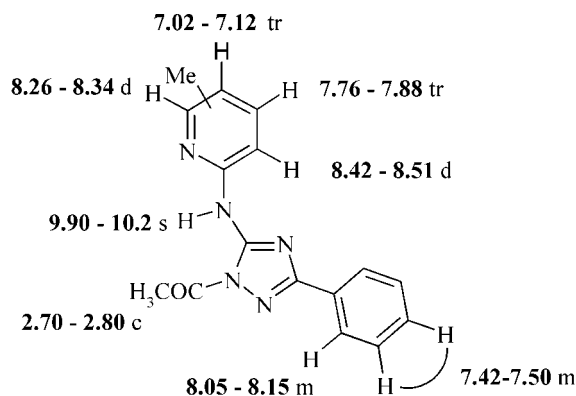
Большие различия в химических сдвигах протонов ацетильной группы в положении 2 триазола (в соединениях **3** и **4**) и при экзоциклическом атоме азота (в соединениях **8**) не оставляют сомнений в том, что соединения **6** также являются продуктами экзо-ацетилирования.

Метильные заместители в пиридиновом ядре соединений **4**, **6**, **8** незначительно смещают сигналы соседних атомов водорода (на 0,1–0,2 м.д. в сильное поле), что позволяет уверенно отнести все сигналы в этом фрагменте даже без специальных процедур двойного резонанса (рис. 3). Атом водорода в положении 3 пиридинового цикла соединений **4.8–4.11** резонирует в значительно более слабом поле, нежели в соединениях **6** и **8**. Вероятно, во всех соединениях **4** реализуется внутримолекулярная водородная связь С(пиридин)–Н...N(триазол), как в структуре **4.10**. Эта связь играет существенную роль в повышении стабильности молекулы; гипотетический 2-ацетил-3-(3'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол, в котором такая связь невозможна, гидролизует в процессе выделения и очистки.

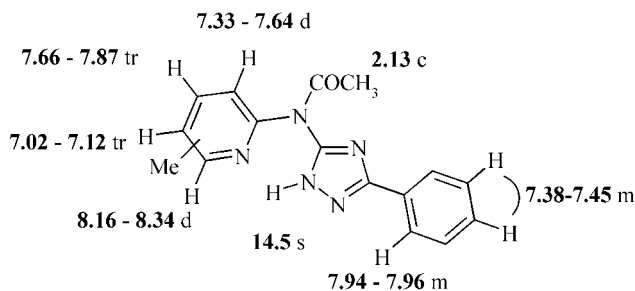
В соединениях **3.2–3.6** один из *орто*-заместителей к амино-группе — атом водорода может участвовать в образовании аналогичной внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) с атомом азота триазольного цикла. Спектры этих соединений характеризуются узкими линиями; атомы водорода, предположительно вовлеченные в водородную связь, резонируют в гораздо более слабом поле, чем соседние атомы водорода. В соединениях **3.1** и **3.7** два *орто*-заместителя способны к образованию ВМВС. Видимо, вследствие обменных процессов линии в спектре ариламино-фрагмента соединений **3.1** и **3.7** уширены настолько, что это затрудняет определение констант спин-спинового взаимодействия в этих простых системах.

В спектрах ПМР всех триазолов со свободным положением 1 (т.е. соединений **3**, **4** и **6**) сигналы протонов фенильного заместителя в положении 5 наблюдаются в виде двух групп сигналов: мультиплета *орто*-протонов в области 8,0 м.д. и мультиплета *мета*- и *пара*-протонов в области 7,45 м.д. (рис. 3). В этом они резко отличаются от 1,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов **8**, в спектрах которых фенильные заместители в положении 1 и 5 представлены единым мультиплетом в области 7,5 м.д. По-видимому, во всех соединениях **3**, **4** и **6** триазольный и бензольный циклы лежат в одной плоскости (как в структуре 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10** на рис. 1).

В спектрах ПМР диацетильного интермедиата **5.12** химические сдвиги *орто*-протонов 3,4-диметоксифенильного фрагмента (дублет 7,8 м.д. (6-Н) и синглет 7,55 м.д. (2-Н)) слабо отличаются от соответствующих сигналов 3-ацетиламинотриазола **6.12** (общий мультиплет с центром 7,54 м.д.); химические сдвиги водорода в *мета*-положении (5-Н) также очень близки (дублет 6,95 м.д. в **5.12** и дублет 7,12 м.д. в **6.12**). Следует полагать, что *орто*-водородные заместители в 3,4-диметоксифенильном фрагменте **5.12** попадают в зону дей-



а)



б)

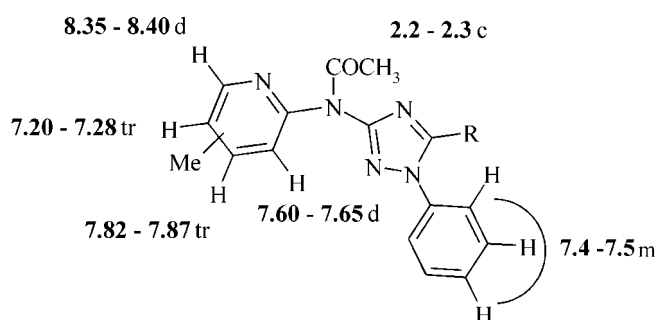
ствия кольцевого тока триазола; это возможно только в том случае, если ацетильный заместитель в кольце триазола остается в положении 2. Следовательно, смещения ацетильного заместителя в положение 1 при бис-ацетилировании пиридин-2-ил-амино триазолов **1.9-1.12** не происходит (в отличие от 3-амино-1,2,4-триазола и 3-амино-5-метоксикарбонил-1,2,4-триазола, для продуктов бис-ацетилирования которых предложена структура 1-ацетил-3-ацетиламино-1,2,4-триазола [7, 8, 13]).

В соединениях **6.9-6.12** атом водорода триазола резонирует в очень слабом поле, что служит указанием на внутримолекулярную водородную связь N(триазол)-H...N(пиридин). Вероятно, в растворе конфигурация молекул соединений **6** отличается от таковой для соединений **8** и **4**, а именно: пиридиновый цикл повернут гранью *a* к триазольному циклу (его грани *b*), и эта плоская конформация заторможена. В данном случае ВМВС N(триазол)-H...N(пиридин) имеет решающее значение для стабильности системы 3-(пиридин-2-ил)амино триазола **6**: для 3-ариламино 1,2,4-триазолов она невозможна, и соответствующие соединения получить не удастся.

Суммируя полученные результаты и литературные данные, можно отметить, что первичное ацетилирование 3-амино-1,2,4-триазолов происходит очень легко и всегда направляется в свободное положение 2. Такое же направление атаки было установлено для простейшего 3-амино-1,2,4-триазола (амитрола) [7, 8] и 3-амино-5-метоксикарбонил-1,2,4-триазола [13]. Последующее переацетилирование в другие положения требует гораздо более жестких условий, протекает сложным образом (вероятнее всего, через стадию бис-ацетилирования) и реализуемо не для всех структур.

Экспериментальная часть

Все растворители перед использованием перегоняли. Анализ состава реакционных масс и контроль чистоты продуктов проводили методом ВЭЖХ (подвижная фаза — ацетонитрил : вода 7:3, фосфорная кислота до pH=3 и додецилсульфат на-



в)

Рис. 3. Отнесение сигналов в спектрах ПМР пиридиламинотриазолов **4** (а), **6** (б), **8** (в).

трия 0,1%; неподвижная фаза Separon C18, колонка 150×3 мм, размер зерна 5 мкм; детектор — фотоколориметр LCD 2567, фильтр с максимумом пропускания 254 нм).

Спектры ЯМР записывали в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6) и смеси ДМСО- d_6 с четыреххлористым углеродом на спектрометре Gemini 200, напряженность поля — 1,4 Тл (200 МГц для протонов), внутренний стандарт ТМС и на спектрометре Bruker Avance II, напряженность поля — 2,8 Тл (400 МГц для протонов).

ИК-спектры записывали на спектрофотометрах Perkin-Elmer BS и Specord 75 IR.

Масс-спектры записывали на спектрометре Finnigan (EI при 70 eV), а также с использованием метода хроматомасс-спектрометрии: газовый хроматограф “Хроматэк-Кристалл 5000.2”, колонка Thermo TR-5 мс 15 м×0,25 мм ID×0,25 мкм, газ-носитель — гелий 1,1 мл/мин, температура инжектора 250°C, температурная программа колонки от 70°C до 280°C со скоростью 20° C/мин; квадрупольный масс-спектрометр “DSQ II”, температура источника ионов 230°C, температура ГХ/МС-интерфейса 270°C, ток эмиссии 100 мкА, расщепление потоков в соотношении 1:20.

Таблица 10

Отдельные межатомные расстояния d (Å°) в структуре 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.10

Связь	d	Связь	d
N(1)-C(5)	1,311(5)	N(1)-N(2)	1,395(4)
N(2)-C(2)	1,382(5)	N(2)-C(3)	1,389(5)
C(2)-O(2)	1,209(5)	C(2)-C(21)	1,501(6)
N(3)-C(3)	1,355(5)	N(3)-C(31)	1,403(5)
N(3)-H(3)	0,92(4)	C(3)-N(4)	1,307(5)
N(4)-C(5)	1,392(5)	C(5)-C(51)	1,466(6)
C(31)-N(32)	1,341(5)	C(31)-C(36)	1,370(6)
N(32)-C(33)	1,346(6)	C(33)-C(34)	1,360(6)
C(34)-C(35)	1,383(6)	C(34)-C(37)	1,511(6)
C(35)-C(36)	1,380(6)	C(51)-C(56)	1,367(6)
C(51)-C(52)	1,393(6)	C(52)-C(53)	1,371(6)
C(53)-C(54)	1,363(7)	C(54)-C(55)	1,381(6)
C(55)-C(56)	1,383(6)		

Образцы для элементного анализа всех ацетилированных триазолов приготовлены перекристаллизацией из ацетонитрила, температуры плавления приведены в табл. 1, 5, 7.

Кристаллы 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10** и 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **8.2** выращены медленным упариванием растворов в ацетонитриле и метаноле, соответственно.

Рентгеноструктурное исследование 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10**. Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений получены на автоматическом дифрактометре CAD4 [16] (λ Mo K α , графитовый монохроматор, ω -сканирование). Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов θ 12-13°. 2-Ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол **4.10** кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/a$ и параметрами элементарной ячейки $a = 7,906(9)$, $b = 17,711(6)$, $c = 10,967(8)$ Å°, $\beta = 102,44(9)^\circ$, $V = 1499(2)$ Å³, $Z = 4$, $d_{\text{выч.}} = 1,299$ г/см³, $\mu = 0,086$ см⁻¹. Дифрактометрический эксперимент проводился на кристалле с линейными размерами 0,3×0,3×0,3 мм ($\theta_{\text{макс.}} = 25,98^\circ$). Всего собрано независимых 2897 рефлексов. Число уточняемых параметров — 206. Результаты уточнения структуры: $\text{Goof}(F^2) = 0,980$, $R_1/wR_2 [I > 2\sigma(I)] = 0,0787/0,1541$, $\Delta\rho_{\text{макс.}}/\Delta\rho_{\text{мин.}} = 0,176/-0,218$ еА⁻³. Первичная обработка экспериментальных наборов дифракционных данных проводилась по комплексу программ WinGX [17]. Координаты неводородных атомов были получены с использованием прямых методов и уточнены МНК в анизотропном приближении по программному комплексу SHELX97 [18]. Позиции атомов

Таблица 11

Отдельные валентные углы ω (град.) в структуре 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола 4.10

Угол	ω	Угол	ω
C(5)-N(1)-N(2)	102,(3)	C(2)-N(2)-C(3)	129,7(4)
C(2)-N(2)-N(1)	122,(4)	C(3)-N(2)-N(1)	107,8(3)
O(2)-C(2)-N(2)	120,(4)	O(2)-C(2)-C(21)	123,8(4)
N(2)-C(2)-C(21)	115,(4)	C(3)-N(3)-C(31)	128,3(4)
C(3)-N(3)-H(3)	115(2)	C(31)-N(3)-H(3)	117(2)
N(4)-C(3)-N(3)	128,7(4)	N(4)-C(3)-N(2)	111,0(3)
N(3)-C(3)-N(2)	120,3(4)	C(3)-N(4)-C(5)	102,8(3)
N(1)-C(5)-N(4)	115,6(4)	N(1)-C(5)-C(51)	121,5(4)
N(4)-C(5)-C(51)	2,8(4)	N(32)-C(31)-C(36)	123,4(4)
N(32)-C(31)-N(3)	111,6(4)	C(36)-C(31)-N(3)	125,0(4)
C(31)-N(32)-C(33)	116,0(4)	N(32)-C(33)-C(34)	125,8(4)
C(33)-C(34)-C(35)	116,1(4)	C(33)-C(34)-C(37)	121,7(5)
C(35)-C(34)-C(37)	122,2(5)	C(36)-C(35)-C(34)	120,6(5)
C(31)-C(36)-C(35)	118,1(4)	C(56)-C(51)-C(52)	118,6(4)
C(56)-C(51)-C(5)	121,5(4)	C(52)-C(51)-C(5)	119,8(4)
C(53)-C(52)-C(51)	120,4(5)	C(54)-C(53)-C(52)	120,2(5)
C(53)-C(54)-C(55)	120,3(5)	C(54)-C(55)-C(56)	119,1(5)
C(51)-C(56)-C(55)	121,2(4)		

водорода в “жестких” структурных фрагментах были рассчитаны из геометрических соображений и уточнялись в рамках модели “атома-наездника”. Атом водорода при атоме азота был определен из разностного Фурье-синтеза электронной плотности и уточнялся МНК в изотропном приближении. Полная кристаллографическая информация (CIF) по данной структуре депонирована в Кембриджской Базе Структурных Данных [19] (депонент CCDC 781750). Отдельные межатомные расстояния и валентные углы систематизированы в табл. 10 и 11. Пространственное расположение атомов в молекуле исследованного соединения и их нумерация получены с использованием программы ORTEP-3 [20] и показаны на рис. 1.

Рентгеноструктурное исследование 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **8.2**. Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений получены на автоматическом дифрактометре CAD4 [16] (λ Mo K α , графитовый монохроматор, ω -сканирование). Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов θ 15-17°. 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазол **8.2** кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1$ и параметрами элементарной ячейки $a = 10,328(5)$, $b = 8,103(5)$, $c = 10,865(5)$ Å°, $\beta = 91,55(4)^\circ$, $V = 908,9(8)$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{выч.}} = 1,299$ г/см³, $\mu = 0,084$ см⁻¹. Дифрактометрический эксперимент про-

Таблица 12

Отдельные межатомные расстояния d (Å°) в структуре 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола 8.2

Связь	d	Связь	d
N(1)-N(2)	1,329(4)	N(1)-C(5)	1,352(4)
N(1)-C(11)	1,463(5)	N(2)-C(3)	1,332(5)
N(2)-H(2)	0,860	C(3)-N(4)	1,322(4)
C(3)-N(3)	1,415(4)	N(3)-C(37)	1,405(5)
N(3)-C(31)	1,427(6)	N(4)-C(5)	1,359(4)
C(5)-C(51)	1,448(4)	C(11)-C(12)	1,387(5)
C(11)-C(16)	1,388(5)	C(12)-C(13)	1,390(6)
C(13)-C(14)	1,371(7)	C(14)-C(15)	1,362(6)
C(15)-C(16)	1,393(6)	C(31)-N(32)	1,321(6)
C(31)-C(36)	1,380(6)	N(32)-C(33)	1,338(7)
C(33)-C(34)	1,364(9)	C(34)-C(35)	1,345(10)
C(35)-C(36)	1,363(10)	C(37)-O(37)	199(5)
C(37)-C(38)	1,496(8)	C(51)-C(52)	1,389(4)
C(51)-C(56)	1,400(5)	C(52)-C(53)	1,375(5)
C(53)-C(54)	1,395(6)	C(54)-C(55)	1,370(6)
C(55)-C(56)	1,370(5)		

водился на кристалле с линейными размерами $0,3 \times 0,3 \times 0,3$ мм ($\theta_{\text{макс.}} = 25,98^\circ$). Всего собрано независимых 1910 рефлексов. Число уточняемых параметров — 246. Результаты уточнения структуры: $\text{Goof}(F^2) = 1,057$, $R_1/wR_2[I > 2\sigma(I)] = 0,0501/0,1292$, $\Delta\rho_{\text{макс.}}/\Delta\rho_{\text{мин.}} = 0,322/-0,237 \text{ eÅ}^{-3}$. Первичная обработка экспериментальных наборов дифракционных данных проводилась по комплексу программ WinGX [17]. Координаты неводородных атомов были получены с использованием прямых методов и уточнены МНК в анизотропном приближении по программному комплексу SHELX97 [18]. Положения атомов водорода в “жестких” структурных фрагментах были рассчитаны из геометрических соображений и уточнялись в рамках модели “атома-наездника”. Полная кристаллографическая информация (CIF) по данной структуре депонирована в Кембриджской Базе Структурных Данных [19] (депонент CCDC 781751). Отдельные межатомные расстояния и валентные углы систематизированы в табл. 12 и 13. Пространственное расположение атомов в молекуле исследованного соединения и их нумерация получены с использованием программы ORTEP-3 [20] и показаны на рис. 2.

Реакция 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов с уксусным ангидридом в органических растворителях (поиск оптимальных условий)

Навески 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.7** (0,20 г; 7×10^{-4} Моль) поместили в круглодонные колбы, прилили растворитель (по 1 мл) и уксусный ангидрид (0,15 мл; $15,9 \times 10^{-4}$ Моль)

Таблица 13

Отдельные валентные углы ω (град.) в структуре 3-(N-ацетил-N-пирид-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола 8.2

Угол	ω	Угол	ω
N(2)-N(1)-C(5)	109,7(3)	N(2)-N(1)-C(11)	121,7(3)
C(5)-N(1)-C(11)	128,6(3)	N(1)-N(2)-C(3)	103,0(3)
N(1)-N(2)-H(2)	128,5	C(3)-N(2)-H(2)	128,5
N(4)-C(3)-N(2)	116,1(3)	N(4)-C(3)-N(3)	121,7(3)
N(2)-C(3)-N(3)	122,2(3)	C(37)-N(3)-C(3)	120,6(3)
C(37)-N(3)-C(31)	120,6(3)	C(3)-N(3)-C(31)	118,0(3)
C(3)-N(4)-C(5)	101,9(3)	N(1)-C(5)-N(4)	109,4(3)
N(1)-C(5)-C(51)	131,8(3)	N(4)-C(5)-C(51)	118,8(3)
C(12)-C(11)-C(16)	119,3(3)	C(12)-C(11)-N(1)	117,9(3)
C(16)-C(11)-N(1)	122,8(3)	C(11)-C(12)-C(13)	120,4(4)
C(14)-C(13)-C(12)	120,0(4)	C(15)-C(14)-C(13)	119,9(4)
C(14)-C(15)-C(16)	121,3(4)	C(11)-C(16)-C(15)	119,2(4)
N(32)-C(31)-C(36)	123,7(4)	N(32)-C(31)-N(3)	115,1(3)
C(36)-C(31)-N(3)	121,1(4)	C(31)-N(32)-C(33)	115,5(4)
N(32)-C(33)-C(34)	124,4(6)	C(35)-C(34)-C(33)	118,6(5)
C(34)-C(35)-C(36)	119,2(5)	C(35)-C(36)-C(31)	118,5(6)
O(37)-C(37)-N(3)	120,0(5)	O(37)-C(37)-C(38)	123,1(4)
N(3)-C(37)-C(38)	116,8(4)	C(52)-C(51)-C(56)	120,0(3)
C(52)-C(51)-C(5)	122,0(3)	C(56)-C(51)-C(5)	118,0(3)
C(53)-C(52)-C(51)	119,8(3)	C(52)-C(53)-C(54)	119,8(3)
C(55)-C(54)-C(53)	120,2(4)	C(54)-C(55)-C(56)	120,8(4)
C(55)-C(56)-C(51)	119,3(3)		

и нагревали до кипения, периодически отбирая пробы для ВЭЖХ.

Вариант без растворителя. Смесь 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.7** (0,20 г; 7×10^{-4} Моль) и уксусного ангидрида (0,7 мл; $7,4 \times 10^{-3}$ Моль) поместили в круглодонную колбу и нагревали до кипения, периодически отбирая пробы для ВЭЖХ.

Результаты представлены в табл. 2.

Реакция 3-(пирид-2'-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов с уксусным ангидридом в органических растворителях (поиск оптимальных условий)

Навески 3-(5'-пирид-2-ил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** (0,20 г; 8×10^{-4} Моль) поместили в круглодонные колбы, прилили растворитель (по 1 мл) и уксусный ангидрид (0,15 мл; $1,6 \times 10^{-3}$ Моль) и нагревали до кипения, периодически отбирая пробы для ВЭЖХ.

Вариант без растворителя. Смесь 3-(5'-метилпирид-2-ил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** (1 г; 4×10^{-3} Моль) и уксусного ангидрида (3 мл; $3,2 \times 10^{-2}$ Моль) поместили в круглодонную колбу и нагревали до кипения, периодически отбирая пробы для ВЭЖХ.

Результаты представлены в табл. 3 (для растворителей, в которых процесс протекает приемлемым образом).

Оценка устойчивости растворов 2-ацетил-3-(пиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов в органических растворителях

В колбы поместили по 0,1 г 2-ацетил-3-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.9**, прибавили по 0,5 мл растворителя, нагревали с обратным холодильником до интенсивного кипения в течение 1 ч. Результаты приведены в табл. 6.

Реакция 2-ацетил-3-(пиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолов с уксусным ангидридом

Навеску 2-ацетил-3-(6'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.11** (0,20 г; 7×10^{-4} Моль) поместили в колбу, прилили уксусный ангидрид (1 мл; $1,1 \times 10^{-2}$ Моль) и нагревали с обратным холодильником до кипения; периодически отбирали пробы для ВЭЖХ. Результаты представлены в табл. 4.

2-Ацетил-3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол 3.7 (типичный синтез).

Навеску 3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.7** (0,207 г; $6,9 \times 10^{-4}$ Моль) растворили в диоксане (2 мл), прилили уксусный ангидрид (0,7 мл; $7,4 \times 10^{-3}$ Моль), нагревали до кипения в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (2×20 мл), высушили. Получили 0,143 г. ($4,43 \times 10^{-4}$ Моль) 2-ацетил-3-(4'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **3.7**; выход сырого продукта — 62%, содержание основного вещества — 97% (по данным ВЭЖХ).

2-Ацетил-3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол 4.10 (типичный синтез).

Смесь 3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** (0,1 г; 4×10^{-4} Моль) и уксусного ангидрида (1,2 мл; $1,27 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали вблизи температуры кипения в течение 3-х мин. Смесь разбавили водой (5 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (5 мл), высушили. Получили 2-ацетил-3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол **4.10** (0,1 г; $3,34 \times 10^{-4}$ Моль); выход сырого продукта — 84%, содержание основного вещества — 99% (по данным ВЭЖХ).

Предполагаемый 2-ацетил-3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазол 5.12

Смесь 3-(пиридин-2-ил)-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазола **1.12** (1,0 г; $3,0 \times 10^{-3}$ Моль) и уксусного ангидрида (4 мл, $4,2 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали до кипения 2,5 ч. В реакционной массе содержится 82% 2-ацетил-3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазола **5.12** (предположительно). При охлаждении из смеси выпал небольшой осадок, представляющий собой смесь продуктов. Реакционную массу профильтровали, фильтрат разбавили водой (20 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (3 мл), высушили. Получили 0,30 г белого кристаллического вещества, предположительно 2-аце-

тил-3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазола **5.12** ($7,8 \times 10^{-4}$ Моль); выход — 25%. Спектр ЯМР ^1H , σ , м.д.: 2,15 с (3H, C(O)CH₃), 2,75 с (3H, C(O)CH₃), 3,85 д (6H, 2 группы OCH₃), 6,95 д (1H), 7,2 тр (1H), 7,55 с (1H), 7,65 д (1H), 7,85 м (2H), 8,25 д (1H).

По данным ВЭЖХ, содержание основного вещества можно оценить как 99%; однако по спектру ПМР содержание примесей составляет не менее 10% (вероятно, вследствие гидролиза в диметилсульфоксиде). При попытках перекристаллизации продукт частично гидролизовался и превратился в 3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-5-(3',4'-диметоксифенил)-1,2,4-триазол **6.12**.

3-(N-Ацетил-N-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазол 6.9 (типичный синтез).

Смесь 3-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.9** (0,70 г, $2,7 \times 10^{-3}$ Моль) и уксусного ангидрида (1 мл) нагревали до кипения 22 ч, периодически добавляя уксусный ангидрид (в объеме 15 мл). По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 30% 2-ацетил-3-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.9** и 52% предполагаемого 2-ацетил-3-(N-ацетил-N-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **5.9**. Реакционную массу профильтровали, разбавили водой (30 мл); при этом отделилось светло-желтое масло. Маслообразный продукт растворили в ацетонитриле (1 мл), добавили воду (2 мл), выпавший осадок отфильтровали. Осадок экстрагировали уксусной кислотой (2×1 мл); уксуснокислые экстракты профильтровали и разбавили водой (10 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Получили 0,20 г ($6,76 \times 10^{-4}$ Моль) 3-(N-ацетил-N-(4'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **6.9**. Выход неочищенного продукта — 23%, содержание основного вещества — 99% (по данным ВЭЖХ).

3-(N-Ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазол 8.2 (типичный синтез).

Смесь 3-(пиридин-2-ил)-амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **7.2** (1,0 г; $3,2 \times 10^{-3}$ Моль) и уксусного ангидрида (5 мл; $5,3 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали до кипения 0,5 ч. Остывшую реакционную массу профильтровали, разбавили водой (50 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Получили 1,0 г ($2,8 \times 10^{-3}$ Моль) 3-(N-ацетил-N-пиридин-2-ил)амино-1,5-дифенил-1,2,4-триазола **8.2**; выход сырого продукта — 88%, содержание основного вещества — 98% (по данным ВЭЖХ).

Реакция 3-(5'-метилпиридин-2-ил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазола 1.10 с ацетилхлоридом

Смесь 3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.10** (1,0 г, $3,98 \times 10^{-3}$ Моль) и ацетилхлорида (4 мл, $5,6 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали до кипения 3 ч. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 99% 2-ацетил-3-(5'-метилпиридин-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.10**. Остаток ацетилхлорида отогнали в вакууме водоструйного насоса. При остывании из реакционной

массы выпал осадок. Осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Получили 1,0 г ($3,34 \times 10^{-3}$ Моль) белого кристаллического вещества, хроматографически идентичного 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазолу **4.10** (полученному в реакции исходного триазола **1.10** с уксусным ангидридом). Т.пл. — 175-177°C (идентичная ранее полученному образцу). Спектр ПМР идентичен спектру соединения **4.10**. Выход сырого продукта — 84%, содержание основного вещества — 98% (по данным ВЭЖХ).

Реакция 3-(6'-пирид-2-ил)-амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.11** с ацетилхлоридом

Смесь 3-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **1.11** (1,0 г, $3,98 \times 10^{-3}$ Моль) и ацетилхлорида (8 мл, $1,1 \times 10^{-2}$ Моль) нагревали до кипения 6 ч. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 92% 2-ацетил-3-(6'-метилпирид-2-ил)амино-5-фенил-1,2,4-триазола **4.11** и 8% соответствующего бисацетилтриазола **5** (предположительно). Остаток ацетилхлорида отогнали в вакууме водоструйного насоса. Реакционную массу профильтровали, разбавили водой (20 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили. Получили 1,0 г ($3,34 \times 10^{-3}$ Моль) белого кристаллического вещества, хроматографически идентичного 2-ацетил-3-(5'-метилпирид-2-ил)

амино-5-фенил-1,2,4-триазолу **4.11** (полученному в реакции исходного триазола **1.11** с уксусным ангидридом). Т.пл. — 149-151°C (идентичная ранее полученному образцу). Спектр ПМР идентичен спектру соединения **4.11**. Выход сырого продукта — 84%, содержание основного вещества — 98% (по данным ВЭЖХ).

Выводы

1. Незамещенные по атомам азота цикло 3-амино-1,2,4-триазолы ацетируются прежде всего в положение 2.

2. 2-Ацетил-3-ариламино-5-арил-1,2,4-триазолы **3**, **4** и 3-ацетиламино-1,5-дизамещенные-1,2,4-триазолы **8** вполне устойчивы как индивидуальные соединения при обычных условиях.

3. 3-Ацетиламино-1,2,4-триазолы могут нести пиридильный заместитель при экзоциклическом атоме азота, оставаясь вполне устойчивыми соединениями.

4. Структурные особенности полученных соединений **3**, **4**, **6**, **8** позволяют вступать во множественные нековалентные взаимодействия с биополимерами посредством водородных связей, π...π-стэкинга и др. Это делает их перспективными объектами для поиска новых биологически активных соединений.

Литература

1. Al-Masoudi I.A., Al-Soud Y.A., Al-Salihi N.J., Al-Masoudi N.A. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2006. — Vol. 42, №11. — P. 1377-1403.
2. Potts K.T. // *Chem. Rev.* — 1961. — Vol. 61, №2. — P. 87-127.
3. Ponnuswamy M.N., Gromiha M.M., MalathySony S.M., Saraboji K. *Conformational Aspects and Interaction Studies of Heterocyclic Drugs // Topics in Heterocyclic Chemistry*. — 2006. — Vol. 3. *QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs I*. — P. 81-147.
4. Abdel-Megeed A.M., Abdel-Rahman H.M., Alkaramany G.-E.S., El-Gendy M.A. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, Is. 1. — P. 117-123.
5. Brameld K.A., Kuhn B., Reuter D.C., Stahl M. // *J. Chem. Inf. Model.* — 2008. — Vol. 48, №1. — P. 1-24.
6. Hirata T., Wood H.B., Driscoll J.S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1973. — Is. 5. — P. 1209-1212.
7. Reiter J., Pongo L. // *J. Heteroatom. Chem.* — 1987. — Vol. 24, №1. — P. 127-142.
8. Dzygiel A., Masiurkiewicz E., Rzeszotarska B. // *J. Agric. Food Chem.* — 2002. — Vol. 50, №6. — P. 1383-1388.
9. Бармин М.И., Картавых В.П., Королев Е.А., Тугай И.Д. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, вып. 4. — С. 600-609.
10. Фидлер Ж.Н., Шибанова У.Ф., Макеров П.В. и др. // *ХГС*. — 1980. — №10. — С. 1414-1419.
11. Misra K., Chaddha M., Dikshit A., Singh R.K. // *J. Biosci.* — 1988. — Vol. 13, №2. — P. 189-199.
12. Blandamer M.J., Buurma N.J., Engberts J.B.F.N., Reis J.C.R. // *Org. & Biomolecular Chem.* — 2003. — Vol. 1, №4. — P. 720-723.
13. Dzygiel A., Rzeszotarska B., Masiurkiewicz E. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2004. — Vol. 52, №2. — P. 192-198.
14. Бобошко Л.Г., Зубрицкий М.Ю., Коваленко В.В. и др. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5, вып. 2. — С. 61-70.
15. Testa B., Mayer J.M. *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*. — Zuerich: Wiley Interscience, 2003. — 780 p.
16. Enraf-Nonius (1994). *CAD-4 EXPRESS. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands*.
17. Farrugia L.J. // *J. Appl. Cryst.* — 1997. — Vol. 32. — P. 837-838.
18. Sheldrick G.M. // *Acta Cryst.* — 2008. — Vol. A 64. — P. 112-122.
19. Allen F.H. // *Acta Cryst.* — 2002. — Vol. B 28. — P. 380-388.
20. Farrugia L.J. // *J. Appl. Cryst.* — 1997. — Vol. 30. — P. 565.

Надійшла до редакції 29.09.2010 р.

УДК 54.057:547.831.7

НОВИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 3-СУЛЬФОНІЛАМІДО-6-ФТОРОХІНОЛІН-4-ОНІВ

В.Ю.Гудіна, О.В.Силін, С.М.Коваленко, І.О.Журавель

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

Ключові слова: реакція Гоулда-Якобса; сульфоніламіди; 6-фторохінолони

Вперше за реакцією Гоулда-Якобса одержані 3-сульфоніламідохінолін-4-они, з яких у подальшому синтезовані ряди 3-сульфоніламідів- N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-онів.

A NEW METHOD OF SYNTHESIS OF 3-SULFONYLAMIDO-6-FLUOROQUINOLIN-4-ONES DERIVATIVES

V.Yu.Gudina, O.V.Sylin, S.M.Kovalenko, I.O.Zhuravel

For the first time 3-sulfonylamidoquinolin-4-ones have been obtained by the Gould-Jacobs reaction, with the further synthesis of the series of 3-sulfonylamido- N^1 -alkyl-7-dialkylamino-6-fluoroquinolin-4-ones.

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 3-СУЛЬФОНИЛАМИДО-6-ФТОРОХИНОЛИН-4-ОНОВ

В.Ю.Гудина, А.В.Силин, С.Н.Коваленко, И.А.Журавель

Впервые по реакции Гоулда-Якобса получены 3-сульфониламидохинолин-4-оны, из которых далее синтезированы ряды 3-сульфониламидов- N^1 -алкил-7-диалкиламино-6-фторохинолин-4-онов.

Продовжуючи дослідження щодо вивчення нових класів фторохінолонів як високоефективних антибактеріальних агентів [1], доцільно, на наш погляд, звернути увагу на похідні хінолон-3-сульфонокислот, а саме на 3-сульфоніламіди, які в своїй структурі поєднують декілька фармакофорів, типових для антимікробних засобів.

Вперше синтез хінолон-3-сульфонокислот було розглянуто в роботі [2], де застосована доволі складна стратегія з використанням сульфатного захисту сульфонової кислотної функції.

Однак такий підхід не дозволяє селективно трансформувати сульфонокислоту до сульфоніламідів (схема 1).

У роботі [3] розглянуто шлях формування хінолонового циклу з готовим сульфамідним угрупованням (схема 2).

У наступних роботах [4-6] дослідники одержували сульфаміди завдяки введенню сульфогрупи в структуру хіноліну чи хінолону (схема 3).

Таким чином, усі досі існуючі підходи до синтезу сульфамідів хінолонів є трудомісткими і практично не дозволяють виходити на похідні 7-аміно-6-фторохінолонів через недостатню селективну взаємодію у разі використання 6,7-дифторохінолонових фрагментів.

Предметом даного дослідження нами обрано розробку методу синтезу 3-сульфоніламідів- N^1 -

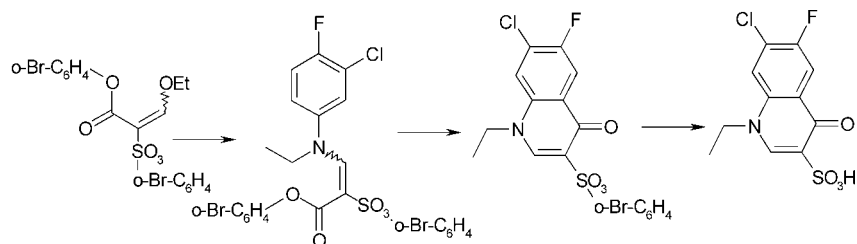


Схема 1

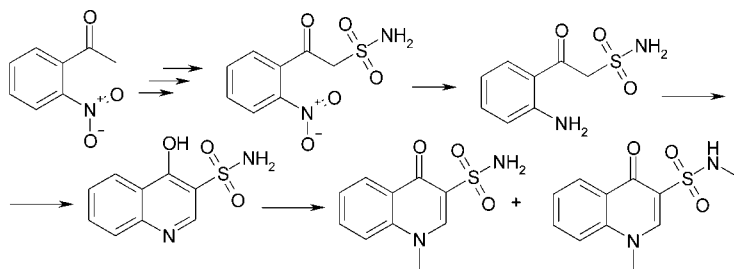


Схема 2

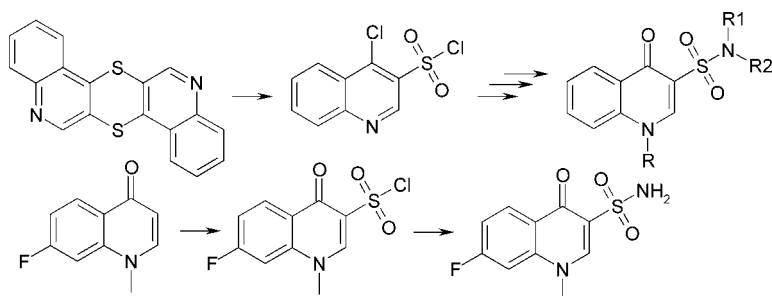


Схема 3

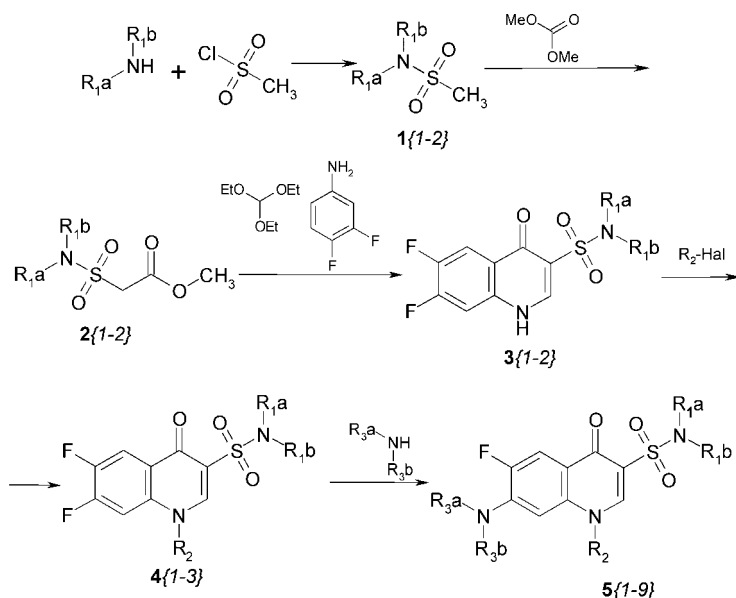


Схема 4

алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-онів. Важливо було запропонувати простий, ефективний і доступний підхід з високою селективністю периферійних трансформацій. Для вирішення даного синтетичного завдання нами розглянуто можливість використання того ж синтетичного підходу, який застосовано в нашій попередній роботі [1], а саме формування хінолонового ядра за реакцією Гоулда-Якобса [7].

Синтез цільових сполук здійснювали за схемою 4.

Естери сульфоніламідооцтової кислоти **2{1-2}**, синтез яких раніше здійснювали з використанням

важкодоступного хлорсульфонілацетату [8, 9], були одержані із відповідних метилсульфоніламідів **1{1-2}** в умовах реакції Кляйзена. Як вже було зазначено, принциповою стадією в схемі є синтез хінолонового ядра за реакцією Гоулда-Якобса. Нами розроблено трикомпонентний “однореакторний” протокол цієї реакції — взаємодія метиленактивних естерів **2{1-2}** з ортоестером і 3,4-дифтороаніліном [1] (схема 5).

Утворення 3-сульфоніламідо-6,7-дифторохінолін-4-онів **3{1-2}** підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ¹H-ЯМР-спектроскопії (табл. 1, 2).

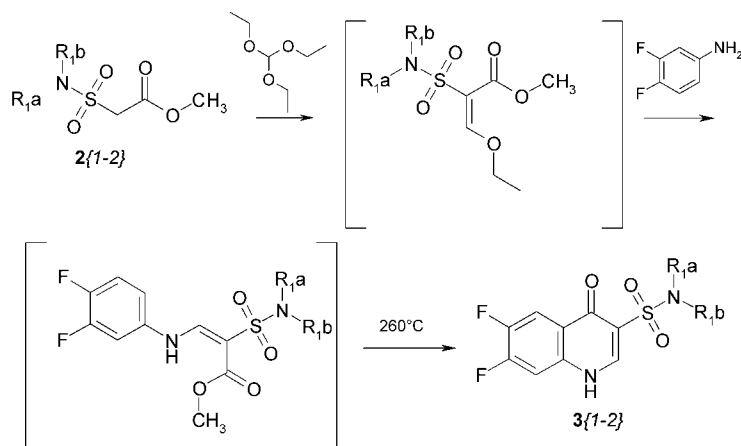
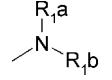
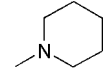
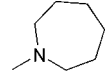


Схема 5

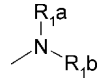
Таблиця 1

Характеристики 3-сульфоніамідо-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-2}

Сполука		Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т. пл., °C
3{1}		C ₁₄ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₃ S, 328.34	8.53/8.57	49	>300
3{2}		C ₁₅ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃ S, 342.37	8.18/8.21	55	>300

Таблиця 2

¹H-ЯМР та ІЧ-спектри 3-сульфоніамідо-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-2}

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.					ІЧ, ν, см ⁻¹	
	H-2 (s, 1H)	H-5 (dd, 1H)	H-8 (dd, 1H)	N ¹ -H (br.s, 1H)		ν N-H, ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν C=O, ν C=C
3{1}	8.52	8.02	7.70	12.6	3.13 (m, 4H), 1.47 (m, 6H)	3251, 3132, 2935	1617, 1541
3{2}	8.57	8.00	7.68	12.5	3.25 (m, 4H), 1.55 (m, 8H)	3214, 3075, 2983, 2860	1609, 1545

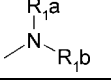
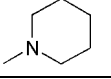
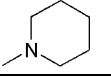
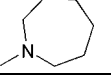
Оскільки обрані нами структури не мають сульф-аніламідної NH групи, реакція алкілування не зазнає жодних ускладнень і відбувається по атому N¹ [10, 11] з утворенням 3-сульфоніамідо-N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-онів 4{1-3} (табл. 3). В ¹H-ЯМР-спектрах продуктів реакції відсутній сигнал

NH-протону, натомість з'являються сигнали алкільних замісників відповідної мультиплетності, а сигнал протону зазнає суттєвої слабкопольної зміни в 8-му положенні хінолону (табл. 4).

Для одержання цільових продуктів нами було використано методику, опубліковану раніше [1],

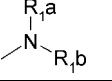
Таблиця 3

Характеристики 3-сульфоніамідо-N¹-R₂-6,7-дифторохінолін-4-онів 4{1-3}

Сполука		R ₂	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т. пл., °C
4{1}		CH ₃	C ₁₅ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃ S, 342.37	8.18/8.23	85	299-300
4{2}		C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₃ S, 356.39	7.86/7.90	79	218-219
4{3}		CH ₃	C ₁₆ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₃ S, 356.39	7.86/7.81	88	279-280

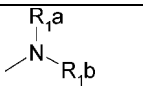
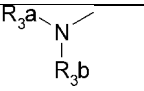
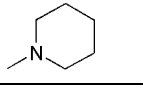
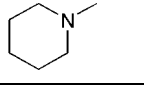
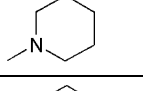
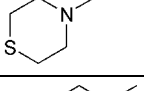
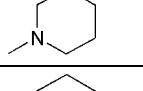
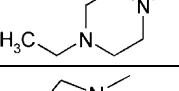
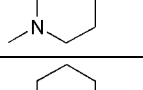
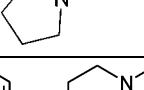
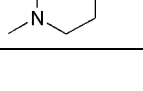
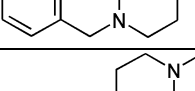
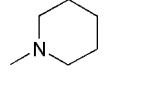
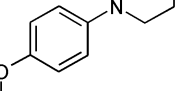
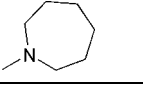
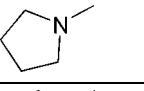
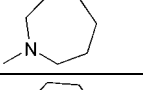
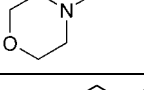
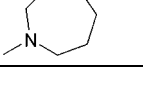
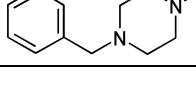
Таблиця 4

¹H-ЯМР та ІЧ-спектри 3-сульфоніамідо-N¹-R₂-6,7-дифторохінолін-4-онів 4{1-3}

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.					ІЧ, ν, см ⁻¹	
	H-2 (s, 1H)	H-5 (dd, 1H)	H-8 (dd, 1H)	N ¹ -R ₂		ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν C=O, ν C=C
4{1}	8.60	8.15...7.92		3.12 (m, 4H), 1.48 (m, 6H)	3.90 (s, 3H)	3065, 2962, 2883	1622, 1607
4{2}	8.61	8.18...8.02		3.15 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	1.33 (t, 3H), 4.40 (q, 2H)	3051, 2963, 2860	1620, 1603
4{3}	8.61	8.08	7.98	3.30 (m, 4H), 1.58 (m, 8H)	3.90 (s, 3H)	3054, 2955, 2870	1625, 1600

Таблиця 5

Характеристики 3-сульфоніамідо- N^1 - R_2 -6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів 5{1-9}

Сполука		R_2		Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т. пл., °C
5{1}		CH ₃		C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S, 407.51	10.31/10.33	84	215-216
5{2}		CH ₃		C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S ₂ , 425.55	9.87/9.85	91	250-251
5{3}		CH ₃		C ₂₁ H ₂₉ FN ₄ O ₃ S, 436.55	12.83/12.86	79	181-183
5{4}		C ₂ H ₅		C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S, 407.51	10.31/10.35	94	192-193
5{5}		C ₂ H ₅		C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₃ S, 512.65	10.93/10.91	81	169-171
5{6}		C ₂ H ₅		C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₄ S, 528.65	10.60/10.64	85	220-221
5{7}		CH ₃		C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S, 407.51	10.31/10.33	92	172-173
5{8}		CH ₃		C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S, 423.51	9.92/9.89	86	211-212
5{9}		CH ₃		C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₃ S, 512.65	10.93/10.94	89	158-160

а саме нагрівання вихідних сполук у середовищі диметилсульфоксиду з використанням DBU (1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундецену-7) в якості основи. Запропонований метод як і в попередньому випадку показав добрі результати і може бути рекомендований як загальний метод синтезу 3-сульфонілпохідних N^1 -алкіл-6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів. Структура сполук 5{1-9} підтверджена даними елементного аналізу, ^1H -ЯМР- та ІЧ-спектроскопії (табл. 5, 6).

Експериментальна частина

Всі розчинники та реагенти одержані з комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ^1H -ЯМР одержані на приладі Varian Mercury (200 MHz) в DMSO- d_6 , внутрішній стандарт — TMS.

Загальна методика синтезу метилсульфоніамідоацетатів 2{1-2}. До суміші відповідного аміну (0,1 Моль) та K_2CO_3 (0,4 Моль, 55,2 г) в 200 мл діоксану при охолодженні додавали метилсульфонілхлорид (0,1 Моль, 7,7 мл). Суміш кип'ятили

протягом 4 год, відфільтрували, упарювали до 1/4 об'єму.

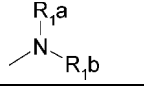
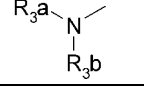
Отриманий таким чином розчин метилсульфоніамідів 1{1-2} додавали до суміші диметилкарбонату (0,3 Моль, 27 г), NaH (0,2 Моль, 8 г 60%) в 100 мл діоксану, кип'ятили протягом 8 год. Далі до реакційної суміші додавали при охолодженні 20 мл оцтової кислоти, 200 мл води, екстрагували хлороформом (3 по 100 мл). Об'єднані екстракти випарювали і досушували під глибоким вакуумом. Продукт далі використовували без додаткової очистки. Вихід становить 60-80%.

Загальна методика синтезу 3-сульфоніамідо-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-2}. Суміш відповідного метилового естеру сульфоніамідооцтової кислоти 2{1-2} (0,1 Моль), триетилортоформіату (0,1 Моль, 14,8 г) та 3,4-дифтороаніліну (0,1 Моль, 12,9 г) кип'ятили протягом 2 год. Далі до реакційної суміші додавали 200 мл дифенілового етеру, кип'ятили впродовж 1 год при температурі 255°C. Після охолодження осад відфільтрували, промивали пропанолом-2 і кристалізували із ДМФА.

Загальна методика синтезу 3-сульфоніамідо- N^1 - R_2 -6,7-дифторохінолін-4-онів 4{1-3}. В 30 мл

Таблиця 6

 ^1H -ЯМР та ІЧ-спектри 3-сульфоніламідо- N^1 - R_2 -6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів 5{1-9}

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.						ІЧ, ν , cm^{-1}	
	H-2 (с, 1H)	H-5 (д, 1H)	H-8 (д, 1H)		N^1 - R_2		ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν C=O, ν C=C
5{1}	8.48	7.74	7.00	3.10 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	3.90 (s, 3H)	3.20 (m, 4H), 1.65 (m, 6H)	3044, 2931, 2850	1619, 1595, 1543
5{2}	8.50	7.75	7.07	3.13 (m, 4H), 1.46 (m, 6H)	3.91 (s, 3H)	3.50 (m, 4H), 2.78 (m, 4H)	3043, 2936, 2850	1619, 1542
5{3}	8.50	7.75	7.00	3.12 (m, 4H), 1.46 (m, 6H)	3.90 (s, 3H)	3.25 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.39 (q, 2H), 1.02 (t, 3H)	3060, 2935, 2850, 2822	1619, 1592, 1543
5{4}	8.40	7.66	6.55	3.12 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	1.40 (t, 3H), 4.35 (q, 2H)	3.53 (m, 4H), 1.98 (m, 4H)	3056, 2978, 2942, 2858	1622, 1583, 1543
5{5}	8.48	7.75	7.05	3.13 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	1.35 (t, 3H), 4.40 (q, 2H)	7.34 (m, 5H), 3.54 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.55 (m, 4H)	3044, 2948, 2838, 2814	1616, 1587
5{6}	8.50	7.80	7.10	3.14 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	1.37 (t, 3H), 4.44 (q, 2H)	6.95 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 2.55 (m, 4H)	3037, 2935, 2820	1619
5{7}	8.42	7.65	6.49	3.30 (m, 4H), 1.55 (m, 8H)	3.84 (s, 3H)	3.51 (m, 4H), 1.94 (m, 4H)	3060, 2924, 2853	1630, 1584
5{8}	8.50	7.78	7.00	3.30 (m, 4H), 1.57 (m, 8H)	3.90 (s, 3H)	3.77 (m, 4H), 3.25 (m, 4H)	3059, 2925, 2850	1628, 1591
5{9}	8.50	7.75	7.00	3.30 (m, 4H), 1.55 (m, 8H)	3.89 (s, 3H)	7.31 (m, 5H), 3.54 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.55 (m, 4H)	3044, 2927, 2851	1617, 1588

диметилформаміду розчиняли вихідний 3-сульфоніламідо-6,7-дифторохінолін-4-он 3{1-2} (0,025 Моль), додавали відповідний алкілгалогенід (0,03 Моль) і калію карбонат (0,1 Моль, 13,8 г). Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 4 год, охолоджували і розбавляли водою (100 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом (2 по 20 мл) і висушували.

Загальна методика синтезу 3-сульфоніламідо- N^1 - R_2 -7-діалкіламінозаміщених 6-фторохінолін-4-онів 5{1-9}. В 3 мл диметилсульфоксиду розчиняли вихідний 3-сульфоніламідо- N^1 - R_2 -6,7-дифторохінолін-4-он 4{1-3} (0,001 Моль), додавали відповідний вторинний амін (0,0012 Моль) і DBU (0,0013 Моль, 200 мг). Реакційну суміш нагрівали при 60°C і постійному перемішуванні протягом 5 год. Після

охолодження масу розбавляли водою (10 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (3 по 5 мл) і висушували.

Висновки

Розроблено новий ефективний та простий метод одержання 3-сульфоніламідо- N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-онів з побудовою хінолінового ядра за реакцією Гоулда-Якобса. Висока селективність периферійних трансформацій забезпечила можливість синтезу раніше не описаних сульфоніламідних аналогів фторохінолонових антибактеріальних засобів. Запропоновані протоколи синтезу з використанням одnoreакторного підходу дозволили значно спростити експериментальну процедуру при збереженні високих виходів кінцевих продуктів.

Література

1. Гудіна В.Ю., Силін О.В., Коваленко С.М., Журавель І.О. // ЖОФХ. — 2011. — Т. 9, №1 (33). — С. 41-46.
2. Kim C.U., Luh B.Y. // *Heterocycles*. — 1988. — Vol. 27, №5. — P. 1119-1122.
3. Yanagisawa H., Nakao H., Ando A. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1973. — Vol. 21. — P. 1080-1089.
4. Maslankiewicz A., Skrzypek L. // *Heterocycles*. — 1994. — Vol. 38, №5. — P. 1317-1331.
5. Skrzypek L., Maslankiewicz A. // *Heterocycles*. — 1997. — Vol. 45, №10. — P. 2015-2021.

6. Loewe W., Dietz M. // *Scientia Pharmaceutica*. — 1996. — Vol. 64, №3. — P. 555-564.
7. Gould R.Jr., Jacobs W.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1939. — Vol. 61. — P. 2890-2893.
8. Gilmore W.F., Lin H.J. // *J. Org. Chem.* — 1978. — Vol. 43, №23. — P. 4535-4537.
9. Whitlock G.A., Dack K.N., Dickinson R.P., Lewis M.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17, №24. — P. 6750-6753.
10. Tamura Y., Fujita M., Chen L.C. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №3. — P. 739-743.
11. Katritzky A.R., Ellison J., Frank J., Meszaros Z.R. // *J. Royal Netherlands Chem. Soc.* — 1981. — Vol. 100, №1. — P. 30-34.

Надійшла до редакції 29.04.2011 р.

УДК (547.789+547.565.2):66.094.3.0978

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 3',4'-ДИГИДРОКСИФЕНИЛТИАЗОЛОВ

А.Н.Шендрик, Н.И.Бураков*, А.Л.Каниболоцкий*, В.В.Одарюк, Л.В.Каниболоцкая, И.Д.Одарюк

Донецкий национальный университет

83001, г. Донецк, ул. Университетская, 24. E-mail: v.odaryuk@gmail.com

* Институт физико-органической химии и углехимии НАН Украины им. Л.М.Литвиненко

Ключевые слова: тиазол; многоатомные фенолы; антиоксидантная активность

Синтезирован ряд 4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазолов. Изучена антиоксидантная активность этих соединений в реакции железоинициированного окисления Твин-80, и антирадикальные свойства в реакции с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом. Установлено, что синтезированные соединения являются эффективными антиоксидантами фенольного типа.

SYNTHESIS AND THE STUDY OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 3',4'-DIHYDROXYPHENYLTHIAZOLES
O.M.Shendrik, N.I.Burakov, O.L.Kanibolotsky, V.V.Odaryuk, L.V.Kanibolotska, I.D.Odaryuk
A series of 4-(3',4'-dihydroxyphenyl)thiazols has been synthesized. The antioxidant activity of these compounds in the reaction of ferrous-initiated oxidation of Tween-80 and antiradical properties in the reaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl have been studied. The compounds synthesized have been proven to be the effective phenol-type antioxidants.

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 3',4'-ДИГІДРОКСИФЕНІЛТІАЗОЛІВ
О.М.Шендрик, Н.І.Бураков, О.Л.Каніболоцький, В.В.Одарюк, Л.В.Каніболоцька, І.Д.Одарюк
Синтезований ряд 4-(3',4'-дигідроксифеніл)тіазолів. Вивчена антиоксидантна активність цих сполук у реакції залізоініційованого окиснення Твін-80 та антирадикальні властивості в реакції з 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом. З'ясовано, що синтезовані сполуки є ефективними антиоксидантами фенольного типу.

Образование супероксиданион радикала, моноксида азота, пероксида водорода и некоторых других активных форм кислорода (АФК) в клетках живых организмов является нормальным метаболическим процессом. Стационарный уровень этих интермедиатов в клетке поддерживается за счет многоступенчатой системы антиоксидантной защиты. В ходе продукции радикалов в живом организме вследствие автоокисления некоторых органических соединений, окислительной модификации ксенобиотиков различными оксидоредуктазами, нарушения работы системы антиоксидантной защиты, происходит избыточное накопление АФК и развитие окислительного стресса [1, 2]. Для коррекции такого состояния применяются препараты с антиоксидантным действием [3, 4], в связи с чем поиск ингибиторов окисления постоянно находится в фокусе внимания исследователей.

Одним из путей получения высокоэффективных антиоксидантов является комбинирование в молекуле соединения гетероциклического и полифенольного фрагментов. Фенольные соединения являются известными ингибиторами радикальноцепных процессов окисления органических веществ. Механизм их действия обусловлен обрывом цепей окисления на молекулах антиоксиданта по реакции с ведущими цепь окисления перок-

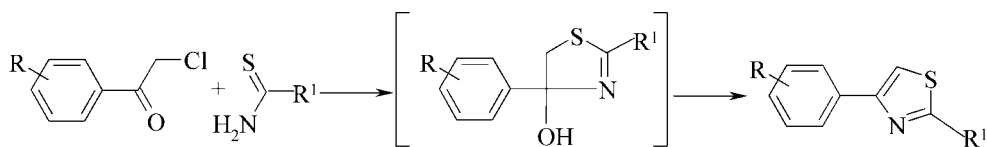
сильными радикалами. Кроме того, полифенолы связывают ионы металлов переменной валентности в устойчивые комплексные соединения, предотвращая тем самым реакции зарождения и вырожденного разветвления цепи [5].

Перспективность применения замещенных гетероциклических соединений как антиоксидантов обусловлена их полифункциональностью, а значит возможностью участия различных функциональных групп и гетероатомов как в составе самого гетероцикла, так и в составе заместителей, в ингибировании окислительных процессов.

Гетероциклические соединения, содержащие тиазольное кольцо, применяются в качестве противовоспалительных [6], противоопухолевых агентов [7]. В то же время в литературе имеются только единичные упоминания об антиоксидантной активности некоторых тиазолов, например, тиамин [8], аминотиазолов [9-11]. Указывается на их способность ингибировать образование супероксиданионрадикала [12].

Цель данной работы — синтез и изучение антиоксидантной активности ряда новых производных тиазола, содержащих дигидроксифенильный фрагмент.

Все исследованные вещества синтезировались по методу Ганча [13] реакцией фенацилхлоридов с соответствующими тиоамидами (схема).



- R=4-(3',4'-(OH)₂)Ph, R¹=(3,4-OMe)Ph (1)
 "- " R¹= 4-Py (2)
 "- " R¹=Ph (3)
 "- " R¹= (4-OH)Ph (5)
 "- " R¹= 4-Py (6)
 "- " R¹= Me (7)
 "- " R¹= 3-Ind (8)
 R=4-(2',4'-(OH)₂)Ph, R¹=(4-OH)Ph (4)

Схема

Антиоксидантную активность (АОА) синтезированных соединений исследовали в реакции ферроиндуцированного окисления твина-80, поверхностно-активного вещества, содержащего остаток олеиновой кислоты и моделирующего процессы перекисидации липидов [14]. В табл. 1 приведены данные по АОА производных тиазола. Все дигидроксибензилтиазолы проявляют антиоксидантные свойства. АОА тиазолов, содержащих в составе молекулы гидроксильные группы, выше, чем у известных ингибиторов фенольного типа — пирокатехина и резорцина, а соединений **8**, **9**, **10**, **11**, **12** близка к АОА тролокса — водорастворимого аналога витамина Е. Различие в величине АОА дигидроксибензолов и дигидроксибензилтиазолов может объясняться дополнительной стабилизацией феноксильного радикала, образующегося при окислении, за счет π-конъюгации с тиазольным кольцом.

Эффективность действия антиоксидантов во многом связана с их способностью взаимодействовать со свободными радикалами. Для оценки антирадикальной активности (АРА) широко используют реакцию взаимодействия антиоксиданта со стабильным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ). Мерой АРА в этом случае служит время, за которое расходуется 50% ДФПГ (Т_{EC50}). Также для ее характеристики используется концентрация антиоксиданта, соответствующая 50% убыли ДФПГ (Е_{С50}) при фиксированном времени протекания реакции [15], т.е. ингибирующая емкость. Дигидроксибензилтиазолы реагируют с ДФПГ очень быстро (практически в момент смешения растворов), поэтому получить количественные оценки АРА не удалось. Ингибирующая емкость, выраженная в единицах Е_{С50}, для всех тиазолов представлена в таблице.

Высокая АРА наблюдается у соединений **5**, **9**, **12**, содержащих в своем составе 3,4-дигидроксибензильный фрагмент. Структуры, не содержащие этот фрагмент, не проявляют АРА. Логично предполагать, что в реакции с ДФПГ участвуют гидроксильные группы пирокатехинового фрагмента молекул антиоксидантов. Влияние тиазольного цикла на реакционную способность гидроксифенилтиазолов в реакциях радикального отрыва Н-

атома не столь существенно, как в случае проявления изученными соединениями антиоксидантной активности в процессе окисления твина-80.

АОА соединения **8** сопоставима с АОА других тиазолов, но при этом данное соединение не взаимодействует с ДФПГ, как и резорцин.

Для исследованных соединений нет корреляции между их АОА и ингибирующей емкостью. Ее отсутствие, вероятно, связано с тем, что Е_{С50} является мерой способности отдавать атом водорода гидроксильными полифенольного фрагмента, а АОА характеризует реакционную способность по отношению ко всем активным интермедиатам, которые образуются при окислении твина-80.

Экспериментальная часть

Материалы. 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, тролокс (6-гидроксил-2,5,7,8,-тетраметилхроман-2-ук-

Таблица

Антирадикальная и антиоксидантная активность полифенолов и 4-(3',4'-дигидроксибензил) замещенных тиазолов

№ п/п	Субстрат	АОА, %	Е _{С50} •10 ⁵ , Моль/л
1	2,4-Дифенилтиазол	2.0±0.3	-*
2	2,3-Дифенил-4-(4'-гидроксибензил)тиазол	4.0±0.5	-*
3	1,3-Дигидроксибензол	6.0±0.6	-*
4	1,2-Дигидроксибензол	14±2	2±0.3
5	Соединение 1	45±5	2.5±0.2
6	Соединение 2	56±5	1.6±0.1
7	Соединение 3	63±6	1.73±0.05
8	Соединение 4	70±7	-*
9	Соединение 5	79±7	2.3±0.1
10	Соединение 6	80±8	1.7±0.1
11	Соединение 7	81±8	1.70±0.06
12	Соединение 8	82±8	2.3±0.1
13	Тролокс	79±8	1.68±0.05

* не зафиксировано расходование ДФПГ в течение 12 ч от начала реакции.

сусной кислоты) (Aldrich), твин-80 (Fluka), трихлоруксусную кислоту (Clariant, Германия) использовали без дополнительной очистки; 2-тиобарбитуровую и аскорбиновую кислоты перекристаллизовывали из бидистиллированной воды и этилового спирта соответственно. Пропанол-2 подвергали перегонке при атмосферном давлении, DMSO очищали вакуумной перегонкой. Пирокатехин, резорцин сублимировали в вакууме. FeSO₄ очищали по методике [16]. Фосфатный буферный раствор (рН=7.4) готовили из смеси эквимольных количеств 0,1 М растворов Na₂HPO₄·2H₂O и NaH₂PO₄·H₂O (Sigma) [17].

Общая методика получения 2,4-дизамещенных тиазолов

0,01 Моль фенацилхлорида и 0,01 Моль соответствующего тиамида в 15 мл метанола кипятили 10 мин. После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали ацетонитрилом. Обработкой водным аммиаком выделяли свободное основание. Выходы — 78-86%.

ПМР-спектры снимали на приборе Bruker Advance II 400 (400 МГц), растворитель DMSO-d₆, стандарт ТМС.

2-(3',4'-Диметоксифенил)-4-(3'',4''-дигидроксифенил)тиазол (1). Т.пл. — 158-159°C. Определено, %: N 4.33; S 9.62. C₁₇H₁₅NO₄S. Рассчитано, %: N 4.25; S 9.74. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,81 с (ОСН₃, 3H), 3,87 с (ОСН₃, 3H), 6,83 д (1H, J 8 Гц), 7,05 д (1H, J 8,4 Гц), 7,32 д (1H, J 9,6 Гц), 7,44-7,56 м (3H), 7,72 с (1H) (Ar).

2-(4'-Пиридил)-4-(3'',4''-дигидроксифенил)тиазол (2). Т.пл. — 258-259°C (разл.). Определено, %: N 10.4; S 11.78. C₁₄H₁₀N₂O₂S. Рассчитано, %: N 10.36; S 11.86. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6,82 д (1H, J 8,4 Гц), 7,33 д (1H, J 8 Гц), 7,47 с (1H), 7,92 д (2H, J 6 Гц), 8,02 с (1H), 8,72 д (2H, J 6 Гц), (Ar).

2-Фенил-4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазол (3). Т.пл. — 167-168°C. Определено, %: N 5.10; S 11.83. C₁₅H₁₁NO₂S. Рассчитано, %: N, 5.20; S, 11.91. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6,85 д (1H, J 6,4 Гц), 7,34 д (1H, J 5,2 Гц), 7,5 с (4H), 7,82 с (1H), 7,98 с (2H), 9,19 с (1H), (Ar).

2-(4'Гидроксифенил)-4-(2'',4''-дигидроксифенил)тиазол (4). Т.пл. — 258-259°C. Определено, %: N 5.02; S 11.35. C₁₅H₁₁NO₃S. Рассчитано, %: N 4.91; S 11.24. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6,38 м (2H), 6,9 д (2H, J 8,4 Гц), 7,8 м (4H), (Ar).

2-(4'Гидроксифенил)-4-(3'',4''-дигидроксифенил)тиазол (5). Т.пл. — 178-179°C. Определено, %: N 4.99; S 11.38. C₁₅H₁₁NO₃S. Рассчитано, %: N 4.91; S 11.24. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6,8 д (1H, J 8 Гц), 6,89 д (1H, J 8,4 Гц), 7,29 д (1H, J 9,6 Гц), 7,45 с (1H), 7,66 с (1H), 7,81 д (1H, J 8,8 Гц), (Ar).

2-(3'-Пиридил)-4-(3'',4''-дигидроксифенил)тиазол (6). Т.пл. — 235-236°C. Определено, %: N 10.45; S 11.92. C₁₄H₁₀N₂O₂S. Рассчитано, %: N 10.36; S 11.86. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6,82 д (1H, J 8,4 Гц), 7,33 д (1H, J 8 Гц), 7,47 с (1H), 7,56 т (1H, J 5,2 Гц), 7,93 с (1H), 8,33 д (1H, J 8 Гц), 8,67 д (1H, J 4,4 Гц), 9,18 с (1H), (Ar).

2-Метил-4-(3',4'-дигидроксифенил)тиазол (7). Т.пл. — 206-208°C. Определено, %: N 6.7; S 15.55. C₁₀H₉NO₂S. Рассчитано, %: N 6.76; S 15.47. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,66 с (СН₃, 3H), 6,77 д (1H, J 8,4 Гц), 7,20 д (1H, J 9,6 Гц), 7,36 с (1H) 7,55 с (1H), (Ar).

2-(3'-Индолил)-4-(3'',4''-дигидроксифенил)тиазол (8). Т.пл. — 244-245°C (разл.). Определено, %: N 8.96; S 10.30. C₁₇H₁₂N₂O₂S. Рассчитано, %: N 9.08; S 10.40. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6,84 д (1H, J 8 Гц), 7,24 м (2H), 7,36 д (1H, J 8 Гц), 7,47-7,59 м (3H) (Ar), 8,1 с (1H), 8,34 м (1H) (Ar).

Определение АОА. АОА определялась по уменьшению накопления в присутствии антиоксиданта продуктов окисления твина-80, образующих окращенный комплекс с 2-тиобарбитуровой кислотой. Применялась методика, описанная в [18] с некоторыми модификациями.

В колбы объемом 200 мл вносили реакционную смесь следующего состава: 4 мл 1% водного раствора твина-80, 0,4 мл 1 · 10⁻³ Моль/л раствора FeSO₄, 0,4 мл 1 · 10⁻² Моль/л аскорбиновой кислоты, 0,4 мл 1 · 10⁻³ Моль/л раствора исследуемого вещества в соответствующем растворителе (вода, DMSO). В контрольный раствор вместо испытуемого вещества вносили 0,4 мл соответствующего растворителя. Смесь тщательно перемешивали, закрывали герметично пробкой и ставили в термостат при 313 К на 48 ч. По прошествии этого времени проводили фотоколориметрическое определение продуктов окисления в контрольной и опытной пробах. Для этого в опытные пробы добавляли по 0,4 мл растворителя, а в контрольные — по 0,4 мл раствора испытуемого вещества. Затем добавляли 2 мл 40% раствора трихлоруксусной кислоты. Через 60 мин раствор центрифугировали при 9000 об/мин, отбирали 3 мл декантата и к нему приливали 6 мл 0,25% раствора 2-тиобарбитуровой кислоты. Смесь встряхивали и выдерживали 15 мин при 373 К, затем охлаждали и определяли оптическую плотность при 532 нм на спектрофотометре СФ-2000 (Россия).

АОА рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{АОА}(\%) = \frac{D_{\text{конт}} - D_{\text{оп}}}{D_{\text{конт}}} \cdot 100\%$$

где: D_{конт} — оптическая плотность контрольной пробы; D_{оп} — оптическая плотность пробы в присутствии исследуемого антиоксиданта.

Рассчитанная погрешность метода определения антиоксидантной активности составляет не более 10%.

Определение АРА. АРА определяли по степени обесцвечивания за 30 мин раствора стабильного радикала ДФПГ в присутствии различной концентрации исследуемых веществ. Измерения проводили при λ=517 нм в среде изопропилового спирта. Молярный коэффициент экстинкции для ДФПГ составлял 1 · 10⁴ л Моль⁻¹ · см⁻¹. ЕС₅₀ определяли из линейной зависимости АРА субстрата в % от его концентрации (R² для всех изученных

соединений находился в пределах 0.97-0.99). АРА определяли по формуле:

$$\text{АРА} = \frac{C_0 - C}{C_0} \cdot 100\%,$$

где: C_0 — начальная концентрацияДФПГ (во всех опытах $7 \cdot 10^{-5}$ М); C — концентрацияДФПГ через 30 мин после прибавления определенной порции раствора исследуемого вещества.

Данные представлены в виде $ЕС_{50} \pm x$, где x — стандартная ошибка предсказанного значения концентрации для отдельно взятого значения АРА (50%).

Выводы

1. Синтезирован новый ряд производных дигидроксибензилтиазола.

2. Изучены антиоксидантные и антирадикальные свойства субстратов. Показано, что дигидроксибензилтиазолы являются эффективными антиоксидантами фенольного типа.

3. По ингибирующему действию в процессе окисления твина-80 изученные антиоксиданты значительно превосходят незамещенные дигидроксибензолы.

Литература

1. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А. // *Успехи биол. хим.* — 1990. — Т. 31, №2. — С. 180-208.
2. Барабой В.А., Ялкупт С.И. // *Фарм. журн.* — 1996. — №2. — С. 19-24.
3. Gilgun-Sherki Y., Rosenbaum Z., Melamed E., Offen D. // *Pharmacol. Rev.* — 2002. — №54. — P. 271-284.
4. Nuttal S.L., Kendall M.J., Martin U. // *Q. J. Med.* — 1999. — №92. — P. 239-244.
5. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: реакционная способность и эффективность. — М., 1988. — 247 с.
6. Mgonzo R., Geronikaki A., Kourounakis P.N. // *Pharmazie.* — Vol. 50, №7. — P. 505-506.
7. *Ashgate Handbook of Antineoplastic Agents* / Ed. G.W.A.Milne. — London: J.Willey&Sons Inc., 2004.
8. Лукиенко П.И., Мельниченко Н.Г., Зверинский И.В., Забродская С.В. // *Бюл. эксп. биол. и мед.* — 2000. — Т. 130, №9. — С. 303-305.
9. De S., Adhikari S. // *Chem.-Biol. Interact.* — 2008. — №173. — P. 215-223.
10. *The chemistry of heterocyclic compounds* // Ed. J.V.Metzger. — Vol. 34, pt 2. — Wiley-Intersci., 1979.
11. Harnet J.J. // *Bioorg. Chem. Lett.* — 2004. — №14. — P. 157-160.
12. Chirio M., Nagamoto H. // *J. Med. Chem.* — 1995. — №38 (2). — P. 353-358.
13. Hantzsch A., Weber J.H. // *Chem. Ber.* — 1887. — Vol. 20, №2. — P. 3118.
14. Опейда И.А., Шендрюк А.Н., Качурин И.О. и др. // *Кинетика и катализ.* — 1994. — Т. 35, №1. — С. 38-44.
15. Antolovich M., Prenzler P.D., McDonald E. et al. // *Analyst.* — 2002. — №127. — P. 183-198.
16. Карякин Ю.В. Чистые химии вещества. — М., 1974. — 334 с.
17. *Справочник биохимика: Пер. с англ.* / Р.Досон, Д.Элиот, У.Элиот, К.Джонс. — М.: Мир, 1991. — 544 с.
18. Благородов С.Г., Шепелев А.П., Дмитриева Н.А. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1987. — Т. 21, №3. — С. 292-296.

Надійшла до редакції 27.12.2010 р.

УДК 54.057:547.831.7

СИНТЕЗ N^1 -АЛКІЛ-7-ДІАЛКІЛАМІНО-6-ФТОРОХІНОЛІН-4-ОН-3-КАРБОНІТРИЛІВ

Н.В.Спиридонова, О.В.Силін, С.М.Коваленко, І.О.Журавель

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

Ключові слова: фторохінолони; реакція Гоулда-Якобса; антибактеріальні агенти

Синтезовано ряд N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів — вихідних сполук для побудови азоловмісних гетероциклічних систем на основі 6-фторохінолін-4-онів. Розроблено зручний *one-pot* протокол одержання 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилу.

SYNTHESIS OF N^1 -ALKYL-7-DIALKYLAMINO-6-FLUOROQUINOLIN-4-ON-3-CARBONITRILES
N.V.Spiridonova, O.V.Silin, S.M.Kovalenko, I.O.Zhuravel

N^1 -Alkyl-7-dialkylamino-6-fluoroquinolin-4-on-3-nitriles — initial structures for the construction of azole-containing heterocyclic systems of 6-fluoroquinolin-4-ones have been synthesized. An efficient *one-pot* protocol for synthesis of 6,7-difluoroquinolin-4-on-3-nitrile has been developed.

СИНТЕЗ N^1 -АЛКИЛ-7-ДИАЛКИЛАМИНО-6-ФТОРХІНОЛИН-4-ОН-3-КАРБОНІТРИЛОВ

Н.В.Спиридонова, А.В.Силин, С.Н.Коваленко, И.А.Журавель

Синтезирован ряд N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторхінолін-4-он-3-карбонітрилів — вихідних структур для побудови азоловмісних гетероциклічних систем на основі 6-фторхінолін-4-онів. Розроблено зручний *one-pot* протокол одержання 6,7-дифторхінолін-4-он-3-карбонітрила.

Інтенсивні дослідження в галузі терапії антибактеріальними агентами фторохінолонового ряду обумовлюють нагальну необхідність розробки методів синтезу нових гетероциклічних систем, зокрема на основі 6-фторохінолін-4-онів. Наявність карбонітрильного угруповання в положенні 3 хінолону надає широкі синтетичні можливості для створення нових азоловмісних ансамблів циклів (схема 1).

Для реалізації зазначеного синтетичного завдання як вихідну сполуку нами обрано 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрил. Найбільш поширеними синтетичними підходами до синтезу 3-заміщених хінолін-4-онів є модифікація реакції Гоулда-Якобса (Метод 1) [1, 2] і синтез на основі антранілового естеру (метод 2) [3] (схема 2).

Одним із недоліків першого підходу є невисока регіоселективність стадії термічної циклізації енаміну, внаслідок чого можливе утворення двох продуктів. Однак 5,6-дизаміщений ізомер (мінорний), що утворюється з просторово більш утрудненого інтермедіату, виділяється лише в незначних кількостях. Другий підхід (метод 2) позбавлений такої проблеми, проте є набагато дорожчим і крім того неоднозначним щодо наявності атома фтору (якщо $R_1 = R_2 = F$), який легко заміщується нуклеофільними реагентами. Враховуючи комерційну доступність вихідних реагентів, вивченість і достатній досвід застосування реакції Гоулда-Якобса для синтезу цільових структур, нами обрано саме цей синтетичний підхід.

З метою спрощення процедури і підвищення виходу кінцевого продукту нами проведено оптимізацію методики синтезу хінолону **1** і розроблено *one-pot* протокол, який виключає стадію виділення проміжного енаміну (схема 3).

Утворення 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилу **1** в NH-таутомерній формі підтверджено даними 1H -ЯМР-спектроскопії: присутність у спектрах сигналів протонів H-2 (s, 8.77 м.ч.) і NH (br.s, 12.01). При обробці хінолін-4-ону **1** алкілідіадами в середовищі диметилформаміду в присутності поташу виділено ряд N^1 -алкіл-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів **2** {1-10} (табл. 1). Напрямок алкілування не викликає сумніву, оскільки дана реакція досить добре досліджена для серії 3-заміщених хінолін-4-онів, незаміщених по положенню 2 [4, 5]. В 1H -ЯМР-спектрах продуктів зникає сигнал NH-протону і з'являються відповідні сигнали алкільних замісників (табл. 2).

Для одержання кінцевих продуктів дослідження — N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів **3** {1-20} (табл. 3) використано реакцію заміщення атома фтору у 7-му положенні

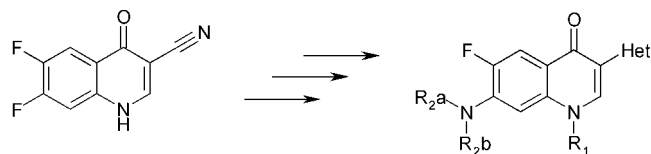


Схема 1

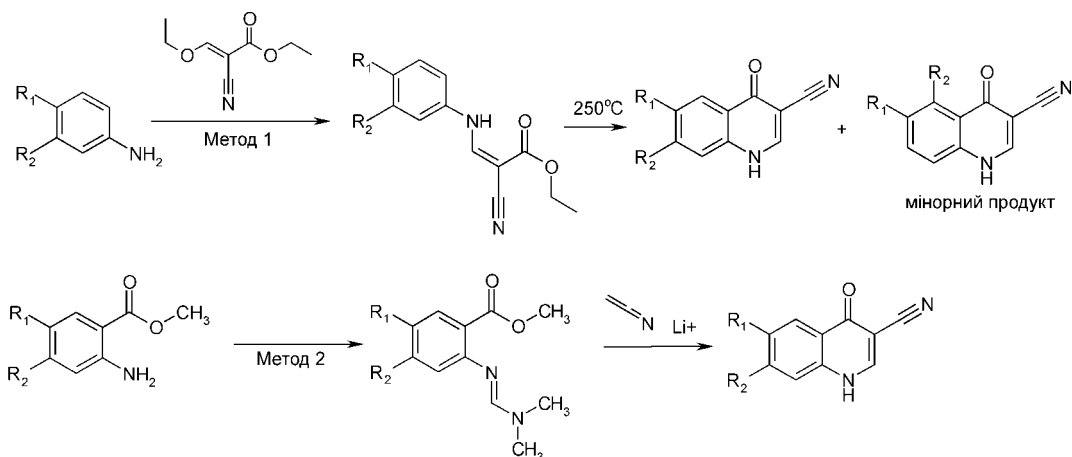


Схема 2

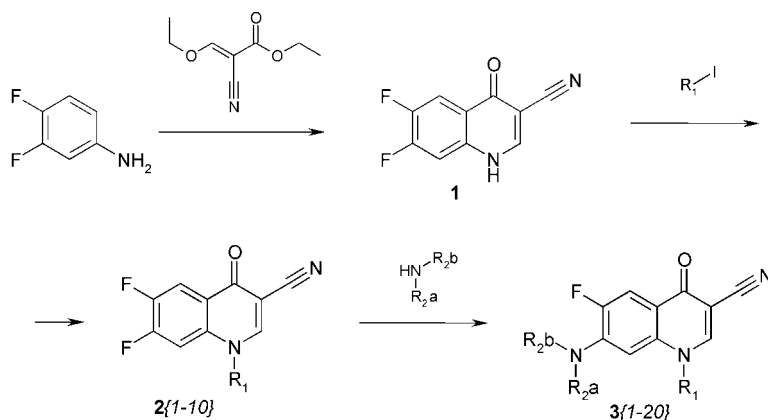


Схема 3

Таблиця 1

Характеристики N¹-R₁-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 1, 2{1-10}

Сполука	R ₁	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./ експ.	Вихід, %	Т,пл., °С	ІЧ, ν, см ⁻¹	
						ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν CN, ν C=O, ν C=C
1	H	C ₁₀ H ₄ F ₂ N ₂ O 206.15	13.59/13.57	50	300-301	3190, 3143, 2939	2235, 1601, 1536
2{1}	CH ₃	C ₁₁ H ₆ F ₂ N ₂ O 220.18	12.72/12.70	87	300-301	3046, 2997	2215, 1629, 1608
2{2}	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₈ F ₂ N ₂ O 234.21	11.96/11.99	77	265-66	3043, 2993	2231, 1612
2{3}	n-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₀ F ₂ N ₂ O 248.23	11.29/11.31	71	185-87	3041, 2975, 2881	2225, 1610
2{4}	n-C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₂ F ₂ N ₂ O 262.26	10.68/10.70	73	180-82	3059, 2964, 2878	2233, 1621
2{5}	i-C ₅ H ₁₁	C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₂ O 276.29	10.14/10.17	70	174-75	3057, 2960, 2874	2226, 1620
2{6}	CH ₂ =CH-CH ₂	C ₁₃ H ₈ F ₂ N ₂ O 246.22	11.38/11.39	86	200-202	3042, 2995	2223, 1604
2{7}	Ph-CH ₂	C ₁₇ H ₁₀ F ₂ N ₂ O 296.28	9.46/9.45	85	247-47	3060	2227, 1626
2{8}	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₁₈ H ₁₂ F ₂ N ₂ O 310.31	9.03/9.01	81	273-74	3053	2226, 1627
2{9}	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₁₇ H ₉ F ₃ N ₂ O 314.27	8.91/8.90	79	259-61	3056	2228, 1625
2{10}	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₁₇ H ₉ ClF ₂ N ₂ O 330.72	8.47/8.49	88	266-68	3055	2223, 1625




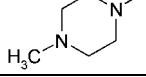
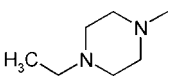




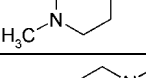
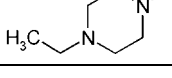
Таблиця 2

 ^1H -ЯМР-спектри N^1 - R_1 -6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 1, 2{1-10}

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.			
	H-2 (s, 1H)	H-5 (dd, 1H)	H-8 (dd, 1H)	N^1 - R_1
1	8.77	8.00	7.62	12.90 (br.s, 1H)
2{1}	8.84	7.95-8.10 (m, 2H)		3.84 (s, 3H)
2{2}	8.88	8.03-8.18 (m, 2H)		1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)
2{3}	8.88	8.02-8.20 (m, 2H)		0.89 (t, 3H), 1.75 (s, 2H), 4.25 (t, 2H)
2{4}	8.88	8.02-8.19 (m, 2H)		0.88 (t, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.70 (q, 2H), 4.29 (t, 2H)
2{5}	8.90	7.98-8.13 (m, 2H)		0.85 (m, 3H), 0.92 (s, 2H), 1.62 (m, 2H), 4.29 (t, 2H)
2{6}	8.88	7.90-8.12 (m, 2H)		4.95 (d, 2H), 5.12-5.30 (m, 2H), 6.00 (m, 1H)
2{7}	9.10	8.07	7.87	5.58 (s, 2H) 7.24 (m, 5H)
2{8}	9.10	8.08	7.88	2.24 (s, 3H), 5.53 (s, 2H) 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H)
2{9}	9.10	8.09	7.91	5.58 (s, 2H) 7.18 (dd, 2H), 7.41 (dd, 2H)
2{10}	9.10	8.08	7.88	5.57 (s, 2H) 7.35 (d, 2H), 7.43 (d, 2H)

Таблиця 3

Характеристики N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 3{1-20}

Сполука	R1	R2	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т.пл., °C	ІЧ, ν , cm^{-1}	
							ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν CN, ν C=O, ν C=C
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3{1}	CH ₃		C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O 285.32	14.73/14.70	94	260-63	3069, 2938, 2864	2221, 1625
3 {2}	CH ₃		C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O 299.35	14.04/14.07	83	238-41	3049, 2924, 2852	2223, 1620
3{3}	CH ₃		C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ O ₂ 287.30	14.63/14.67	87	>300	3067, 2984, 2875, 2842	2223, 1627
3{4}	CH ₃		C ₁₆ H ₁₇ FN ₄ O 300.34	18.65/18.69	85	>300	3069, 2929, 2805	2221, 1632, 1597
3{5}	CH ₃		C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O 314.37	17.82/17.85	84	286-89	3061, 2949, 2827	2220, 1629
3{6}	C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O 285.32	14.73/14.75	86	>300	3030, 2978, 2863	2217, 1632
3{7}	C ₂ H ₅		C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O 299.35	14.04/14.09	78	270-71	3056, 2927, 2816	2221, 1631
3{8}	C ₂ H ₅		C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O 313.38	13.41/13.38	89	215-17	3044, 2923, 2856	2219, 1618, 1587
3{9}	C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O ₂ 301.32	13.95/13.97	91	273-75	3050, 2977, 2862	2218, 1621
3{10}	C ₂ H ₅		C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O 314.37	17.82/17.85	93	>300	3059, 2982, 2799	2220, 1631
3{11}	C ₂ H ₅		C ₁₈ H ₂₁ FN ₄ O 328.39	17.06/17.10	87	295-96	3060, 2977, 2821	2219, 1628

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3{12}	C ₂ H ₅		C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O 390.46	14.35/14.33	85	222-24	3047, 2935, 2821	2217, 1633
3{13}	C ₂ H ₅		C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O 376.44	14.88/14.91	92	271-73	3064, 2981, 2821	2219, 1619
3{14}	CH ₂ CHCH ₂		C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O 402.48	13.92/13.89	83	213-14	3045, 2935, 2819	2221, 1625
3{15}	Ph-CH ₂		C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O 361.42	11.63/11.65	88	>300	3042, 2980, 2935, 2853	2219, 1630
3{16}	Ph-CH ₂		C ₂₁ H ₁₈ FN ₃ O ₂ 363.39	11.56/11.52	81	>300	3046, 2980, 2858	2218, 1632
3{17}	Ph-CH ₂		C ₂₁ H ₁₈ FN ₃ OS 379.46	11.07/11.09	89	>300	3042, 2981, 2910, 2856	2218, 1629
3{18}	Ph-CH ₂		C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O 390.46	14.35/14.36	85	>300	3044, 2975, 2806	2219, 1632
3{19}	Ph-CH ₂		C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O 438.51	12.78/12.75	89	>300	3046, 2980, 2848	2217, 1632
3{20}			C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O 361.42	11.63/11.58	85	>300	3049, 2972, 2885, 2825	2217, 1632

на залишок діалкіламіну. Досить часто такі реакції проводять у ДМФА, піридині, ацетонітрилі або хлороформі [6-9]. Проте в нашому випадку використання хлороформу чи ацетонітрилу не забезпечувало гомогенності реакційного середовища, а проведення взаємодії в ДМФА чи піридині супроводжувалось утворенням незначної кількості побічних продуктів. Слід зауважити, що в усіх випадках завдяки дезактивації нуклеофільного заміщення не виявлено утворення продуктів заміщення атома фтору у 6-му положенні.

У ході роботи проведено ретельний добір умов взаємодії: розчинника, терміну та температури взаємодії, основи, умов виділення кінцевих продуктів. У результаті оптимізації останньої стадії ми домоглися простого і зручного способу одержання цільових сполук з високими виходами без додаткового очищення. За основу, яка полегшує перебіг реакції і зв'язує HF, що вивільняється в ході реакції, обрано DBU (1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундецен-7). Застосування інших основ, як правило, подовжує час реакції і зменшує вихід і чистоту цільової речовини.

Структуру сполук 3{1-20} (табл. 4) підтверджено даними ¹H-ЯМР- та ІЧ-спектроскопії.

Експериментальна частина

Всі розчинники та реагенти одержані із комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-

спектри були записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ¹H-ЯМР одержані на приладі Varian Mercury 200 (200 МГц) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт — ТМС.

6,7-Дифторохінолін-4-он-3-карбонітрил 1. Суміш етилового естеру етоксиметиленціанооцтової кислоти (0,1 Моль, 16,9 г), 3,4-дифтораніліну (0,1 Моль, 12,9 г) в 200 мл дифенілоксиду нагрівали при 120°C протягом 1 год. Далі суміш нагрівали до кипіння і кип'ятили 45 хв. Після охолодження реакційну масу розбавляли хлористим метиленом впродовж (300 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом (2 по 50 мл) і висушували.

Загальна методика синтезу N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 2{1-10}. В 30 мл диметилформаміду розчиняли 0,025 Моль (5,15 г) 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилу, додавали відповідний алкіл галогенід (0,03 Моль) і калію карбонат (0,1 Моль, 13,8 г). Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 6 год, охолоджували і розбавляли водою (100 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом (2 по 20 мл) і висушували.

Загальна методика синтезу N¹-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 3{1-20}. В 3 мл диметилсульфоксиду розчиняли N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрил (0,001 Моль), додавали відповідний діалкіламін (0,0012 Моль) і DBU (0,0013 Моль, 200 мг). Реакційну суміш нагрівали при 70°C і постійному перемішуванні про-

Таблиця 4

¹H-ЯМР-спектри N¹-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 3{1-20}

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.				
	H-2 (s, 1H)	H-5 (d, 1H)	H-8 (d, 1H)	N ¹ -R ₁	7-NR _{2a} R _{2b}
3{1}	8.68	7.72	6.99	3.85 (s, 3H)	1.65 (m, 6H), 3.22 (m, 4H)
3{2}	8.58	7.62	6.69	3.80 (s, 3H)	1.54 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.53 (m, 4H)
3{3}	8.59	7.75	7.03	3.87 (s, 3H)	2.97 (m, 4H), 3.78 (m, 4H)
3{4}	8.60	7.72	6.99	3.86 (s, 3H)	2.25 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.05 (m, 4H)
3{5}	8.68	7.71	6.98	3.85 (s, 3H)	1.02 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 2.53 (m, 4H), 3.23 (m, 4H)
3{6}	8.63	7.64	6.55	1.35 (t, 3H), 4.28 (q, 2H)	1.95 (m, 4H), 3.53 (m, 4H)
3{7}	8.72	7.72	7.02	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	1.65 (m, 6H), 3.22 (m, 4H)
3{8}	8.65	7.65	6.75	1.33 (t, 3H), 4.31 (q, 2H)	1.54 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.53 (m, 4H)
3{9}	8.73	7.74	7.04	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	2.97 (m, 4H), 3.78 (m, 4H)
3{10}	8.72	7.72	7.02	1.33 (t, 3H), 4.30 (q, 2H)	2.25 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.05 (m, 4H)
3{11}	8.72	7.72	7.02	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	1.02 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 2.53 (m, 4H), 3.23 (m, 4H)
3{12}	8.72	7.71	7.02	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	2.53 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 7.30 (m, 5H)
3{13}	8.73	7.76	7.09	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	3.37 (m, 8H), 6.80 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.23 (t, 2H)
3{14}	8.76	7.73	7.01	4.97 (d, 2H), 5.20-5.30 (m, 2H), 6.00 (m, 1H)	2.53 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 7.30 (m, 5H)
3{15}	9.00	7.70	6.90	5.58 (s, 2H), 7.34 (m, 5H)	1.52 (m, 6H), 3.02 (m, 4H)
3{16}	9.02	7.74	6.96	5.59 (s, 2H), 7.36 (m, 5H)	3.03 (m, 4H), 3.68 (m, 4H)
3{17}	9.02	7.72	6.95	5.58 (s, 2H), 7.35 (m, 5H)	2.64 (m, 4H), 3.27 (m, 4H)
3{18}	9.02	7.71	6.92	5.58 (s, 2H), 7.35 (m, 5H)	0.99 (t, 3H), 2.32 (q, 2H), 2.40 (m, 4H), 3.10 (m, 4H)
3{19}	9.04	7.76	6.97	5.58 (s, 2H), 7.34 (m, 5H)	3.37 (m, 8H), 6.80 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.23 (t, 2H)
3{20}	8.92	7.61	6.48	2.24 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.24 (d, 2H)	1.88 (m, 4H), 3.40 (m, 4H)

тягом 4 год. Після охолодження масу розбавляли водою (10 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (3 по 5 мл) і висушували.

Висновки

Розроблено зручний *one-pot* протокол одержання 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилу за ре-

акцією реакції Гоулда-Якобса. Запропоновані препаративні методи синтезу N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів і N¹-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів — вихідних сполук для побудови азоловмісних гетероциклічних систем на основі 6-фторохінолін-4-онів.

Література

- Gould R.Jr., Jacobs, W.A. // *J. of the American Chem. Soc.* — 1939. — Vol. 61. — P. 2890-2893.
- Edward H.E., Carol F.H., Larry S.L. // *J. of Med. Chem.* — 1979. — Vol. 22. — P. 816-821.
- Zhang N., Wu Biqi, Powell D. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10, №24. — P. 2825-2828.
- Tamura Y., Fujita M., Chen Ling C. et al. // *Chem. & Pharmac. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №3. — P. 739-743.
- Katritzky A.R., Ellison J., Frank J., Meszaros Z.R. // *J. of the Royal Netherlands Chem. Soc.* — 1981. — Vol. 100, №1. — P. 30-34.
- Domagala J.M., Hanna L.D., Heifetz C.L. et al. // *J. of Med. Chem.* — 1986. — Vol. 29, №3. — P. 394-404.
- Egawa H., Kataoka M., Shibamori K. et al. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 181-185.
- Ziegler C.B., Kuck N.A., Harris S.M., Lin Yang-i // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 1543-1546.
- Ziegler C.B., Curran W.V., Kuck N.A. et al. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 1141-1145.

Надійшла до редакції 29.04.2011 р.

УДК 547.89: 547.022: 615.212

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF R,S-RACEMATE AND R-ENANTIOMER OF 7-BROMO-3-(2-METHOXY)ETHOXY-5-PHENYL-1,2-DIHYDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPINE-2-ONE EXHIBITING A HIGH ANALGESIC ACTIVITY

Yu.Simonov, P.Bourosh, V.Kravtsov, M.Gdanets*, K.Semenishyna**, V.Pavlovsky**, T.Kabanova**, O.Khalimova**, S.Andronati**

Institute of Applied Physics of Academy of Sciences of Moldova

* Faculty of Chemistry, A.Mickiewicz University, 6, Grunwaldzka Str., 60-780 Poznan, Poland

** A.V.Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine

65080, Odessa, 86 Lustdorfskaya doroga, Ukraine. E-mail: medchem_department@ukr.net

Key words: 1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine; crystal structure; analgesic activity

The crystal structure of racemate R,S-7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (1) has been compared to the structure of R-enantiomer. It has been determined that crystals of R-enantiomer and R,S-racemate are formed by the similar H-bonded chains. In the crystal of racemate there are two types of chains each built up exclusively from the molecules of the same configuration whereas the crystal of R-enantiomer is formed by identical parallel chains. All the compounds studied have been found to possess a high analgesic activity, which exceeds the activity of the reference medicine.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ R,S-РАЦЕМАТА И R-ЭНАНТИОМЕРА 7-БРОМ-5-(2-МЕТОКСИ)ЭТОКСИ-5-ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3H-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНА, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ВЫСОКУЮ АНАЛЬГЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Ю.Симонов, П.Боурош, В.Кравцов, М.Гданец, Е.Семенішина, В.Павловський, Т.Кабанова, Е.Халімова, С.Андронаті

Проведено сравнение кристаллической структуры R,S-7-бром-5-(2-метокси)этокси-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она со структурой R-энантиомера. Установлено, что кристаллы R-энантиомера и R,S-рацемата сформированы цепями, связанными за счет водородных связей. В кристалле рацемата образуются цепи, состоящие из молекул только R- либо S-энантиомеров, которые формируют противоположно направленные спирали, а кристалл R-энантиомера образован идентичными параллельными цепями. Обнаружено, что все исследуемые соединения обладают высокой анальгетической активностью, превосходящей активность препарата сравнения.

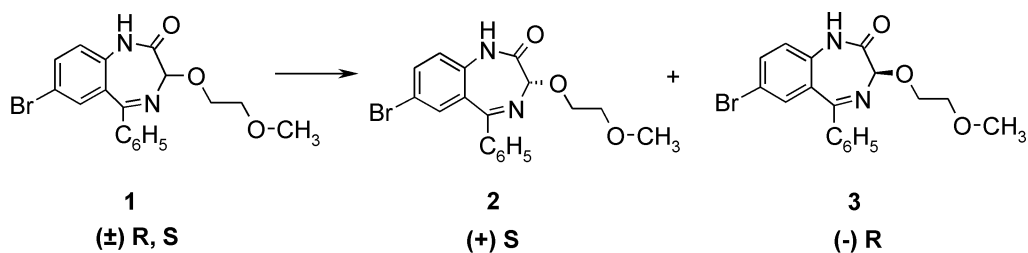
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КРИСТАЛІЧНОЇ СТРУКТУРИ R,S-РАЦЕМАТУ ТА R-ЕНАНТІОМЕРА 7-БРОМ-5-(2-МЕТОКСИ)ЕТОКСИ-5-ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3H-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ, ЯКІ МАЮТЬ ВИСОКУ АНАЛГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

Ю.Симонов, П.Боурош, В.Кравцов, М.Гданець, К.Семенішина, В.Павловський, Т.Кабанова, О.Халімова, С.Андронаті

Проведено порівняння кристалічної структури R,S-7-бром-5-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону зі структурою R-енантіомера. Встановлено, що кристали R-енантіомера і R,S-рацемату сформовані ланцюгами, зв'язаними за рахунок водневих зв'язків. У кристалі рацемату утворюються ланцюги, що складаються з молекул тільки R- або S-енантіомера, які формують протилежно спрямовані спіралі, а кристал R-енантіомера утворений ідентичними паралельними ланцюгами. Виявлено, що всі досліджені сполуки мають високу анальгетичну активність, яка перевершує активність препарату порівняння.

1,2-Dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones have gained wide popularity in medical practice due to their characteristic types of pharmacological activity — high anxiolytic, hypnotic and anticonvulsive actions. Some of representatives of given class are antagonists of

cholecystokinin [1, 2] and bradykinin receptors [3, 4]. Such typical representatives of 3-substituted derivatives of 3H-1,4-benzodiazepine-2-ones as oxazepam, lorazepam, lormetazepam and temazepam are widely applied for the therapy of CNS disorders, convulsions,



Scheme

anxiety state, various sleep disturbances [5-10]. Main pharmacological effects of 1,4-benzodiazepine derivatives mediated by GABA-receptor ensemble, strongly depends on stereo center configuration [11-13]. To study the intermolecular mechanism of action of biologically active compounds, crystal structure of compounds may be used as a convenient model. Ligand-receptor interaction is realized owing to weak bonds such as hydrogen, π - π and C—H... π ones, which are presented in crystal grid as well, determining supposed routes of intermolecular association.

Herein, we compare the crystal structure of racemate R,S-7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (**1**) to the structure of R-enantiomer (**3**), described earlier [14]. The separation of enantiomers has been carried out by semi-preparative HPLC method [14]. Crystals of the compounds **1** and **3** were grown from ethanol (Scheme).

In the crystal, molecules of R-enantiomer **3** related by two-fold screw axis are linked into a chain by N(1)—H...O(2) = 2.958(2) Å (N—H = 0.82(2) Å, O...H = 2.21(2) Å, N—H...O angle 153(2)°) and C(9)—H...O(2) = 3.165(2) Å (C—H = 0.93(2) Å, O...H = 2.47(2) Å, N—H...O angle 132(2) Å) intermolecular hydrogen bonds (Fig. 1).

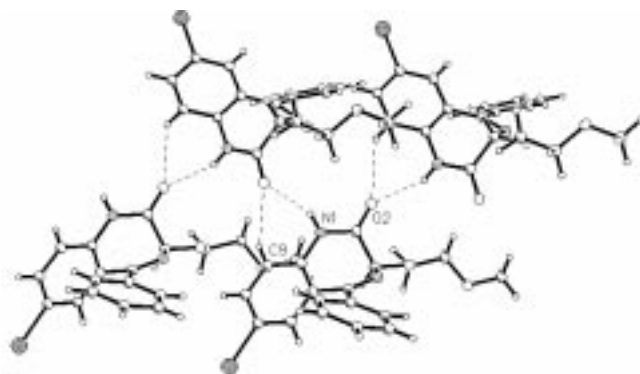
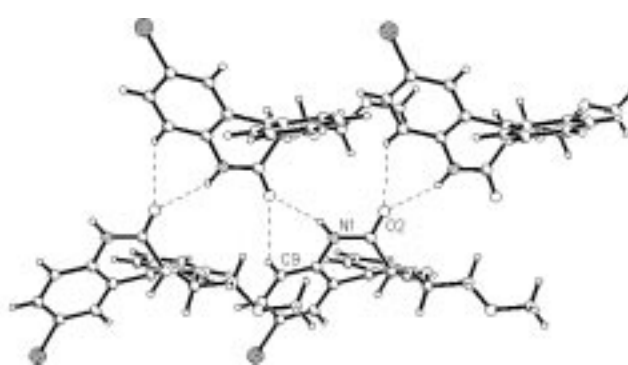
Molecules of racemate (**1**) form in crystal (space group $P2_1$) the similar to **3** infinite chains owing to the formation of classical N—H...O and weak C—H...O hydrogen bonds between amide groups of adjacent molecules related again by two-fold screw axis, N(1)—H...O(2) = 2.926(2) Å (N—H = 0.82(2) Å, O...H = 2.15(2) Å, N—H...O angle 159(2)°) and C(9)—H...O(2) = 3.171(2) Å (C—H = 0.93(2) Å, O...H = 2.48(2) Å, C—H...O angle 131(2)°) (Fig. 2). The structure does not reveal the dimeric

associates which may be expected in centrosymmetric crystal of 1,4-benzodiazepine-2-ones derivatives non-substituted at the position 1. The survey of CSD [15] reveals 17 hits for H-bonded dimers among 29 structures of such derivatives (see for examples [16-20]).

Thus, crystals of R-enantiomer and R,S-racemate are built up from the similar H-bonded chains. In the structure of R-enantiomer these chains are parallel. In the crystal of racemate there are two types of chains each built up exclusively from the molecules of the same configuration. The chains with opposite configuration of the molecules alternate in the structure and run in anti-parallel directions, Figs. 3 and 4. The unit cell parameter b along two-fold screw axis are comparable in **1** ($b = 8.1926(2)$), and **3** ($b = 8.2524(3)$ Å) due to affinity of chains.

The seven membered heterocycle in **1** and **3** have the same pseudo boat conformation. The deviation of atoms N(1), C(2), N(4) and C(5) from the common mean plane is less than 0.012 Å in **1**, and 0.001 Å in **3**, while atoms C(3), C(10) and C(11) are displaced from this plane in the same direction on 0.781, 0.702 and 0.703 Å in **1** and 0.782, 0.664 and 0.693 Å in **3**. The bond length and angles as well as torsion angles are very similar in **1** and **3** (Table). Dihedral angle between aromatic cycles equals 41.1 and 37.1° in **1** and **3**, respectively.

Bioassays *in vivo* for testing of analgesic activity of 7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one as racemic mixture, as well as its R- and S-enantiomers, revealed their potency to increase the resistance to pain stimulus. All the tested compounds after intraperitoneal administration exhibited analgesic activity in a bioassay with abdominal irritation by 0.75% solution of acetic acid.

Fig. 1. Chain of R-3-(2-methoxy)ethoxy-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (**3**).Fig. 2. Chain of R,S-7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (**1**).

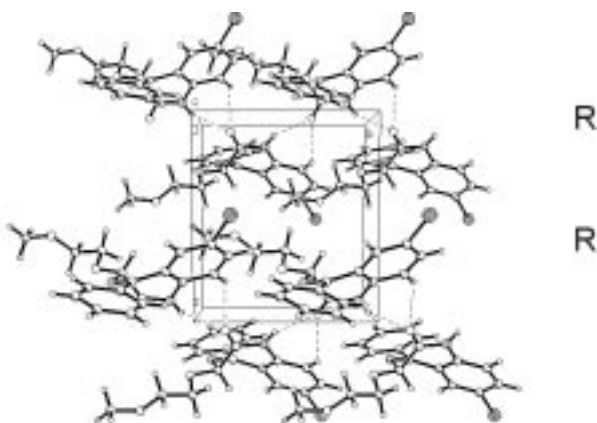


Fig. 3. Packing of chains in the structure of R-3-(2-methoxy)ethoxy-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (**3**).

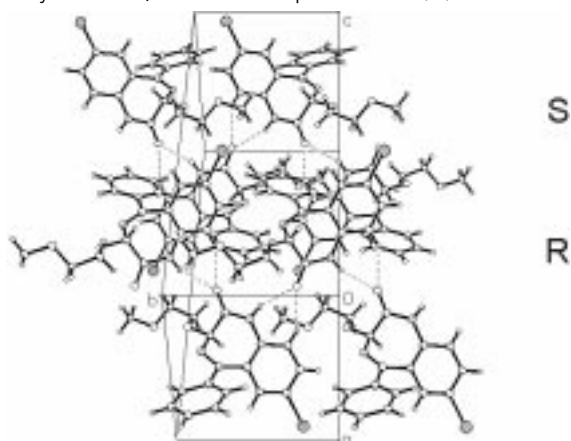


Fig. 4. Packing of chains in the structure R,S-7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (**1**).

This standard test was realized in mice with body weight of 22–24 g, namely the protection against acetic acid-induced abdominal constrictions according to [21] in comparison to Diclofenac as reference drug. The results obtained in mentioned test revealed that the studied compounds possess a remarkable analgesic activity exceeding the activity of reference drug. According to the obtained data, 7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one racemate, R-enantiomer, and S-enantiomer have demonstrated analgesic activity with values ED₅₀ of 0.100±0.013; 1.600±0.160; 0.060±0.007 mg/kg, correspondingly (ED₅₀ for standard analgesic agent Diclofenac is of 10±0.9 mg/kg).

Crystal structure determination of compound 1

X-ray diffraction data for **1** (colorless, 0.4×0.3×0.3 mm) was collected at 293K with a KM4 CCD diffractometer using graphite-monochromated Mo- K α radiation. Intensity data was corrected for the Lorentz and polarization effects and for absorption. Crystal **1** is monoclinic, space group *P*2₁/*c*, *a* = 9.7462(2), *b* = 8.1926(2), *c* = 21.5606(6) Å, β = 96.160(2)°, *V* = 1711.60(7) Å³, *Z* = 4, ρ_{calc} = 1.511 g cm⁻³. The structure was solved by direct methods (2755 reflections with *F*(*hkl*) > 2 σ (*F*), *R*(int) = 0.0218, final *R*1 = 0.0246, *wR*2 = 0.0563) and was refined by full-matrix

Table

Bond lengths (Å), valence and torsion angles (deg) in 7-membered heterocycles of compounds **1** and **3**

Bond	d, Å	
	1 racemate	3 R-enantiomer
O(2)-C(2)	1.217(2)	1.224(2)
O(3)-C(3)	1.402(2)	1.403(2)
N(1)-C(2)	1.356(2)	1.362(3)
N(1)-C(10)	1.417(2)	1.413(2)
N(1)-H(1)	0.82(2)	0.82(2)
N(4)-C(3)	1.439(2)	1.446(3)
N(4)-C(5)	1.284(2)	1.293(3)
C(2)-C(3)	1.531(2)	1.530(3)
C(5)-C(11)	1.487(2)	1.478(3)
C(10)-C(11)	1.399(2)	1.405(3)
Angle	ω , deg	
	1	3
O(2)-C(2)-N(1)	122.6(2)	122.2(2)
O(2)-C(2)-C(3)	123.3(2)	123.6(2)
C(2)-N(1)-C(10)	125.7(2)	126.1(2)
N(1)-C(10)-C(11)	121.9(2)	122.2(2)
N(1)-C(2)-C(3)	114.1(2)	114.3(2)
C(2)-N(1)-H(1N1)	118(2)	114(2)
C(10)-N(1)-H(1N1)	116(2)	119(2)
N(4)-C(3)-C(2)	107.0(1)	107.4(1)
N(4)-C(5)-C(11)	123.7(2)	124.4(2)
C(5)-C(11)-C(10)	122.1(2)	122.3(2)
C(5)-N(4)-C(3)	118.2(2)	117.0(2)
O(3)-C(3)-N(4)	107.0(1)	106.7(2)
O(3)-C(3)-C(2)	111.1(2)	111.0(2)
Angle	ω , deg	
	1	3
N(1)-C(2)-C(3)-N(4)	-73.7(2)	-73.4(2)
N(1)-C(2)-C(3)-O(3)	169.8(2)	170.3(2)
C(5)-N(4)-C(3)-C(2)	74.9(2)	76.0(2)
C(5)-N(4)-C(3)-O(3)	-165.9(2)	-164.9(2)
O(2)-C(2)-C(3)-N(4)	105.3(2)	106.1(2)
O(2)-C(2)-C(3)-O(3)	-11.2(2)	-10.2(2)
C(3)-N(4)-C(5)-C(11)	-0.8(2)	-2.6(2)
N(4)-C(5)-C(11)-C(10)	-42.8(2)	-42.7(2)
N(1)-C(10)-C(11)-C(5)	-0.7(3)	1.8(3)
C(2)-N(1)-C(10)-C(11)	42.9(3)	40.7(3)
C(10)-N(1)-C(2)-O(2)	179.6(2)	179.1(2)
C(10)-N(1)-C(2)-C(3)	-1.4(3)	-1.3(3)

least-squares techniques based on *F*² with anisotropic displacement parameters for the non-hydrogen atoms, using the program SHELXL-97 [22]. In structure **1** hydrogen atoms linked with carbon atoms were placed

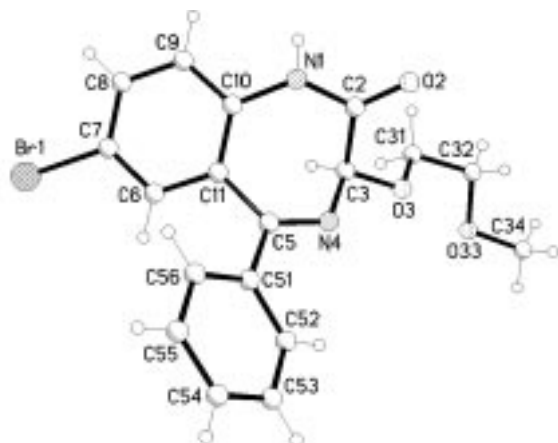


Fig. 5. Molecular structure of **1** with numbering scheme, R-enantiomer is shown.

in the calculated positions with the isotropic displacement parameters equal to $1.2 \times U_{eq}$ (C), the hydrogen atom on N(1) was found from difference Fourier maps and refined isotropically.

Supplementary material

Crystallographic data for **1** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center,

CCDC 781177. Copies of this information may be obtained from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1233-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www: http://www.ccdc.cam.ac.uk).

Summary

In our investigation it was found that crystals of R-enantiomer and R,S-racemate are built up from the similar H-bonded chains. In the structure of R-enantiomer these chains are parallel and formed only by one type of enantiomer. In the crystal of racemate there are two types of chains each built up exclusively from the molecules of the same configuration. The chains with opposite configuration of the molecules alternate in the structure and run in anti-parallel directions. It was found that the studied compounds possess a remarkable analgesic activity, which exceeds the activity of reference drug. Racemate, R-enantiomer, and S-enantiomer have demonstrated analgesic activity with the values ED_{50} of 0.100 ± 0.013 ; 1.600 ± 0.160 ; 0.060 ± 0.007 mg/kg, correspondingly. The data of this work may be used for further search of novel analgesic compounds among 1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones.

References

1. Offel M., Lattmann P., Singh H., Billington D.C. et al. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* — 2006. — Vol. 339, №4. — P. 163-173.
2. Sherrill R.G., Berman J.M., Birkemo L. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Let.* — 2001. — Vol. 11. — P. 1145-1148.
3. Andronati S.A., Kabanova T.A., Pavlovsky V.I. et al. // *Zhurnal Org. ta Pharm. Khimii.* — 2009 — Vol. 7, №4 (28). — P. 70-76.
4. Wood M.R., Kim J.J., Han W. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 1803-1806.
5. Adam K., Oswald I. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 17. — P. 531-538.
6. Cock R.H., Schapira A.H.V. // *Q. J. Med.* — 2002. — Vol. 95. — P. 225-231.
7. Gilbert S.S., Burgess H.J., Kennaway D.J. et al. // *Am. J. Physiol. Regulatory, Integrative Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. 1980-1987.
8. Ansseau M., Papart P., Gerard M.-A. et al. // *Neuropsychobiol.* — 1990/1991. — Vol. 24. — P. 74-78.
9. Bailey H.R., Davies E., Morrison I.J. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1981. — Vol. 7. — P. 156-163.
10. Pompeia S., Manzano G.M., Tufik S. et al. // *J. Physiol.* — 2005. — Vol. 569. — P. 709.
11. Mohler H., Okada T. // *Science.* — 1977. — Vol. 198. — P. 849-857.
12. Blaschke V.G., Kley H., Muller W.E. // *Arzneim. Forsch. Drug Res.* — 1986. — Vol. 36. — P. 893-894.
13. Maksay G., Tegvey Z., Simonyi M. // *Mol. Pharmacol.* — 1991. — №10. — P. 725-732.
14. Andronati S., Semenishyna E., Pavlovsky V. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45. — P. 1346-1351.
15. Allen F.H. // *Acta Cryst.* — 2002. — Vol. B 58. — P. 380.
16. Karapetyan A.A., Andrianov V.G., Struchkov Yu.T. et al. // *Bioorg. Khim. (Russ.) (Bioorg. Chem.)*. — 1979. — Vol. 5. — P. 1684-1670.
17. Dvorkin O.A., Simonov Yu.O., Bogots'kii O.V. et al. // *Dop. Akad. Nauk. Ukr. SSR, Ser. A Fiz.-Mat. Tek. Nauki (Russ.) (Bull. Nat. Acad. Sci. Ukraine: Phys., Math., Eng. Sci.)*. — 1982. — №4. — P. 28-31.
18. Pavlovsky V.I., Bachinsky S.Yu., Tkachuk N.A. et al. // *Chem. Heterocycl. Compound.* — 2007. — Vol. 43, №8. — P. 1029-1037.
19. Dvorkin O.A., Andronati S.A., Simonov Yu.O. et al. // *Dop. Ak. Nauk Ukr. SSR Ser. B Geol. Khim. Biol. Nauki (Russ.) (Bull. Nat. Acad. Sci. Ukraine: Geol., Chem., Biol. Sci.)*. — 1984. — №12. — P. 38-41.
20. Prasanna M.D., Guru Row T.N. // *Cryst. Eng. Comm.* — 2000. — Vol. 2. — P. 134.
21. Choki S.S., Han K.-J., Lee H.-K. et al. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2003. — Vol. 26, №9. — P. 1283-1288.
22. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr.* — 2008. — Vol. 64, Sect. A. — P. 112.

Надійшла до редакції 08.09.2010 р.

Acknowledgment

1. The authors from R. Moldova are indebted to bilateral Moldova - Ukraine project 10.820.09.13/UF for financial support.
2. The authors from Ukraine are indebted to bilateral Moldova - Ukraine project State committee of Ukraine on science, innovation and informatization for financial support.

УДК 547.586.5 + 548.737

ВЛИЯНИЕ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ДОБАВОК НА СОСТАВ ПРОДУКТОВ ТРАНСАННУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ НОРБОРНАДИЕНА ПРИ ДЕЙСТВИИ F-TEDA-BF₄ И БРОМОСУКЦИНИМИДА

Л.Ф.Лурье, М.В.Пономаренко, Ю.А.Сергучев

Институт органической химии НАН Украины
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: serguch@gmail.com*Ключевые слова:* циклизация; норборнадиен; нортрицикланы; F-TEDA-BF₄; бромосукцинимид

Исследована трансаннулярная циклизация норборнадиена при действии F-TEDA-BF₄ и бромосукцинимид в присутствии тетрабутиламмония дигидротрифторида в протонодонорных и нуклеофильных растворителях. Основными продуктами этих реакций являются функциональные фторо- и бромонортрицикланы.

THE EFFECT OF NUCLEOPHILIC ADDITIONS ON THE COMPOSITION OF TRANSANNULAR CYCLIZATION PRODUCTS OF NORBORNADIENE WITH F-TEDA-BF₄ AND BROMOSUCCINIMIDE

L.F.Lourie, M.V.Ponomarenko, Yu.O.Serguchev

Transannular cyclization of norbornadiene with F-TEDA-BF₄ and bromosuccinimide in the presence of tetrabutylammonium dihydrotrifluoride in proton-donor and nucleophilic solvents has been investigated. Functional fluoro- and bromonortricyclanes are the basic products of these reactions.

ВПЛИВ НУКЛЕОФІЛЬНИХ ДОБАВОК НА СКЛАД ПРОДУКТІВ ТРАНСАНУЛЯРНОЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ НОРБОРНАДІЄНУ ПРИ ДІЇ F-TEDA-BF₄ ТА БРОМОСУКЦИНІМІДУ

Л.Ф.Лур'є, М.В.Пономаренко, Ю.О.Сергучов

Досліджено трансанулярну циклізацію норборнадієну при дії F-TEDA-BF₄ та бромосукциніміду в присутності тетрабутиламонію дигідротрифториду в протонодонорних та нуклеофільних розчинниках. Знайдено, що основними продуктами цих реакцій є функціональні фторо- і бромонортрициклани.

Важность разработки селективных методов синтеза соединений, содержащих норборнанный и нортрицикланный циклы состоит в том, что они близки по структуре к природным терпенам, а ряд их производных проявляет активность при лечении неврологических заболеваний [1-5]. Простыми и удобными методами синтеза производных нортрициклана являются реакции трансаннулярной циклизации норборнадиена с электрофильными и радикальными реагентами, многочисленные ссылки на которые собраны в работах [6, 7]. Среди этих реакций особый интерес вызывают реакции фторирования норборнадиена, количество которых в литературе ограничено. Электрофильная фторциклизация норборнадиена проводилась только с использованием труднодоступного, дорогого ксенона дифторида, которая привела к образованию трех продуктов: 3-эндо,5-экзодифторонортрициклана, 3-экзо,5-экзодифторонортрициклана и 2-экзо,7-син-дифторонорборнена-5 [8]. Несколько работ посвящено синтезу фторированных нортрицикланов при электрофильной циклизации норборнадиена с участием в реакции соединений, являющихся источниками фторид-

анионов. Описано галофторирование норборнадиена N-бромосукцинимидом (NBS) и N-хлоросукцинимидом (NCS) в присутствии реагента Ола (HF/Py) [9], а также бромфторирование в присутствии комплекса триэтиламина с фтористым водородом (Et₃N/3HF) [7], ацилирование с использованием ацилтетрафторобората [10], йодифторирование бис(коллидин)йодотетрафтороборатом [11], эпоксицирование с последующим раскрытием эпоксидного кольца комплексом Et₃N/HF [12].

Ранее для синтеза фтороадамантанов трансаннулярной циклизацией диенов бициклононанового ряда мы использовали безопасный, доступный электрофильный N-F реагент 1-хлорометил-4-фторо-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан бис(тетрафтороборат), известный как F-TEDA-BF₄ или Selectfluor [13, 14], и галосукцинимиды в присутствии тетрабутиламмония дигидротрифторида (Bu₄N⁺H₂F₃⁻) в качестве мягкого источника фторида анионов [15].

В настоящей работе с целью селективного синтеза функционально-замещенных фторонортрицикланов мы исследовали трансаннулярную циклизацию норборнадиена при действии F-TEDA-

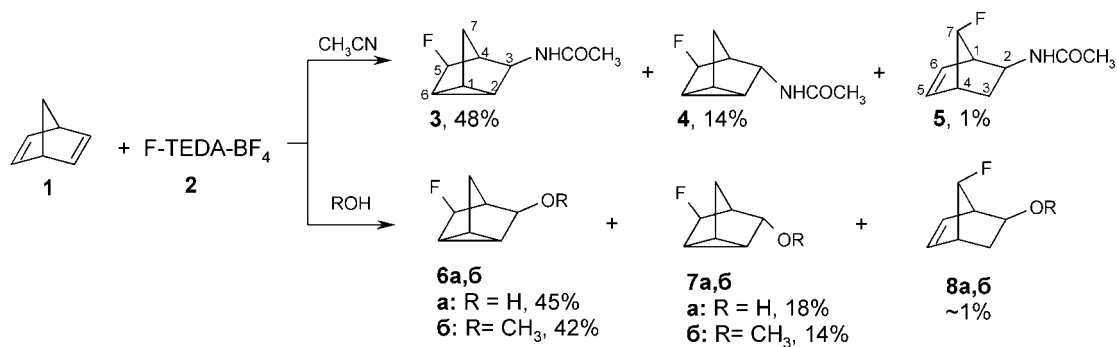


Схема 1

BF₄ и бромосукцинимид в присутствии тетрабутиламмония дигидротрифторида в протонодонорных (воде, этаноле) и нуклеофильных (ТГФ, ацетонитрил) растворителях.

Установлено, что фторциклизация норборнадиена в протонных растворителях и ацетонитриле протекает с участием молекул растворителя и приводит к образованию с высоким выходом функционально-замещенных фторонортрициклов (**3**, **4**, **6a,b** и **7a,b**) и в следовых количествах к перегруппированному фторонорборнену (**5**, **8a,b**, схема 1).

Строение продуктов **3-8** доказано спектрами ¹H, ¹⁹F и ¹³C ЯМР и хорошо согласуется с литературными спектральными данными для известных фторированных нортрициклов [7, 10, 12]. На положение сигналов фтора в спектрах ¹⁹F ЯМР и сигналов протонов Н-3 и Н-5 в ПМР спектрах для пар соединений **3-4**, **6a-7a** и **6b-7b** влияет взаимное положение заместителей в 3-м и 5-м положении каркаса нортрициклов относительно друг друга. Особенно сильное влияние электронного окружения проявляется в химических сдвигах сигналов фтора и протона Н-5 в соответствующих спектрах продуктов **3-4**, **6a-7a** и **6b-7b**. Так, *экзо*-расположение заместителя в 3-м положении приводит к сдвигу дублетов (*J*_{FN} ~ 59 Гц) фтора в ¹⁹F ЯМР в слабое поле (–192–194 м.д. для **3**, **6a,b**) в сравнении с положением дублетов (*J*_{FN} ~ 59 Гц) фтора для соединений с 3-*эндо*-заместителем (–206–208 м.д. для **4**, **7a,b**). И аналогично, пространственная близость 3-*эндо*-заместителя к протону Н-5 приводит к сдвигу дублетов мультиплетов (*J*_{FN} ~ 59 Гц) последнего в ПМР-спектрах в слабое поле (5,0–5,3 м.д. для **4**, **7a,b**) сравнительно с 3-*экзо*-замещенными продуктами (4,5–4,7 м.д. для **3**, **6a,b**). Также, *экзо*-расположение атома фтора в **6a-7a** и **6b-7b** влияет на химический сдвиг

протона Н-3, сигнал которого для 3-*эндо*-замещенных продуктов более слабopольный (4,03 м.д. — **7a**; 3,53 м.д. — **7b**), чем для 3-*экзо*- (3,83 м.д. — **6a**; 3,35 — **6b**), для продуктов **3** и **4** слабopольный сдвиг протона Н-3 практически незаметен. *Экзо*-ориентация фтора в продуктах **3**, **6a** и **7a** подтверждается наличием константы спин-спиновоего взаимодействия фтора с углеродом С-3 (*J*_{CF} = 4,2–5,4 Гц), что также согласуется с литературными данными [7, 12]. Преимущественное *экзо*-присоединение атома фтора к двойной связи норборнадиена соответствует известной закономерности, которая заключается в том, что *эндо*-атака норборнадиена электрофилами затруднена [7, 8, 16].

Продукты **5** и **8** легко идентифицировать по наиболее слабopольному сдвигу дублета (–176 м.д., *J* ~ 59 Гц) атома фтора в 7-м положении каркаса по спектру ¹⁹F ЯМР в сравнении с сигналами атома фтора в 5-м положении. Наличие двойной связи в продуктах **5** и **8** подтверждается характерными сигналами протонов у sp²-гибридизованных атомов углерода в области 5,9–6,0 м.д в спектрах ПМР.

В результате реакции норборнадиена **1** с NBS в дихлорметане в присутствии (*n*-C₄H₉)₄N⁺H₂F₃[–] как донора фтор-аниона с высоким выходом образуются трицикланы **12**, **13** (схема 2). Неожиданным и важным результатом является соотношение полученных изомеров: выход 3-*экзо*-бromo-5-*эндо*-фторонортрициклана (**12**) в 2,1 раза больше, чем выход 3-*экзо*-bromo-5-*эндо*-фторо-продукта (**13**) (табл.). Противоположный результат был описан Хауфе [7] при проведении аналогичной реакции диена **1** с использованием в качестве источников фторид-аниона реагента Ола или Et₃N/3HF, в которой соотношение нортрициклов **12** и **13** противоположное полученному нами результату (табл.).

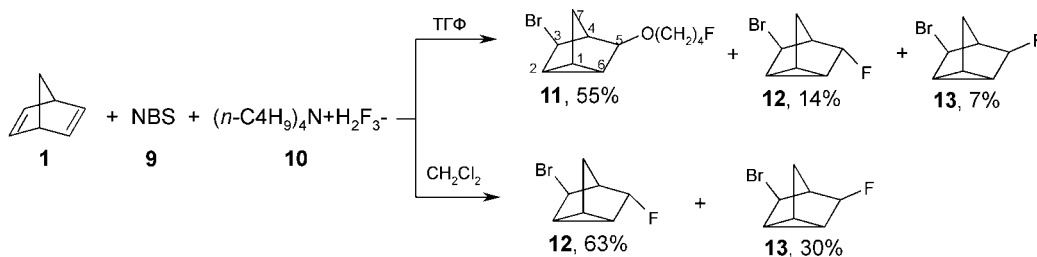


Схема 2

Таблица

Соединения-источники фторид-анионов	Выход 13 , %	Выход 12 , %	12/13
$\text{Bu}_4\text{N}^+\text{H}_2\text{F}_3^-$	30	63	2,1
$\text{Et}_3\text{N}/3\text{HF}$ [7]	57	38	0,67
Py/HF [7]	66	34	0,51

Проведение бромфторирования норборнадиена **1** в тетрагидрофуране с NBS в присутствии $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{H}_2\text{F}_3^-$ приводит к каскадной реакции с внедрением молекулы тетрагидрофурана в нортрицикловый каркас с последующим разрывом цикла ТГФ и присоединением к образовавшемуся первичному δ -карбокатиону фторид-аниона, аналогично подобной реакции с диенами бисцикло[3.3.1]нонанового ряда [15], в результате чего с высоким выходом был получен продукт **11** (55%) (схема 2). Строение продукта **11** подтверждается спектрами ^1H , ^{19}F и ^{13}C ЯМР. В спектре ^{19}F ЯМР наблюдается характерный триплет триплетов атома фтора с константами спин-спинового взаимодействия с протонами соседних CH_2 групп ($-219,5$, тт, $^2J_{\text{HF}} = 48,5$ Гц, $^3J_{\text{HF}} = 24,3$ Гц). Характерные мультиплеты с соответствующими константами спин-спинового взаимодействия с атомом фтора были обнаружены и в ПМР-спектре ($4,44$, дт, $^2J_{\text{FH}} = 48,3$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6,2$ Гц), и в спектре ^{13}C ЯМР ($83,8$, д, $^1J_{\text{CF}} = 163,5$ Гц, CH_2F).

В качестве побочных продуктов при проведении каскадной реакции в ТГФ образуются продукты бромфторирования **12** и **13** с соотношением аналогичным реакции в дихлорометане.

Реакция норборнадиена **1** с F-TEDA-BF₄ в ТГФ не проходит в течение длительного времени, что, вероятно, связано с низкой полярностью ТГФ и очень слабой растворимостью фторирующего реагента в последнем.

Экспериментальная часть

^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР спектры сняты на приборе Varian VXR-300 при 299,9, 75,3 и 282,2 МГц соответственно, с использованием CDCl_3 как растворителя и TMS или CCl_3F как внутренние стандарты. Масс-спектры получены на приборе MX-1321 при 70 eV. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254.

Общая процедура фторирования норборнадиена реагентом F-TEDA-BF₄ в ацетонитриле и протонных растворителях

Смесь 0,45 г (4,9 ммоль) норборнадиена, 1,65 г (5,0 ммоль) F-TEDA-BF₄ в 25 мл растворителя (CH_3CN , H_2O , CH_3OH) перемешивали при комнатной температуре 15-30 ч. Контроль осуществляли по ТСХ. Реакционные смеси с метанолом и ацетонитрилом упаривали почти досуха, прибавляли 25 мл воды и 25 мл хлороформа, а в реакции с водой прибавляли только 25 мл хлороформа, встряхивали, водный слой отделяли, экстрагировали 3×25 мл CHCl_3 объединенные экстракты, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Чистые продукты выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Geduran Si-60, 0,063-0,2 mm, Merck), элюент пентан : диэтиловый эфир (1 : 1).

3-Экзо-ацетиамидо-5-экзо-фторонортрициклан (3), белые кристаллы, выход — 48%, Т. пл. — 140-141°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,42-1,64 (м, 4H, H-1, H-2,

H-6, H-7), 1,95-1,99 (м, 4H, H-7, CH_3), 2,31 (шир.с. 1H, H-4), 3,90 (дм, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Гц, H-3), 4,72 (дм, $^2J_{\text{CF}} = 58,2$ Гц), 5,38 (шир.с., 1H, NH). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : $-194,3$ (д, $^2J_{\text{FH}} = 58,2$ Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 12,3 (с, C-2), 17,4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 25,0$ Гц, C-6), 19,2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 5,4$ Гц, C-1), 23,5 (с, CH_3), 27,1 (с, C-7), 38,8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 15,4$ Гц, C-4), 50,4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 4,8$ Гц, C-3), 94,9 (д, $^1J_{\text{CF}} = 191,5$ Гц, C-5), 169,7 (с, C=O). МС, m/z (%): 169(25) $[\text{M}]^+$, 149(8), $[\text{M} - \text{HF}]^+$, 106(51) $[\text{M} - \text{F} - \text{COCH}_3]^+$, 84 (64) $[\text{C}_5\text{H}_5\text{F}]^+$, 43 (100), $[\text{COCH}_3]^+$.

3-Экзо-ацетиамидо-5-эндо-фторонортрициклан (4), белые кристаллы, выход — 14%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,35-1,62 (м, 4H, H-1, H-2, H-6, H-7), 1,95-1,99 (м, 4H, H-7, CH_3), 2,20 (шир.с. 1H, H-4), 3,85 (м, 1H, H-3), 4,98 (дм, $^2J_{\text{CF}} = 58,7$ Гц), 5,84 (шир.с., 1H, NH). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : $-207,5$ (д, $^2J_{\text{FH}} = 58,7$ Гц).

2-Экзо-ацетиамидо-7-син-фторонорборн-5-ен (5), белые кристаллы, выход — 1%, Т. пл. — 66-68°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,55 (ддд 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12,6$ Гц, $^3J_{\text{HH}2} = 7,6$ Гц, $^4J_{\text{HH}7} = 3,6$ Гц, H-3эндо), 1,86-1,97 (м, 1H, H-3экзо), 1,95 (с, 3H, CH_3), 2,72 (шир.с., 1H, H-4), 2,87 (м, 1H, H-1), 4,12 (м, 1H, H-2), 4,57 (дм, 1H, $^2J_{\text{HF}} = 59,1$ Гц, H-7), 5,89 (шир.с., 1H, NH), 6,00 (м, 2H, H-5, H-6). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : $-176,3$ (д, CFH, $^2J_{\text{FH}} = 59,1$ Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 23,6 (с, CH_3), 31,0 (с, C-3), 43,9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 17,6$ Гц, C-4), 48,3 (д, $^3J_{\text{CF}} = 3,4$ Гц, C-2), 50,0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 14,9$ Гц, C-1), 99,8 (д, $^1J_{\text{CF}} = 208,6$ Гц, C-7), 132,2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 9,8$ Гц, C-5 или C-6), 134,9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 6,8$ Гц, C-5), 169,5 (с, C=O). МС, m/z (%): 149 (30), $[\text{M} - \text{HF}]^+$, 107 (25), $[\text{M} - \text{F} - \text{COCH}_3]^+$, 84(13), $[\text{C}_5\text{H}_5\text{F}]^+$, 43 (100), $[\text{COCH}_3]^+$.

3-Экзо-гидрокси-5-экзо-фторонортрициклан (6a), белые кристаллы, выход — 42%, Т. пл. — 80-82°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,45-1,62 (м, 4H, H-1, H-2, H-6, OH), 1,85 (дм, 1H, АВ, $^2J_{\text{HH}} = 10,5$ Гц, H-7), 1,93 (дм, 1H, АВ, $^2J_{\text{HH}} = 10,5$ Гц, H-7), 2,18 (м 1H, H-4), 3,83 (м, 1H, H-3), 4,59 (дм, 1H, $^2J_{\text{HF}} = 58,8$ Гц, H-5). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : $-192,7$ (д, $^2J_{\text{FH}} = 58,8$ Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 12,5 (с, C-2), 19,3 (д, $^2J_{\text{CF}} = 24,4$ Гц, C-6), 21,7 (д, $^3J_{\text{CF}} = 4,9$, C-1), 26,6 (с, C-7), 40,6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 14,4$ Гц, C-4), 71,6 (д, $^3J_{\text{CF}} = 4,2$ Гц, C-3), 93,6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 190,8$ Гц, C-5). МС m/z (%): 128 $[\text{M}]^+$ (13), 109 $[\text{M} - \text{F}]^+$ (97), 83 (82) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 79(100), 66(49) $[\text{C}_5\text{H}_6]^+$. Найдено, %: C 65,55; H 48. $\text{C}_7\text{H}_9\text{FO}$. Вычислено, %: C 65,61; H 7,07.

3-Эндо-гидрокси-5-экзо-фторонортрициклан (7а), белые кристаллы, выход — 18%, Т. пл. — 89-90°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,36-1,61 (м, 3H, H-1, H-2, H-6), 1,47 (дм, 1H, АВ), $^2\text{J}_{\text{HH}} = 10,5$ Гц, H-7), 1,68 (шир.с. 1H, ОН), 1,88 (дм, 1H, АВ), $^2\text{J}_{\text{HH}} = 10,5$ Гц, H-7), 2,02 (шир.с., 1H, H-4), 4,03 (м, 1H, H-3), 5,31 (дм, 1H, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 59,4$ Гц, H-5). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : -208,0 ($^2\text{J}_{\text{FH}} = 59,4$ Гц, H-5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 15,2 (с, C-2), 15,5 (д, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 22,5$ Гц, C-6), 20,4 (д, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 6,3$ Гц, C-1), 28,0 (с, C-7), 40,1 (д, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 16,2$ Гц, C-4), 77,2 (д, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 5,4$ Гц, C-3), 97,4 (д, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 186$ Гц, C-5).

3-Экзо-метокси-5-экзо-фторонортрициклан (6б), ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,40-1,57 (м, 4H, H-1, H-2, H-6, H-7), 1,74-1,90 (м, 1H, H-7), 2,28 (шир.с., 1H, H-4), 3,23 (с, 3H, OCH_3), 3,35 (м, 1H, H-3), 4,55 (дм, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 58,2$ Гц, H-5). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : -192,3 (д, CFH, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 58,2$ Гц).

3-Эндо-метокси-5-экзо-фторонортрициклан (7б). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,40-1,57 (м, 4H, H-1, H-2, H-6, H-7), 1,74-1,90 (м, 1H, H-7), 2,14 (шир.с., 1H, H-4), 3,27 (с, 3H, OCH_3), 3,53 (м, 1H, H-3), 5,15 (дм, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 59,7$ Гц, H-5). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : -206,3 (д, CFH, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 59,7$ Гц).

5-Экзо-метокси-7-син-фторонорборн-2-ен (8б), ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,40-1,57 (м, 1H, H-6эндо), 1,74-1,90 (м, 1H, H-6экзо), 2,80 (шир.с., 1H, H-1), 2,94 (шир.с., 1H, H-4), 3,32 (м, 2H, H-2, H-3), 3,45 (м, 1H, H-5), 4,50 (дм, 1H, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 58,5$ Гц, H-7), 5,92 (м, 2H, H-2, H-3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : -176,5 (д, CFH, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 58,5$ Гц).

Процедура бромфторирования норборнадиена

К охлажденному до 0°C раствору 3,75 г (0,012 Моль) (*n*-C₄H₉)₄N⁺H₂F₃⁻ в 20 мл тетрагидрофурана (или

CH₂Cl₂) при перемешивании прибавляли 1,42 г (0,008 Моль) NBS, после полного растворения которого (15 мин) прибавляли по каплям раствор 0,37 г (0,004 Моль) норборнадиена и 3 ч выдерживали реакцию при комнатной температуре при перемешивании. Растворители упаривали, к концентрированному остатку добавляли 20 мл CH₂Cl₂, промывали 5% раствором NaHCO₃ (5×10 мл), затем водой (2×15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Чистые продукты изолировали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан : диэтиловый эфир (20 : 1).

3-Экзо-бромо-5-экзо-(4-фторобутокс)нортрициклан (11), безцветное масло, выход — 55%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,30-2,00 (м, 8H), 2,26 (шс, 1H), 3,39 (т, 2H, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,2$ Гц), 3,48 (м, 1H, HCBг), 3,93 (м, 1H, HCO), 4,44 (дт, 2H, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 48,3$ Гц, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,2$ Гц). ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : -219,5 (тт, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 48,5$ Гц, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 24,3$ Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 13,1 (с, C-2), 19,3 (с, C-6), 21,9 (с, C-1), 25,8 (д, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 5,0$ Гц, CH₂), 27,4 (д, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 20,1$ Гц, CH₂), 27,9 (с, C-7), 40,6 (с, C-4), 53,1 (с, C-3), 68,5 (с, OCH₂), 80,5 (с, C-5), 83,8 (д, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 163,5$ Гц, CH₂F).

Выводы

Определены маршруты и продукты трансаннулярной циклизации норборнадиена при действии F-TEDA-BF₄ и бромосукцинимиды в присутствии тетрабутиламмония дигидротрифторида в протонодонорных (вода, этанол) и нуклеофильных (ТГФ, ацетонитрил) растворителях.

Литература

1. Baudy R.B., Sze J.Y., Butera J.A. // *Synthetic Communication*. — 2004. — Vol. 34, №21. — P. 3949-3954.
2. Stack G.P., Dunlop J., Greenfield A.A., Gross J.L. // *US 2003/0022930*, 2003.
3. Fiorino F., Perissutti E., Severini B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 5495-5503.
4. Ohtani M., Narisada M. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33. — P. 1027-1031.
5. Mitsumori S., Tsuru T., Honma T. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 2436-2445.
6. Chizhov A.O., Zefirov N.S., Zyk N.V. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 41. — P. 5647-5655.
7. Alvernhe G., Anker D., Laurent A., Haufe G. // *Tetrahedron*. — 1988. — Vol. 44, №12. — P. 3551-3566.
8. Zupan M., Gregoric A., Pollak A. // *J. Org. Chem.* — 1977. — Vol. 42, №9. — P. 1562-1566.
9. Gregoric A., Zupan M. // *Tetrahedron*. — 1977. — Vol. 33. — P. 3243-3246.
10. Груднев И.Д., Баленкова Е.С., Бувевич А.В. // *ЖОрХ*. — 1990. — Т. 26, Вып. 4. — С. 760-770.
11. Evans R.D., Schauble J.H. // *Synthesis*. — 1987. — №6. — P. 551-554.
12. Haufe G., Wolker D. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2003. — P. 2159-2165.
13. Serguchev Yu.A., Lourie L.F., Ponomarenko M.V. // *Mendeleev Commun.* — 2002. — P. 23-25.
14. Serguchev Yu.A., Lourie L.F., Ponomarenko M.V. // *Mendeleev Commun.* — 2000. — P. 121-122.
15. Serguchev Yu.A., Ponomarenko M.V., Lourie L.F., Chernega A.N. // *J. Fluorine Chem.* — 2003. — Vol. 123. — P. 207-215.
16. Garrat D.G., Beanlien P.L. // *J. Org. Chem.* — 1979. — Vol. 44, №20. — P. 3555-3559.

Надійшла до редакції 28.02.2010 р.



**До 70-річчя з дня народження
доктора хімічних наук, професора,
завідувача відділу хімії елементоорганічних
сполук ІОХ НАН України
Синиці Анатолія Даниловича**

10 грудня 2011 року виповнюється 70 років з дня народження відомого вченого в галузі органічної хімії та хімії елементоорганічних сполук, доктора хімічних наук, професора Синиці Анатолія Даниловича.

Анатолій Данилович народився у 1941 р. в м. Киніль Куйбишевської області. Після закінчення хіміко-технологічного факультету Київського політехнічного інституту (1965 р.) працював в Інституті органічної хімії НАН України, послідовно пройшовши шлях від інженера до доктора хімічних наук, професора, завідувача відділу хімії елементоорганічних сполук, протягом 28 років обіймав посаду заступника директора Інституту з наукової роботи. У теперішній час Анатолій Данилович Синиця очолює відділ хімії елементоорганічних сполук.

У 1970 р. під керівництвом академіка О.В.Кірсанова та кандидата хімічних наук Б.С.Драча він захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата хімічних наук, а в 1989 р. — докторську дисертацію, в 1999 р. йому було присвоєно вчене звання професора.

Коло наукових інтересів А.Д.Синиці — це передусім фундаментальні та прикладні дослідження в галузі органічної хімії та хімії елементоорганічних сполук. Анатолій Данилович є визнаним фахівцем у галузі функціонально заміщених гетерокумуленів, високоелектрофільних систем з кратними зв'язками $C=C$ та $C=N$. Він започаткував новий напрямок у хімії фосфорорганічних сполук — нуклеофільне фосфорилування імідоілхлоридів, розробив новий тип азометинів — S -фосфорильовані іміни. Він разом з колегами знайшов реакцію нуклеофільного фосфорилування сполук з азаалігалогенідними угрупованнями, яка є новим методом синтезу функціонально заміщених вініламідів кислот фосфору. А.Д.Синиця займається вивченням динамічних процесів, пов'язаних з оборотними і необоротними прото- і елементотропними міграціями і перегрупованнями в діадних і триадних системах.

Наукові розробки А.Д.Синиці знайшли практичне застосування в народному господарстві країни. Під його керівництвом розроблений і впроваджений в практику оригінальний комплексний стабілізатор М-250 для виробництва матеріалів спеціального призначення. Ефективні регулятори росту рослин для сільського господарства триамелон (ФАМ) та сімарп рекомендовані для застосування на картоплі, озимій пшениці, дині, кавунах, кабачках та гарбузах.

Науковий доробок А.Д.Синиці узагальнено в монографії та більш ніж у 250 наукових статтях, опублікованих у провідних міжнародних та вітчизняних журналах. Він є автором понад 40 патентів. А.Д.Синиця — талановитий вчений з широким науковим кругозором, йому присвоєно звання “Винахідник СРСР”, нагороджено Відзнакою НАН України “За підготовку наукової зміни”, він входить до складу редакційної колегії “Журнала общей химии” та “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, є членом спеціалізованої наукової ради ІОХ НАН України. Під керівництвом Анатолія Даниловича захищено одну докторську та шість кандидатських дисертацій.

Анатолію Даниловичу Синиці притаманні найкращі людські риси — чуйність, справедливість, мудрість, вимогливість до себе та співробітників, доброта та бажання допомогти.

Редколегія, редакція, автори та читачі журналу щиро поздоровляють доктора хімічних наук, професора, завідувача відділу хімії елементоорганічних сполук ІОХ НАН України Синицю Анатолія Даниловича з ювілеєм і зичать йому міцного здоров'я, невичерпної енергії, творчого натхнення та нових яскравих здобутків.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СТАТЕЙ

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

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Статья должна быть напечатана с использованием редакторов WORD (текстовая часть), ISIS (химические формулы и схемы), EXCEL (графики). Текст печатается через два интервала шрифтом Times New Roman 12 pt на белой бумаге стандартного размера

(формат А4, 210x297 мм) с полями по 2 см с каждой стороны.

Статья должна содержать: 1) титульную страницу, 2) введение, 3) обсуждение результатов, 4) экспериментальную часть, 5) выводы, 6) список литературы, 7) таблицы, 8) схемы, 9) рисунки, 10) список подристочных подписей, 11) графический абстракт.

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

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

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

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

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

Размерности всех физических величин выражаются в Международной системе СИ.

Следует использовать общепринятую аббревиатуру:

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

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

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

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

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

При описании спектров ЯМР используют сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квартет, м — мультиплет. Пример: Спектр ЯМР ¹H, σ, м.д.: 1.40 с (3H, CH₃), 2,07-2,65 м (6H, 3CH₂), 4,78 с (1H, CH), 5,27д (J 7,5 Гц), 9,05с (1H, OH).

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

Список литературы приводится после экспериментальной части в соответствии с примерами:

Статьи:

1. Чуйко О.Л., Філоненко Л.П., Борисевич А.М., Лозинський М.О. // Укр. хим. журн. — 2002. — №68. — С. 9-17.
2. Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Аверина Н.В. и др. // ЖОрХ. — 2002. — №38. — С. 1176-1180.
3. Howard M.H., Alexander V., Marshal W.J. et al. // J. Org. Chem. — 2003. — Vol. 68, №1. — P. 120-129.

Тезисы докладов:

1. Прохватило Е.И. Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов, 23-24 апр. 1991 г. — X., 1991. — 6 с.

Монографии:

1. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.
2. Полудек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ / Пер. с нем. Ред. А.Б.Томчин. — Л.: Химия, 1981. — 621 с.
3. Organic Synthesis / Eds. S.F. Martin, R.L. Danheiser, E.J.J. Grabowski et al. — Vol. 76. — New York: John Wiley & Sons, Inc., 1999.
4. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. / Пер. с англ. Ред. М.Вудли, А.Уэлан. — М.: Практика, 1995. — 832 с.
5. Yagupolskij L.M. Introduction of Fluorine by Halogen Fluorides. Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl). — Stuttgart: Thime, 1999. — Vol. E10a. — P. 234-264.
6. Промышленные фторорганические продукты: Справ. изд. / Б.Н.Максимов, В.Г.Барabanов, И.Л.Серушкин и др. — С.-Пб: Химия, 1996. — 544 с.

Сборники:

1. Organic Synthesis / Eds. S.F. Martin, R.L. Danheiser, E.J.J. Grabowski et al. — Vol. 76. — New York: Wiley, 1999.

Диссертации и авторефераты:

1. Ковальова А.М. Фармакогносичне дослідження рослин родин Fabaceae, Ariaceae, Convallariaceae, Asteraceae та перспективи їх використання в медицині: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. — X., 2002. — 24 с.

2. Таран К.А. Синтез, хімічні та біологічні властивості анілідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот і їх аналогів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2002. — 22 с.

Авторские свидетельства и патенты:

1. А.с. 1489778 (1989). СССР // Б.И. — 1989. — №24.
2. Пат. 1741 (1994). Украина // Б.В. — 1994. — №3.
3. Пат. EP 248587 (Япония) // С.А. — 1990. — Vol. 113. — 78695 в.
4. Пат. 2268 190 Япония // С.А. — 1991. — Vol. 115. — 49974 с.
5. Пат. WO 92 03,451 (1992) // С.А. — 1993. — Vol. 119. — 28357 в.
6. Пат. 4939131 США // РЖХим. Сер. хим. — 1992. — Т. 190, №3. — 30 106 П.

Депонированные рукописи:

1. Гайдужевич А.Н., Свечникова Е.Н., Костина Т.А. — Деп. УкрНИИНТИ №266- Ук90 (Харьк. гос. фарм. ин-т). — Х., 1990. — 4 с.

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

Таблицы прилагаются на отдельных листах, снабжаются порядковым номером и заголовком. Структурные формулы в таблицах, как правило, не приводятся. Примечания к таблицам индексируются бук-

вами, которые располагаются в алфавитном порядке по горизонтали таблицы.

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

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

Графический материал размером 50х100 мм должен быть представлен на отдельном листе и в электронном виде отдельным файлом.

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

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЖУРНАЛОВ И СПРАВОЧНИКОВ

Биоорганическая химия	Биоорг. хим.
Българска Академия на науките. Известия на отделението за химическите науки	Изв. Българ.АН
Бюллетень изобретений	Б. И.
Бюлетень винаходів	Б. В.
Высокомолекулярные соединения	Высокомол. соед.
Гласник хемискогo друштва	Гласн. хем. друштва
Доклады Академии наук СССР	Докл. АН СССР (с1992 г. - Докл. РАН)
Журнал аналитической химии	ЖАХ
Журнал неорганической химии	ЖНХ
Журнал общей химии	ЖОХ
Журнал органической химии	ЖОрХ
Журнал прикладной спектроскопии	Ж. прикл. спектр.
Журнал прикладной химии	ЖПХ
Журнал структурной химии	ЖСХ
Журнал физической химии	ЖФХ
Известия Академии наук СССР. Серия химическая.	Изв. АН СССР. Сер. хим. (с 1992 - Изв. РАН. Сер.хим.)
Известия высших учебных заведений.	Изв. вузов.
Химия и химическая технология	Хим. и хим. технол.
Коллоидный журнал	Колл. журн.
Металлоорганическая химия	Металлоорг. химия
Оптика и спектроскопия	Опт. и спектр.
Реакционная способность органических соединений	Реакц. способн. орг. соед.
Реферативный журнал "Химия"	РЖХим.
Российский химический журнал	Рос. хим. журн.
Синтезы органических препаратов	Синт. орг. преп.
Теоретическая и экспериментальная химия	ТЭХ
Украинский химический журнал	Укр. хим. журн.
Успехи химии	Усп. хим.
Фармакология и токсикология	Фармакол. и токсикол.
Химия гетероциклических соединений	ХГС
Химия природных соединений	ХПС
Accounts of Chemical Research	Ace. Chem. Res.

Acta Chemica Scandinavica	Acta Chem. Scand.
Acta chimica academiae scientiarum Hungaricae	Acta chim. acad. sci. Hung.
Analytical Chemistry	Anal. Chem.
Angewandte Chemie	Angew. Chem.
Angewandte Chemie, International Edition	Angew. Chem., Int. Ed.
Annalen der Chemie (Justus Liebig's Annalen der Chemie)	Lieb. Ann.
Annales de chimie (Paris)	Ann. chim.
Arkiv for Kemi	Ark. Kemi
Australian Journal of Chemistry	Austral. J. Chem.
Beilsteins Handbuch der organischen Chemie	Beilst.
Bioorganic Medical Chemistry	Bioorg. Med. Chem.
Bioorganic Medical Chemistry Letters	Bioorg. Med. Chem. Letters
Bulletin of the Chemical Society of Japan	Bull. Chem. Soc. Jpn
Bulletin de la Societe chimique de France	Bull. Soc. chim. Fr.
Canadian Journal of Chemistry	Canad. J. Chem.
Chemical Abstracts	C.A.
Chemical Communications	Chem. Commun.
Chemical European Journal	Chem. Eur. J.
Chemical Reviews	Chem. Rev.
Chemische Zeitung	Chem. Ztg.
Chemische Berichte	Chem. Ber.
Chemistry and Industry	Chem. Ind.
Chimie analytique	Chim. analyt.
Collection of Czechoslovak Chemical Communications	Coll. Czech. Chem. Commun.
Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des Sciences	C. r.
Gazzetta chimica italiana	Gazz. chim. ital.
Heterocycles	Heterocycles
Helvetica chimica acta	Helv. chim. acta
Industrial and Engineering Chemistry	Ind. Eng. Chem.
Journal of the American Chemical Society	J. Am. Chem. Soc.
Journal of Chemical Physics	J. Chem. Phys.
Journal of the Chemical Society (London)	J. Chem. Soc.
Journal de chimie physique et de physicochimie biologique	J. chim. phys.
Journal of Heterocyclic Chemistry	J. Heterocycl. Chem.
Journal of the Indian Chemical Society	J. Indian Chem. Soc.
Journal of Medical Chemistry	J. Med. Chem.
Journal of Organic Chemistry	J. Org. Chem.
Journal of Organometallic Chemistry	J. Organometal. Chem.
Journal of Physical Chemistry	J. Phys. Chem.
Journal fuer praktische Chemie	J. pr. Chem.
Monatshefte fuer Chemie	Monatsh. Chem.
Nature (London)	Nature
Nippon Kagaku Zasshi (Journal of the Chemical Society of Japan. Pure Chemistry Section)	Nippon Kagaku Zasshi
Organic Preparations and Procedures International	Org. Prep. Proced.
Pure and Applied Chemistry	Pure Appl. Chem.
Quarterly Reviews	Quart. Rev.
Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas	Rec. trav. chim.
Revista de chimie (Bucharest)	Rev. chim.
Roczniki Chemii	Roczn. Chem.
Spectrochimica acta	Spectr. acta
Synlett	Synlett
Synthesis	Synthesis
Tetrahedron	Tetrahedron
Tetrahedron Letters	Tetrahedron Lett.
Transactions of the Faraday Society	Trans. Faraday Soc.

Условные сокращения названий, не вошедших в список журналов и периодических изданий, приводятся в соответствии с сокращениями, принятыми в С.А. (для журналов, использующих кириллицу, — в РЖХим.).

ЗМІСТ

СИНТЕЗ 4-ГІДРОКСИКУМАРИНІВ А.О.Герасьов, М.П.Шандура, Ю.П.Ковтун	3
СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ФУРФУРИЛАМІДУ 3-АМІНО-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ Ю.О.Шенгоф, П.С.Арзуманов, В.П.Черних, Л.А.Шемчук	13
ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОН: ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ І ОДНОРЕАКТОРНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЙОГО 3-АЛКІЛ-5-АРИЛІДЕНПОХІДНИХ Й.Д.Комариця, Б.С.Зіменковський, І.Г.Чабан, Т.І.Чабан	17
СИНТЕЗ НОВИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[<i>b</i>]ПИРИДО[3,2- <i>f</i>][1,4]ТІАЗЕПИН-5(6 <i>H</i>)-ОНОВ И ДИПИРИДО[3,2- <i>b</i> :3'2'- <i>f'</i>][1,4]ТІАЗЕПИН-10(11 <i>H</i>)-ОНОВ НА ОСНОВЕ 2-МЕРКАПТОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И <i>o</i> -НИТРОХЛОРОПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЛА И ПИРИДИНА А.В.Сапегин, А.В.Смирнов, М.В.Дорогов, В.В.Плахтинский, С.А.Ивановский	20
СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛТІЕНО[2,3- <i>d</i>]ПІРИМІДИН-4(3 <i>H</i>)-ОНУ ІЗ ПОЛОЖЕННЯМ 6, МОДИФІКОВАНІМ 1,2,4- ТА 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛОМ, ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ С.В.Власов, О.В.Заремба, С.М.Коваленко, А.І.Федосов, В.П.Черних	24
СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩИХ НОРБОРНЕНОВЫЙ И СУЛЬФОЛАНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ В.А.Пальчиков, Е.Т.Зленко, П.Г.Дульнев, А.О.Касьян, О.В.Крищик, И.С.Пришляк, И.Н.Тарабара, Л.И.Касьян	31
ЗРУЧНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-(2-МЕТИЛ-4-ОКСО-1,4-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-ІЛ) ПРОПАНОВИХ КИСЛОТ В.О.Зубков, Т.О.Цапко, І.С.Гриценко, Н.І.Рушак	38
АЦЕТИЛИРОВАНИЕ АРИЛ(ПИРИДИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицкий, В.В.Коваленко, А.Ф.Попов, В.Б.Рыбаков, В.А.Савелова, В.А.Михайлов	42
НОВИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 3-СУЛЬФОНІЛАМІДО-6-ФТОРОХІНОЛІН-4-ОНІВ В.Ю.Гудіна, О.В.Силін, С.М.Коваленко, І.О.Журавель	55
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 3',4'-ДИГИДРОКСИФЕНИЛТІАЗОЛОВ А.Н.Шендрік, Н.И.Бураков, А.Л.Каниболоцкий, В.В.Одарюк, Л.В.Каниболоцкая, И.Д.Одарюк	61
СИНТЕЗ <i>N</i> ¹ -АЛКІЛ-7-ДІАЛКІЛАМІНО-6-ФТОРОХІНОЛІН-4-ОН-3-КАРБОНІТРИЛІВ Н.В.Спиридонова, О.В.Силін, С.М.Коваленко, І.О.Журавель	65
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КРИСТАЛІЧНОЇ СТРУКТУРИ R,S-РАЦЕМАТУ ТА R-ЕНАНТІОМЕРА 7-БРОМ-5-(2-МЕТОКСИ)ЕТОКСИ-5-ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3 <i>H</i> -1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ, ЯКІ МАЮТЬ ВИСОКУ АНАЛГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ Ю.Симонов, П.Боурош, В.Кравцов, М.Гданець, К.Семенішина, В.Павловський, Т.Кабанова, О.Халімова, С.Андронаті	70
ВЛИЯНИЕ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ДОБАВОК НА СОСТАВ ПРОДУКТОВ ТРАНСАННУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ НОРБОРНАДИЕНА ПРИ ДЕЙСТВИИ F-TEDA-BF ₄ И БРОМОСУКЦИНИМИДА Л.Ф.Лурье, М.В.Пономаренко, Ю.А.Сергучев	74
ДО ЮВІЛЕЮ А.Д.СИНИЦІ	78
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	79

CONTENTS

SYNTHESIS OF 4-HYDROXYCOUMARINS A.O.Gerasyov, M.P.Shandura, Yu.P.Kovtun	3
SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 3-AMINO-4-OXO- 3,4-DIHYDROQUINAZOLINE-2-CARBOXYLIC ACID FURFURYLAMIDE Yu.O.Shenhof, P.S.Arzumanov, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk	13
THIAZOLIDINE-2,4-DION: SYNTHESIS OPTIMIZATION AND ONE-POT PREPARATION OF ITS 3-ALKYL-5-ARYLIDENE DERIVATIVES Yi.D.Komarytsya, B.S.Zimenkovsky, I.G.Chaban, T.I.Chaban	17
SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF BENZO[<i>b</i>]PYRIDO[3,2- <i>f</i>][1,4]TIAZEPIN-5(6 <i>H</i>)-ONES AND DIPYRIDO[3,2- <i>b</i> :3'2'- <i>f</i>][1,4]TIAZEPIN-10(11 <i>H</i>)-ONES BASED ON 2-MERCAPTONICOTINIC ACID AND <i>o</i> -NITROCHLORDERIVATIVES OF BENZENE AND PYRIDINE O.V.Sapegin, O.V.Smirnov, M.V.Dorogov, V.V.Plakhtinsky, S.O.Ivanovsky	20
SYNTHESIS OF 5-METHYLTHIENO[2,3- <i>d</i>]PYRIMIDIN-4(3 <i>H</i>)-ONE DERIVATIVES MODIFIED IN POSITION 6 WITH 1,2,4- AND 1,3,4-OXADIAZOLE AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY S.V.Vlasov, O.V.Zaremba, S.M.Kovalenko, A.I.Fedosov, V.P.Chernykh	24
SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF COMPOUNDS WITH NORBORNENE AND SULFOLANE FRAGMENTS V.O.Palchikov, O.T.Zlenko, P.G.Dulnev, A.O.Kasyan, O.V.Krishchik, I.S.Prishlyak, I.M.Tarabara, L.I.Kasyan	31
A CONVENIENT METHOD OF SYNTHESIS OF 3-(2-METHYL-4-OXO-1,4-DIHYDROQUINOLINE-3-YL)PROPANOIC ACIDS V.O.Zubkov, T.O.Tsapko, I.S.Gritsenko, N.I.Rushchak	38
ACETYLATION OF ARYL(PYRIDYL) SUBSTITUTED 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOLE L.G.Boboshko, M.Yu.Zubritsky, V.V.Kovalenko, A.F.Popov, V.B.Rybakov, V.A.Savelova, V.O.Mikhailov	42
A NEW METHOD OF SYNTHESIS OF 3-SULFONYLAMIDO-6-FLUOROQUINOLIN-4-ONES DERIVATIVES V.Yu.Gudina, O.V.Sylin, S.M.Kovalenko, I.O.Zhuravel	55
SYNTHESIS AND THE STUDY OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 3',4'-DIHYDROXYPHENYLTHIAZOLES O.M.Shendrik, N.I.Burakov, O.L.Kanibolotsky, V.V.Odaryuk, L.V.Kanibolotska, I.D.Odaryuk	61
SYNTHESIS OF <i>N</i> ¹ -ALKYL-7-DIALKYLAMINO-6-FLUOROQUINOLIN- 4-ON-3-CARBONITRILES N.V.Spiridonova, O.V.Silin, S.M.Kovalenko, I.O.Zhuravel	65
A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF R,S-RACEMATE AND R-ENANTIOMER OF 7-BROMO-3-(2-METHOXY)ETHOXY-5-PHENYL-1,2-DIHYDRO- 3 <i>H</i> -1,4-BENZODIAZEPINE-2-ONE EXHIBITING A HIGH ANALGESIC ACTIVITY Yu.Simonov, P.Bourosh, V.Kravtsov, M.Gdanets, K.Semenishyna, V.Pavlovsky, T.Kabanova, O.Khalimova, S.Andronati	70
THE EFFECT OF NUCLEOPHILIC ADDITIONS ON THE COMPOSITION OF TRANSANNULAR CYCLIZATION PRODUCTS OF NORBORNADIENE WITH F-TEDA-BF ₄ AND BROMOSUCCINIMIDE L.F.Lourie, M.V.Ponomarenko, Yu.O.Serguchev	74