

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ХІМІЇ

THE JOURNAL
OF ORGANIC
AND PHARMACEUTICAL
CHEMISTRY

ЖУРНАЛ
ОРГАНИЧЕСКОЙ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ХИМИИ

Том 4, випуск 1(13), 2006

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

М.О.Лозинський (головний редактор), В.П.Черних (головний науковий консультант), С.А.Андронаті (Одеса), П.О.Безуглий (Харків), І.П.Белецька (Москва), В.В.Болотов (Харків), В.П.Георгієвський (Харків), І.С.Гриценко (заступник головного редактора), О.І.Гризодуб (Харків), Б.С.Драч (Київ), М.С.Зефіров (Москва), Б.С.Зіменковський (Львів), А.Я.Льченко (Київ), В.І.Кальченко (Київ), С.М.Коваленко (Харків), В.М.Ковальов (Харків), В.О.Ковтуненко (Київ), Т.А.Костіна (відповідальний секретар), В.П.Кухар (Київ), В.Д.Орлов (Харків), О.М.Пінчук (Київ), А.Ф.Попов (Донецьк), Ю.О.Сергучов (Київ), А.Д.Синиця (Київ), В.І.Станінець (Київ), О.І.Толмачов (Київ), В.П.Хиля (Київ), О.О.Цуркан (Київ), О.П.Швайка (Донецьк), Ю.Г.Шермолович (Київ), О.М.Шиванюк (секретар секції органічної та елементорганічної хімії), Л.М.Ягупольський (Київ)

Редакційна рада:

М.В.Вовк (Київ), М.І.Ганушак (Львів), А.М.Демченко (Чернігів), С.М.Десенко (Харків), О.В.Доровський (Харків), В.А.Загорій (Київ), М.Г.Лук'яненко (Одеса), І.А.Мазур (Запоріжжя), В.І.Марков (Дніпропетровськ), В.П.Новіков (Львів), В.В.Орда (Київ), В.В.Петренко (Запоріжжя), Б.О.Прийменко (Запоріжжя), Н.Ю.Ростовцева (Київ), А.О.Толмачов (Київ), І.В.Українець (Харків), В.Я.Чирва (Сімферополь), О.Г.Юрченко (Київ), Ю.Л.Ягупольський (Київ)

У журналі розглядаються проблеми синтезу та аналізу органічних та елементорганічних сполук, синтез аналогів природних сполук та лікарських субстанцій, результати фізико-хімічних досліджень у вищезазначених напрямках.

Для працівників науково-дослідних установ, вищих навчальних закладів та фахівців хімічного, фармацевтичного, біологічного, медичного і сільськогосподарського профілю.

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії” за рішенням ВАК України внесено до переліку видань, рекомендованих для публікації матеріалів дисертацій зі спеціальностей: органічна хімія, елементорганічна хімія, фармацевтична хімія і фармакогнозія (хімічні і фармацевтичні науки). Бюлетень ВАК України, №4, 2004 р.

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії, протокол №3 від 21.02.2006 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №6 від 23.02.2006 р.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, тел./факс (057) 706-30-63. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 08383, для підприємств — 08384

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №7392. Серія КВ від 05.06.2003 р.

Підписано до друку 21.03.2006 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризо.
Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 200 прим. Зам. 3-99.

Літературний редактор — А.Л.Краснікова. Комп'ютерний набір, ілюстративний матеріал — Т.В.Браницька.
Художній редактор — І.М.Величко. Комп'ютерна верстка — О.М.Білинська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 4, випуск 1(13), 2006

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2006

УДК 547.356+547.7

ω-ГЕТЕРИЛЗАМІЩЕНІ α-АМІНОКИСЛОТИ

Ю.В.Танчук, В.П.Кухар

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: tanchuk@i.kiev.ua*Ключові слова: гетерилзаміщені амінокислоти; віцинальні полікарбоніли; аспарагінова і глутамінова кислоти іліди; рециклізація; агоністи і антагоністи іонотропних рецепторів***В огляді висвітлені проблеми синтезу ω-гетерилзаміщених α-амінокислот, головним чином за двома стратегіями хімічного дизайну — конденсацією нуклеофілів із трикарбонільними сполуками і рециклізацією (“ring switching”) похідних піроглутамінової кислоти.****ω-HETERYL SUBSTITUTED α-AMINO ACIDS**

Yu.V.Tanchuk, V.P.Kukhar

The review is devoted to the synthesis of ω-heteryl-substituted α-amino acids by two main approaches of the chemical design — condensation of nucleophiles with tricarbonylic compounds and ring switching of pyroglutamic acid derivatives.**ω-ГЕТЕРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ α-АМИНОКИСЛОТЫ**

Ю.В.Танчук, В.П.Кухар

В обзоре освещены проблемы синтеза ω-гетерилзамещенных α-аминокислот, главным образом двумя стратегиями химического дизайна — конденсацией нуклеофилов с трикарбонильными соединениями и рециклизацией (“ring switching”) производных пироглутаминовой кислоты.

Серед природних протеїногенних α-амінокислот є тільки чотири гетероциклічних сполуки — пролін, гідроксипролін, гістидин та триптофан, із яких тільки дві останні відносяться до ω-гетерилзаміщених α-амінокислот. Ці амінокислоти є незамінними, тобто необхідними для життєдіяльності будь-якого живого організму як структурні блоки білків. Вони часто входять до складу багатьох медико-біологічних препаратів і тому говорити про їх біологічну значимість та важливість немає потреби (схема 1). А які властивості і біологічні функції притаманні α-амінокислотам, що

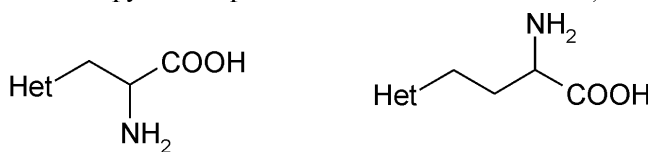


Схема 1

мають у своїй структурі інші, нетипові гетероциклічні замісники?

Такі α-амінокислоти природа “синтезувала” не так щедро, здебільшого їх знаходять серед продуктів життєдіяльності грибів, деяких бактерій та морської біоти. Вони часто мають досить складну хімічну будову або такі гетероциклічні залишки, які суттєво відрізняють їх від “звичайних” протеїногенних амінокислот. Наприклад, у структуру поліоксинів (1) входить α-амінокислота (2) із нуклеозидним залишком [1, 2] (схема 2).

Серед продуктів ферментації *Streptomyces griseolus* виділено антибіотик А-9145 (3), який є діамінокислотою (3) аналогічної структури [3]. Такий же аденіновий залишок є і в лупінових кислотах (Lupinic acids) (4) [4] (схема 3).

Природно, що біосинтез ключових для життя речовин — протеїногенних амінокислот та нуклеозидів супроводжувався і синтезом інших сполук,

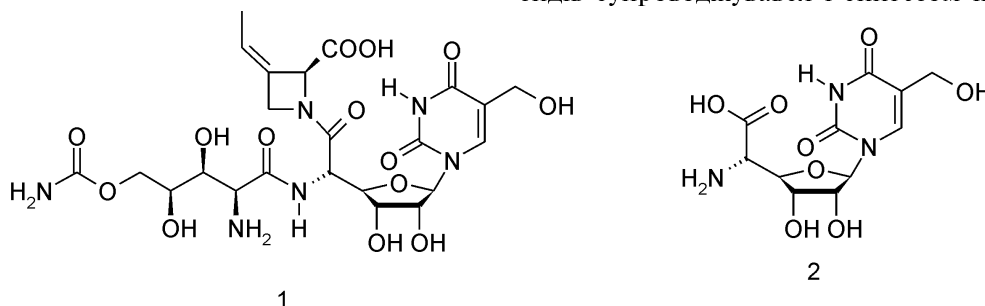


Схема 2

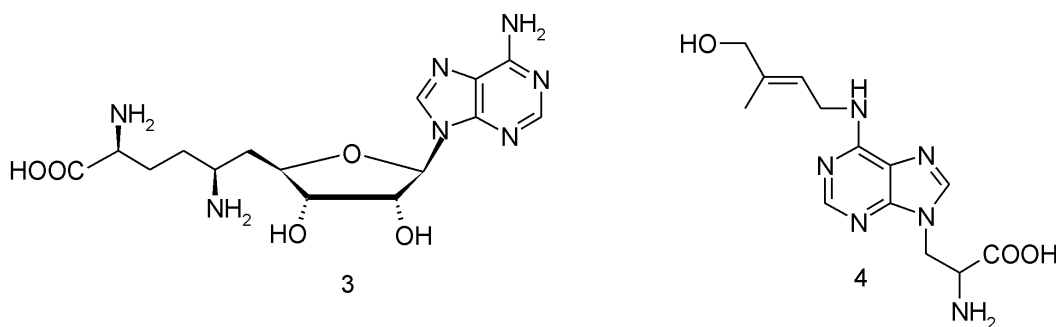


Схема 3

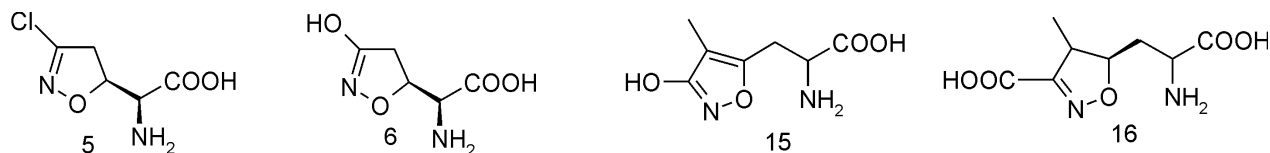


Схема 4

Схема 6

які мають близькі до них структурні блоки, але більш несподіваним є біосинтез таких амінокислот, які мають достатньо реакційноактивні групи чи залишки. Так, із штамів *Streptomyces svicensis* було одержано [5, 6] метаболіт асівіцин (acicivcin) (АТ-125) — амінокислоту (5) з незвичним залишком хлорзаміщеного ізоксазоліну, які виявила протиракову активність. Інша амінокислота такої ж будови, але з гідроксильною групою замість атома хлору — іботенова кислота (6) синтезується грибами *Amantia muscaria* [7, 8] (схема 4).

Нижче наведені як приклад ще деякі природні α -амінокислоти (7-14), похідні гетероциклічних сполук, одержані [9-16] з культур різних мікроорганізмів (схема 5).

Якщо біохімічна функція таких гетерилзаміщених α -амінокислот у “батьківських” організмах майже невідома, то окремі вже виявлені біологічні властивості деяких із них є надзвичайно привабливими. Наприклад, іботенова кислота (6) та її гомоаналоги — АМРА (15) і АСПА (16) виявилися потужними антагоністами іонотропних глутаматних рецепторів [17, 18] (схема 6).

Ці цікаві біомедичні та інші властивості послужили стимулом для розробки синтетичних методів одержання амінокислот такої природи.

1. Синтез гетерилзаміщених α -амінокислот “типовими” для амінокислот методами

В останні роки почалися інтенсивні дослідження, спрямовані на розробку синтетичних методів одержання α -амінокислот з різними гетероциклічними замісниками, вивчення їх біологічних властивостей, створення на їх основі нових медико-біологічних препаратів, у тому числі і пептидної природи.

Зрозуміло, що наскільки різноманітними і численними є і можуть бути гетероциклічні сполуки та амінокислоти, настільки різноманітними є і можуть бути і синтетичні гетерилзаміщені амінокислоти та способи їх одержання. В огляді, що пропонується, мова буде йти тільки про гетерилзаміщені α -амінокислоти з вільною або захищеною аміногрупою, тобто про аналоги гліцину, α -аланіну тощо. На перший погляд синтез гетерилзаміщених α -амінокислот цього типу найпростіше було б звести до взаємодії відповідних гетероциклічних сполук з похідними α -амінокислот, які мають необхідний для цього реакційний центр, наприклад, у випадку синтезу [21] (4-хлорпіридил-3)-аланіну (17) (схема 7).

Досить просто були одержані селеновісні гетерилзаміщені α -амінокислоти (18, 19), перспек-

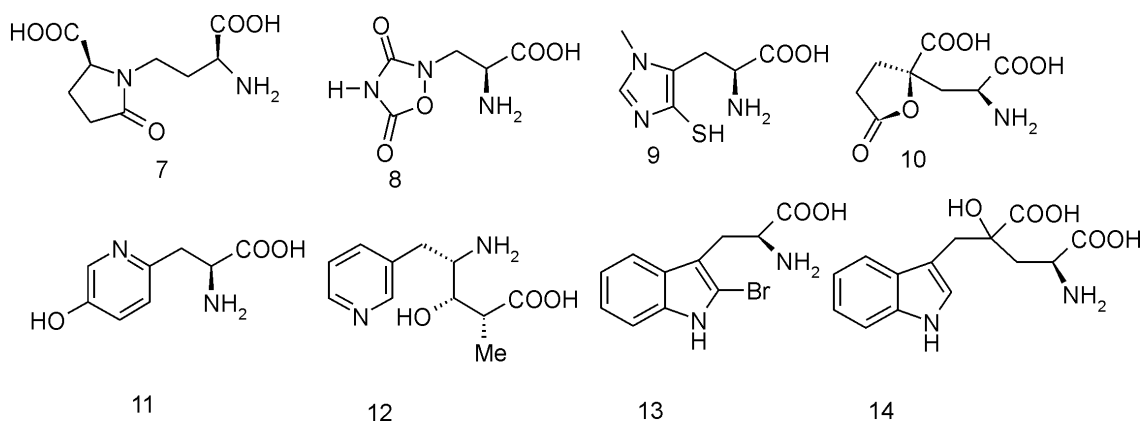


Схема 5

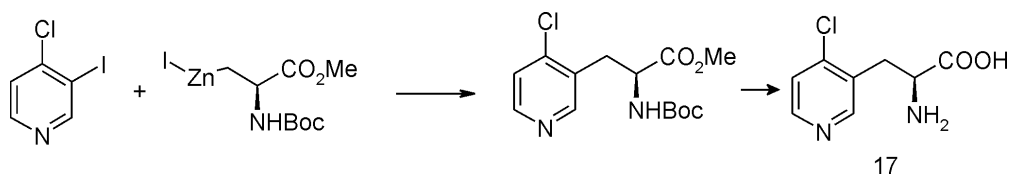


Схема 7

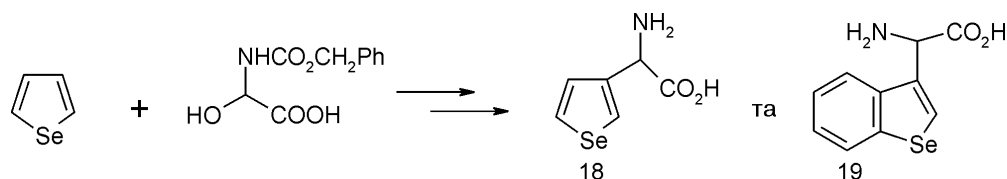


Схема 8

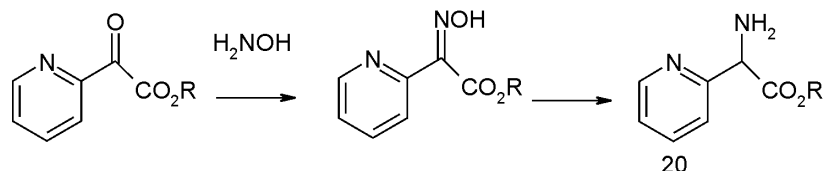


Схема 9

тивні для використання у синтезі пептидів [22] (схема 8).

Безперечно, для одержання гетерилзаміщених α -амінокислот можна використовувати і традиційні, уже класичні методи. Це — синтез за Штрекером, синтези на основі азлактонів, гідантоїнів та основ Шиффа, синтез з використанням аміномалонового естеру, заміщених похідних α -амінокислот з реакційноздатними групами та ін. [23], якщо доступними є відповідні синтони та реагенти, наприклад, синтез (піридил-2-)-гліцину (20) та ін. [24] (схема 9).

Так, “гліциновий” синтон (естер N-дифенілметиленгліцину) дає змогу синтезувати [25, 26] дипіридил- та оксазолідинілананіни (21, 22) (схема 10).

Перспективним для синтезу гетерилзаміщених амінокислот є використання імінних сполук, які

легко вступають у реакції заміщення [27], утворюючи, наприклад, з мідьорганічними похідними тіофену тієнілгліцини (23) (схема 11).

А такі іміни як трет-бутил-N(п-толілсульфоніл)іміноацетат були застосовані в синтезі фурол- та тієнілгліцинів (24) [28] (схема 12).

Здатність імінів до реакції з вініловими етерами було використано і для синтезу хіральних гетерилзаміщених амінокислот (25-26), виходячи із відповідних хіральних речовин [29-31], наприклад (схеми 13, 14.)

Для введення гетероциклічних замісників у вже існуючу структуру амінокислот часто використовують металоорганічні похідні аланіну, тирозину та ін. Так, йод-цинкові похідні аланіну, одержані із серину, легко реагують з ароматичними та гетерилйодидами в присутності паладієвого

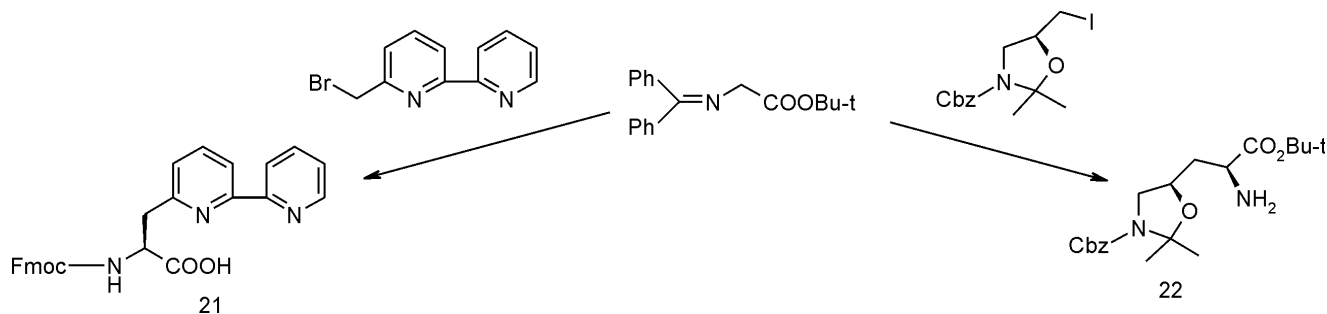


Схема 10

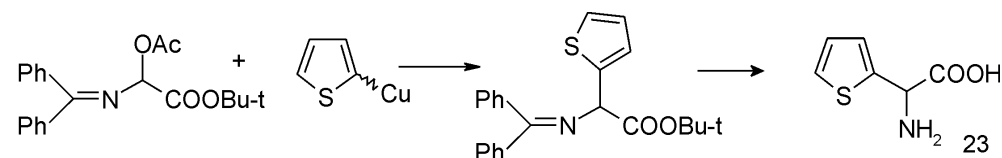


Схема 11

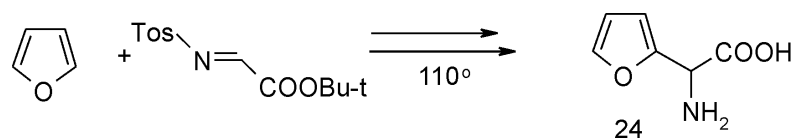


Схема 12

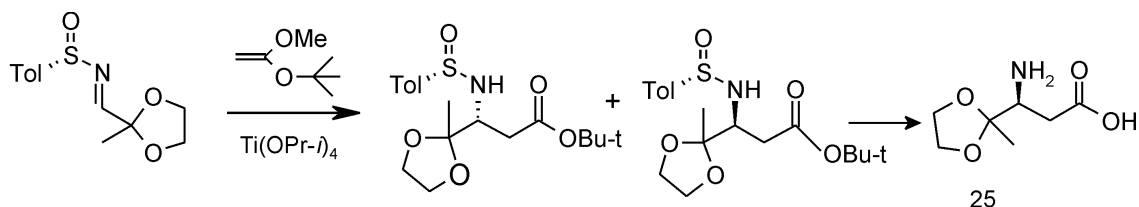


Схема 13

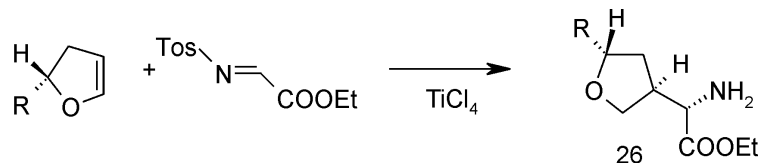


Схема 14

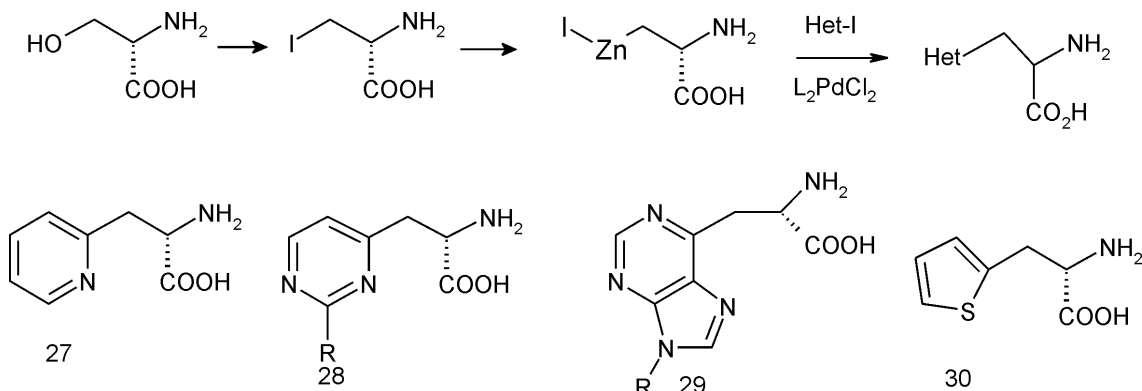


Схема 15

каталізатора [21, 32-34], утворюючи арил- та гетерилаланіни (27-30) з виходом 40-60% (схема 15).

Група Джексона [35, 36] синтезувала хіральні γ - та δ -йодпохідні α -амінокарбонових кислот, застосовуючи відповідні мідь- та цинк-органічні сполуки, що дало змогу синтезувати α -амінокислоти, в яких гетероциклічний залишок віддалений від амінокислотного центру (схема 16).

Однак, такі способи одержання гетерилзамішених амінокислот є не дуже перспективними, вірогідно, у першу чергу, через малу доступність

необхідних вихідних сполук, які можна вводити в подібні перетворення. Тому перспективнішим вважається складніший, але більш універсальний шлях, в основі стратегії якого є конструювання гетероциклічних замісників у молекулах прекурсорів — похідних амінокислот, що мають відповідні функції для утворення гетероциклу та захищені аміно- і карбоксильну групи. Нижче наведено один із прикладів здійснення подібної стратегії для синтезу піразоліл- та ізоксазоліл-гліцинів.

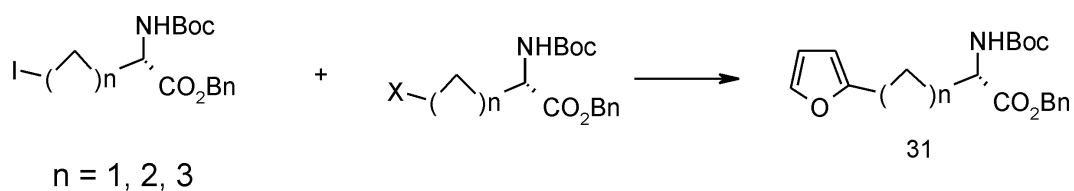


Схема 16

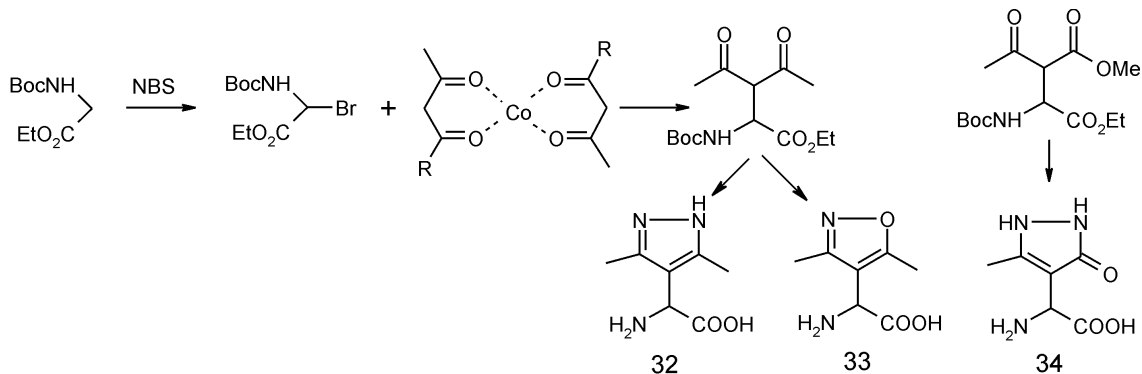


Схема 17

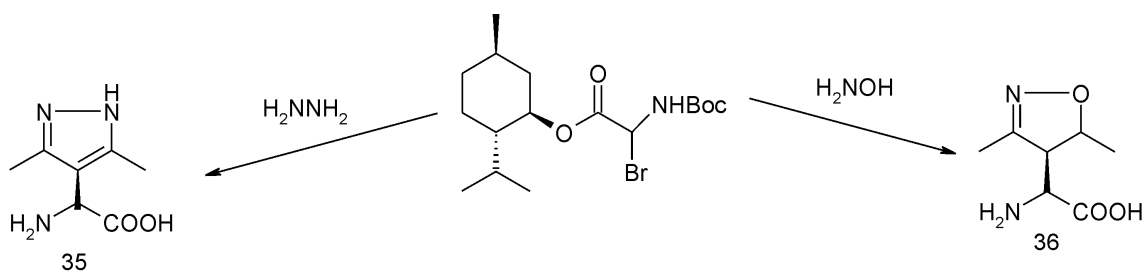


Схема 18

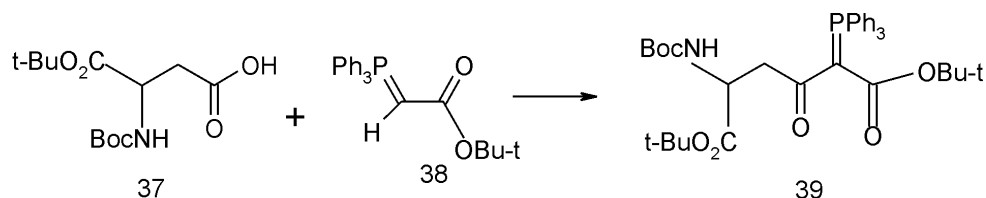


Схема 19

Етиловий естер N-Вос-гліцину бромують дією N-бромсукциніміду і одержаним похідним α -бром-гліцину алкілюють ацетилацетон або ацетооцтовий естер (у вигляді комплексу з кобальтом) [37]. Далі одержані 1,3-дикарбонільні сполуки, що несуть захищений амінокислотний залишок, вводять у типові для синтезу гетероциклів реакції, наприклад, з гідразинном або гідроксиламіном, одержуючи (піразоліл-4)-, (ізоксазоліл-4)- та (3-оксопіразоліл-4)-гліцини (32-34) (схема 17).

Для одержання хіральних енантіомерів (35, 36) у цьому випадку використовували метиловий естер гліцину (схема 18).

2. Віцінальні трикарбонільні системи у синтезі гетерилзаміщених α -амінокислот

Як уже згадувалося, для синтезу гетерилзаміщених α -амінокислот придатними є широко відомі у хімії гетероциклів методи і, у першу чергу, конденсація азотистих бінуклеофілів з віцінальними трикарбонільними сполуками.

Віцінальні ди-, три- та полікарбонільні синтони представляють собою такі сполуки, у молекулах яких карбонільні групи з'єднані між собою одним простим ковалентним вуглець-вуглецевим зв'язком. Вперше віцінальні карбонільні сполуки були одержані в кінці позаминого століття [38, 39], а пізніше показано [40], що вони мають

підвищену (у порівнянні з монокетонами) реакційну здатність, за яку є відповідальною центральна карбонільна група [41, 42], активована двома сусідніми. Синтез та властивості віцінальних полікарбонілів детально розглянуті в оглядах [40, 43].

Найбільш перспективними для синтезу гетерилзаміщених α -амінокислот є трикарбонільні синтони, одержані на основі дикарбонових α -амінокислот. У нашому огляді синтези таких сполук будуть розглядатися як окремі стадії у багатостадійному процесі одержання похідних α -аланіну та α -аміномасляної кислоти з гетероциклічними замісниками біля останнього ω -атома вуглецю у боковому радикалі.

Як показано Адлінгтоном зі спів. [44, 45], найбільш перспективним способом одержання віцінальних трикарбонільних синтонів як прекурсорів гетерилзаміщених α -амінокислот є реакція [46, 47] моноестерів N-Вос-захищених аспарагінової та глутамінової кислот (37) з ілідами фосфору (38) (схема 19).

Реакція проводилася у розчині метиленхлориду та у присутності 4-диметиламінопіридину (ДМАП) при 0°C з виходом 70% ілід α -аміно- γ -кетодикарбонової кислоти (39), подальшим окисненням якого озonom при -78°C одержують віцінальні трикарбонільні сполуки (41, 42; n = 1, 2) з виходом 80% (схема 20).

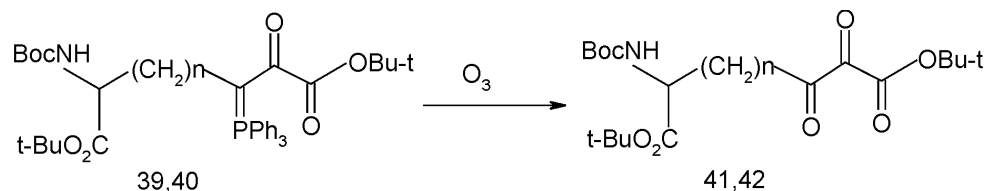


Схема 20

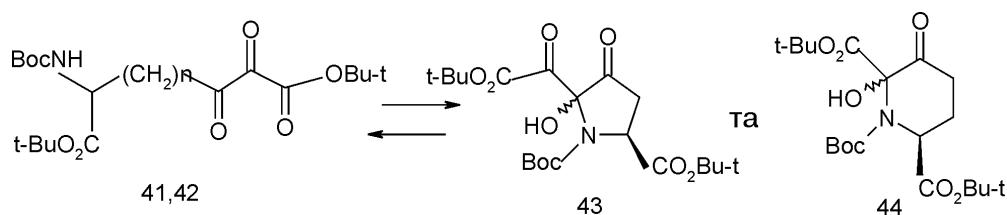


Схема 21

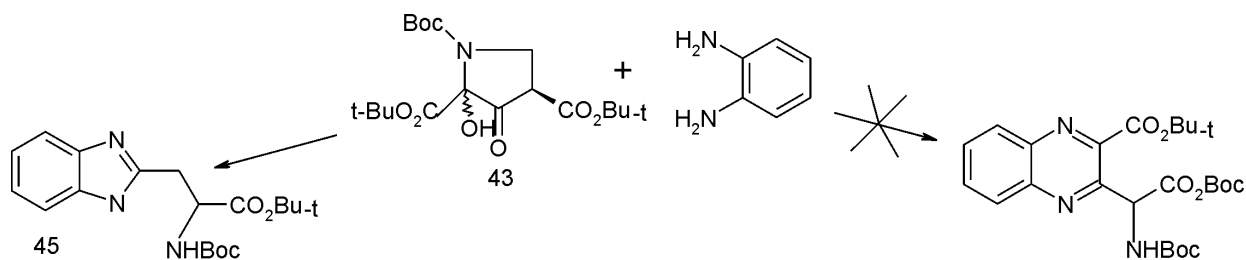


Схема 22

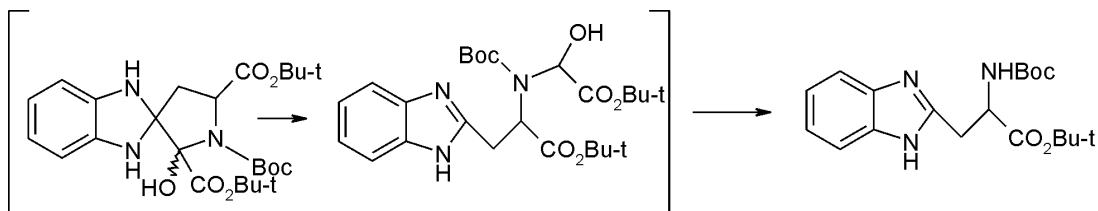


Схема 23

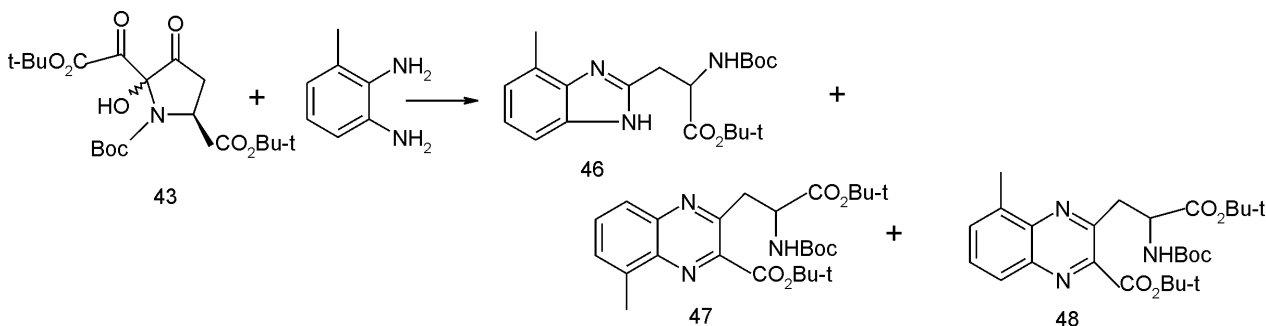


Схема 24

Такі лінійні ди-трет-бутилестери α -амінокетокислот (41, 42) перебувають у таутомерній рівновазі з циклічними п'яти- та шестичленними ізомерами (43, 44) (схема 21).

Цю рівноважну суміш сполук (41, 42 і 43, 44) було використано для синтезу гетерилзаміщених α -амінокислот, наприклад, реакцією з бінуклеофілами (діаміни, гідрозини, азиди та ін.). На відміну від реакції з етилендіаміном, яка веде до утворення складної суміші продуктів, в реакції синтону (43) з фенілендіаміном єдиним продуктом є імідазолін (45), а очікуваний хінаксолін не утворюється (схема 22).

Механізм такого незвичайного перетворення пояснюється можливим утворенням проміжного комплексу, який і перетворюється на імідазолін (схема 23).

Очевидно, на перебіг реакції має вплив і структура NH-нуклеофілу, тому що при взаємодії трикарбонільного синтону (43) з толуїлендіаміном утворюється вже три продукти — імідазолін (46) з виходом 48% і хінаксолін у вигляді суміші двох просторових ізомерів (47, 48) з виходом 9% у співвідношенні 1:4 (схема 24).

І тільки при взаємодії синтону (43) з 2,3-діамінопіридином з високим виходом (>75%) утворюються хінаксоліновмісні амінокислоти у вигляді двох просторових ізомерів (49, 50) як результат звичайної конденсації за участю двох карбонільних груп (схема 25).

Аналогічно реагує і S-метилтіосемікарбазин, утворюючи 1,2,4-триазиновмісні α -амінокислоти, теж у суміші двох просторових ізомерів (51 і 52), але з виходом лише 22% (схема 26).

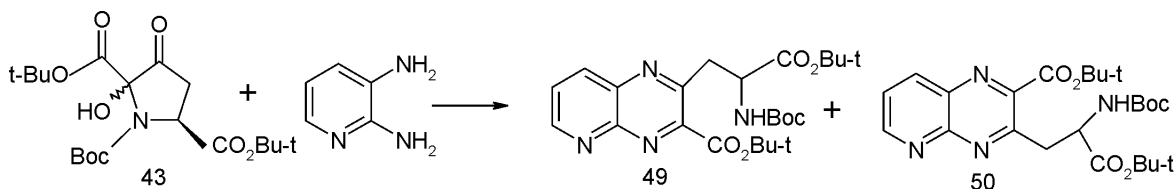


Схема 25

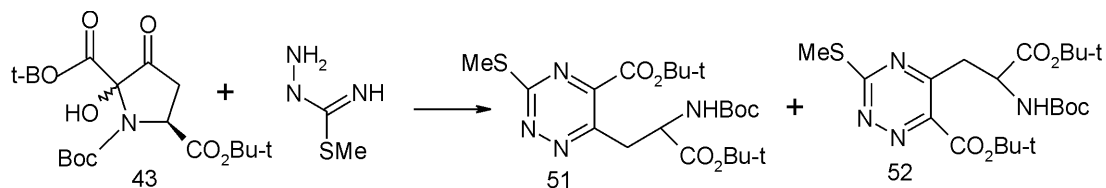


Схема 26

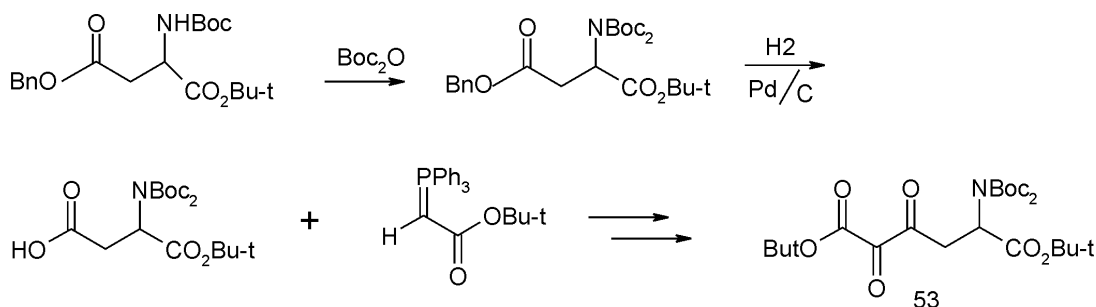


Схема 27

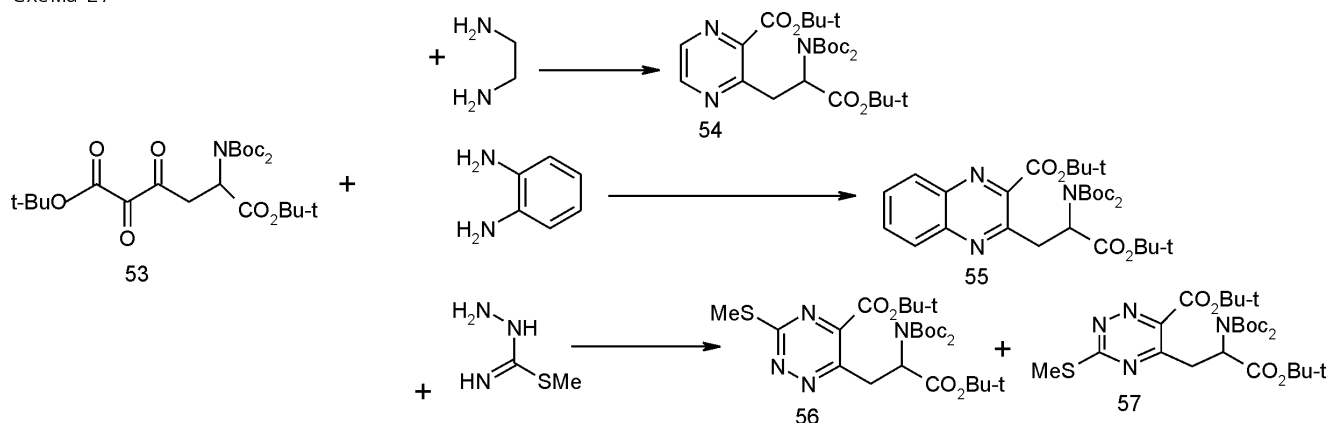


Схема 28

Така неоднокова поведінка синтону (43) у реакції з нуклеофілами пояснюється тим, що різні за нуклеофільністю реагенти по-різному впливають на зміщення кільцево-ланцюгової рівноваги, яка, очевидно, переважає конденсації. Вважається, що найбільш нуклеофільний етилендіамін дуже інтенсивно реагує з багатофункціональним трикарбонілом, що і веде тільки до утворення полімероподібних продуктів. *o*-Фенілендіамін з нижчою нуклеофільністю уже не так енергійно реагує з трикарбонільним синтоном і переважно у його нециклічній формі, тобто реакція випереджає зсув рівноваги у правий бік. Така думка узгоджується з тим, що уже толуїлендіамін, який за нуклеофільністю хоча і мало відрізняється від фенілендіаміну, але у реакції з трикарбонілом (43) уже утворює як похідні імідазоліну (46), так і хіноксаліну (47, 48). Утворення лише хіноксаліновмісних

α -амінокислот у реакції трикарбонілу (43) з діамінопіридином пояснюється тим, що амінопіридини як каталізatori сприяють рециклізації та розриву гетероциклічних зв'язків [48]. У випадку синтону (43) це майже повністю зсуває рівновагу в бік ациклічного таутомера і приводить до утворення лише хіноксаліновмісних α -амінокислот.

Щоб уникнути впливу рівноваги, а тим самим і утворення різних продуктів конденсації, застосовується подвійний захист аміногрупи (схема 27).

Такий, уже з подвійним захистом аміногрупи трикарбонільний синтон (53) у реакції з бінклеофілами дає тільки хіноксалінозаміщені α -амінокислоти (54-57) (схема 28).

На відміну від попередніх прикладів *N*-монозахиснений трикарбонільний синтон із глутамінової кислоти реагує з *NH*-бінклеофілами незалежно від їх нуклеофільності, утворюючи лише

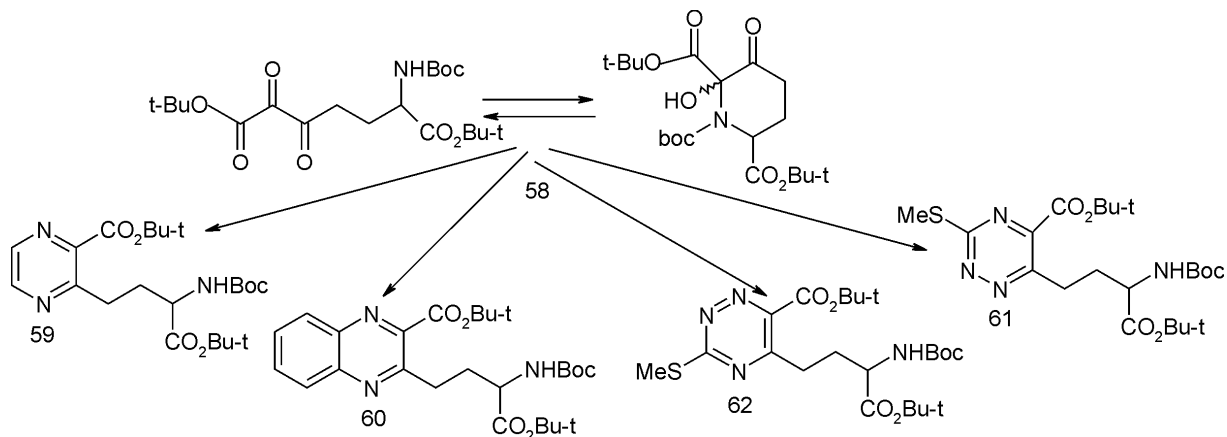


Схема 29

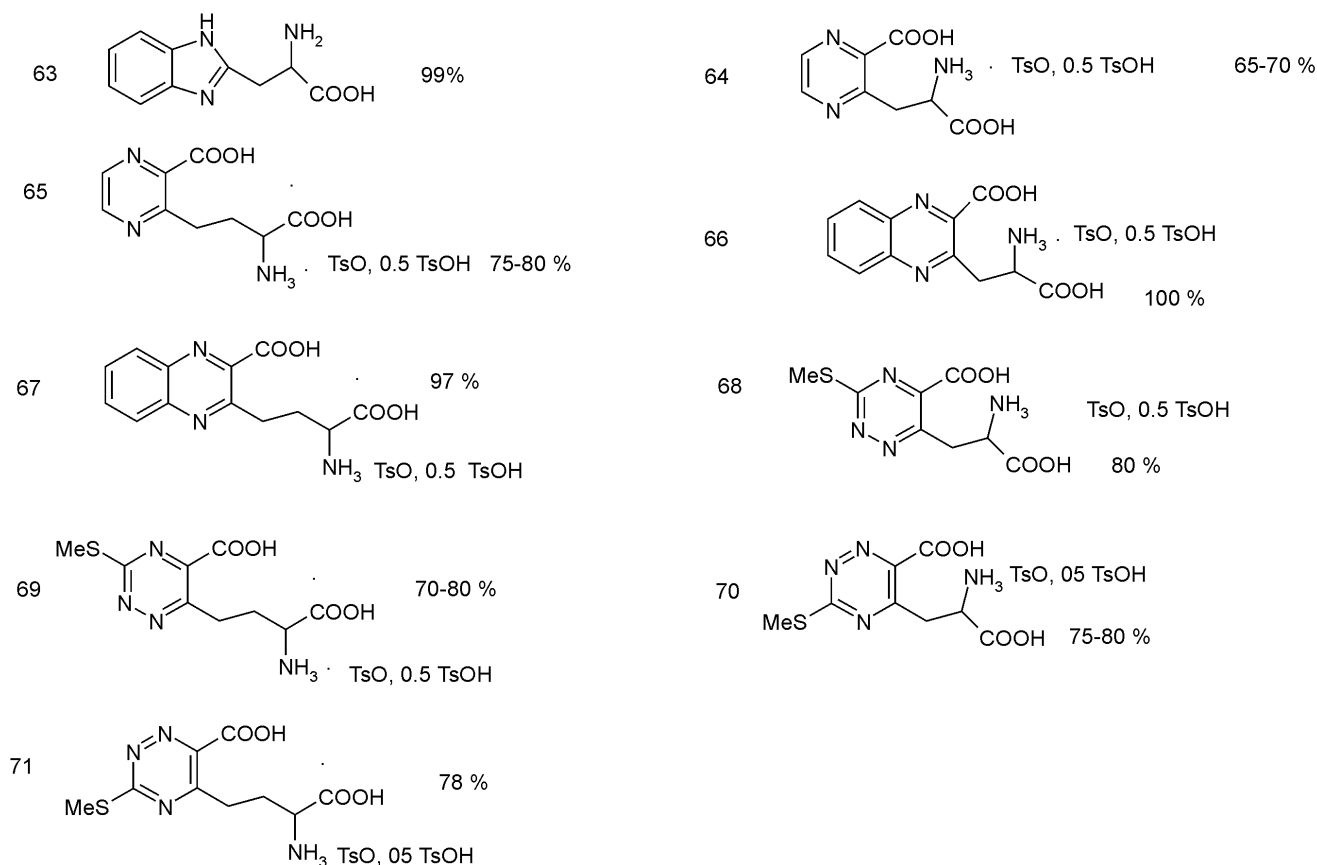


Схема 30

шестичленні гетероцикли — хінасоліно- та 1,2,4-триазиновмісних α -амінокислот (58-62) (схема 29).

Після стандартних операцій депротектування були одержані такі гетероциклічні α -амінокислоти (63-71) (схема 30).

3. Синтез гетерилзаміщених α -амінокислот на основі дикарбонілнітрилів

Цю стратегію одержання гетерилзаміщених α -амінокислот, головним чином хінасолінового ряду, можна вважати подальшим розвитком синтезу цих

сполук на основі віцінальних трикарбонільних синтонів, розглянутих вище. Та й самі діоксонітрили як прекурсори амінокислот синтезують за тією ж реакцією алкілування по вільній карбоксильній групі N-Вос-захисених моноестерів аспарагінової та глутамінової кислот, але тепер уже трифенілфосфонійціанометиллідом (72) [49] (схема 31).

За даними Вассермана [50, 51] діоксонітрили (74) мають значно вищу реакційну здатність, ніж віцінальні трикарбонільні сполуки (41, 43). У

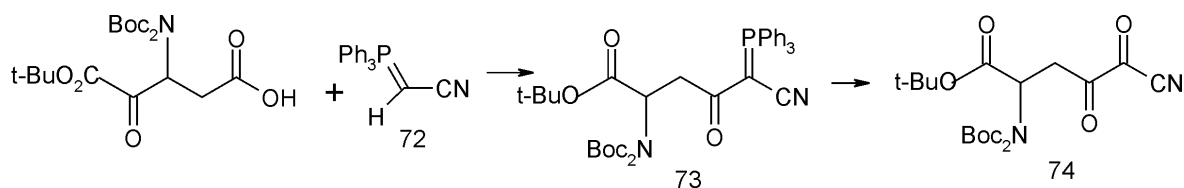


Схема 31

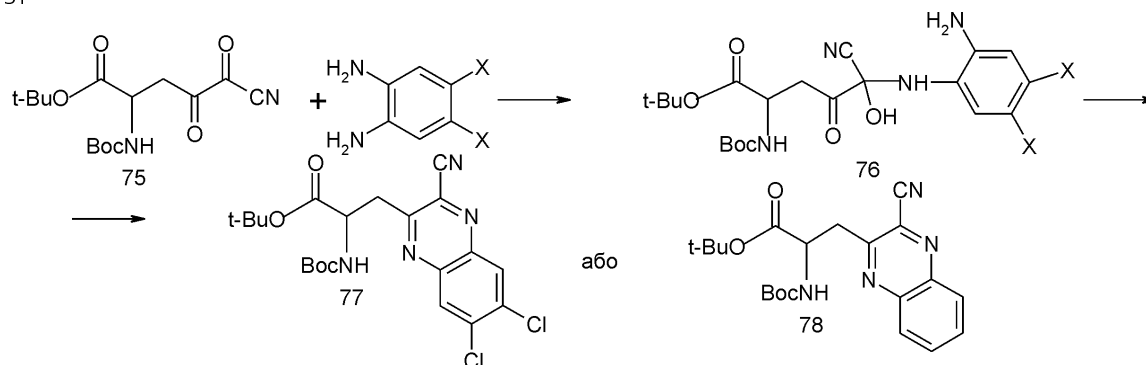


Схема 32

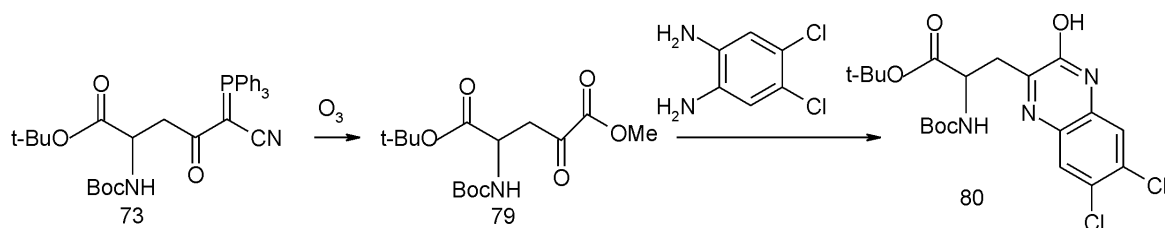


Схема 33

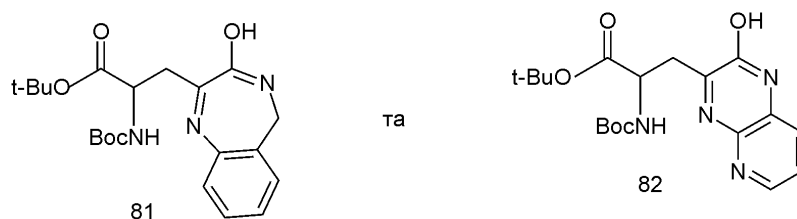


Схема 34

вільному вигляді вони не виділяються і відразу після одержання використовуються у подальшому синтезі. Найбільш електрофільною у цих сполуках теж є “центральна” карбонільна група, яка знаходиться в α -положенні по відношенню до нітрильної групи.

Діоксонітрили з моно захищеною аміногрупою (75) енергійно реагують з азотистими бінклеофілами [49], утворюючи хінаксоліновмісні α -амінокислоти з гідроксильними (ОН) або нітрильними (CN) замісниками у хінаксоліновому циклі (77, 78) (схема 32).

Утворення ціанохінаксоліну (77) пояснюється присутністю електроноакцепторних замісників в ароматичному циклі фенілендіаміну, що і обумовлює відщеплення в проміжному продукті (76) більш рухомої у цьому випадку гідроксильної групи. Для одержання амінокислоти з гідроксильною групою (78) в дихлорохінаксоліновому кільці необхідно йти дещо іншим шляхом, а саме, озоноліз вихідного іліду проводити у середовищі метанолу. Тоді замість дикарбонілнітрилу утворюється діоксидестер (79), який звичайним способом перетворюється на дихлорхінаксолінозаміщений α -аланін (80) (схема 33).

Взаємодія діоксонітрилу з *o*-(амінометил)аніліном та 2,3-діамінопіридином дає з високим виходом похідні відповідних N-*Boc*-захисених аланінів, які містять семи- та шестичленні фрагменти (81 і 82) (схема 34).

У реакції з тіокарбамідом одержують сірко-вмісні імідазоліни (83) (схема 35).

У цих роботах виділення гетерилзаміщених α -амінокислот у вільному вигляді не проводилося, а тільки показано [52], що крім віцинальних трикарбонільних синтонів, перспективними для конструювання α -амінокислот із гетероциклічними замісниками є й відповідні дикетонітрили. Очевидно, не менш перспективними для синтезу гетерилзаміщених амінокислот можуть бути й інші близькі карбонільні системи.

4. Синтез гетерилзаміщених α -амінокислот на основі кетоальдегідів

Як і у попередніх розділах, у цьому випадку робота зводиться до конструювання гетероциклічних залишків з придатними для цього замісниками, що вже присутні у вихідних амінокислотах. Для цього похідні дикарбонівих α -амінокислот селективно гідрують [52] (схема 36).

Одержані моноальдегіди глутамінової та аспарагінової кислот потім використовуються як вихідні речовини у синтезі гетерилзаміщених α -амінокислот, у першу чергу, за реакцією Віттіга [53]. Для синтезу прекурсорів гетероароматичних α -амінокислот Вассерман із спів. [54] використали діїлід (85), раніше описаний Хопардом [55], вводячи його у реакцію з моноальдегідом (84) у “монопроцесі Віттіга”, тобто так, щоб реагувала лише одна ілідна група. Одержаний ненасичений кетоїлід-

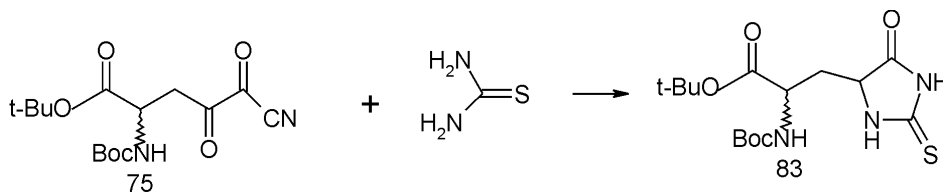


Схема 35

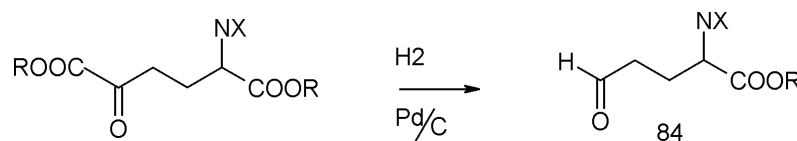


Схема 36

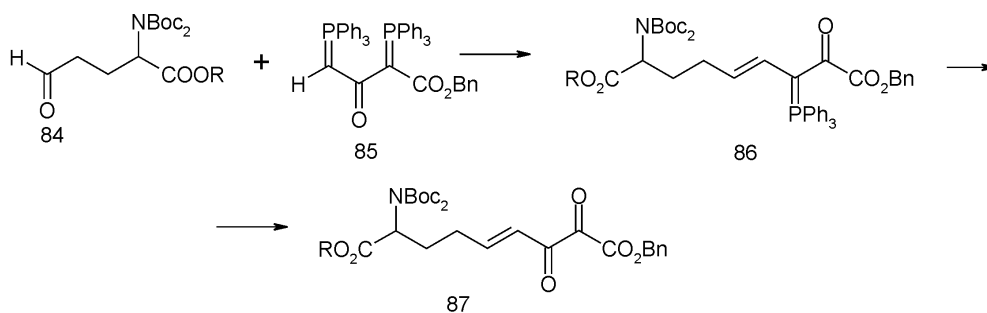


Схема 37

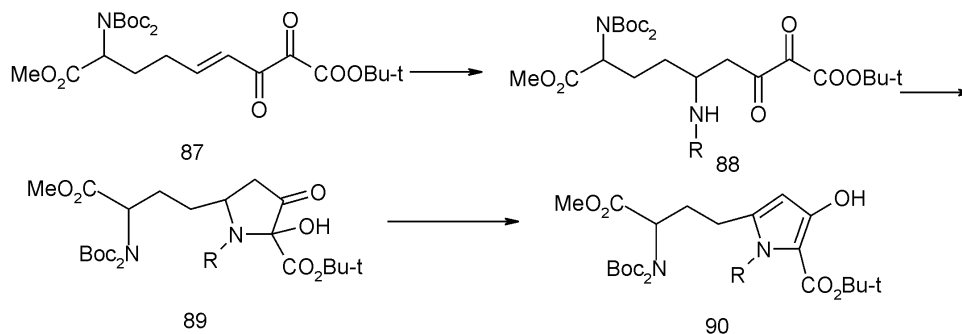


Схема 38

естер (86) після окиснення дає відповідний ненасичений дикетоестер (87) (схема 37).

Незручностей традиційного озонування для окиснення іліду (газоподібного озону, -78°C) можна уникнути при застосуванні магніймоноперфталату (ММРР) як окиснювача і одержувати ненасичений віцінальний дикетоестер (87) з високим виходом [56], придатний для синтезу амінокислот, наприклад, реакцією з первинними аліфатичними та ароматичними амінами. Було встановлено, що первинний амін спочатку приєднується до акти-

вованого α,β -ненасиченого зв'язку (реакція Міхаєля), а потім адукт внутрішньомолекулярно реагує з найбільш електрофільною карбонільною групою, утворюючи α -амінокислоти пірольного ряду (90) (схема 38).

За цією схемою одержані такі похідні γ -піролзаміщеної α -аміноасляної кислоти (91-95) (схема 39).

Фосфонієві іліди можуть використовуватися не тільки у реакції Вітгіга, що видно із наведеного нижче прикладу [57] (схема 40).

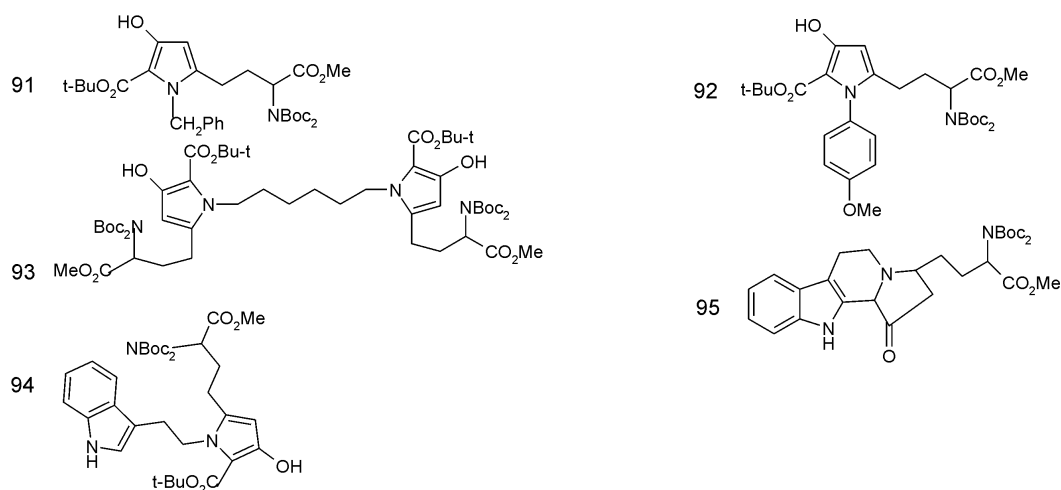


Схема 39

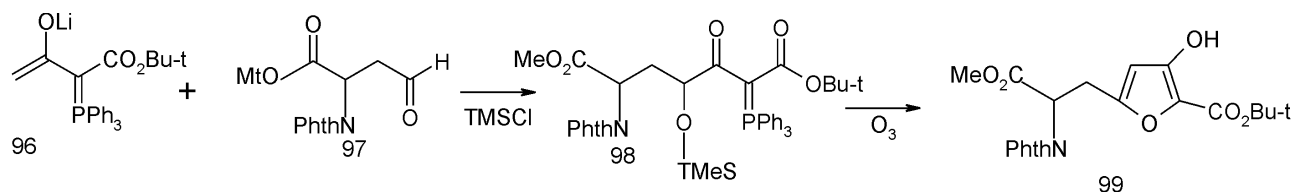


Схема 40

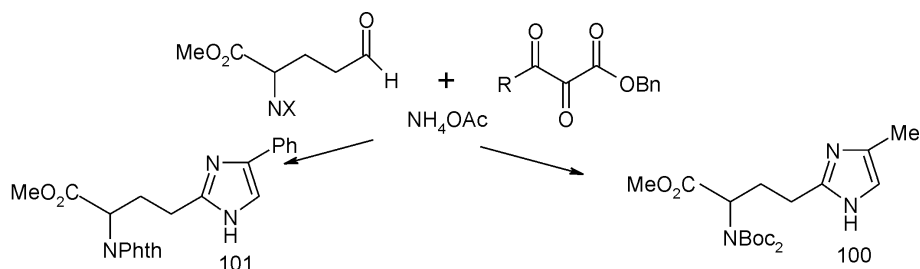


Схема 41

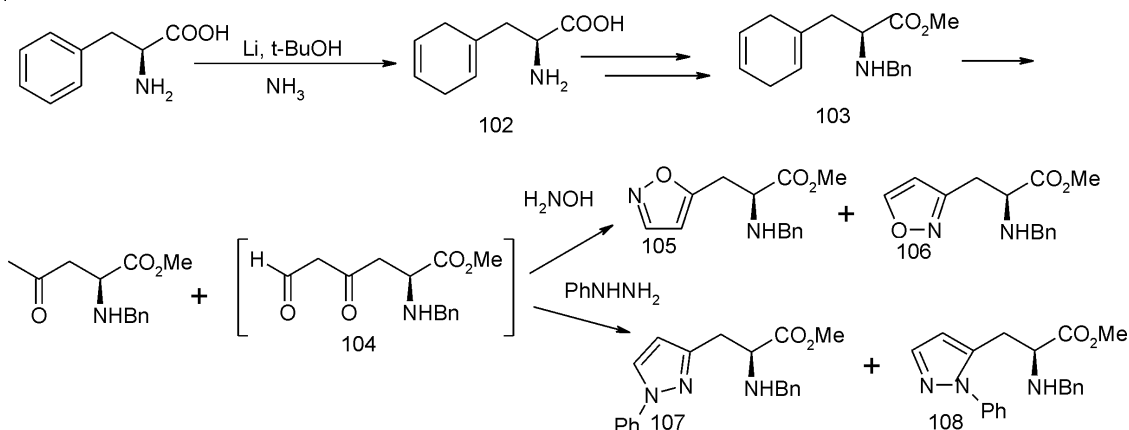


Схема 42

Реакція проводиться у присутності трихлорметилсилану (TMS), а одержане в результаті триметилсилільне похідне дикарбонільліду (98) відразу після озонування перетворюється на похідні β-фурил-α-аланіну (99).

Гетерилзаміщені α-амінокислоти можна синтезувати і безпосередньою взаємодією моноестеральдегідів з віцинальними трикарбонільними сполуками, наприклад, у середовищі оцтової кислоти та у присутності ацетату амонію [58], взятому з надлишком, який бере безпосередню участь у формуванні імідазолінового кільця [54] (схема 41).

Низький вихід (21%) похідних ω-(4'-метилімідазоліл-2'-)-α-аміномасляної кислоти (100) пояснюється можливим переміщенням подвійного зв'язку у вихідному метилзаміщеному (R = CH₃) синтоні. Похідні (4'-фенілімідазоліл-2'-)-α-аміномасляної кислоти (101) в аналогічних умовах одержані із значно вищим виходом (64%).

β-Ізоксазоліл- та β-піразолілзаміщені α-аланіни теж одержані з невисоким виходом (31-52%), але оригінальним способом [57], виходячи із α-фенілаланіну, відновлюючи літієм у рідкому аміаку (-78°C), та у присутності трет-бутилового спирту як донора протонів його ароматичне кільце до циклогексادیєнового [60]. Одержаний циклогекса-1,4-дієнілаланін (102), в якому захищають аміно- та карбоксильну функції (103) озонуванням, розкриваючи кільце, перетворюють на кетоальдегід (104), який виділити у вільному стані не вдається. Припущення про його утворення має певні підстави, тому що взаємодія реакційної маси з гідроксил-аміном та фенілгідазином дає ізоксазоліл- (105, 106)- та піразолілзаміщені α-аланіни (107, 108) як суміші структурних ізомерів (схема 42).

Для одержання незаміщеного β-піразоліл-α-аланіну замість гідрозингідрату необхідно виходити із гідрозиду фенілмалонової кислоти (109). Ре-

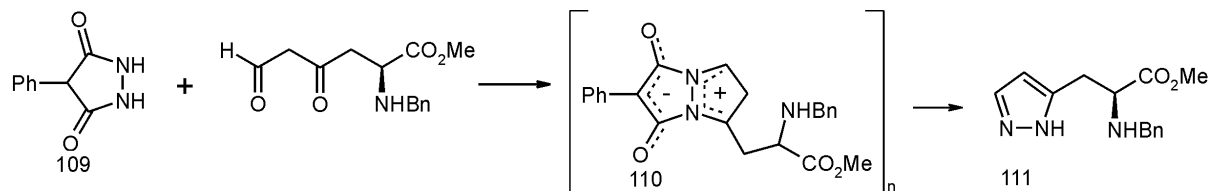


Схема 43

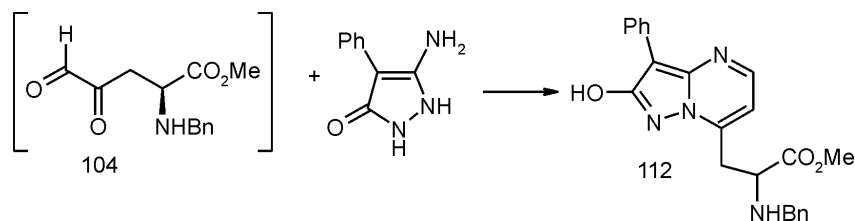


Схема 44

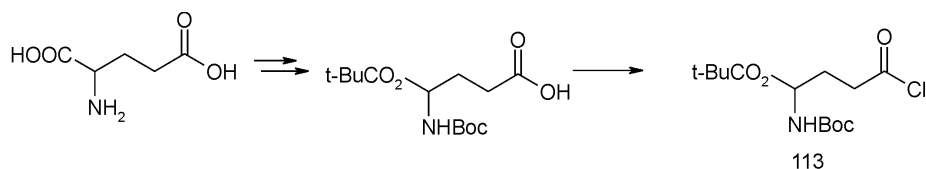


Схема 45

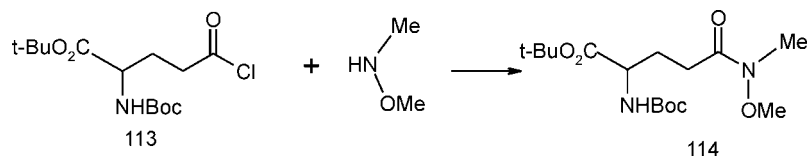


Схема 46

акція перебігає, вірогідно, через утворення проміжного комплексу (110), який розкладається до сполуки (111) безпосередньо під час виділення на хроматографічній колонці (схема 43).

Взаємодія реакційної суміші (104) з 5-аміно-4-феніл-1,2-дигідропіразол-3-оном дає β-піразоло [1,5-а]піридиніл-α-аланін (112) (схема 44).

Всі похідні α-амінокислот одержані енантіомерично чистими (~ 98% ee).

5. Гетерилзаміщені α-амінокислоти на основі амінокислот ацетиленового ряду

Перспективною є можливість синтезу гетерилзаміщених амінокислот і на основі амінокислот ацетиленового ряду. Перш ніж безпосередньо підходити до розгляду досліджень у цьому напрямі, варто коротко зупинитися на синтезі прекурсорів — похідних ацетиленілкетос-α-амінокислот. Для цього уже майже традиційно виходили із амінодикарбонових кислот — L-аспарагінової та L-глутамінової, в яких шляхом багатостадійного перетворення залишали одну незахищену карбоксильну групу [61, 62], а потім перетворювали їх на відповідні монохлорангідриди (113) (схема 45).

Проте хлорангідрид (113) як занадто активний ацилюючий агент безпосередньо у синтезі не застосовують, а перетворюють [63] на відповідний амід Вайнреба (114) (схема 46).

Аміди Вайнреба (114) легко реагують з металоорганічними сполуками [64], і якщо для реакції у ролі нуклеofilів взяти такі металоорганічні сполуки, як реагент Йоцича чи літійзаміщені ацетилені (літійацетиленіди), то з високим виходом одержують [65] похідні ацетиленілкетосамінокислот (115-119) з високою (до 98% ee) енантіомерною чистотою [66] (схема 47).

Наявність активного потрійного зв'язку і карбонільної групи надає цим сполукам (115-119) здатність реагувати з біфунклеофілами. Так, щоб одержати похідні піримідилзаміщених α-амінокислот (120-130), були використані реакції з гуанідином [67, 68] та амідинами [69, 70], широко відомі у хімії гетероциклічних сполук (схема 48).

Взаємодією похідних 4-(фенілацетиленілкетос)-α-аміномасляної кислоти (115) з гідрохлоридом бензамідину в етанолі та у присутності етилату натрію захищену піримідилзаміщену α-аміномас-

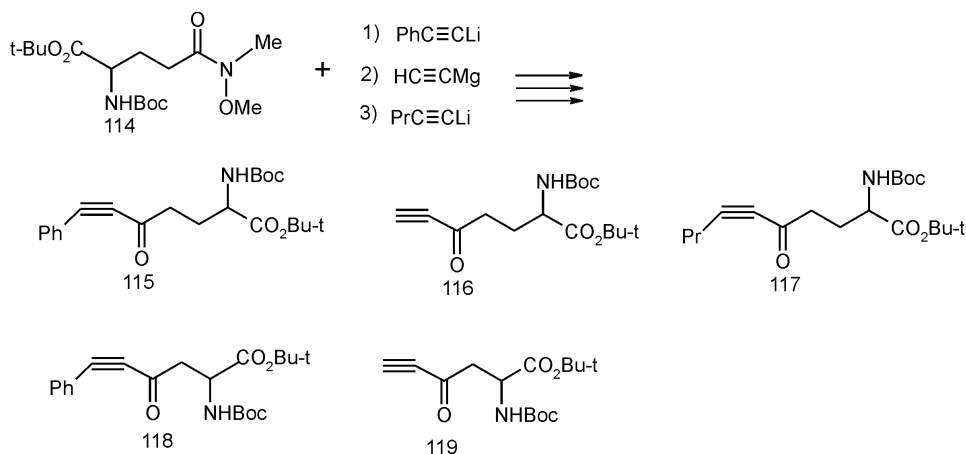
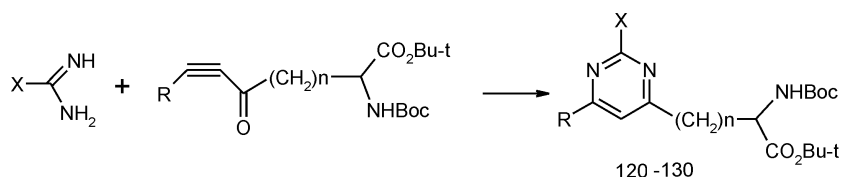


Схема 47



R = Ph, Me, H, Pr; X = Ph, Me, H, NH₂, SMe, 4-Cl-C₆H₄; n = 1, 2.

Схема 48

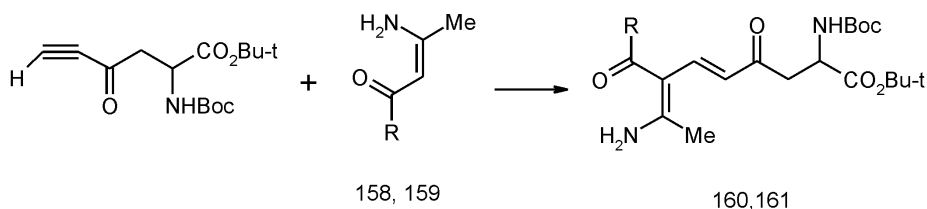


Схема 53

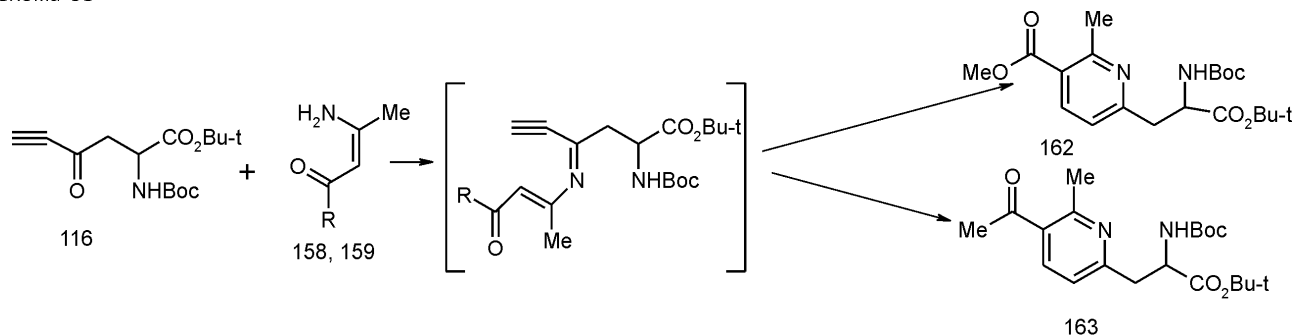


Схема 54

що, що знаходиться в α -положенні до карбонільної групи (схема 53).

Якщо ж реакцію проводити [76] в киплячому етанолі, то з високим виходом (понад 80%) утворюються тільки продукти циклізації. Тобто, при підвищенні температури першочергово проходить звичайна конденсація аміногрупи енамінів з карбонільною, утворюючи відповідні іміни, які далі внутрішньомолекулярно циклізуються у похідні піридилзамішених α -амінокислот (162, 163) (схема 54).

Похідні кетоацетилензаміщеного α -аланіну можуть реагувати і з іншими нуклеофілами. Найбільш вивченою є реакція з азотистими основами, перспективна для синтезу гетероциклічних сполук [77, 78]. Так, реакція трет-бутилового естеру амінокислоти (116) з гідрохлоридом фенілгідразину у спиртовому розчині та у присутності вуглекислого натрію дає α -амінокислоти з піразольними за-

місниками у вигляді нероздільної суміші (1:1) просторових ізомерів (164, 165) (схема 55).

Із продуктів реакції синтону (116) з гідрохлоридом гідроксиламіну за тих же умов похідні ізоксазоліаланіну вдалося виділити тільки з виходом 13%. При проведенні реакції у присутності 1,2 еквіваленту піридину вихід суміші (3:1) ізомерів (166 і 167) збільшується до 51%. Цю суміш вдалося розділити. Якщо реакцію проводити з солянокислим гідроксиламіном тільки в присутності піридину, то утворюється винятково амінокислота (166) з виходом 62% (схема 56).

Далі було показано [75], що похідні кетоацетилензаміщеного α -аланіну легко реагують з фенілазидом, даючи похідні 1,2,3-триазолізаміщеної γ -кето- α -аміномасляної кислоти. Реакція проводиться при кип'ятінні в етері [78] з утворенням тільки одного регіоізомеру (168) з виходом 91% (схема 57).

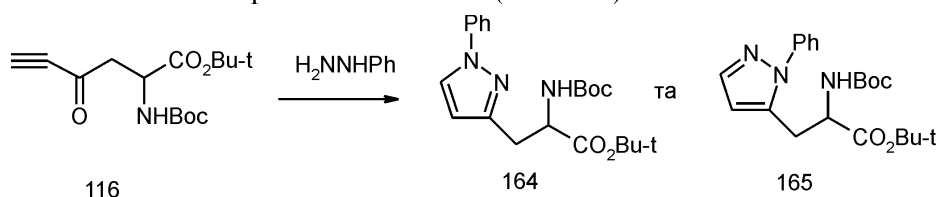


Схема 55

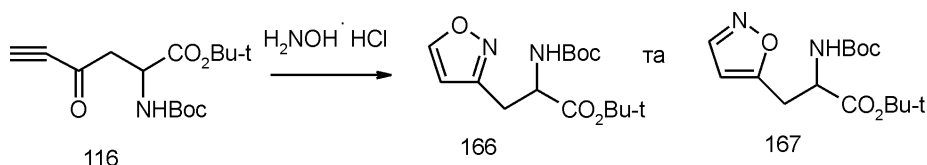


Схема 56

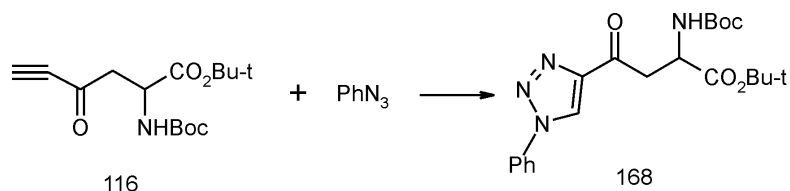


Схема 57

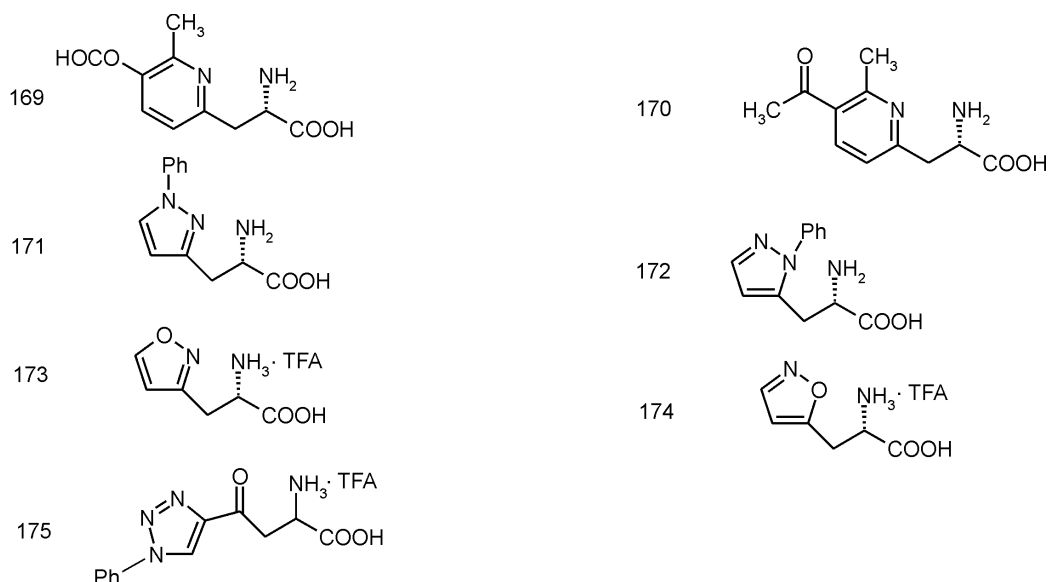


Схема 58

Зняття захисних груп з аміно- та карбоксильної функції проводиться звичайними для цього методами і після хроматографії на іонообмінниках одержують вільні або у вигляді амонійних солей гетерилзаміщені α -амінокислоти (169-175) (схема 58).

Загальний вихід амінокислот у розрахунку на L-аспарагінову кислоту знаходиться в межах 15%. Через аміді Мошера методом ЯМР ^{19}F показано, що похідні α -аланіну (169-175) мають оптичну чистоту понад 98% ее.

Виходячи з ацетиленізаміщених амінокислот, можна синтезувати і фторовмісні α -амінокислоти з ізоксазолільними замісниками (177-180) [79] (схема 59).

Так само реагують з похідними ацетилену (181) і аліфатичні діазосполуки (схема 60).

Очевидно, на підвищену реакційну здатність потрійного зв'язку має вплив акцепторна трифторометильна група, хоча вона безпосередньо з ним і не пов'язана. Ці фторовмісні гетерилгліцини (169-175, 182-186) на енантіомери не розділялися і як біологічно активні речовини не вивчалися.

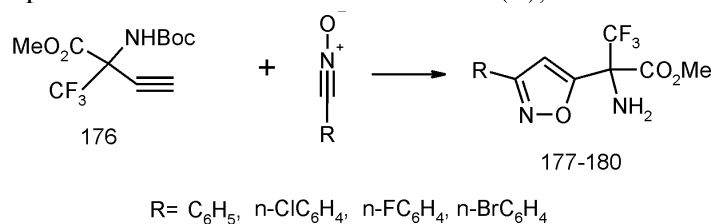


Схема 59

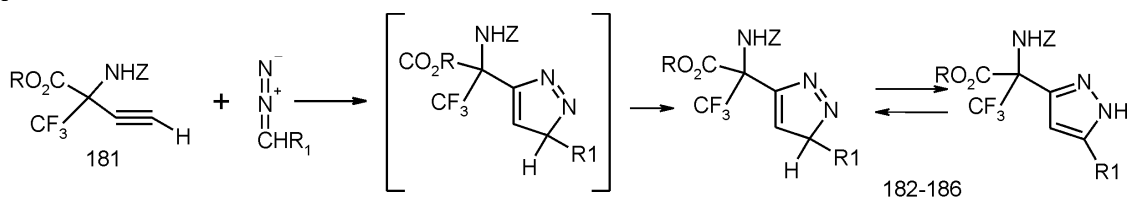


Схема 60

Передбачалося лише їх застосування в органічному синтезі, хоча за структурою вони близькі до іботенової кислоти (6), виділеної із *Amanita strabiformis* [80], яка є антагоністом фенілаланіну, гістидину та триптофану [81, 82].

6. Стратегія “ring switching” (рециклізації) у синтезі гетерилзаміщених α -амінокислот

Спеціально для синтезу оптично-активних гетерилзаміщених α -амінокислот було розроблено так звану “ring switching” стратегію (“перемикання циклу”) або стратегію рециклізації. Про деякі приклади одержання гетерилзаміщених α -амінокислот методом рециклізації уже згадувалося вище. Термін “ring switching” [83] як стратегія одержання гомохіральних гетерилзаміщених α -амінокислот ввели у літературу британські вчені із школи Юнга (Young P.M.) [84]. Вони показали можливість формування гетероциклічних замісників в α -амінокислотах за рахунок розмикання іншого гетероциклу [85]. Як і у попередніх розділах, за вихідну речовину бралась L-глутамінова кислота (A), власне її лактам (B), який більш

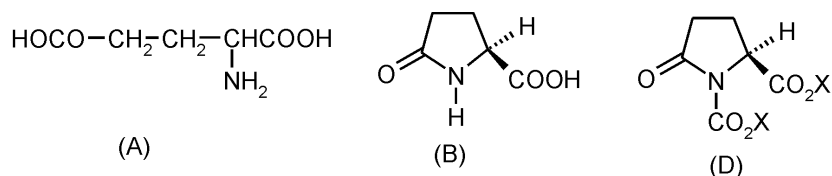


Схема 61

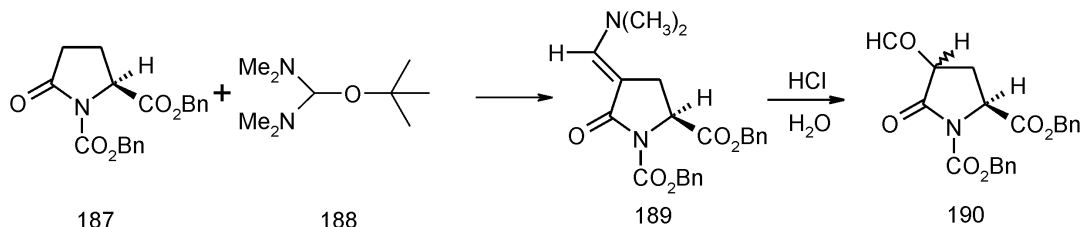


Схема 62

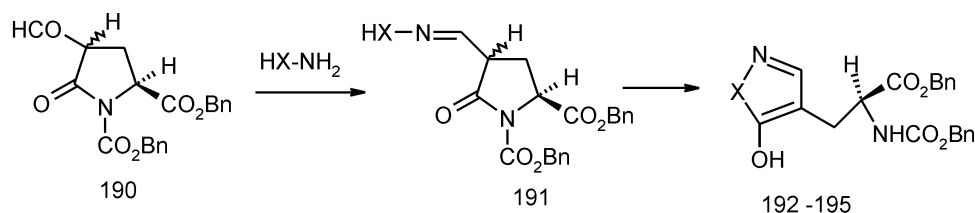


Схема 63

відомий як піроглутамінова кислота, зрозуміло, у захищеному вигляді (D) [86] (схема 61).

Для формування нового гетероциклічного залишку у молекулу захищеної піроглутамінової кислоти (D) вводили додаткові реакційні центри (замісники), причому такі заміщені піроглутамати використовувалися як прекурсори.

Похідні піролідінону з альдегідною групою виявилися майже універсальними реагентами, на основі яких можна одержувати як самі гетерилзаміщені кислоти, так і синтони для синтезу більш складних систем цього ряду.

Так, для синтезу альдопіролідінонів бензил-N-(бензілоксикарбоніл)-(2S)-піроглутамат (187) обробляли [87] біс(диметиламіно)-трет-бутоксиметаном (реагентом Бредерика) (188), в результаті чого утворюється енамін (189), який при гідролізі соляною кислотою дає [88] альдегід (190) (схема 62).

Часто, не виділяючи альдегід (190) у чистому вигляді, його *in situ* вводять у реакцію з бінклео-

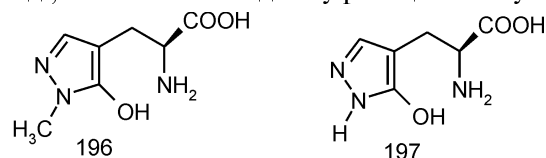


Схема 64

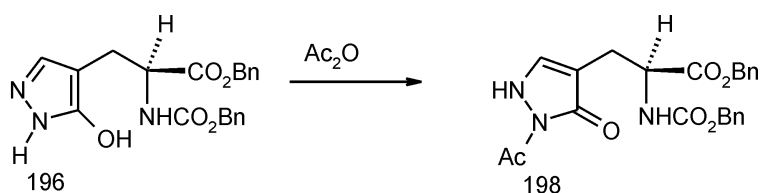


Схема 65

філами. Процес проходить при кімнатній температурі з утворенням на першій стадії продуктів конденсації альдегідної групи, наприклад, з гідразинами або гідроксиламіном, утворюючи гідразони чи оксими (191), які далі спонтанно перетворюються на нові гетероциклічні системи (192, 193), де $\text{X} = \text{NH}, \text{NMe}, \text{NPh}, \text{O}$ (схема 63).

У цьому процесі за рахунок внутрішньомолекулярної взаємодії другого (HX) реакційного центру з карбонільною групою лактамного кільця сполуки, що утворилася, відбувається розмикання піроглутаматного (піролідінонового) циклу з утворенням нового піразольного ($\text{X}=\text{NH}$) або оксазольного ($\text{X}=\text{O}$) циклів, тобто “ring swithcing” або рециклізація. Проміжні гідразони і оксими, продукти першої стадії реакції в чистому вигляді виділяються не завжди і після їх депротектування гідруванням на паладієвому каталізаторі утворюються нові гетерилзаміщені α -амінокислоти (196, 197) (схема 64).

Кислоти (196, 197) проявляють інгібіторний вплив на стимульовану іботеновою кислотою фосфоїнозитидну відповідь, показуючи при цьому меншу активність, ніж інгібітор L-AP3 [84]. Більш активною є незаміщена амінокислота (197).

Ацилювання захищеної амінокислоти (197) оцтовим ангідридом проходить по атому азоту гетероцикла (схема 65).

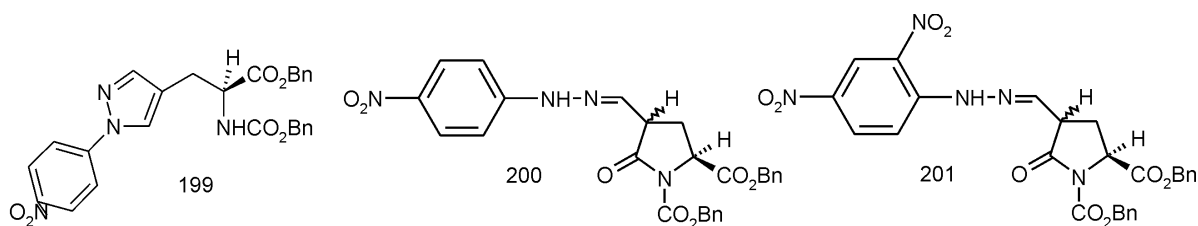


Схема 66

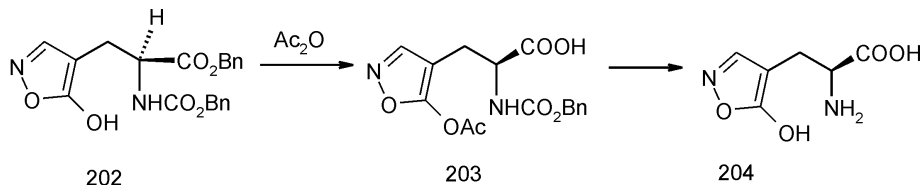


Схема 67

Реакція альдегіду (190) з *p*-нітрофенілгідразином є залежною від рН середовища. Так, якщо її проводити при рН 1, то єдиним продуктом реакції є *p*-нітрофенілпіразоліл- α -аланін (199), тоді як у буфері (рН 5) поряд з ним утворюється *p*-нітрофенілгідрозон (200) (схема 66).

При взаємодії альдегіду (190) з 2,4-динітрофенілгідразином у всіх випадках утворюється лише гідрозон (201), виділений як суміш діастереоізомерів, і його не вдається перетворити на продукт рециклізації.

Ці результати свідчать, що для рециклізації проміжних гідрозонів типу (191) в умовах рециклізації вторинний атом азоту NH-групи має бути достатньо нуклеофільним.

Взаємодія альдегіду (190) з гідроксиламіном при рН 5 веде до утворення нестійкого продукту рециклізації (202), спектральні дослідження якого після депротектування показали наявність у ньому очікуваної ізоксазолінової структури, що підтверджується утворенням стабільного продукту після ацилювання (203) (схема 67).

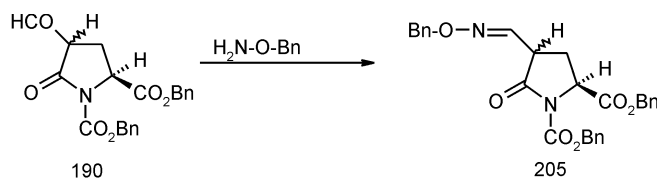


Схема 68

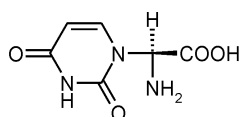
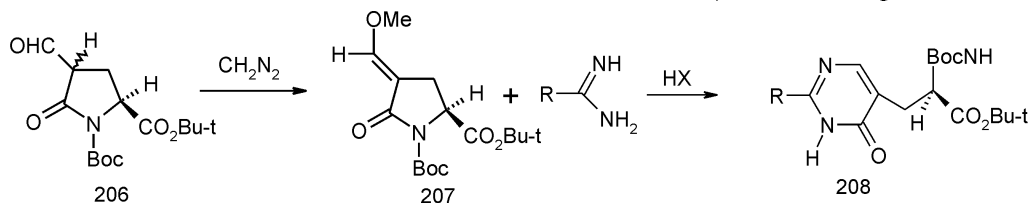


Схема 69



R=H (a), CH₃ (b), Ph (c)

Схема 70

Реакція альдегіду (190) з *O*-бензилгідроксил-аміном дає лише *O*-бензилзаміщений оксим (205) як суму (4*R*)/(4*S*) син- і анти-ізомерів (схема 68).

Зазначимо, що депротектуванням ізоксазолу (202) одержують β -ізоксазол- α -аланін (204), який було виділено із *Streptomyces plantensis* A-136 [89] і який є ефективним блокаторм амінокислотних нейрорецепторів у головному мозку.

Враховуючи великі можливості синтезу методом рециклізації п'ятичленних гетерилзаміщених α -амінокислот, було зроблено спробу використати його для синтезу гетерилзаміщених амінокислот з піримідиновими циклами. Одним із важливих стимулів для цього було і те, що вілардін (205) — амінокислота природного походження [90] також має високу активність як антагоніст глутаматних рецепторів [91] (схема 69).

Найпростішим, здавалося, для синтезу амінокислот піримідинового ряду було б використати реакцію альдегіду (190) з карбамідом, тіокарбамідом та гуанідином. Однак ці нуклеофіли виявилися значно слабкими, тому спроба одержати на їх основі амінокислоти не вдалася. Більш ефективним у синтезі α -амінокислот з піримідинільними замісниками виявилися формамідин, ацет- і бензамідини у вигляді їх солянокислих солей. Однак для цього потрібно виходити не з альдопіролідінону (206), а з відповідного вінілового етеру (207), одержаного метилуванням за допомогою діазометану (схема 70).

Після депротектування (208) соляною кислотою були одержані вільні β -піримідинілзаміщені α -аланіни (209-211) (схема 71).

Субстрат (207) не реагує із солянокислим гуанідином, тому тільки замінивши останній вуглекислою сіллю, вдалося одержати захищений β -(2-

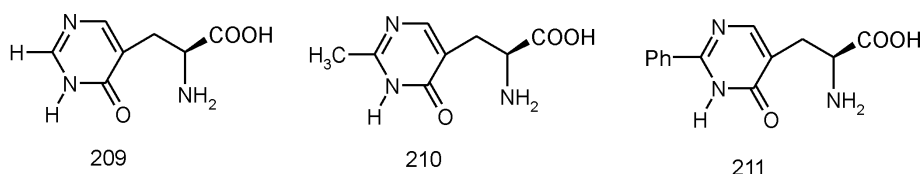


Схема 71

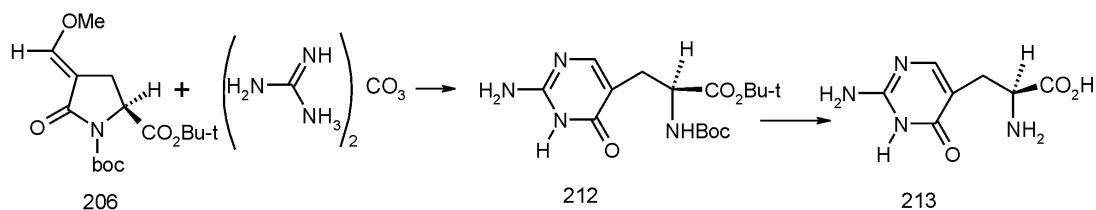


Схема 72

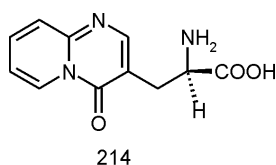


Схема 73

аміно-6-оксо-1,6-дигідропіримідиніл-5)- α -аланін (212), але з виходом всього 39% і він у депротектованому вигляді (213) виявився слабшим антагоністом, ніж вілардін (схема 72).

При взаємодії енолетеру (207) з 2-амінопіридином в умовах рециклізації і після депротектування одержано амінокислоту (214), близьку [92] до L-латирину (138) (схема 73).

Поставлену першочергово мету синтезувати в такий спосіб вілардін не було досягнуто. Для цього необхідно, як буде показано нижче, створити нові похідні піроглутамінової кислоти з іншими замісниками.

Цей шлях одержання гетерилзаміщених амінокислот виявився досить складним і багатостадійним. Як і раніше автори [93] виходили із піроглутамінальдегіду (190), перетворивши його на N-метиленамінон, який є E-ізомером (215) і після реакції з хлорсульфонізоціанатом дає заміщений карбамід (216) (схема 74).

Сполука (216) також має винятково E-конфігурацію і без попередньої ізомеризації у Z-ізомер

непридатна для рециклізації, так як занадто далеко розташовані і протилежно повернуті карбонільна та NH2-групи карбамідного замісника. Тому було вирішено синтезувати незаміщений енамінон (217) взаємодією альдегіду (190) з ацетатом амонію (схема 75).

Реакція проводиться в оцтовій кислоті та у присутності молекулярних сит (3 Å). Цей продукт (вихід 68%,) за даними ПМР є чистим Z-ізомером. Після взаємодії хлорсульфонізоціанату з (217) звичайним способом одержано Z-ізомерний карбамід (218) (схема 76).

Але цей субстрат (218) теж не дає бажаних продуктів. В умовах рециклізації відбувається лише депротектування. З цього було зроблено висновок, що причиною невдалої рециклізації є не тільки просторова структура прекурсорів, а може в більшій мірі недостатньо стійкий захист аміногрупи. Тому для подолання цієї перешкоди було синтезовано ди-трет-бутилзаміщений енамінон (219) і на його основі одержано суміш E- і Z-карбамідів (220, 221) з виходом 22% та 18% відповідно. В умовах рециклізації (нагрівання з карбонатом калію в етанолі) вони дають з виходом 57% захищений піримідин-2,4-діон (222) (схема 77).

Після депротектування (222) з нього одержано β -(2,4-діоксотетрагідропіримідиніл-5)- α -аланін (223), що є C-аналогом вілардїну (схема 78).

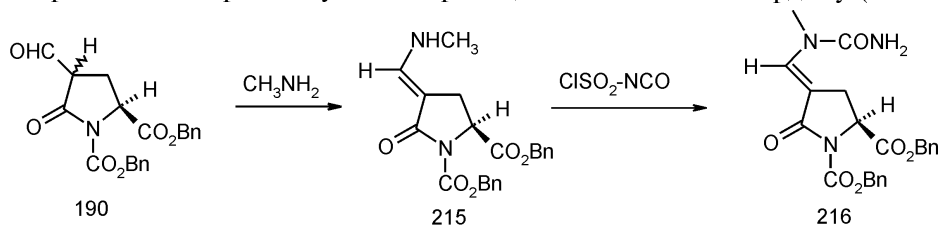


Схема 74

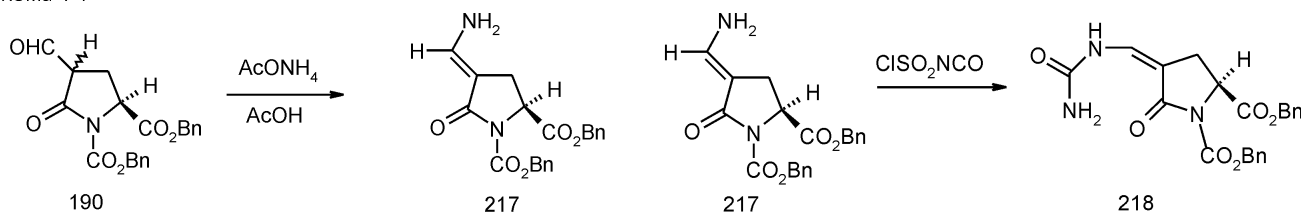


Схема 75

Схема 76

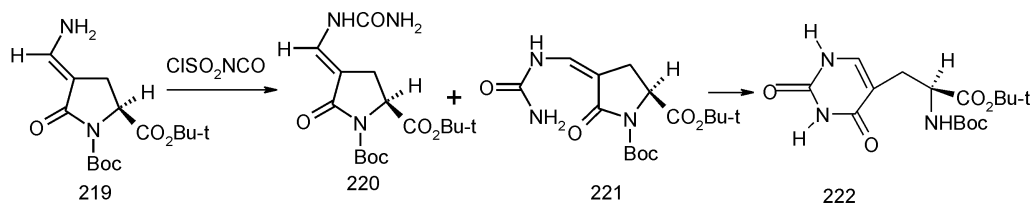


Схема 77

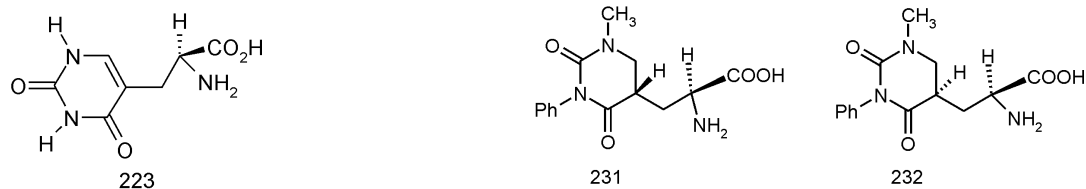


Схема 78

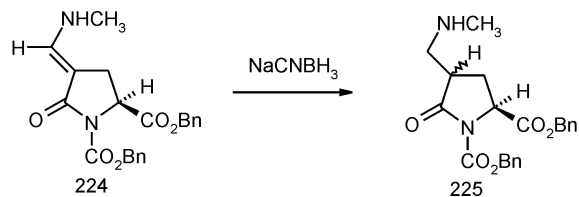


Схема 79

Всі описані у цьому розділі амінокислоти мають здатність взаємодіяти з глутаматними рецепторами і належать до L-серії з одним асиметричним центром.

7. Синтез гетерилзаміщених α-амінокислот з двома асиметричними центрами

Для одержання гетерилзаміщених α-амінокислот з двома асиметричними центрами знову виходили із вторинного енаміну (224), відновивши його [94] до амінометильного похідного (225) дією натрійціаноборогідриду у метанолі (схема 79).

Аміни (225, 226) одержані у вигляді нероздільної суміші діастереомерів. Взаємодія їх з фенілізоціанатом дає фенілкарбаміди, які рідинною хроматографією легко розділяють на індивідуальні E-(227) та Z-(228) діастереомери із сумарним виходом 90% (схема 80).

При нагріванні E-ізомеру з гідридом натрію в THF відбувається рециклізація з утворенням суміші діастереомерів, які після хроматографічного

Схема 82

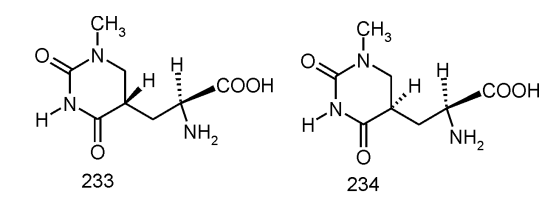


Схема 83

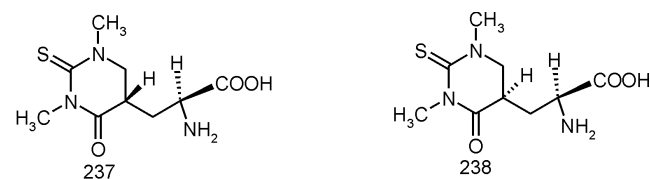


Схема 84

розділення дають діастереомери (229, 230) із сумарним виходом всього 20% (схема 81).

Депротектуванням (229) і (230) одержані [94] оптично чисті амінокислоти (231) та (232) (схема 82).

Ці кислоти є слабшими антагоністами, ніж FCDP [95].

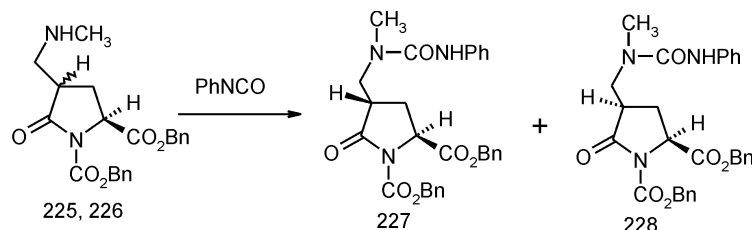


Схема 80

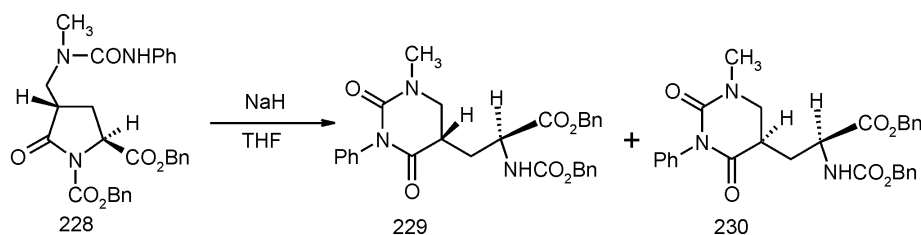


Схема 81

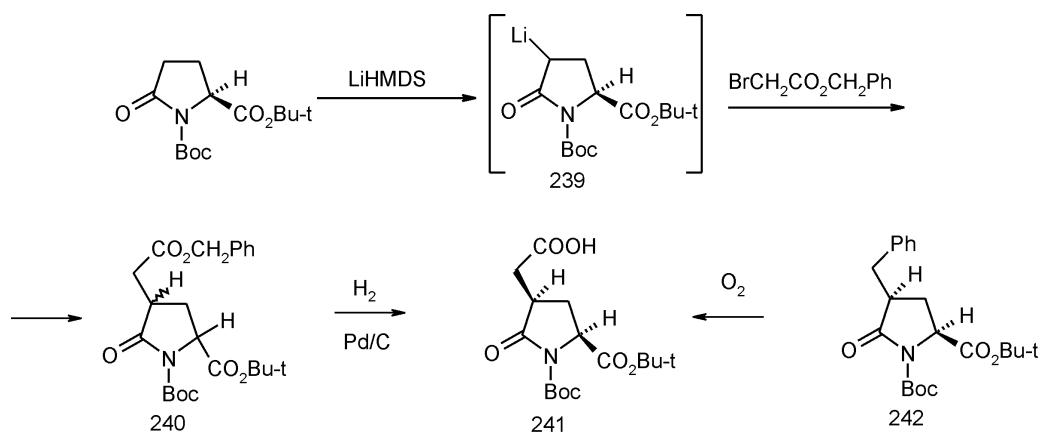


Схема 85

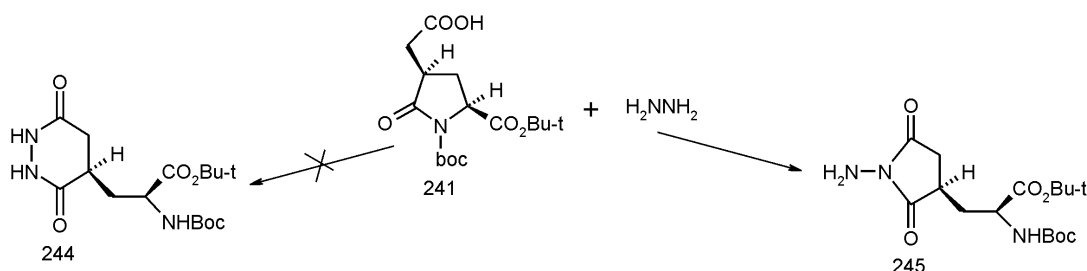


Схема 86

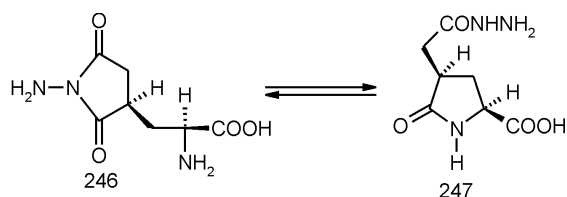


Схема 87

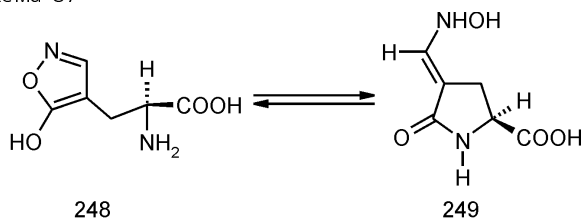


Схема 88

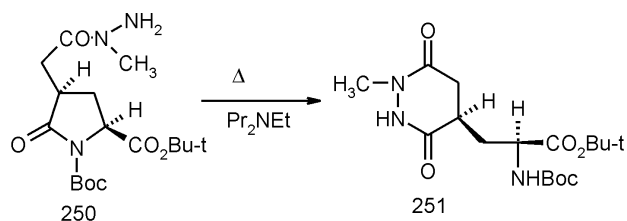


Схема 89

В аналогічних умовах, але виходячи із монометилзаміщених і незаміщених циклічних уреїдів, були одержані такі гетерилзаміщені амінокислоти (233-236) [96] (схема 83).

Реакцією аміну (225) з метилізотіоціанатом і після рециклізації та депротектування одержані відповідні сірковмісні амінокислоти (237, 238) (схема 84).

Рентгеноструктурним аналізом показано, що амінокислота (237) є (2S, 4S)-ізомером.

Із розглянутого вище матеріалу можна зробити висновок, що із піроглутаматальдегіду, піроглута-

матамінону та їх похідних в умовах “ring switching” можна одержувати гетерилзаміщені амінокислоти уже з двома асиметричними центрами. Більшість із них, як і у попередньому випадку, належить до L-серії і має здатність впливати на глутаматні рецептори центральної нервової системи [97].

8. Синтез β-піридазинілзаміщених α-аланінів

Розвиваючи можливості застосування “ring switching” стратегії для синтезу амінокислот з шестичленними піридазиновими замісниками, теж було одержано цікавий і різноманітний матеріал. Завдання виявилось досить складним, але, як і у попередніх випадках, автори [96] виходили із піроглутамінової кислоти, ввівши у лактамове кільце замісник — карбоксиметиленову групу як реакційний центр. Для цього N-Бос-захиснений трет-бутил-піроглутамат переводили в лігйорганічну сполуку (239), яка після взаємодії *in situ* з бензиловим естером бромцтової кислоти дає суміш продуктів (240), фракційною перекристалізацією якої вдалося виділити лише цис-(2S, 4R)-ізомер (241), ідентичний трет-бутиловому естеру піроглутамілоцтової кислоти, одержаному окисненням 4-бензилпіроглутамату (242) [98] (схема 85).

В умовах термального депротектування E-ізомер (241) переходить у Z-ізомер (243). Виходячи з E-ізомеру (241), його взаємодією з гідразингідратом автори [94, 96] сподівалися одержати β-піридазиніл-α-аланін, але при проведенні реакції у середовищі етанолу рециклізація пройшла в іншому напрямку і за спектральними даними замість очікуваного піридазину (244) було виділено N-аміносукцинімід (245) з виходом 78% (схема 86).

Депротектуванням із (245) одержано рівноважну суміш теж цікавих продуктів: β-(1'-аміно-2', 5'-

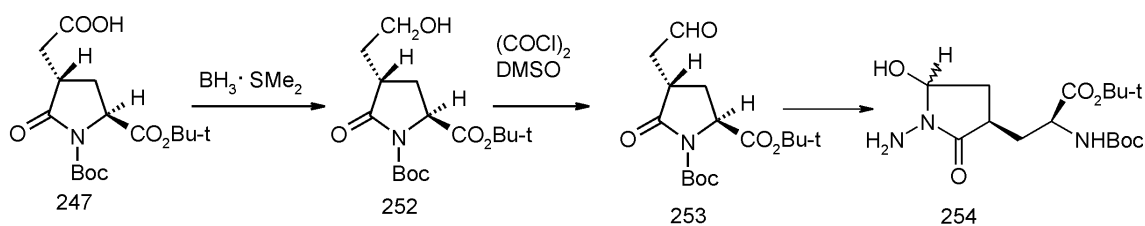


Схема 90

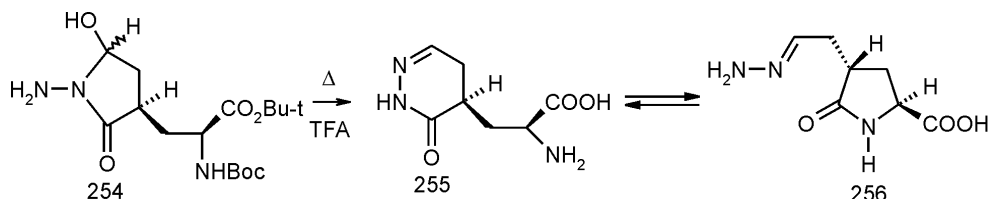


Схема 91



Схема 92

діоксипіролідиніл-3'-)-аланін (246) та гідрозид піроглутамінової кислоти (247) (схема 87).

Ця рівновага свідчить про існування зворотної, так званої “reverse ring switching” реакції. Аналогічну рівновагу (248, 249) спостерігали [84] і при синтезі β-ізоксазоліл-заміщеного-α-аланіну, який, як відомо, є природною сполукою [89] (схема 88).

Похідні α-аланіну з шестичленним гетероциклічним замісником (251) вдалося одержати тільки рециклізацією відповідного етилгідрозиду (250) (схема 89).

Однак при його депротектуванні відбувається повна деструкція.

Продовжуючи пошук способів синтезу гомохіральних гетерилзаміщених α-амінокислот, α-амінокислоту (241) відновили до карбінолу (252), окиснення якого сумішшю оксалілхлориду з диметилсульфоксидом привело до альдегіду (253). Останній при взаємодії з гідразингідратом відразу дає (1'-аміно-5'-гідрокси-2'-оксопіролідиніл-3'-)аланін (254), що є продуктом рециклізації (схема 90).

Нагрівання (254) в ацетонітрилі з оцтовою кислотою у присутності молекулярних сит (3 Å) і наступне депротектування приводять до β-(3'-оксопіридазиніл-4'-)-α-аланіну (255) з виходом 64%. Ця кислота також існує в розчині тільки у вигляді рівноважної суміші з гідразом (256). Тобто, у

цьому випадку має місце і пряма і зворотня “ring switching” реакція (схема 91).

У процесі відновлення рівноважної суміші ізомерних кислот (241, 243) до карбінолу (252) одержують і побічний продукт, що не піддається окисненню. Спектральні дослідження ¹³C-ЯМР показали, що цим продуктом є діастереоізомерна суміш лактонів (257, 258), яка може утворитися тільки внаслідок рециклізації гетерилзаміщеного етанолу (252) (схема 92).

Гомохіральний лактон такої структури (261) було одержано з високим виходом (76%) після відновлення натрійціанборгідридом транс-альдегіду (260), що у свою чергу, є продуктом озонування 4-алілпіроглутамату (259) [99] (схема 93).

При взаємодії альдегіду (260) з гідразином і після депротектування одержано піразиналанін (263) (схема 94).

Важливим висновком цієї частини досліджень, крім розробки ефективного синтезу різноманітних гомохіральних α-амінокислот, є виявлення здатності деяких α-амінокислот до “reverse ring switching” або “рециклізаційної” рівноваги.

9. Синтез вищих гомологів гетерилзаміщених α-амінокислот

Для порівняння біологічної активності розглянутих у попередній частині огляду β-гетерил-α-амінокислот — аналогів іботенової кислоти (5) і її синтетичного гомолога (AMPA, 15) було розроблено синтези й вищих гомологів α-амінокислот, у яких гетероциклічний замісник був би віддалений від α-амінокислотного фрагменту більше, ніж на одну метиленову групу. Для цього, виходячи із трет-бутилового естеру піроглутамінової кислоти,

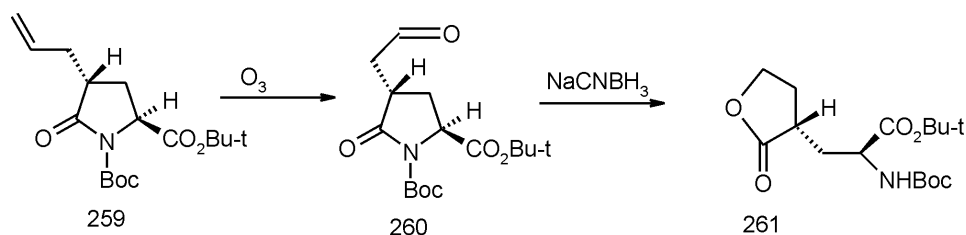


Схема 93

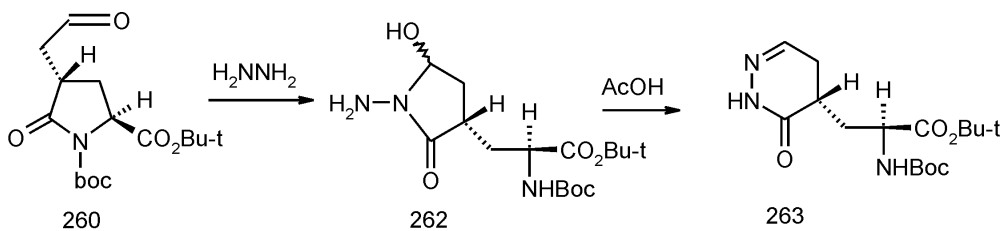


Схема 94

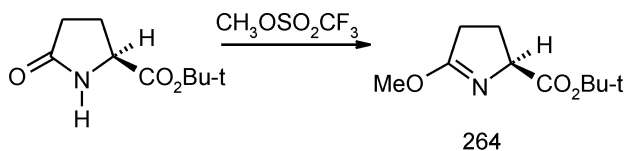


Схема 95

[97] було перетворено на відповідний метоксилактим (264) (схема 95).

Лактим (264) має здатність реагувати як кетон (реакція Кновенагеля) з сполуками, що мають активну метиленову групу — трет-бутилацетоцтовим (I) та трет-бутилціаноцтовим естерами (II), ацетилацетоном (III) і динітрилом малонової кислоти (IV), утворюючи відповідні похідні етиленбутиропіроглютамату (265–268) з виходом від 36 до 52% (схема 96).

Виявилося, що тільки при взаємодії (268) з гідразингідратом та метилгідразином відбувається

рециклізація з утворенням γ -піразолілзаміщених α -амінокислот (269 і 270), відповідно, з 50% і 80% виходом (схема 97).

Реакція трет-бутилестеру ціаноцтової кислоти II з метоксипохідним (271) [88] дає з виходом 47% цис-(2S,4S)-діастереомер ненасиченого ціанометиліденпіролідину (272), одержати з якого продукти рециклізації, наприклад, з гідразинами не вдалося (схема 98).

Метоксипохідне (271) з етилацетоацетатом реагує тільки у присутності моногідрату Ni-ацетилацетонату у триетиламіні, але з утворенням більш складної суміші речовин, ніж продукти рециклізації, з якої виділено тільки піридон (273) з виходом лише 22% (схема 99).

Виходячи із метилзаміщеного лактиму (274), після його взаємодії з динітрилом малонової кислоти (IV) і рециклізації з гідразингідратом або

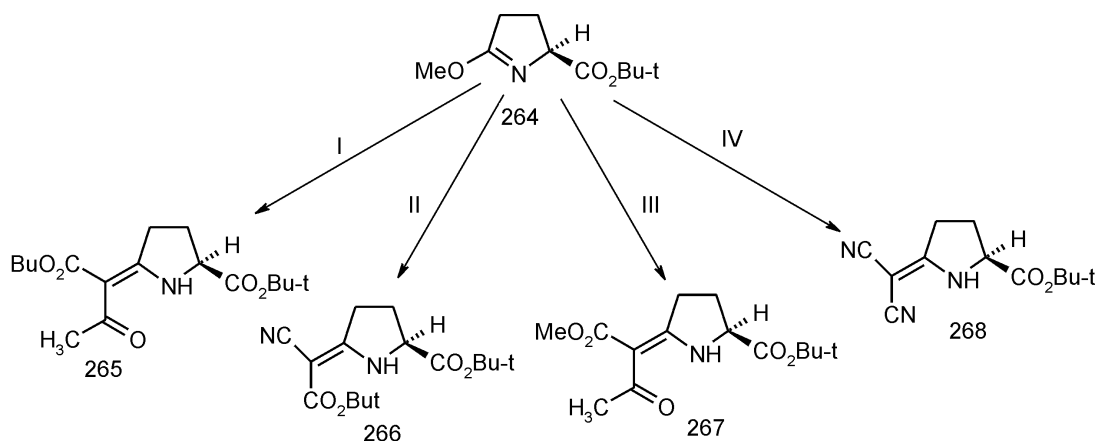


Схема 96

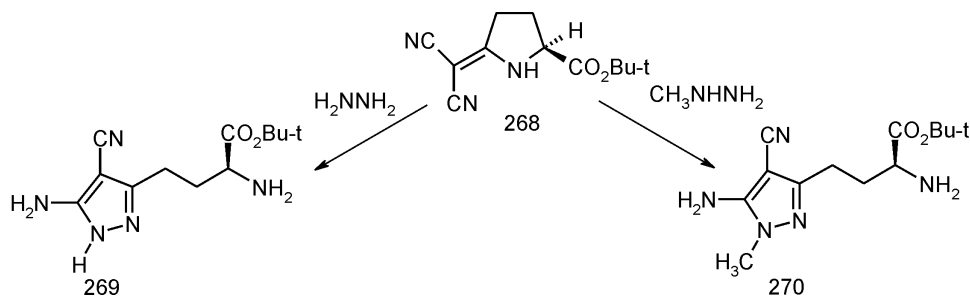


Схема 97

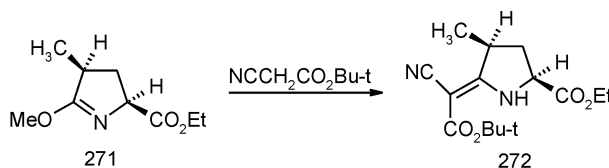


Схема 98

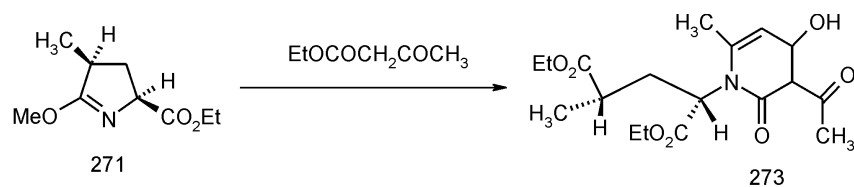


Схема 99

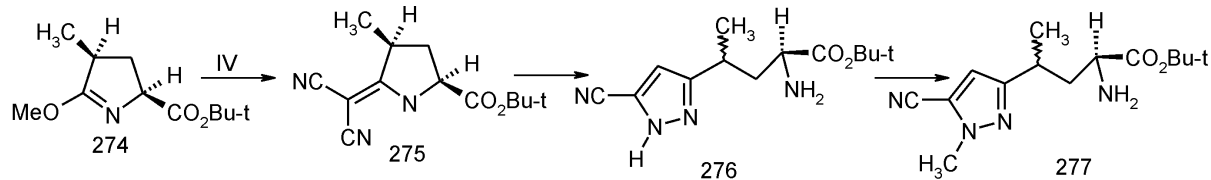


Схема 100

метилгідрaziном одержані трет-бутилові естери 3-(2'-ціанопіразоліл-5'-)-3-метил- α -масляної кислоти (276) і (277), відповідно, з виходом 28% і 62% (схема 100).

Таким чином, із аналізу літературних даних, розглянутих у цьому огляді, можна зробити висновок, що розроблені дві нові стратегії синтезу β -гетерил- α -аланінів та γ -гетерил- α -аміномасляних кислот. Це синтез гетерилзаміщених амінокислот на основі трикарбонільних синтонів, що успішно розвивається школами Болдвіна (J.E. Baldwin) і Вассермана (H.H. Wasserman), і синтез гомо-

хіральних β -гетерил- α -аланінів і γ -гетерил- α -аміномасляних кислот рециклізацією, запропонований Янгом із спів. (D.W. Young). Ці амінокислоти за структурою близькі до природних L-іботенової кислоти, L-лагірину, АМРА, вілардїну та ін., які є ефективними агоністами та антагоністами глутаматних рецепторів центральної нервової системи і застосовуються для лікування низки захворювань [102], у тому числі хвороби Альцгеймера, епілепсії [102], ішемії [104] та ін. Зрозуміло, що є й інші стратегії і методи одержання гетерилзаміщених α -амінокислот, але їх буде розглянуто окремо.

Література

1. Khare R.K., Becker J.M., Naidler F.R. // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31, №3. — P. 650-656.
2. Hanessian S., Fu J.-M., Tu Y. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №26. — P. 4153-4156.
3. Magnire M.P., Feldman P.L., Rapoport H. // *J. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 55, №3. — P. 948-955.
4. Shadid B., van der Plas H.C. // *Tetrahedron.* — 1990. — Vol. 46, №3. — P. 913-920.
5. Vyas D.M., Chiang V., Doyle T.W. // *Tetrahedron Lett.* — 1984. — Vol. 35, №5. — P. 487-490.
6. Baldwin J.E., Cha J.K., Krusze L.I. // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41, №22. — P. 5241-5260.
7. Gombos Z., Nyitrai J., Kolonits P. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1989. — P. 1915-1921.
8. Madsen U., Brehm L., Krogsgaard-Larsen P. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1988. — P. 359-364.
9. Bycroft B.W., Chhabra S.R., Grout R.J. et al. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1984. — P. 1156-1157.
10. Holler T.P., Spaltenstein A., Turner E. et al. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52, №19. — P. 4420-4421.
11. Yoshifuji S., Kaname M. // *Chem. Pharm. Bull. (Japan).* — 1995. — Vol. 43, №8. — P. 1302-1306.
12. Stevens R.V., Polniaszek R.P. // *Tetrahedron.* — 1983. — Vol. 39, №5. — P. 743-747.
13. Kinoshita M., Nakata M. // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — Vol. 30, №52. — P. 7419-7422.
14. Grieco P.A., Hon Y.S., Peres-Medrano A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №5. — P. 1630-1631.
15. Vleggaar R., Ackerman L.G.J., Vleggaar S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1992. — P. 3095-3098.
16. Madsen U., Wong E.H.F. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, №1. — P. 107-111.
17. Bjerrum E.J., Kristensen A.S., Pickering D.S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №11. — P. 2246-2249.
18. Conti P., De Amici M., Grazioso G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47, №27. — P. 6740-6748.
19. Fushiya S., Watari F., Tashiro T., Kusano G. et al. // *Chem. Pharm. Bull. (Japan).* — 1988. — Vol. 36, №4. — P. 1366-1370.
20. Cooper M.S., Seton A.W., Stevens M.F.G. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1996. — Vol. 6, №21. — P. 2613-2616.
21. Tabanella S., Valancogne J., Jackson R.F. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1, №23. — P. 4254-4261.
22. Sadch T., Davis M.A., Gil R. et al. // *Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 18, №7. — P. 1605-1606.
23. Якубке Х.-Д., Еульфум Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки. — М.: Мир, 1985. — 455 с.
24. Kolar P., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 30, №5. — P. 1253-1260.
25. Imperiali B., Prins S.L., Fisher S.L. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №6. — P. 1613-1616.
26. Lepine R., Carbone A.-C., Zhu J. // *Synlett.* — 2003. — P. 1455-1458.
27. O'Donnell M.J., Falmagne J.B. // *Tetrahedron Lett.* — 1985. — Vol. 26, №6. — P. 699-702.
28. Achmatowicz O., Pietraszkiewicz M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1981. — P. 2680-2683.
29. Fujisawa T., Kooriyama Y., Shimizu M. // *Tetrahedron Lett.* — 1966. — Vol. 37, №22. — P. 3881-3884.
30. Adamczyk M., Reddy R.E. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2001. — Vol. 12, №7-8. — P. 1047-1054.
31. Ghosh A.K., Xu C.X., Kulkarni S.S. et al. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7, №1. — P. 7-8.
32. Jackson R.F.W., Wythes M.J., Wood A. // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — Vol. 30, №37. — P. 5941-5944.
33. Dunn M.J., Jackson R.F.W., Pietruszka J. et al. // *Synlett.* — 1993. — P. 499-500.

34. Capek P., Pohl R., Hocek M. // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69, №23. — P. 7985-7988.
35. Jackson R.F.W., Withart N., Wythes M. // *Synlett.* — 1993. — P. 219-220.
36. Jackson R.F.W., Moore R.J., Dexter C.S. et al. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №22. — P. 7875-7884.
37. Lloris M.E., Moreno-Manas M. // *Tetrahedron Lett.* — Vol. 34, №44. — P. 7119-7122.
38. De Neufville R., Pechmann H. // *Chem. Ber.* — 1890. — Bd. 23, №2. — S. 3375-3386.
39. Abenius P.W., Soderbaum H. // *Chem. Ber.* — 1891. — Bd. 24, №2. — S. 3033-3034.
40. Rubin M.B. // *Chem. Rev.* — 1975. — Vol. 75, №1. — P. 177-202.
41. Wasserman H.H., Frechette R., Oida T. et al. // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54, №26. — P. 6012-6014.
42. Wasserman H.H., Long Yun O., Parr J. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №2. — P. 361-363.
43. Rubin M.B., Gleiter R. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №3. — P. 1121-1164.
44. Adlington R.M., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2000. — P. 299-303.
45. Adlington R.M., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2001. — P. 668-679.
46. Wasserman H.H., Yu C.B. // *Pure Appl. Chem.* — 1990. — Vol. 62, №3. — P. 1409-1411.
47. Bestmann H.J., Kloecters W.H. // *Tetrahedron Lett.* — 1978. — Vol. 16, №36. — P. 3343-3344.
48. Swain C.G., Brown J.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1952. — Vol. 74, №20. — P. 2538-2543.
49. Wasserman H.H., Long Y.O., Parr J. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №2. — P. 361-363.
50. Wasserman H.H., Wen-Bin Ho // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №16. — P. 2511-2514.
51. Wasserman H.H., Lee K., Xia M. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №15. — P. 2511-2514.
52. Padron J.M., Kokotos G., Martin T. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1998. — Vol. 9, №11. — P. 3387-3394.
53. Пурдела Д., Вылчану Р. Химия органических соединений фосфора / Пер. с рум. под ред. М.И.Кабачника. — М.: Химия, 1972. — 330 с.
54. Wasserman H.H., Long Y.O., Rui Zhan et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №18. — P. 3351-3353.
55. Chopard P.A. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31, №1. — P. 107-111.
56. Lee K., Im J.-M. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42, №8. — P. 1539-1542.
57. Wasserman H.H., Lee G.M. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №52. — P. 9783-9786.
58. Brackeen M.F., Stafford J.A., Feldman P.L. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №11. — P. 1635-1638.
59. Zvilichovsky G., Gurvich V. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1993. — P. 2509-2514.
60. Snow M.L., Lauinger C., Ressler C. // *J. Org. Chem.* — 1968. — Vol. 33, №5. — P. 1774-1780.
61. Olsen R.K., Ramasamay K., Emery T. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49, №19. — P. 3527-3234.
62. Prestidge D.R., Harding J.E., Battersby J. et al. // *J. Org. Chem.* — 1975. — Vol. 40, №22. — P. 3287-3288.
63. Thomas H.A., Linge N., Weil F. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1993. — Vol. 267, №2. — P. 1321-1327.
64. Nahm S., Weinreb S. // *Tetrahedron Lett.* — 1981. — Vol. 22, №39. — P. 3815-3818.
65. Adlington R.A., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — Vol. 1999. — P. 855-866.
66. Dale J.A., Dull D.L., Moscher H.S. // *J. Org. Chem.* — 1969. — Vol. 34, №9. — P. 2543-2549.
67. Cupps T.L., Ling N., Rapoport H. // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 50, №21. — P. 3972-3979.
68. Bowden K., Jones E.R. // *J. Chem. Soc.* — 1946. — P. 953-956.
69. Obrecht D., Abrecht C., Geieder A. et al. // *Helv. Chim. Acta.* — 1997. — Vol. 80, №1. — P. 65-72.
70. Adlington R.M., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *Chem. Commun.* — 1997. — P. 1757-1758.
71. Maytrs A.G., Gleason J.L. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №2. — P. 813-815.
72. Bell E.A. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1961. — Vol. 47, №3. — P. 602-606.
73. Morino T., Nishimoto A., Masuda A. // *J. Antibiot.* — 1995. — Vol. 48, №7. — P. 1509-1514.
74. Duthaler R.O. // *Tetrahedron.* — 1994. — Vol. 50, №6. — P. 1539-1650.
75. Adlington R.M., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2000. — P. 2311-2316.
76. Bohlmann J.E., Rahtz D. // *Chem. Ber.* — 1957. — Bd. 90, №10. — S. 2265-2272.
77. Mumm O., Gottschald E. // *Chem. Ber.* — 1922. — Bd. 45, №2. — S. 2064-2067.
78. Wee A.G.H., Shu A.Y.L., Bunnenberg E. et al. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49, №18. — P. 3327-3336.
79. Sewald N., Burger K. // *Libigs Ann. Chem.* — 1992. — Bd. 9, №92. — S. 947-952.
80. Takemoto T., Nakajima T., Yakagaku Z. — 1964. — Vol. 84, №5. — P.1186-1188. Takemoto T., Nakajima T., Yakagaku Z. // *Chem. Abstr.* — 1965. — Vol. 62. — P. 8121 d.
81. Lansford E.M., Shive W. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1952. — Vol. 38, №3. — P. 347-351.
82. Kohn H., Swahney K.N., Le Gall P. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33, №3. — P. 919-926.
83. Bowler A.N., Doyle P.M., Young D.W. // *Chem. Commun.* — 1991. — P. 314-315.
84. Bowler A.N., Dinsmore A., Doyle P.M. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1997. — P. 1297-1306.
85. Dinsmore A., Doyle P., Young D.W. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 35, №41. — P.7503-7506.
86. Gibian H., Kliger H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1961. — Vol. 640. — S. 145-156.
87. Danishefsky S., Berman E., Clizbe L.A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1979. — Vol. 101, №15. — P. 4385-4386.
88. Durand X., Hundhomme P., Khan J.A. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1996. — P. 1131-1147.
89. Tsubotani S., Funabashi Y., Takamoto S. et al. // *Tetrahedron.* — 1991. — Vol. 47, №38. — P. 8079-8086.
90. Evans R.H., Jones A.W., Watkins J.C. // *J. Physiol.* — 1980. — Vol. 308. — P. 71-86.
91. Sugiyama H., Watanabe M., Taji H. et al. // *Neurosci. Res.* — 1989. — Vol. 7, №1. — P. 164-173.
92. August R.A., Khan J.A., Moody C.M. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1996. — P. 507-514.
93. Dinsmore A., Doyle P.M., Hitchcock P.B. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №38. — P. 1033-1058.

94. Rosenthal G.A. *Plant nonprotein amino and imino acids. Biological, biochemical and toxicological properties.* — New York: Academic Press, 1982. — 617 p.
95. Dinsmore A., Doyle P.M., Young D.W. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1.* — 2002. — P. 155-164.
96. Dinsmore A., Doyle P.M., Steger M. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* — 2002. — P. 613-621.
97. East S.J., Garthwaite J. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 219. — P. 395-403.
98. Moody C.M., Young D.W. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1997. — P. 3519-3530.
99. Steger M., Young D.W. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №25. — P. 7935-7956.
100. Brauner-Osborne H., Egebjerg J., Nielson M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №14. — P. 2610-2645.
101. Hitchcock P.B., Pahman Sh., Young D.W. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1, №15. — P. 2682-2688.
102. Zhuo M. // *Drug Discovery Today.* — 2002. — Vol. 7, №2. — P. 259- 267.
103. Bridges R.J., Geddes J.W., Monaghan D.T., Cotman C.W. *Excitatory amino acids in health and diseases.* — New York: Ed. D.Lodge, J.Wiley, 1988. — 553 p.
104. Steinberg G.K., Saleh J., Kunis D. et al. // *Stroke.* — 1989. — Vol. 20, №12. — P. 1247-1253.

Надійшла до редакції 12.07.2005 р.

УДК 547.789.5:547.853.3:542.953.1

СИНТЕЗ 2,5-ДИТІОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГІДРО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИН-7-ОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: vegas00@ic.kharkov.ua

Ключові слова: 22(3H)-тіоксо-1,3-тіазол; тіазоло[4,5-d]піримідин; Гевальда реакція; ізотіоціанат

Розроблено методологію отримання 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів та їх 5-сульфанілпохідних, використану для паралельного рідиннофазового синтезу комбінаторної бібліотеки зазначених сполук.

SYNTHESIS OF 2,5-DITHIOXO-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDRO[1,3]THIAZOLO[4,5-d]PYRIMIDIN-7-ONES AND THEIR DERIVATIVES

A.A.Parkhomenko, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh

The methodology of obtaining of 2,5-dithioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro[1,3]thiazolo[4,5-d]pyrimidin-7-ones derivatives and their 5-sulfanyl derivatives has been developed. This procedure was used in the parallel liquid-phase synthesis of a combinatorial library of these compounds.

СИНТЕЗ 2,5-ДИТІОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГІДРО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИН-7-ОНІВ І ЇХ ПРОИЗВОДНЫХ

А.А.Пархоменко, С.Н.Коваленко, В.П.Черных

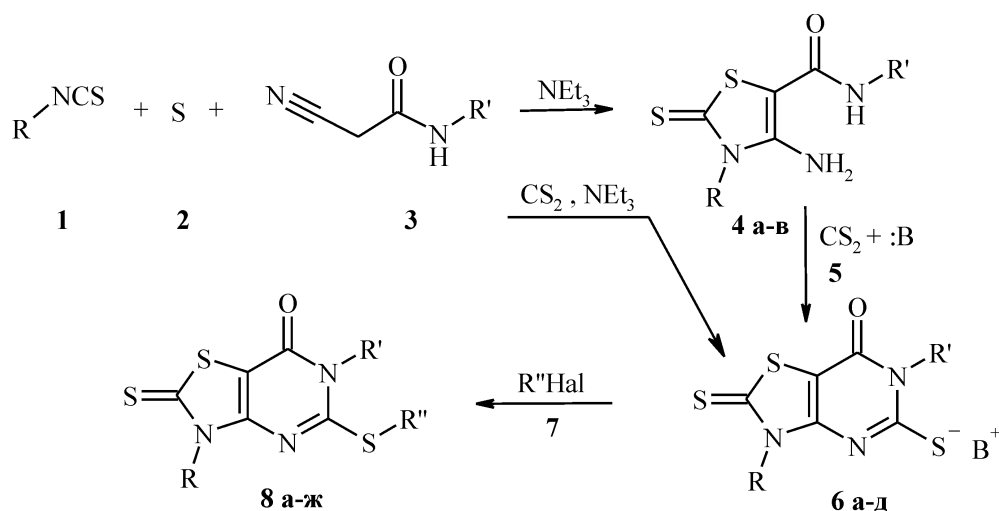
Разработана методология получения производных 2,5-дитиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро[1,3]тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-онов и их 5-сульфанілпроизводных, которая была применена для параллельного жидкофазного синтеза комбинаторной библиотеки этих соединений.

Похідні 2-тіоксо-2,3-дигідротіазолів мають широкий спектр біологічної активності. В літературі є відомості про їх антибактеріальну [1-3, 7], фунгіцидну [3-8], цитотоксичну [1] та імуностимулюючу [9] дію. У літературі запропоновано декілька методів синтезу 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів [6,12-14] та їх 5-сульфанілпохідних [6,15-18], але вивчення меж застосування цих реакцій не було проведено. Цей факт суттєво ускладнює можливості створення великих масивів сполук — комбінаторних бібліотек зазначеного хемотипу для більш детального вивчення потенціалу біологічної активності цього класу сполук. Раніше для синтезу 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів було використано реакцію 2-тіоксо-4-аміно-2,3-дигідротіазол-5-карбоксилатів з метил- або етилізотіоціанатами у середовищі ацетонітрилу у присутності поташу як каталізатора [16], але невідомо, як ця реакція відтворюється з іншими ізотіоціанатами. Також є дані про позитивні результати циклізації незаміщених 2-тіоксо-4-аміно-2,3-дигідротіазол-5-карбоксамідів з сірковуглецем у присутності гідроксиду натрію [6], але ця методика використовувалася авторами лише для синтезу 6-Н похідних 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів.

За мету дослідження нами була обрана розробка універсальних методів синтезу 2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів, завдяки чому можна було отримати практично всі можливі варіанти заміщень із задовільними виходами та доброю відтворюваністю незалежно від замісника як у 3-му, так і у 6-му положеннях гетероциклу та синтезувати комбінаторну бібліотеку їх 5-S-алкільних похідних.

При спробі проведення реакцій за методикою [16] цільові продукти (6) були отримані з малими виходами, а синтез не відтворювався при спробі введення більш складних замісників до положення 6. Тому нами були вивчені можливості тристадійного синтезу 6-R'-3-R-5-R''-сульфаніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів (8), виходячи з відповідних ціаноацетамідів, алкіл- або арилізотіоціанатів та осадженої сірки (схема).

Продукти першої стадії, а саме N5-R'-4-аміно-3-R-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-карбоксаміди (4) були одержані шляхом конденсації відповідних ізотіоціанатів (1) із сіркою (2) і ціаноацетамідами (3) у присутності триетиламіну як каталізатора [11]. Одержані продукти (4) були досліджені на предмет їх взаємодії із сірковуглецем (5) у присутності основи. Як основа було випро-



Схема

бувано триетиламін, гідроокис натрію, N-метилморфолін, 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен та 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан. Найкращого результату при наявності арильного замісника при амідному азоті вдалося досягти при використанні триетиламіну як основи, проводячи реакцію в диметилформаміді ($\text{R}'=\text{Ar}$). Продукти були виділені з добрими виходами у вигляді стабільних триетиламонійних солей 6- R' -3- R -2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів (6). Ці ж продукти були також отримані за розробленим нами однореакторним (one-pot) п'ятикомпонентним синтезом, виходячи з відповідних ізотіоціанатів, сірки, N-арилціаноацетамідів, сіркоуглецю та триетиламіну. Обидва наведені методи дають задовільні виходи цільових продуктів.

Але ця методика виявилася невдалою при введенні в реакцію (4) без арильного замісника при амідному азоті ($\text{R}'=\text{Alk}$, H). З реакційного середовища були виділені вихідні аміноаміди (4). Це може бути пов'язано з меншою кислотністю амідного атома водню завдяки заміні акцепторного арильного замісника на електронодонорний алкіл. При введенні в даному випадку більш сильних основ (гідроокису натрію, 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену, метилату натрію) найбільш вдалим та універсальним виявився метилат натрію. Завдяки використанню цієї основи із реакційного середовища шляхом осадження кислотою були виділені цільові 6- R' -3- R -2,5-дитіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-они (6) ($\text{R}'=\text{Alk}$). При введенні в реакцію за даними умовами незаміщених аміноамідів (4) ($\text{R}'=\text{H}$) з великими виходами були виділені кристалічні натрієві солі (6).

6- R' -3- R -5- R'' -сульфаніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-они (8) були отримані шляхом алкілювання сполук (6) відповідними алкілгалогенідами (7). Були розглянуті алкілюючі агенти різноманітної природи, зокрема алкілоксиди, хлорацетати, хлорацетаміди, альфа-галогенацетофенони, альфа-бромбутирамиди, бензилгалогеніди та деякі інші. Реакцію проводили в

диметилформаміді. При використанні несольової форми (6) до реакційного середовища додавали триетиламін. Така методика виявилася універсальною для всіх зазначених тіонів (6) та введеної алкілюючих засобів. За нею їх було отримано більше ніж 300 (8) з різними заміщеннями. Фізико-хімічні дані деяких із синтезованих сполук представлені у таблиці.

Будову синтезованих сполук доведено ^1H -ЯМР-спектроскопією (табл.).

У ПМР-спектрах аміноамідів 4 спостерігаються характерні сигнали протонів аміногрупи в положенні 4 у вигляді уширеного синглету в області 6,5-7 м.д. Для амідного ароматичного протона карбоксамідної групи характерний синглет в області 8,5-9,5 м.д. Для тіолатів триетиламонію 6, окрім стандартних сигналів замісників у положеннях 3 та 6, спостерігається уширений сигнал протона триетиламонію в області 9,5-10,5 м.д., кватруплет шести протонів (2,7-2,9 м.д.) та триплет дев'яти протонів (1,0-1,2 м.д.). У продуктах 8 спостерігаються лише сигнали протонів замісників у положеннях 3, 5 та 6.

Експериментальна частина

Точки плавлення були виміряні апаратом Кюфлера. Тонкошарову хроматографію було проведено на алюмінієвій фользі з покриттям силікагелю (Merck, Kieselgel 60 F-254). ^1H ЯМР спектри були зняті на приладі Bruker AMX-400 у ДМСО- d_6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту. Розчинники та реагенти були отримані з комерційних джерел та використані без додаткового очищення, а також деякі вихідні ізотіоціанати були синтезовані з відповідних первинних амінів та тіофосгену [10].

Синтез N5-R2-4-аміно-3-R1-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-карбоксамідів (4). 0,01 Моль відповідного N-арилціаноацетаміду (3) розчиняють в 2 мл ДМФА, після чого до одержаного розчину додають 0,01 Моль осадженої сірки і 0,011 Моль відповідного ізотіоціанату (1). До одержаної маси

Фізико-хімічні властивості деяких синтезованих сполук

Сполука	R	R'	R''	Вихід, %	Т. пл., °C	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆)
4а	4-EtO-Ph	2-Me-Ph	-	68	238-239	8,71 (с, 1H), 7,25-7,04 (м, 8H), 6,59 (с, 2H), 4,10 (дд, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,46 (т, J = 6,6 Hz, 3H)
4б	4-EtO-Ph	4-F-Ph	-	65	279-280	9,09 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,3 Hz, 2H), 7,05 (д, J = 7,3 Hz, 2H), 6,95 (т, J = 6,9 Hz, 2H), 6,66 (с, 2H), 4,10 (дд, J = 6,3 Hz, 2H), 1,46 (т, J = 6,3 Hz, 3H)
4в	3-MeO-Ph	2-MeO-Ph	-	64	244-245	8,72 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18-7,05 (м, 4H), 6,87 (д, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,64 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,50 (с, 3H)
6а	4-EtO-Ph	2-Me-Ph	-	86	184-185	10,18 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 5H), 7,07 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 6,89 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (дд, J = 6,3 Hz, 2H), 2,78 (дд, J = 6,4 Hz, 6H), 2,09 (с, 3H), 1,45 (т, J = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (т, J = 6,4 Hz, 9H)
6б	3-MeO-Ph	2-Me-Ph	-	82	226-227	10,35 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22-7,19 (м, 3H), 7,06 (д, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93-6,90 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,76 (дд, J = 6,5 Hz, 6H), 2,10 (с, 3H), 1,09 (т, J = 6,5 Hz, 9H)
6в	3-MeO-Ph	2-F-Ph	-	80	205-206	9,80 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13-7,01 (м, 5H), 7,93 (д, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,87 (дд, J = 6,4 Hz, 6H), 1,10 (т, J = 6,4 Hz, 9H)
6г	4-EtO-Ph	H	-	72	263-264	11,02 (с, 1H), 7,17 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 4,10 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 1,45 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
6д	Ph	H	-	76	256-257	10,98 (с, 1H), 7,57-7,45 (м, 3H), 7,23 (д, J = 7,4 Hz, 2H)
8а	3-MeO-Ph	2-Me-Ph	Me	80	220-221	7,49 (т, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,19 (м, 3H), 7,05 (д, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93-6,90 (м, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,21 (с, 3H)
8б	4-EtO-Ph	2-Me-Ph	CH ₂ COOEt	82	169-170	7,49-7,37 (м, 3H), 7,27-7,22 (м, 3H), 7,01 (д, J = 7,2 Hz, 2H), 4,11 (дд, J = 6,6 Hz, 2H), 3,91 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,47 (т, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
8в	3-MeO-Ph	2-Me-Ph	CH ₂ COOEt	78	174-175	7,49-7,35 (м, 4H), 7,23 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,90 (д, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94-3,82 (м, 5H), 3,52 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,15-1,12 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
8г	3-MeO-Ph	2-Me-Ph	CH ₂ CH(OCH ₂) ₂	83	179-180	7,48-7,34 (м, 4H), 7,18 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (д, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (д, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,80 (т, J = 6,3 Hz, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,70 (с, 4H), 2,88 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 2,13 (с, 3H)
8д	4-EtOOC-Ph	піпероніл	CH ₂ CN	76	211-212	8,14 (д, J = 7,4 Hz, 2H), 7,60 (д, J = 7,4 Hz, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,79 (с, 2H), 5,97 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,36 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 3,83 (с, 2H), 1,40 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
8е	Ph-(CH ₂) ₂	n-Bu	4-Cl-C ₆ H ₅ -CH ₂	80	203-204	7,48 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (д, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,15 (м, 5H), 4,52 (с, 1H), 4,45 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 4,01 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 1,66 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 1,37 (дд, J = 6,4 Hz, 2H), 0,96 (т, J = 6,4 Hz, 3H)
8є	4-EtO-Ph	4-F-Ph	CH ₂ CONEt ₂	81	189-190	7,43-7,26 (м, 6H), 7,02 (д, J = 7,4 Hz, 2H), 4,08 (дд, J = 6,7 Hz, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,19 (дд, J = 6,7 Hz, 2H), 2,98 (дд, J = 6,7 Hz, 2H), 1,45 (т, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (т, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (т, J = 6,7 Hz, 3H)
8ж	3-Me-4-Cl-Ph	4-EtO-Ph	CH ₂ CONH(2-Et-Ph)	86	207-208	8,97 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35-7,29 (м, 4H), 7,20-7,04 (м, 6H), 4,09 (дд, J = 6,7 Hz, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,44 (дд, J = 6,7 Hz, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,35 (т, J = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (т, J = 6,7 Hz, 3H)

додають декількома порціями 6 мл триетиламіну, енергійно перемішуючи при цьому вміст колби на магнітній мішалці до повного розчинення всіх компонентів і ще півгодини після цього. Одержану масу виливають у воду. Після затвердіння осад відфільтровують та кристалізують із суміші етанол-ДМФА (1:1). Виходи складають 54-72%.

Синтез 6-R1-3-R2-2,3-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-он-2-тіон-5-тіолатів (6)

Спосіб 1: тіолати триетиламонію. 0,005 моль відповідного 4-аміно-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (4), 2 мл триетиламіну, 2 мл сірковуглецю (5) та 2 мл диметилформаїду кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. З реакційної маси відганяють у вакуумі легкі компоненти, до залишку додають 10 мл етанолу і ретельно перемішують при кімнатній температурі. Через деякий час з розчину випадають

кристали відповідного тіолату триетиламонію (6). Продукти без очищення використовують для синтезу сполук 8. Виходи — 74-91%.

Спосіб 2: тіолати натрію. Розчиняють 0,0075 Моль натрію в 3 мл метанолу. Додають 2 мл сірковуглецю, 0,005 Моль 4-аміно-2-тіоксо-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-карбоксаміду (4) та 2 мл диметилформаміду. Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. З реакційної маси відганяють у вакуумі легкі компоненти, до залишку додають 10 мл етанолу і ретельно перемішують при кімнатній температурі. Через деякий час з розчину випадають кристали відповідного тіолату натрію. Продукт без очищення використовують для синтезу сполук 8. Виходи — 68-80%.

Синтез 6-R1-3-R2-5-(R3-сульфаніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів (8).

0,001 Моль відповідного 2,3-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-он-2-тіон-5-тіолату (6) розчиняють в 5 мл ДМФА. До одержаного розчину додають 0,0012 Моль відповідного алкілгалогеніду (7). Реакційну суміш перемішують, підтримуючи температуру реакційного середовища на рівні 60°C протягом 1 год. Одержаний розчин розбавляють 50 мл води. Осад, що утворився, фільтрують, кристалізують із етанолу з додаванням диметилформаміду. Виходи — 74-96%.

Висновки

1. Розроблено синтез 3,6-дизамішених 2,5-дітіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів з різними замісниками

2. Синтезовано комбінаторну бібліотеку 5-сульфаніл-2-тіоксо-2,3,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[4,5-d]піримідин-7-онів.

Література

1. El-Bendary E.R., El-Sherbeny M.A., Badria F.A. // *Boll. Chim. Farm.* — 1998. — Vol. 137 (4). — P. 115-119.
2. Bukowski L., Janowiec M., Zwolska-Kwiek Z., Andrejczyk Z. // *Pharmazie.* — 1998. — Vol. 53 (6). — P. 373-376.
3. Fahmy H.T.Y. // *Pharmazie.* — 1997. — Vol. 52(10). — P. 750-753.
4. Habib N.S., Rida S.M., Badawey E.A.M. et al. // *Pharmazie.* — 1997. — Vol. 52 (5). — P. 346-350.
5. Habib N.S., Rida S.M., Badawey E.A.M., Fahmy H.T.Y. // *Monatsch. Chem.* — 1996. — Vol. 127 (11). — P. 1209-1214.
6. Habib N.S., Rida S.M., Badawey E.A.M., Fahmy H.T.Y. // *Monatsch. Chem.* — 1996. — Vol. 127 (11). — P. 1203-1207.
7. Mohareb R.M., Shams H.Z., Elkholy Y.M. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1992. — Vol. 70 (3-4). — P. 317-324.
8. Tiwari N., Chaturvedi B., Nizamuddin // *Ind. J. Chem., Sect. B.* — 1989. — Vol. 28B (9). — P. 796-798.
9. Nagahara K., Anderson J.D., Kini G.D. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33 (1). — P. 407-415.
10. Pat. 5,962,457. USA. Chenard B.L., Elliot M.L., Welch W.M. — 1999.
11. Gewalt K. // *J. fuer hrakt. Chemie.* — 1966. — Vol. 32. — P. 26-30.
12. El-Ablack, Fawzia Zakeria // *Boll. Chim. Farmaceutico.* — 2003. — Vol. 142 (9). — P. 406-409.
13. Bekhit A.A., Fahmy H.T.Y., Rostom S.A.F., Baraka A.M. // *Eur. J. of Med. Chemistry.* — 2003. — Vol. 38 (1). — P. 27-36.
14. Fahmy H.T.Y., Rostom S.A.F., Bekhit A.A. // *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany).* — 2003. — Vol. 335 (5). — P. 213-222.
15. Balkan A., Goren Z., Urgun H. et al. // *Arzneimittel-Forsch.* — 2002. — Vol. 52 (6). — P. 462-467.
16. Balkan A., Urgun H., Ozalp M. // *Arzneimittel-Forsch.* — 2001. — Vol. 51 (10). — P. 839-842.
17. Urgun H., Balkan A., Ozalp M. // *Arzneimittel-Forsch.* — 2000. — Vol. 50 (12). — P. 1115-1119.
18. Badawey E.S.A. M., Rida S.M., Hazza A.A. et al. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 1993. — Vol. 28 (2). — P. 91-96.

Надійшла до редакції 07.09.2005 р.

УДК 547.288.3 + 547.772 + 547.785.5

СИНТЕЗ 3-АРИЛ-1-АРОИЛ-5-(2-ТРИФТОРАЦЕТАМИНОАНИЛИНО)ПИРАЗОЛОВ ИЗ АРОИЛГИДРАЗОНОВ 2-АРОИЛМЕТИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

И.Б.Дзвинчук, М.О.Лозинский

Институт органической химии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: dzvinch@bigmir.net*Ключевые слова: бензимидазолы; гидразоны; пиразолы; рециклизация; трифторуксусный ангидрид*

Взаимодействие ароилгидразонов 2-ароилметил-1Н-бензимидазолов с трифторацетангидридом сопровождается рециклизацией, приводящей к 3-арил-1-ароил-5-(2-трифторацетаминилино)пиразолам. Реакция осложняется образованием 2,5-диарил-12а-трифторметил[1,3,4]оксадиазоло[2',3':2,3]пиримидо[1,6-а]бензимидазолов.

SYNTHESIS OF 3-ARYL-1-AROYL-5-(2-TRIFLUOROACETYLAMINOANILINO)PYRAZOLES FROM 2-AROYLMETHYL-1H-BENZIMIDAZOLE AROYLHYDRAZONES

I. B. Dzvinchuk, M. O. Lozinskiy

The interaction of 2-arylmethyl-1H-benzimidazole aroylhydrazones with trifluoroacetic anhydride is accompanied by recyclization 3-aryl-1-aryol-5-(2-trifluoroacetamino-anilino)pyrazoles. The reaction is complicated by the formation of 2,5-diaryl-12a-trifluoromethyl[1,3,4]oxadiazolo[2',3':2,3]pyrimido[1,6-a]benzimidazoles.

СИНТЕЗ 3-АРИЛ-1-АРОІЛ-5-(2-ТРИФТОРАЦЕТАМІНОАНИЛІНО)ПИРАЗОЛІВ ІЗ АРОІЛГІДРАЗОНІВ 2-АРОІЛМЕТИЛ-1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛІВ

I. B. Dzvinchuk, M. O. Lozinskiy

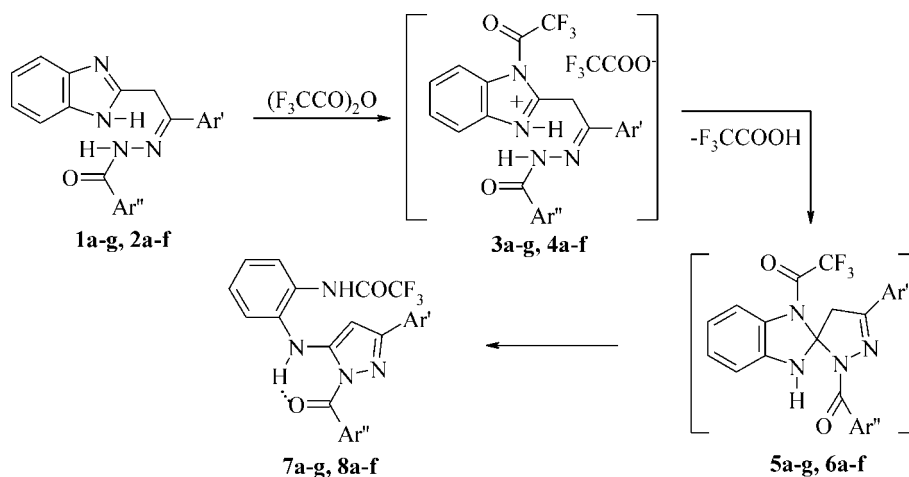
Взаємодія ароїлгідразонів 2-ароїлметил-1Н-бензімідазолів із трифторацетангидридом супроводжується рециклізацією, що веде до 3-арил-1-ароїл-5-(2-трифторацетаміноаніліно)піразолів. Перебіг реакції ускладнюється утворенням 2,5-діарил-12а-трифторометил[1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]пиримідо[1,6-а]бензімідазолів.

Рециклизации эффективны в синтезе функционализированных соединений, однако их препаративные возможности могут ограничиваться устойчивостью цикла и природой заместителей в исходных реагентах [1-6]. Так, бензоилгидразон 2-фенацилбензимидазола (1а) содержит малонуклеофильную гидразоновую аминогруппу и при нагревании до 200°C не рециклизуется, а циклизуется за счет конденсации карбонильной группы по активной метиленовой и дает 2-(3,5-дифенилпиразол-4-ил)бензимидазол [7]. Тем не менее, его можно рециклизовать при 20°C в условиях реакции ацилирования трифторуксусным ангидридом, которая протекает, возможно, через N-ацилбензимидазолиевую соль 3а и спиран 5а с образованием 1-бензоил-5-(2-трифторацетаминилино)пиразола 7а (схема 1) [8]. В тех же условиях ароилгидразоны 2-ацетонилбензимидазола не рециклизуются, а претерпевают циклоконденсацию с образованием 12а-трифторметил[1,3,4]оксадиазоло[2',3':2,3]пиримидо[1,6-а]бензимидазолов [9]. Очевидно, что направление реакции весьма чувстви-

тельно к природе заместителей в исходных гидразонах. Поэтому способность к рециклизации широких серий ароилгидразонов 2-фенацилбензимидазолов (1b-g) и бензоилгидразонов 2-ароилметилбензимидазолов (2а-f) оставалась неизвестной и изучена нами в настоящей работе.

Нами найдено, что взаимодействие соединений 1b-g и 2а-f с трифторацетангидридом сопровождается рециклизацией, протекающей, возможно, через промежуточное образование соединений типа 3-б и приводящей к ранее неизвестным 3-арил-1-ароил-5-(2-трифторацетаминилино)пиразолам 7b-g и 8а-f.

Реакция не осложняется миграцией ацильных групп между кольцевыми атомами азота, характерной для 5-анилино-1-ацилпиразолов (по данным [10]), но, в целом, протекает с невысокой избирательностью. Тем не менее, побочные продукты благодаря повышенной растворимости не мешают выделению целевых соединений из реакционных смесей. Выходы соединений типа 7 умеренны — 48-65%. Выходы соединений типа 8



1,3,5,7 Ar'=Ph: Ar''=Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (b), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (c), 4-NO₂C₆H₄ (d),
 2-тиенил (e), 3-пиридил (f), 4-пиридил (g);
2,4,6,8 Ar''=Ph, Ar'=4-MeOC₆H₄ (a), 4-MeC₆H₄ (b), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₄ (c),
 3-ClC₆H₄ (d), 3-NO₂C₆H₄ (e), 4-NO₂C₆H₄ (f).

Схема 1

изменяются в порядке уменьшения электронодонорных свойств их арильного заместителя R' от 37 до 75%. Эта закономерность связана с протеканием побочной реакции, сущность которой выяснена нами на примере превращения соединения 2a, проявившего наименьшую склонность рециклизоваться. В данном случае (схема 2) ацилбензимидазолиевая соль 4a, вероятно, успевае частично изомеризоваться в энгидразиновую форму 9, превращающуюся через ротомер 10 и соединения 11, 12 в [1,3,4]оксадиазоло[2',3':2,3]пиримидо[1,6-a]бензимидазол 13, который нам удалось выделить в индивидуальном состоянии. Очевидно, что образованию энгидразиновых форм типа 9 и 10 должны благоприятствовать электронодонорные арильные заместители у гидразоновой азометиновой связи, поскольку именно они образуют энергетически выгодную систему сопряжения

с электроноакцепторной N-ацилбензимидазолиевой группировкой.

Структура продукта рециклизации 7a подтверждена его гидразинолизом (схема 3). Реакция приводит к снятию трифторацетильной и бензильной групп, однако не останавливается на стадии образования 5-анилинопиразола 14, а сопровождается прототропной изомеризацией и дает устойчивый (не проявляющий таутомерных свойств) 3-анилинопиразол 15.

Это соединение было описано в литературе под структурой 14 [11]. Для ее опровержения, а также для подтверждения строения соединений типа 7 и 8 нами получены три объекта сравнения. Их синтез проведен на основе превращений цианэтилгидразона 2-фенацилбензимидазола 16 (схема 4). Рециклизацией при действии трифторацетангидрида получено соединение 17, моделирующее струк-

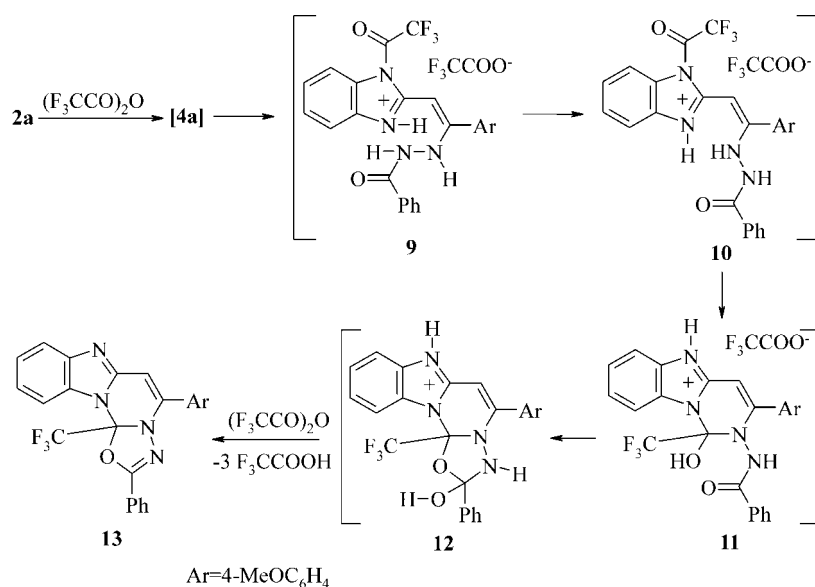


Схема 2

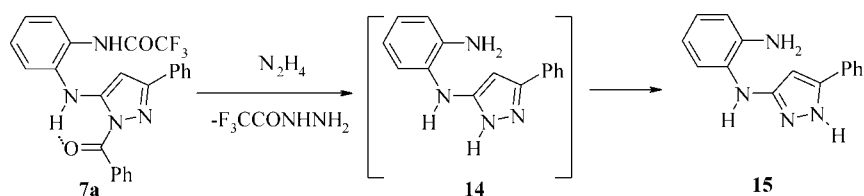


Схема 3

туры типа 7 и 8. Последующим гидразинолизом получен 5-анилинопиразол 18, моделирующий структуру 14. Используя ранее описанный метод синтеза 3-анилино-1-метилпиразолов [12], мы взаимодействием соединения 17 с диметилсульфатом получили соль 19, которую, не выделяя в индивидуальном состоянии, превратили гидразинолизом в 3-анилино-1-метилпиразол 20, моделирующий особенности структуры 15.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены элементным анализом (табл. 1) и спектрами ЯМР ^1H (табл. 2). Строение соединений 7а и 17 подтверждены также ИК-спектрами, а соединения 13 — спектром ЯМР ^{19}F .

По данным ИК-спектров соединение 7а имеет две карбонильные группы, причем полоса поглощения ни одной из них (1670 и 1700 см^{-1}) не совпадает по частоте с полосой поглощения $\nu_{\text{C=O}}$ (1735 см^{-1}) структурного аналога 17. Дополнительную информацию дают спектры ЯМР ^1H . Протон аминогруппы, сочлененной с пиразольным циклом, в соединении 17 резонирует при $7,63$ м. д., а соответствующие протоны соединений типа 7 и 8 резонируют в поле, более слабом почти на 2 м. д. Из этого следует, что в пиразолах типа 7 и 8 атом водорода аминогруппы, находящейся в положении 5, связан прочной внутримолекулярной водородной связью с атомом кислорода карбонильной группы, находящейся в положении 1.

Спектры ЯМР соединения 13 согласуются с данными по его полигетероциклической системе [9]. Например, сигналы 6-, 8-, (9-, 10-) и 11-Н проявляются при $6,92$, $7,85$ - $7,89$, ($7,35$ - $7,46$) и $7,72$, а у его структурного аналога, содержащего метильную группу вместо 4-метоксифенильного

фрагмента, — при $6,29$, $7,81$, ($7,29$ - $7,39$) и $7,57$ - $7,67$ м.д. Сигнал группы CF_3 проявляется при $-82,77$, а у структурного аналога — в близкой области при $-83,90$ м.д.

По данным спектра ЯМР ^1H в соединении 20 метильная группа оказывает пространственные помехи копланарному расположению пиразольного и фенильного колец, вследствие чего последнее не оказывает дезэкранирующего влияния на пиразольный протон в положении 4, и он проявляется при $5,92$ м.д. (у соединений 15 и 18 — при $6,21$ и $5,97$ м.д.). По этой причине соединение 20 может моделировать лишь ту часть молекулы соединения 15, которая удалена от фенильного заместителя. Особо примечательно дезэкранирующее влияние, оказываемое пиразольным атомом азота пиридинового типа на протон в положении 6 анилинового фрагмента. В соединении 20 этот протон резонирует в области $7,40$ - $7,51$ м.д., перекрываемой сигналами протонов фенильного кольца. В соединении 15 соответствующий протон проявляется почти в той же области — $7,40$ - $7,45$ м.д.; туда же попадает и сигнал м-протонов фенильного кольца. В соединении 18, моделирующем структуру 14, такое дезэкранирование невозможно, и соответствующий сигнал смещен на $0,6$ м.д. в более сильное поле, где проявляется совместно с сигналом 3-Н анилинового фрагмента. Аналогичные особенности спектров ЯМР ^1H 1-алкилзамещенных 3- и 5-анилинопиразолов были описаны в работе [12].

Следовательно, прототропные изомерные структуры 14 и 15 различаются по устойчивости весьма существенно. Причина такого их несходства находится, возможно, в различии систем сопряжения, передающих электронодонорное влияние арил-

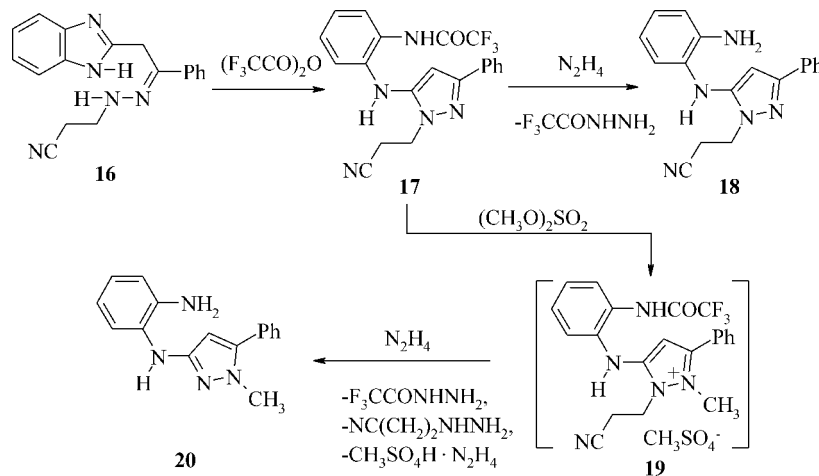


Схема 4

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N		
7a	C ₂₄ H ₁₇ F ₃ ^a N ₄ O ₂	$\frac{64,12}{64,00}$	$\frac{3,97}{3,80}$	$\frac{12,38}{12,44}$	161-162	58
7b	C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃	$\frac{62,38}{62,50}$	$\frac{4,08}{3,99}$	$\frac{11,55}{11,66}$	166-167	50
7c	C ₂₇ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₅	$\frac{59,92}{60,00}$	$\frac{4,38}{4,29}$	$\frac{10,29}{10,37}$	178-180	65
7d	C ₂₄ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₄	$\frac{58,11}{58,19}$	$\frac{3,31}{3,26}$	$\frac{14,08}{14,14}$	204-205	60
7e	C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ S	$\frac{57,77}{57,89}$	$\frac{3,43}{3,31}$	$\frac{12,14}{12,27}$	200-201,5	57
7f	C ₂₃ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₂	$\frac{61,08}{61,20}$	$\frac{3,64}{3,57}$	$\frac{15,38}{15,51}$	172,5-174	48
7g	C ₂₃ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₂	$\frac{61,11}{61,20}$	$\frac{3,61}{3,57}$	$\frac{15,45}{15,51}$	172-173	53
8a	C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃	$\frac{62,47}{62,50}$	$\frac{4,05}{3,99}$	$\frac{11,59}{11,66}$	162,5-164	37
8b	C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂	$\frac{64,53}{64,65}$	$\frac{4,24}{4,12}$	$\frac{11,94}{12,06}$	155-156,5	43
8c	C ₂₇ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₅	$\frac{59,89}{60,00}$	$\frac{4,36}{4,29}$	$\frac{10,28}{10,37}$	206-207,5	65
8d	C ₂₄ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O ₂	$\frac{59,89}{59,45}$	$\frac{3,41}{3,33}$	$\frac{11,43}{11,56}$	185,5-187	62
8e	C ₂₄ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₄	$\frac{58,08}{58,19}$	$\frac{3,33}{3,26}$	$\frac{14,06}{14,14}$	218,5-220	65
8f	C ₂₄ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₄	$\frac{58,11}{58,19}$	$\frac{3,31}{3,26}$	$\frac{14,09}{14,14}$	221,5-223	75
13	C ₂₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂	$\frac{64,81}{64,94}$	$\frac{3,64}{3,71}$	$\frac{12,03}{12,12}$	165-166,5	40
15	C ₁₅ H ₁₄ N ₄	$\frac{71,96}{71,98}$	$\frac{5,69}{5,64}$	$\frac{22,29}{22,38}$	142,5-144 ^b	96
17	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₅ O	$\frac{60,12}{60,15}$	$\frac{4,18}{4,04}$	$\frac{17,47}{17,54}$	152-153,5	83
18	C ₁₈ H ₁₇ N ₅	$\frac{71,16}{71,27}$	$\frac{5,72}{5,65}$	$\frac{23,00}{23,09}$	125,5-127	94
20	C ₁₆ H ₁₇ N ₄	$\frac{72,47}{72,70}$	$\frac{6,15}{6,10}$	$\frac{21,14}{21,20}$	64-66	80

^a Найдено, %: F - 12,79. Вычислено, %: F - 12,65.

^b Лит. данные [11]: 142-144.

аминогруппы на связь C=N пиразольного кольца. Очевидно, что в структуре 15 цепь сопряжения на одну кратную короче и, соответственно, энергетически более выгодна.

Экспериментальная часть

ИК-спектр соединений 7a и 17 снимали на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО-D₆, эталоны — TMS и CFCI₃. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол — этанол, 9:1, проявление в УФ свете. Перед определением температуры плавления, выполнением элементного анализа и спектральных исследований соединения выдерживали в пистолете Фишера в вакууме водоструйного насоса (115°C, 5 ч).

1-Бензоил-5-(2-трифторацетиламиноанилино)-3-фенилпирозол (7a). К соединению 1a (1 ммоль) в 0,5 мл безводного диоксана прибавляют при перемешивании трифторуксусный ангидрид — 2 ммоль. Смесь перемешивают 2-3 мин до образования гомогенного раствора и оставляют на 1 ч при 15-20°C. Прибавляют при перемешивании 2-пропанол и воду (по 0,5 мл), через 20 мин осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом. Кристаллизуют из смеси этанола и этилацетата (3:1). ИК-спектр ((KBr), см⁻¹: 1670 и 1700 (C=O), 3285 (N-H).

Аналогично получают соединения 7b,c,e и 8b,c,d из соединений 1b,c,e и 2b,c,d.

1-(4-Нитробензоил-5-(2-трифторацетиламиноанилино)-3-фенилпирозол (7d). К соединению 1d (1 ммоль) в 0,5 мл безводного диоксана при перемешивании прибавляют 0,3 мл (3 ммоль) трифторуксусного

Параметры спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., J, (Гц)
7a	6,70 (1H, с, 4-Н), 7,20 (1H, т, J=7,2, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,40-7,50 (5H, м, Ph ₃ -, 4-, 5-н + 1,2-С ₆ H ₄ 5-, 6-н), 7,60 (2H, т, J=7,8, СОPh ₃ -, 5-н), 7,71 (1H, т, J=7,8, СОPh ₄ -н), 7,78 (1H, д, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 7,88-7,90 (2H, м, Ph ₂ -, 6-н), 8,10 (2H, д, J=7,5, СОPh ₂ -, 6-н), 9,51 (1H, с, NHHet), 11,33 (1H, с, NHCO)
7b	3,90 (3H, с, CH ₃ O), 6,70 (1H, с, 4-Н), 7,15 и 8,21 (2x2H, два д, J=8,7, 1,4-С ₆ H ₄), 7,18 (1H, т, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,39 (1H, д, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,45-7,49 (4H, м, Ph ₃ -, 4-, 5-н + 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,76 (1H, д, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 7,91 (2H, д, J=7,8, Ph ₂ -, 6-н), 9,55 (1H, с, NHHet), 11,32 (1H, с, NHCO)
7c	3,81 (3H, с, CH ₃ O), 3,87 (6H, с, 2 CH ₃ O), 6,70 (1H, с, 4-Н), 7,22 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,40 (1H, д, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,45-7,50 (4H, м, Ph ₃ -, 4-, 5-н + 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,54 (2H, с, С ₆ H ₂), 7,77 (1H, д, J=8,4, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 7,92 (2H, д, J=6,9, Ph ₂ -, 6-н), 9,45 (1H, с, NHHet), 11,35 (1H, с, NHCO)
7d	6,70 (1H, с, 4-Н), 7,24 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,41-7,51 (5H, м, Ph ₃ -, 4-, 5-н + 1,2-С ₆ H ₄ 5-, 6-н), 7,78 (1H, д, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 7,87 (2H, м, Ph ₂ -, 6-н), 8,29 и 8,41 (2x2H, два д, J=8,1, 1,4-С ₆ H ₄), 9,41 (1H, с, NHHet), 11,31 (1H, с, NHCO)
7e	6,69 (1H, с, 4-Н), 7,21 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,33 (1H, т, J=4,5, тиенил 3-н), 7,40 (1H, д, J=7,2, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,44-7,54 (4H, м, Ph ₃ -, 4-, 5-н + 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,76 (1H, д, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 8,05 (2H, д, J=7,2, Ph ₂ -, 6-н), 8,23 (1H, д, J=4,5, тиенил 4-н), 8,37 (1H, д, J=3,3, тиенил 2-н), 9,60 (1H, с, NHHet), 11,29 (1H, с, NHCO)
7f	6,74 (1H, с, 4-Н), 7,22 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,41-7,51 (5H, м, Ph ₃ -, 4-, 5-н + 1,2-С ₆ H ₄ 5-, 6-н), 7,65 (1H, м, пиридил 5-н), 7,78 (1H, д, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 7,89 (2H, м, Ph ₂ -, 6-н), 8,45 (1H, д, J=7,2, пиридил 4-н), 8,84 (1H, м, пиридил 6-н), 9,21 (1H, с, пиридил 2-н), 9,48 (1H, с, NHHet), 11,38 (1H, с, NHCO)
7g	6,73 (1H, с, 4-Н), 7,22 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,41-7,51 (5H, м, Ph ₃ -, 4-, 5-н + 1,2-С ₆ H ₄ 5-, 6-н), 7,78 (1H, д, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 7,87 (2H, м, Ph ₂ -, 6-н), 7,93 и 8,85 (2x2H, два д, J=8,1, 4-пиридил), 9,43 (1H, с, NHHet), 11,38 (1H, с, NHCO)
8a	3,79 (3H, с, CH ₃ O), 6,67 (1H, с, 4-Н), 7,00 и 7,82 (2x2H, два д, J=8,7, 1,4-С ₆ H ₄), 7,18 (1H, т, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,39 (1H, д, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,47 (1H, т, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,59 (2H, т, J=7,8, Ph ₃ -, 5-н), 7,69 (1H, т, J=7,5, Ph ₄ -н), 7,76 (1H, д, J=8,4, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 8,08 (2H, д, J=7,5, Ph ₂ -, 6-н), 9,56 (1H, с, NHHet), 11,35 (1H, с, NHCO)
8b	2,34 (3H, с, CH ₃), 6,68 (1H, с, 4-Н), 7,20 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,26 и 7,77 (2x2H, два д, J=8,1, 1,4-С ₆ H ₄), 7,40 (1H, д, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,47 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,60 (2H, т, J=7,5, Ph ₃ -, 5-н), 7,70 (1H, т, J=7,5, Ph ₄ -н), 7,76 (1H, м, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 8,08 (2H, д, J=7,5, Ph ₂ -, 6-н), 9,54 (1H, с, NHHet), 11,34 (1H, с, NHCO)
8c	3,709 (3H, с, CH ₃ O), 3,83 (6H, с, 2 CH ₃ O), 6,75 (1H, с, 4-Н), 7,16 (2H, с, С ₆ H ₂), 7,20 (1H, т, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,40 (1H, д, J=7,2, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,50 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,60 (2H, т, J=7,5, Ph ₃ -, 5-н), 7,70 (1H, т, J=7,5, Ph ₄ -н), 7,77 (1H, д, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 8,12 (2H, д, J=7,5, Ph ₂ -, 6-н), 9,53 (1H, с, NHHet), 11,34 (1H, с, NHCO)
8d	6,79 (1H, с, 4-Н), 7,20 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,39 (1H, д, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,47 (3H, м, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н + 3-ClC ₆ H ₄ 4-, 5-н), 7,60 (2H, т, J=7,5, Ph ₃ -, 5-н), 7,71 (1H, т, J=7,5, Ph ₄ -н), 7,77 (1H, д, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 7,84 (1H, м, 3-ClC ₆ H ₄ 6-н), 7,93 (1H, с, ClC ₆ H ₄ 2-н), 8,06 (2H, д, J=7,5, Ph ₂ -, 6-н), 9,50 (1H, с, NHHet), 11,37 (1H, с, NHCO)
8e	6,87 (1H, с, 4-Н), 7,22 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,40 (1H, д, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,49 (1H, т, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,60 (2H, т, J=7,5, Ph ₃ -, 5-н), 7,69-7,80 (3H, м, Ph ₄ -н + 1,2-С ₆ H ₄ 3-н + 1,3-С ₆ H ₄ 5-н), 8,07 (2H, д, J=7,5, Ph ₂ -, 6-н), 8,24-8,32 (2H, м, 1,3-С ₆ H ₄ 4-, 6-н), 8,63 (1H, с, 1,3-С ₆ H ₄ 2-н), 9,48 (1H, с, NHHet), 11,37 (1H, с, NHCO)
8f	6,80 (1H, с, 4-Н), 7,22 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,41 (1H, д, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,48 (1H, т, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,60 (2H, т, J=8,1, Ph ₃ -, 5-н), 7,72 (1H, т, J=7,5, Ph ₄ -н), 7,76 (1H, д, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 8,07 (2H, д, J=7,1, Ph ₂ -, 6-н), 8,13 и 8,28 (2x2H, два д, J=8,4, 1,4-С ₆ H ₄), 9,44 (1H, с, NHHet), 11,38 (1H, с, NHCO)
13	3,88 (3H, с, CH ₃ O), 6,92 (1H, с, 6-Н), 7,15 (2H, д, J=8,7, 1,4-С ₆ H ₄ 3-, 5-н), 7,35-7,46 (2H, м, 9-, 10-Н), 7,54 (2H, т, J=7,8, Ph ₃ -, 5-н), 7,63 (1H, т, J=7,5, Ph ₄ -н), 7,72 (1H, д, J=7,5, 11-Н), 7,85-7,89 (6H, м, 8-Н + 1,4-С ₆ H ₄ 2-, 6-н + Ph ₂ -, 6-н)
15	4,78 (2H, с, NH ₂), 6,21 (1H, с, 4-Н), 6,53 (1H, т, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 6,61-6,68 (2H, м, 1,2-С ₆ H ₄ 3-, 4-н), 7,12 (1H, с, NH), 7,32 (1H, т, J=7,2, Ph ₄ -н), 7,40-7,45 (3H, т, J=7,5, Ph ₃ -, 5-н + 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 7,71 (2H, д, J=7,8, Ph ₂ -, 6-н), 12,38 (1H, с, 1-Н)
17	3,05 (2H, т, J=6,9, CH ₂ CN), 4,26 (2H, т, J=6,6, CH ₂ N), 6,49 (1H, с, 4-Н), 6,83 (1H, д, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 6-н), 6,89 (1H, т, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 7,20 (1H, т, J=8,1, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 7,21 (1H, д, J=7,8, 1,2-С ₆ H ₄ 3-н), 7,30 (1H, т, J=7,2, Ph ₄ -н), 7,40 (2H, т, J=7,2, Ph ₃ -, 5-н), 7,63 (1H, с, NH), 7,81 (2H, д, J=7,5, Ph ₂ -, 6-н), 10,75 (1H, с, NHCO)
18	3,06 (2H, т, J=6,6, CH ₂ CN), 4,30 (2H, т, J=6,6, CH ₂ N), 4,88 (2H, с, NH ₂), 5,97 (1H, с, 4-Н), 6,54 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 6,74 (1H, т, J=7,5, 1,2-С ₆ H ₄ 4-н), 6,80-6,83 (2H, м, 1,2-С ₆ H ₄ 3-, 6-н), 7,13 (1H, с, NH), 7,27 (1H, т, J=7,2, Ph ₄ -н), 7,36 (2H, т, J=7,2, Ph ₃ -, 5-н), 7,73 (2H, д, J=7,2, Ph ₂ -, 6-н)
20	3,72 (3H, с, CH ₃), 4,77 (2H, с, NH ₂), 5,92 (1H, с, 4-Н), 6,53 (1H, т, J=8,4, 1,2-С ₆ H ₄ 5-н), 6,60-6,67 (2H, м, 1,2-С ₆ H ₄ 3-, 4-н), 7,15 (1H, с, NH), 7,40-7,51 (6H, м, Ph + 1,2-С ₆ H ₄ 6-н)

ангидрида в течение 3 мин. Смесь выдерживают 1 ч при 15-20°C, разбавляют 2 мл безводного диоксиана и кипятят при перемешивании до образования гомогенного раствора. После остывания до 20°C добавляют 1,5 мл воды и подогревают до 50-60°C. После остывания осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом. Соединение получено в индивидуальном состоянии.

Аналогично синтезированы соединения 8e,f из соединений 2e,f.

1-(3-Пиридилкарбонил)-5-(2-трифторацетиламиноанилино)-3-фенилпиразол (7f). К соединению 1f

(2 ммоль) в 1 мл безводного диоксиана при перемешивании прибавляют 0,5 мл (5 ммоль) трифторуксусного ангидрида в течение 3 мин. Смесь выдерживают 1 ч при 15-20°C, разбавляют 2-пропанолом, водой (по 1 мл) и 2 мл 20%-го водного раствора аммиака, а затем перемешивают 2-3 мин. Водный слой сливают с выделенного масла. Масло промывают 5 мл воды, которую затем сливают. Остаток заливают 2 мл 2-пропанола и кипятят при перемешивании до начала кристаллизации. После остывания осадок отфильтровывают, промывают охлажденным 2-пропанолом. Кри-

сталізують із суміси 2-пропанол — етилацетат в пропорції 2:1.

Аналогічно синтезовано сполучення 7г із сполучення 1г.

1-Бензоіл-3-(4-метоксифеніл)-5-(2-трифторацетаміноаніліно)піразол (8а) і 2-феніл-5-(4-метоксифеніл)-12а-трифторметил[1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]пиримідо[1,6-а]бензімідазол (13). К сполученню 2а (2 ммоль) в 1 мл безводного діоксана прибавляють при перемішуванні 6 ммоль трифторукусного ангідрида. Суміш видерживають 1 ч при 15-20°C, розбавляють 5 мл води, подшелачивають 1,5 мл 20%-го водного розчину амміака і перемішують 2-3 мин. Водний шар сливають з виділившогося масла. Масло розносять в 5 мл бензола. Отриманий розчин пропускають через колонку з Al_2O_3 , елююючи бензолом і відбираючи першу окрашену в жовтий колір фракцію. Бензол упарюють в вакуумі водоструйного насоса при нагріванні до 60°C. Решток розносять в сумісі етанолу і води (по 4 мл) і подкисляють 1,5 мл концентрованої соляної кислоти. Перемішують до початку кристалізації сполучення 8а. Осадок відфільтровують через 1 ч, промивають невеликим кількістю суміси етанолу і води (1:1) і кристалізують із суміси етанолу і води (1:1).

Фільтрат, отриманий після виділення із реакційної суміси сполучення 8а, розбавляють 10 мл води і подшелачивають 2 мл 20%-го водного розчину амміака. Суміш кип'ячать при перемішуванні, отганяючи етанол, а потім охолоджують. Виділившееся масло при перемішуванні растирають в порошок. Осадок відфільтровують, промивають водою і після кристалізації із суміси ацетону і води (2:1) отримують сполучення 13. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: — 82,77.

3-(2-Аміноаніліно)-5-фенілпіразол (15). Розчин сполучення 7а (2 ммоль) і гідразингідрата (80%, 18 ммоль) в 2 мл метанолу кип'ячать 30 мин. Розчин упарюють на 1/2 об'єму, прибавляють рівний об'єм води і перемішують. Після остигання осадок відфільтровують, промивають сумішшю води і метанолу (1:1).

5-(2-Трифторацетаміноаніліно)-3-феніл-1-ціанетилпіразол (17). К суміси 4 ммоль сполучення 16 в 2 мл безводного діоксана при охолодженні на

водяної бані і перемішуванні прибавляють по каплям 6 ммоль трифторацетангідрата, удерживая температуру 17-20°C. Реакційну суміш залишають при 20°C на 1 ч, а потім розбавляють 20 мл води і 2 мл 20%-го водного розчину амміака, підігрівають до 60°C і перемішують до початку кристалізації. Після остигання осадок відфільтровують, промивають водою, сумішшю води і 2-пропанолу (1:1), сушать при 80°C і кристалізують із толуолу. ІК-спектр, cm^{-1} : 1735 (C=O), 2275 (C≡N), 3270, 3435 (N-H).

5-(2-Аміноаніліно)-3-феніл-1-ціанетилпіразол (18). Суміш 0,6 г сполучення 17, 0,3 мл 80%-го гідразингідрата і 1 мл метанолу кип'ячать 30 мин. Реакційну суміш розбавляють 0,5 мл метанолу, 0,5 мл води і перемішують до початку кристалізації. Після остигання осадок відфільтровують, промивають сумішшю метанолу і води (1:1) і сушать при 80°C. Сполучення отримано в аналітичеськи чистому стані.

3-(2-Аміноаніліно)-1-метил-3-фенілпіразол (20). Суміш 1 г (2,5 ммоль) сполучення 18, 0,378 г (3 ммоль) свіжеперегнанного диметилсульфата і 2,5 мл безводного толуолу видерживають на масляній бані при 120°C в течение 1 ч. Після остигання сливають толуольний шар з виділившогося масла. Решток сушать в вакуумі водоструйного насоса при нагріванні до 100°C, а потім розносять в 2,5 мл метанолу і після прибавлення 0,6 мл 80%-го гідразингідрата кип'ячать 30 мин. Прибавляють 1,8 мл води і перемішують до початку кристалізації. Після остигання осадок відфільтровують, промивають сумішшю метанолу і води (1:1) і кристалізують із суміси етанол — вода (2:1).

Висновки

1. Рециклізація ароілгідразонів 2-ароілметил-1Н-бензімідазолів, протекаюча при їх взаємодії з трифторацетангідратом, — достатньо загальний метод синтезу раніше невіданих 3-арил-1-ароіл-5-(2-трифторацетаміноаніліно)піразолів.

2. Реакція частинно ускладнюється утворенням 2,5-діарил-12а-трифторметил[1,3,4]оксадіазоло[2',3':2,3]пиримідо[1,6-а]бензімідазолів, чому сприяють електрондонорні замісники у гідразонів азометинової зв'язі вихідних сполучення.

Література

1. Швайка О.П., Артемов В. Н. // *ЖОХ*. — 1972. — Т. 41, вип. 10. — С. 1788-1823.
2. Van der Plas H.C. *Ring transformation of heterocycles*. — New York: John Wiley & Sons, 1972. — Vol. 2. — P. 113.
3. Vivona N., Buscemi S., Frenna V., Gusmano G. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 56. — P. 49-154.
4. Бабаев Е.В., Зефіров Н.С. // *ХГС*. — 1996. — №11/12. — С. 1564-1580.
5. Hajos G., Riedl Z., Kollenz G. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 18. — P. 3405-3414.
6. Журавель І.О., Коваленко С.М., Черных В.П., Русанова С.В. // *ЖОФХ*. — 2003. — Т. 1, №3-4. — С. 21-25.
7. Дзвинчук І.Б., Выпирайленко А.В., Пироженко В.В., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 1999. — №11. — С. 1512-1518.
8. Дзвинчук І.Б., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2003. — №3. — С. 436-437.
9. Дзвинчук І.Б., Чернега А.Н., Поволоцкий М.И., Лозинский М.О. // *ЖОФХ*. — 2004. — Т. 2, №2. — С. 33-38.
10. Дзвинчук І.Б., Карташов С.А., Выпирайленко А.В., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2002. — №5. — С. 703-705.
11. Essasi E.M., Salem M. // *Bull. Soc. Chim. Belges*. — 1985. — Vol. 94. — P. 755-758.
12. Дзвинчук І.Б., Карташов С.А., Выпирайленко А.В. и др. // *ХГС*. — 2004. — №5. — С. 679-684.

Надійшла до редакції 23.06.2005 р.

УДК 547.78

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-ПОЛИФТОРАЛКИЛ-ИМИДАЗОЛИНОВ И 2-ПОЛИФТОРАЛКИЛ-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

А.В.Рудниченко, Е.И.Каминская, Ю.Г.Шермолович

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

Ключевые слова: имидазолин; тиоамид; этилендиамин; фенилендиамин; органический синтез

Разработан новый метод синтеза 2-полифторалкил-имидазолинов и 2-полифторалкил-бензимидазолов реакцией амидов полифторалкантионкарбоновых кислот с этилендиамином или о-фенилендиамином.

A NEW METHOD OF THE SYNTHESIS OF 2-POLYFLUOROALKYL-IMIDAZOLINES AND 2-POLYFLUOROALKYL-BENZIMIDAZOLES

A.V.Rudnichenko, Ye.I.Kaminskaya, Yu.G.Shermolovich

A new method for the synthesis of 2-polyfluoroalkyl-imidazolines and 2-polyfluoroalkyl-benzimidazoles has been developed by the reaction of the amides of polyfluoroalkylthioncarboxylic acids with ethylenediamine or o-phenylenediamine.

НОВИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ 2-ПОЛІФТОРАЛКІЛ-ІМІДАЗОЛІНІВ ТА 2-ПОЛІФТОРАЛКІЛ-БЕНЗІМІДАЗОЛІВ

А.В.Рудниченко, Е.І.Камінська, Ю.Г.Шермолович

Розроблено новий метод синтезу 2-поліфтороалкіл-імідазолінів та 2-поліфтороалкіл-бензімідазолів реакцією амідів поліфтороалкантиокарбонових кислот з етилендіаміном або о-фенілендіаміном.

Одним из направлений современной медицинской химии является синтез фторсодержащих биологически активных веществ [5]. В частности, интенсивно изучаются методы синтеза производных 2-перфторалкил-имидазолинов, что связано с открытием новых биологически активных соединений на их основе [6].

Следует отметить, что известные производные имидазолинов проявляют разнообразную биологическую и фармакологическую активность, включая гипотензивную [1], антигипергликемическую [2], антидепрессивную [3] и противовоспалительную [4].

Известные до настоящего времени методы синтеза 2-полифторалкил-имидазолинов имеют ряд недостатков, связанных с необходимостью использования газообразных токсических соединений (перфторэтилена или трифторацетонитрила) при низких температурах [7, 8] или необходимостью длительного нагревания эфиров [9], иминоэфиров [10] перфторкарбоновых кислот с этилендиамином или N-(2-азидо)этиламида трифторуксусной кислоты с трифенилфосфином [11].

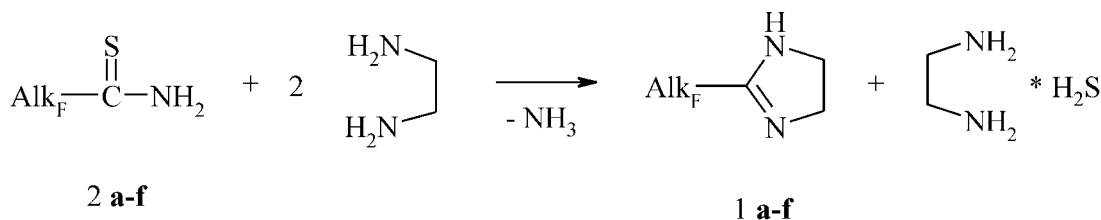
Продолжая изучение химических свойств амидов полифторалкантионкарбоновых кислот [12], мы нашли новый метод синтеза 2-полифторалкил-имидазолинов 1, не требующий нагревания

или применения газообразных соединений. Суть метода заключается в реакции амидов полифторалкантиокарбоновых кислот 2 с этилендиамином. Реакции протекают в растворе эфира при комнатной температуре и соотношении реагентов тиоамид: этилендиамин = 1:2, что приводит к образованию соединений 1 с выходами 66-94%.

Вторая молекула этилендиамина при этом реагирует с выделяющимся сероводородом. В процессе выполнения данной работы появилось сообщение [13] о реакции амидов галогенированных ароматических тиокарбоновых кислот с этилендиамином, которая приводила к образованию 2-арил-имидазолинов. Реакция проводилась при многодневном нагревании эквимолекулярной смеси реагентов при 120°C.

Мы нашли, что нагревание эквимолекулярной смеси этилендиамина и тиоамидов 2 а-ф в течение 30 мин без растворителя также приводит к образованию соединений 1а-ф, но со значительно меньшими выходами вследствие осмоления реакционной смеси.

В отличие от этилендиамина реакция амидов полифторалкантионкарбоновых кислот с о-фенилендиамином требует гораздо более жестких условий. Образование 2-полифторалкил-бензимидазолов 3 в, с протекает только при многочасовом



Alk_F = HCF₂ (a), CF₃ (b), HCF₂CF₂ (c), CF₃CF₂ (d), CF₃CF₂CF₂ (e), HCF₂CF₂CF₂CF₂ (f)

Схема 1

кипячении эквимолекулярных количеств реагентов в толуоле. Такое отличие обусловлено, по-видимому, меньшей нуклеофильностью ароматического диамина по сравнению с алифатическим.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F регистрировались на спектрометре Varian-VXR-300 с рабочими частотами 299,943 МГц и 282,203 МГц соответственно. Внутренние стандарты — сигналы остаточных протонов в СНCl₃ (δH 7,26 м.д.) для ЯМР ¹H спектров и гексафторбензол (δF -162,9 м.д.). Тиоамиды (2a-f) получали по методике, описанной в работе [12]. Соединение 2c описано в работе [14], 2d и 2e — в работе [15], 3b — в работе [16].

Амид дифтортиоуксусной кислоты (2a). Бледно-жёлтые кристаллы, выход — 64%, Т. пл. — 22-24°С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6,17т (1H, HCF₂, ²J_{H-F} 57,0 Гц), 7,50с (1H, NH), 7,80с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -117,80д (2F, CF₂H, ²J_{F-H} 57,0 Гц). Найдено, %: С — 21,71; Н — 2,80; N — 12,68; S — 28,89. С₂H₃F₂NS. Вычислено, %: С — 21,62; Н — 2,72; N — 12,61; S — 28,86.

Амид перфтортиопропионовой кислоты (2d). Бледно-жёлтые кристаллы, выход — 74%, Т. пл. — 39-40°С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7,40с (1H, NH), 7,80с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -82,81м (3F, CF₃), -115,30м (2F, CF₂). Найдено, %: С — 20,01; Н — 1,19; N — 7,94; S — 17,79. С₃H₂F₅NS. Вычислено, %: С — 20,12; Н — 1,13; N — 7,82; S — 17,90.

Амид перфтортиоолеиновой кислоты (2e). Бледно-жёлтые кристаллы, выход — 69%, Т. пл. — 48-50°С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7,41с (1H, NH), 7,85с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -81,35м (3F, CF₃), -112,59м

(2F, CF₂), -126м (2F, CF₂). Найдено, %: С — 21,03; Н — 0,82; N — 6,04; S — 14,09. С₄H₂F₇NS. Вычислено, %: С — 20,97; Н — 0,88; N — 6,11; S — 13,99.

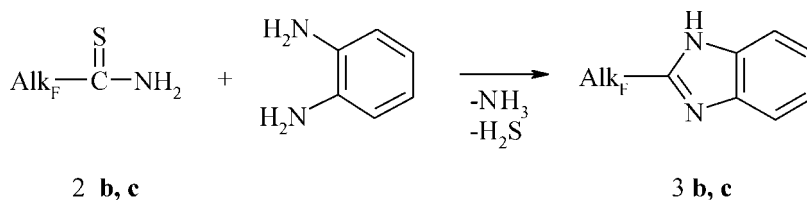
Синтез 2-полифторалкил-имидазолинов (1a-f) (общий метод).

К раствору 0,05 Моль тиоамида (2) в 200 мл эфира при перемешивании медленно прикапывали 6,68 мл (0,1 Моль) этилендиамина. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании 20 часов, прибавляли 100 мл воды, выливали в делительную воронку и отделяли эфирный слой. Эфирный слой промывали 2x50 мл водой, водный слой экстрагировали 2x100 мл эфиром. Объединённый эфирный раствор сушили над Na₂SO₄, эфир отгоняли, остаток сублимировали в вакууме 0,05 мм рт. ст. при 60-75°С.

2-Дифторметил-имидазолин (1a). Выход — 66%, бесцветные кристаллы, Т.пл. — 68-76°С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,72м (4H, 2xCH₂), 5,17с (1H, NH), τ (1H, HCF₂, ²J_{H-F} 53,9 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -123,53 дм (2F, CF₂H, ²J_{F-H} 53,9 Гц). Найдено, %: С — 40,05; Н — 5,09; N — 23,29. С₄H₆F₂N₂. Вычислено, %: С — 40,00; Н — 5,04; N — 23,32.

2-Трифторметил-имидазолин (1b). Выход — 68%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 112-114°С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,58т (2H, CH₂-N=), 3,96т (2H, CH₂-NH-), 5,02с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -70,97м (3F, CF₃). Найдено, %: С — 34,78; Н — 3,63; N — 19,23. С₄H₅F₃N₂. Вычислено, %: С — 34,79; Н — 3,65; N — 20,29.

2-(1,1,2,2-Тетрафторэтил)-имидазолин (1c). Выход — 94%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 51-52°С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,56т (2H, CH₂-N=), 3,98т (2H, CH₂-NH-), 5,11с (1H, NH),



Alk_F = CF₃ (b), HCF₂CF₂ (c)

Схема 2

6,12т.т (1H, HCF₂CF₂, ²J_{HF} 53,1 Гц, ³J_{HF} 5,3 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -122,39м (2F, CF₂C₂), -139,11м (2F, CF₂H, ²J_{HF} 53,1 Гц). Найдено, %: С — 35,39; Н — 3,59; N — 16,37. C₅H₆F₄N₂. Вычислено, %: С — 35,30; Н — 3,56; N — 16,47.

2-Перфторэтил-имидазолин (1d). Выход — 85%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 53-56°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,80с (4H, 2xCH₂), 4,91с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -84,72м (3F, CF₃), -120,09м (2F, CF₂). Найдено, %: С — 32,01; Н — 2,74; N — 14,81. C₅H₅F₅N₂. Вычислено, %: С — 31,93; Н — 2,68; N — 14,89.

2-Перфторпропил-имидазолин (1e). Выход — 92%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 76-77°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,63т (2H, CH₂-N=), 4,02т (2H, CH₂-NH), 5,06с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -81,66м (3F, CF₃), -118,06м (2F, CF₂), -128,35м (2F, CF₂). Найдено, %: С — 30,29; Н — 2,19; N — 11,68. C₆H₅F₇N₂. Вычислено, %: С — 30,27; Н — 2,12; N — 11,76.

2-(1,1,2,2,3,3,4,4-Октафторбутил)-имидазолин (1f). Выход — 88%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 48-50°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,59т (2H, CH₂-N=), 4,02т (2H, CH₂-NH), 5,08с (1H, NH), 6,18т.т (1H, HCF₂CF₂, ²J_{HF} 52,1 Гц, ³J_{HF} 5,3 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -117м (2F, CF₂), -126,31м (2F, CF₂), -131,16м (2F, CF₂), -138,67дм (2F, CF₂H, ²J_{HF} 52,1 Гц). Найдено, %: С — 31,02; Н — 2,28; N — 9,94. C₇H₆F₈N₂. Вычислено, %: С — 31,13; Н — 2,24; N — 10,37.

Синтез 2-полифторалкил-бензимидазолов (3b, c).

2-Трифторметил-бензимидазол (3b). К раствору 3,8 ммоль (0,5 г) трифтортиоацетамида (2b) в 5 мл толуола прибавляли эквимолярное количество (0,42 г) о-фенилендиамин и выдерживали 12 ч

при 80°C. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 10 мл эфира и промывали 5 мл воды. Сушили над Na₂SO₄, эфир отгоняли, остаток очищали низкотемпературной перекристаллизацией из небольшого количества толуола. Выход — 86%, желтоватые кристаллы, Т. пл. — 209-210°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 7,37-7,41м (2H, аром.), 7,73м (2H, аром.), 13,91с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-d₆), δ, м.д.: -63,02с (3F, CF₃). Найдено, %: С — 51,69; Н — 2,78; N — 14,97. C₈H₅F₃N₂. Вычислено, %: С — 51,62; Н — 2,71; N — 15,05.

2-(1,1,2,2-Тетрафторэтил)-бензимидазол (3c). К раствору 3,16 ммоль (0,51 г) тетрафтортиопропионамида (2d) в 10 мл толуола прибавляли 3,13 ммоль (0,34 г) о-фенилендиамин и 6,32 ммоль (0,8 мл) триэтиламина. Реакционную смесь кипятили 50 час. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали низкотемпературной перекристаллизацией из небольшого количества бензола. Желтоватые кристаллы, выход — 0,57 г (83%). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 7,11т.т (1H, HCF₂CF₂, ²J_{HF} 52 Гц, ³J_{HF} 5,1 Гц), 7,36м (2H, аром.), 7,70м (2H, аром.), 13,29с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-d₆), δ, м.д.: -114,81м (2F, CF₂C₂), -137,82дм (2F, CF₂H, ²J_{HF} 52 Гц). Найдено, %: С — 49,61; Н — 2,84; N — 12,77. C₉H₆F₄N₂. Вычислено, %: С — 49,55; Н — 2,77; N — 12,84.

Выводы

Разработан новый метод синтеза 2-полифторалкил-имидазолинов и 2-полифторалкил-бензимидазолов реакцией амидов полифторалкантацион-карбоновых кислот с этилендиамином или о-фенилендиамином.

Литература

1. Schorderet M. In *Pharmacologie: Des Concepts Fondamentaux aus Applications Therapeutiques*. — Frison-Roshe: Paris, 1993. — P. 130-153.
2. Le Bihan G., Rondou F., Pele-Tounian A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42, №9. — P. 1587-1603.
3. Vizi E.S. // *Med. Res. Rev.* — 1986. — Vol. 6. — P. 431-448.
4. Ueno M., Imaizumi K., Sugita T. et al. // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1995. — Vol. 17. — P. 597-603.
5. Ojima I., McCarthy J.R., Welch J.T. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*. — American Chemical Society: Washington, D.C., 1996.
6. Elguero J., Fruchier A., Jagerovich N., Wernre A. // *Org. Prep. Proc. Int.* — 1995. — Vol. 27, №1. — P. 33-74.
7. Johnson R.N., Woodburn H.M. // *J. Org. Chem.* — 27. — 1962. — P. 3958-3962.
8. England D.C., Melby L.R., Dietrich M.A., Lindsey R.V. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 82. — 1960. — P. 5116-5122.
9. Baganz H., Domaschke L. // *Angew. Chem.* — 1963. — №21. — P. 1025.
10. Brown H.C., Wetzel C.R. // *J. Org. Chem.* — 1963. — Vol. 75. — P. 3729-3733.
11. Чаус М.П., Гусарь Н.И., Гололобов Ю.Г. // *ЖОХ*. — 1983. — Т. 53, №1. — С. 244-245.
12. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G. // *J. Fluor. Chem.* — 2004. — Vol. 125, №3. — P. 439-444.
13. Crane L.J., Anastasiadou M., Stigliani J.L. // *Tetrahedron*. — 2004. — Vol. 60. — P. 5325-5330.
14. Тимошенко В.М., Рудниченко А.В., Ткаченко А.В., Шермолович Ю.Г. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 41, вып. 2. — С. 277-289.
15. Reilly W.L., Brown H.C. // *JACS*. — 1965. — Vol. 78. — P. 6032-6034.
16. Grimmett M.R. — *Academic Press Ltd.*, 1997. — P. 72.

Надійшла до редакції 19.04.2005 р.

УДК 616.831-005.4-08.039.71:615.27

5-ІЛІДЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДОН-3-СУКЦИНАТНІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ПОХІДНІ: СИНТЕЗ, ПРОТИРАКОВА АКТИВНІСТЬ, QSAR-АНАЛІЗ

Д.В.Камінський, О.М.Роман, Д.В.Атаманюк, Р.Б.Лесик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net

Ключові слова: похідні роданіну; протиракова активність; QSAR-аналіз; докінг

Запропоновані методи синтезу та перетворень циклічних імідів 5-іліденроданін-3-сукцинатних кислот. Встановлено високий протираковий потенціал одержаних сполук, окреслені шляхи оптимізації структури та запропоновано імовірний механізм їх дії (зв'язування з комплексом Bcl-X_L-BH3) на основі QSAR-аналізу та молекулярного докінгу активних сполук до деяких відомих протиракових біомішеней.

5-YLIDENE-2-THIOXO-4-THIAZOLIDONE-3-SUCCINIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES: SYNTHESIS, ANTICANCER ACTIVITY, QSAR-ANALYSIS

D.V.Kaminsky, A.M.Roman, D.V.Atamanyuk, R.B.Lesyk

Synthesis and transformations methods of 5-ylidenerhodanine-3-succinic acids cyclic imides are worked out. High anticancer potential of obtained substances is established, structure optimization pathways and probable activity mechanism (binding with protein complex Bcl-X_L-BH3) are proposed based on QSAR-analysis and molecular docking of active substances to some known anticancer targets.

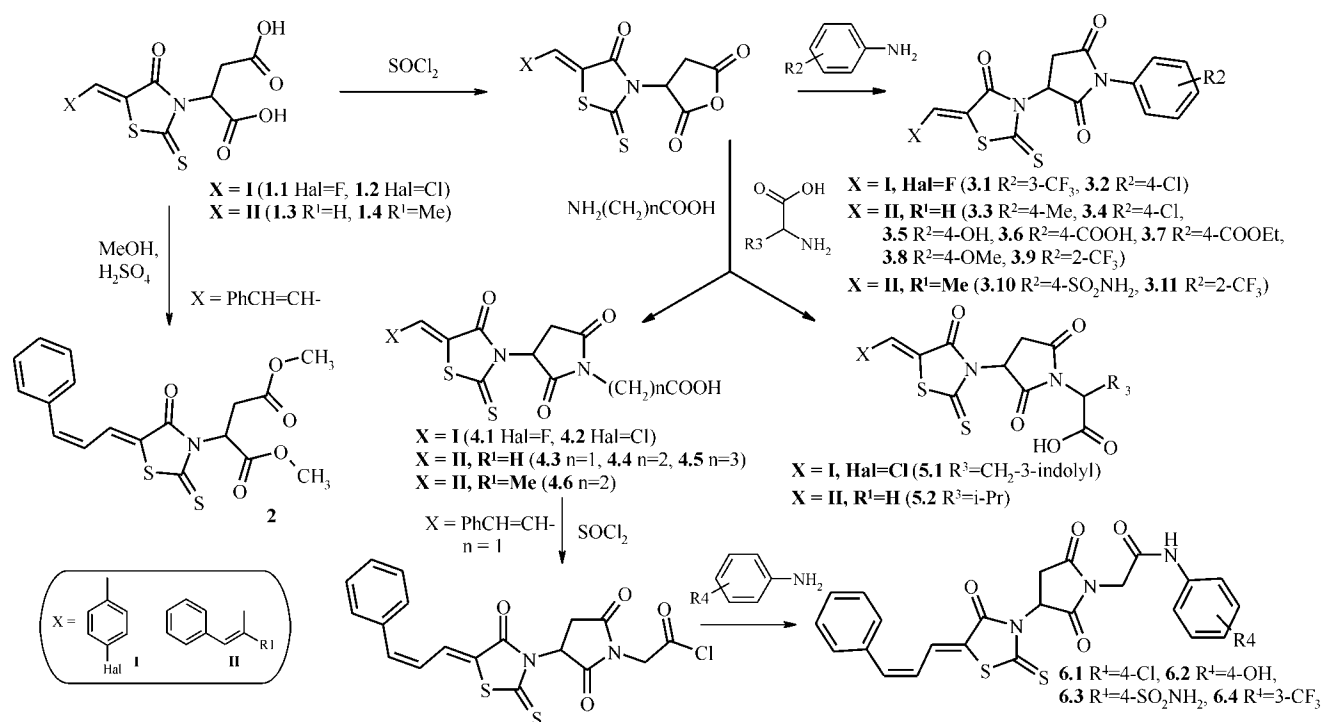
5-ИЛИДЕН-2-ТИОКСО-4-ТИАЗОЛИДОН-3-СУКЦИНАТНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ: СИНТЕЗ, ПРОТИВОРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ, QSAR-АНАЛИЗ

Д.В.Каминский, А.М.Роман, Д.В.Атаманюк, Р.Б.Лесик

Предложены методы синтеза и превращений циклических имидов 5-илиденроданин-3-сукцинатных кислот. Установлено высокий противораковый потенциал полученных соединений, очерчены пути оптимизации структуры и предложен вероятный механизм их действия (связывание с комплексом Bcl-X_L-BH3) на основе QSAR-анализа и молекулярного докинга активных соединений к некоторым известным противораковым биомишеням.

Встановлений останнім часом факт протипухлинної активності 4-тіазолідонів [1] став стимулом для пошуку сполук з антинеопластичними властивостями серед зазначених гетероциклів, високий потенціал яких обумовлений впливом на різні ланки метаболізму при канцерогенезі та відкриттям антиракових ефектів для речовин з відомою фармакологічною дією (антиоксидантною, проти-запальною, імуномодуючою) [2, 3]. Перспективними об'єктами для досліджень наведеного плану є похідні 4-азолідон-3-алканкарбонових кислот, для яких відомі два основних напрямки створення лікоподібних молекул. Перший стосується високоактивних "малих молекул" з встановленим афінитетом до рецепторних та ферментативних комплексів (циклінзалежні кінази, сімейство каспаз, тирозинфосфатази), а також впливом на білок-білкову взаємодію сигнальних молекул (p53, Bcl тощо). Зокрема, виявлено інгібуючий вплив 5-заміщених 2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот (похідні роданіну) на білок-білкову

взаємодію сімейства Bcl-2 і Вах протеїнів і їх рецепторних доменів [4, 5] та модуляцію p53 залежних шляхів апоптичних і неопластичних перетворень [6]. Зазначені протеїни (як правило білки відповідних протоонкогенів) є пептидами, активність яких пов'язана з регуляцією клітинного циклу, апоптозу, контролем за цілісністю геному та проникністю мітохондріальних і ядерних мембран [7]. Встановлено інгібуючий вплив 5-заміщених роданін-3-арил(алкіларил)карбонових кислот на активність JSP-1 [8] (низькомолекулярного ензиму атипичних подвійно-специфічних фосфатаз), ферменту, пов'язаного з процесами росту, проліферації і клітин-клітинної адгезії, тобто найяскравіших змін у канцерогенезі. Другим напрямом досліджень є синтез сполук, здатних впливати на кисневий гомеостаз ракових клітин, модулювати регуляторні впливи вільнорадикальних реакцій, участь яких в патогенезі ракових захворювань є доведеною [9]. Згідно з даними [2] встановлено модулюючий вплив 5-іліденродані-



Схема

нів на проліферацію та апоптичну загибель ракових клітин, який пов'язує з дією на перебіг кисень-залежних процесів, метаболізм NO та із антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями. Так, похідні тіазолідон-4-карбонової кислоти, збільшуючи пул вільних SH-груп, модифікують цикл глутатіона при пригніченні росту карциноми Ерліха [10]. Відома властивість 4-тіазолідонів проявляти протизапальну та антиоксидантну дію інгібуванням ЦОГ-2 знаходить розвиток у пошуку протипухлинних агентів, враховуючи пригнічення сполуками надмірної активності ферменту та перерозподіл синтезу простагландинів при деяких ракових захворюваннях [11].

Наведена робота є фрагментом систематичних досліджень з пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних 4-тіазолідону, а її метою є структурна модифікація 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-сукцинатних кислот як потенційних протиракових агентів (схема). Як "структурні блоки" обрані гетероциклічні кислоти 1.1-1.4 [12, 13], на основі яких синтезовано естер 2 та циклічні іміди 3.1-3.11, 4.1-4.6, 5.1-5.2. Останні одержані на основі циклічних ангідридів, які взаємодіяли з відповідними ароматичними амінами та амінокислотами [14]. Ариламиди 6.1-6.4 синтезовані з використанням хлорангідриду (5-феніліпропеніліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-іл)-2,5-піролідон)оцтової кислоти [15].

Структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР, на основі якої встановлено існування похідних 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-сукцинатних кислот у вигляді суміші енантіомерів у співвідношенні 1:2, що поясню-

ється використанням D,L-аспарагінової кислоти як вихідної речовини.

Вивчення протиракової активності сполук проводилось у декілька етапів у Національному інституті раку США (NCI, Bethesda, Maryland, USA) [16, 17, 18]. На I етапі вивчали вплив сполук у концентрації 10^{-4} M на ріст ракових клітин ліній MCF7 (рак молочної залози), NCI-H460 (рак легень), SF-268 (рак ЦНС) (табл. 1). Виділено ряд активних речовин (3.4-3.7, 3.10, 4.1, 4.3-4.6, 5.2), особливо відносно лінії NCI-H460, мітотична активність клітин якої на фоні сполук коливається від 2 до 27%. Слід відмітити сильний цитостатичний ефект 1-(4-гідроксифеніл)-3-(5-феніліпропеніліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-іл)-2,5-піролідоніону (3.5) на лінію раку ЦНС, причому для інших сполук він або не проявляється, або значно менше виражений. У площині кореляції "структура-активність" практично всі активні сполуки містять в положенні 5 залишок коричневого чи α -метилкоричного альдегідів, вплив яких на протираковий потенціал, правдоподібно, є вирішальним. Модифікація сукцинатного фрагменту до 2,5-піролідоніону приводить до зростання протипухлинного ефекту незалежно від природи імідного радикалу. Згідно з критеріями NCI на другий етап тестування відібрані сполуки, на фоні яких мітотична активність принаймні для однієї лінії ракових клітин не перевищує 33%. На цьому етапі проведено ґрунтовний *in vitro* скринінг, який полягав у тестуванні речовин у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні на 60 ліній людських ракових клітин, серед яких лінії лейкемії, недрібноклітинного раку легень, раку товстої

Таблиця 1

Протипухлинна активність синтезованих сполук

Сполука	Мітотична активність на 3 лініях раку, %			Результати in vitro скринінгу на 60 лініях раку				
				Середні значення ¹			Найбільш чутливі лінії ^{2,3} клітин (lgGI ₅₀ / IgTGI)	Кількість активних ліній (a/з ⁴ , %)
	NCI-H460	MCF7	SF-268	lgGI ₅₀	IgTGI	IgLC ₅₀		
1.1	150	142	107	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
2	83	106	96	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
3.1	88	95	86	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
3.2	100	102	95	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
3.3	94	89	109	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
3.4	2	16	52	-4,83	-4,51	-4,34	ColC: HCT-116 (-5,79/-5,15)	49/49, 100%
3.5	3	10	4	-4,96	-4,48	-4,32	M: SK-MEL-5 (<-8,30/-5,17)	49/49, 100%
3.6	24	91	81	-4,54	-4,31	-4,30	nsclC: EKVX (-5,46/-4,57)	53/53, 100%
3.7	23	98	112	-4,60	-4,36	-4,31	RC: 786-0 (-5,11/-4,80)	44/44, 100%
3.8	65	106	118	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
3.9	68	85	105	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
3.10	3	8	42	-4,66	-4,26	-4,07	nsclC: NCI-H522 (-5,55/>-4,00)	49/49, 100%
3.11	90	102	77	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
4.1	26	100	106	-4,36	-4,05	-4,01	CNSC: SF-295 (-4,88/-4,48)	45/53, 84,9%
4.2	119	102	109	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
4.3	27	77	73	-4,41	-4,04	-4,00	L: CCRF-CEM (-5,39/>-4,00)	44/54, 81,5%
4.4	18	78	80	-4,42	-4,31	-4,30	M: LOX IMVI (-4,90/-4,47)	52/52, 100%
4.5	23	42	76	-4,55	-4,13	-4,02	nsclC: EKVX (-5,32/>-4,00)	48/50, 96%
4.6	12	65	55	-4,55	-4,16	-4,03	nsclC: NCI-H522 (-6,30/>-4,00)	46/48, 95,8%
5.1	89	75	102	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
5.2	4	17	39	-4,88	-4,50	-4,33	BC: BT (-5,24/-4,88)	49/49, 100%
6.1	47	91	114	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
6.3	сполука не вивчалась			-4,74	-4,28	-4,03	PC: PC-3 (-5,29/-4,56)	56/57, 98,2%

¹Середні значення дозозалежних параметрів на 60 лініях раку;

²Лінії, характерні найвищою чутливістю до сполуки із всіх тетованих;

³ColC - рак товстої кишки (colon cancer), M - меланома (melanoma), nsclC - недрібноклітинний рак легень (non-small cell lung cancer), RC - рак нирок (renal cancer), CNSC - рак ЦНС (CNS cancer), L - лейкемія (leukemia), BC - рак молочної залози (breast cancer), PC - рак простати (prostate cancer);

⁴Співвідношення активних ліній (lgGI₅₀<-4,00) до загальної кількості тестованих.

кишки, раку ЦНС, меланоми, раку яєчників, нирок, простати та молочної залози. У результаті експерименту одержані три дозозалежні параметри: 1) пригнічення росту на 50% клітин лінії (growth inhibition of 50% — GI₅₀) — концентрація речовини, при якій інгібування росту становить 50% у порівнянні з ростом контрольних клітин протягом інкубування сполуки; 2) концентрацію лікарського засобу, що створює повне пригнічення росту (total growth inhibition — TGI); 3) LC₅₀ — концентрація речовини, що дає 50% зменшення забарвлення сульфородаміну Б після експозиції речовиною відносно початкового стану. Зазначений параметр показує зменшення утвореної сітки клітин з сульфородаміном Б після витримування їх з досліджуваною речовиною. Якщо логарифмічні значення параметрів (lgGI₅₀, IgTGI та IgLC₅₀) становлять менше -4,00, сполуки трактуються як активні (табл. 1). При аналізі результатів II етапу

досліджень встановлено, що найбільш чутливими до впливу сполук є клітини раку легень. Так для сполук 4.5, 4.6, 3.10 та 5.2 значення lgGI₅₀ для лінії NCI-H522 складає -5,32, -6,30, -5,55 та -5,01 відповідно, а вплив на інші 8 тестованих ліній раку легень значно нижчий. Сполуки 3.6 та 4.4 при високому цитостатичному профілі на всі лінії раку легень проявили максимальний ефект стосовно EKVX (lgGI₅₀ -5,46 та -4,83 відповідно) і NCI-H23 (lgGI₅₀ -4,95 для 4.4). Найвищу активність щодо клітин лейкемії проявили сполуки 3.4, 3.6, 4.3. Похідні 3.4 та 3.6 характеризуються цитотоксичним ефектом на всі лінії лейкемії (lgGI₅₀ знаходиться в межах від -4,75 до -4,32 при IgTGI -4,39 ÷ -4,23). Для сполуки 4.3 максимальні значення lgGI₅₀ склали -5,39 (HL-60(TB)), -5,04 (K-562), -5,33 (MOLT-4). Суттєву активність відносно раку товстої кишки виявили сполуки 3.4, 3.5, 3.7 та 5.2. Максимальні показники активності на лінії HCT-

Таблиця 2

Молекулярні дескриптори, які використовувалися в QSAR аналізі

Код дескриптора	Дескриптор	Література
GS	GlideScore - значення докінгової функції з програми Glide	[19]
EM	E-model - значення докінгової функції з програми Glide	[19]
SG	Shapegauss - значення докінгової функції з програми Fred	[21]
CG	ChemGauss - значення докінгової функції з програми Fred	[21]
PLP	PLP (Piecewise Linear Potential) - значення докінгової функції з програми Fred	[21]
CS	ChemScore (включає взаємодію між ліпофільними атомами, донорами та акцепторами водневих зв'язків, акцепторами водневих зв'язків та металами) - значення докінгової функції з програми Fred	[21]
ZB	Zarbind (об'єднує складову контакту поверхні та електростатичні взаємодії, що обраховуються з використанням наближення для розчинника Пуассона-Больцмана) - значення докінгової функції з програми Fred	[21]
MW	Молекулярна маса	
LogP	Логарифм коефіцієнта розподілу октанол-вода (обчислений за алгоритмом ClogP)	[22]
TPSA	Топологічна полярна площа поверхні молекули, обчислена пакетом Jchem (ChemAxon), використовуючи алгоритм П. Ершла	[23]
HOMO and LUMO	Енергії найвищої зайнятої та найнижчої незайнятої молекулярних орбіталей (HF/6-31G*)	[24]
μ	Дипольний момент молекули (HF/6-31G*)	[24]
q_{\min} and q_{\max}	Найменший та найбільший частковий заряди на атомах (CHELP алгоритм, HF/6-31G*)	[24]

116 становили $\lg GI_{50}$ -5,79 (3.4), -4,91 (3.5), -5,09 (3.7) та -4,99 (5.1). Стосовно впливу на лінії раку молочної залози варто відмітити 3.4-3.6, активність яких перевищувала інші сполуки, а максимальний ефект спостерігався стосовно ліній SF-268 ($\lg GI_{50}$ -4,89, -5,05 та -5,01 відповідно), SF-295 ($\lg GI_{50}$ -5,05 (3.4) та -4,98 (3.5) та SF-539 ($\lg GI_{50}$ -5,10 (3.4) та -5,05 (3.5)). Пригнічення мітогенного поділу клітин меланоми найбільш виражене для сполук 3.4, 3.5, та 5.2. Значення $\lg GI_{50}$ для 3.4 коливаються в межах -4,39÷-5,07 та -4,68÷-5,12 для 5.2, а максимальне пригнічення відмічене для лінії UACC-62 при $\lg GI_{50}$ -5,12, (5.2), $\lg GI_{50}$ -5,07 (3.5). Окремо слід розглянути сполуку 3.5, ефект якої стосовно лінії SK-MEL-5 ($\lg GI_{50}$ -8,30 та $\lg TGI$ -5,17) перевищує усі аналізовані показники. Стосовно раку яєчників селективність дії сполук спостерігалась лише на лінії OVCAR-8, значення $\lg GI_{50}$ складала -5,27, -5,04, -4,82, -4,62 для арилімідів 5-фенілпропенілденроданін-3-сукцинатної кислоти (сполуки 3.4-3.7 відповідно) та -5,14 для 5.2. Крім того, сполуки 3.4 та 5.2 суттєво впливали на лінію OVCAR-3 ($\lg GI_{50}$ -5,12 та -5,08 відповідно). Клітини раку нирок були чутливі до сполук 3.4, 3.5, 3.7, 4.5 та 5.2. Пригнічення росту лінії 786-O характеризувалось такими параметрами — $\lg GI_{50}$ -5,07 та -5,11 для сполук 3.5 та 3.7 відповідно, сполука 5.2 впливала на лінії SN12C ($\lg GI_{50}$ -5,14) та UO-31 ($\lg GI_{50}$ -5,06), а 3.5 — лише на SN12C ($\lg GI_{50}$ -5,02). При вивченні впливу на рак простати використано дві лінії клітин, причому максимальний ефект констатовано для 3.4 ($\lg GI_{50}$ -4,91 та -5,11 для PC-3 та DU-145 відповідно). Серед ліній раку молочної залози найбільш чутливою виявилась MDA-MB-231/ATCC, особливо

для сполук 3.5 ($\lg GI_{50}$ -5,04), 3.7 ($\lg GI_{50}$ -5,02) та 5.2 ($\lg GI_{50}$ -5,16). Сполука 3.5 також помітно інгібувала ріст клітин MCF-7 ($\lg GI_{50}$ -5,14).

Для встановлення імовірного механізму протираквої активності було проведено гнучкий докінг синтезованих сполук до ділянок можливого зв'язування макромолекулпотенційних біомішеней протираквої активності, до яких характерні афінитетом ліганди з близькою до 4-тіазолідонів структурою. Докінг проведено паралельно на 2 програмних пакетах: Glide [19, 20] та Fred [21], що використовують різні скорингові функції (функції оцінки зв'язування ліганду та біомішені). Тривимірна структура відповідних стереоізомерів досліджуваних речовин була оптимізована молекулярно-механічним силовим полем MMFF. Для кращого моделювання електростатичної взаємодії (ніж у MMFF) часткові заряди на атомах були обраховані за методом CHELP (виходячи з електростатичного потенціалу молекули) на рівні теорії HF/6-31G* для кожної сполуки (програма Gaussian 03) [24]. Отримані часткові заряди були присвоєні атомам, а структура сполук була повторно оптимізована силовим полем MMFF. Для докінгу з PDB були обрані мішені з наступними кодами: PPAR γ -рецептор — коди 1FM6 та 1NYX; Vcl-X $_L$ — ВНЗ білковий комплекс — 1BXL; тубулін — 1SA1. Тубулін був обраний однією з мішеней для докінгу, виходячи з відносно високих індексів подібності Танімото до ліганду тубуліну подофілотоксину. Для докінгу файли були одержані з PDB (www.rcsb.org/pdb) та підготовані за допомогою пакету MacroModel і відповідних утиліт rprep and impref. У результаті докінгу було одержано ряд значень скорингових функцій, які оцінюють якість

Таблиця 3

Одержані QSAR моделі протиракової активності

Змінна Y (тип раку / лінія чи група ліній клітин)	Рівняння регресії	Кількість змінних	N	r ²	S	F-val.	Q ²
IgG150 (N-S CLC / NCI-H460)	$Y = -0,228 \cdot \text{LogP} - 0,032 \cdot \text{EM} (1\text{SA1})$	2	13	0,95	0,08	95	0,92
IgG150 (N-S CLC / HOP-92)	$Y = -0,636 \cdot q_{\text{max}} + 0,006 \cdot \text{ZB} (1\text{SA1})$	2	13	0,95	0,20	95	0,91
IgG150 (N-S CLC / NCI-H322M)	$Y = -0,507 \cdot \text{LogP} - 18,598 \cdot \text{LUMO} - 0,046 \cdot \text{ZB} (1\text{FM6})$	3	10	0,96	0,05	48	0,91
IgG150 (N-S CLC / NCI-H23)	$Y = -0,382 \cdot \text{LogP} + 8,606 \cdot \text{HOMO} - 0,004 \cdot \text{SG} (1\text{FM6})$	3	10	0,97	0,06	65	0,94
IgG150 (N-S CLC / NCI-H23)	$Y = -0,245 \cdot \text{LogP} + 9,502 \cdot \text{HOMO} - 0,112 \cdot \text{GS} (1\text{FM6})$	3	10	0,94	0,07	47	0,81
IgG150 (N-S CLC / NCI-H460)	$Y = -0,234 \cdot \text{LogP} + 10,892 \cdot \text{LUMO} - 0,004 \cdot \text{CG} (1\text{BXL})$	3	13	0,93	0,07	40	0,86
IgG150 (N-S CLC / NCI-H460)	$Y = -0,289 \cdot \text{LogP} + 5,244 \cdot \text{HOMO} - 0,004 \cdot \text{SG} (1\text{BXL})$	3	13	0,91	0,08	30	0,81
IgG150 (N-S CLC / A549/ATCC)	$Y = -0,131 \cdot \text{LogP} + 0,006 \cdot \text{TPSA} + 0,061 \cdot \text{ZB} (1\text{BXL})$	3	13	0,94	0,08	47	0,91
IgG150 (N-S CLC / A549/ATCC)	$Y = -0,003 \cdot \text{MW} + 0,012 \cdot \text{TPSA} + 0,052 \cdot \text{ZB} (1\text{BXL})$	3	13	0,93	0,09	40	0,86
IgG150 (N-S CLC / HOP-92)	$Y = -0,106 \cdot \text{LogP} - 0,01 \cdot \text{TPSA} + 0,008 \cdot \text{ZB} (1\text{SA1})$	3	13	0,95	0,22	57	0,91
IgG150 (Colon Cancer / KM12)	$Y = 13,996 \cdot \text{LUMO} - 0,014 \cdot \text{PLP} (1\text{NYX}) + 0,047 \cdot \text{CS} (1\text{NYX})$	3	13	0,93	0,07	40	0,84
IgG150 (Breast Cancer / BT-549)	$Y = -0,628 \cdot \text{LogP} - 29,483 \cdot \text{LUMO} - 0,055 \cdot \text{ZB} (1\text{FM6})$	3	13	0,90	0,11	27	0,83
IgG150 (Breast Cancer / MCF7)	$Y = 45,422 \cdot \text{LUMO} - 0,169 \cdot \mu + 0,042 \cdot \text{ZB} (1\text{FM6})$	3	11	0,95	0,07	44	0,87
IgG150 (OC / OVCAR-4)	$Y = 0,03 \cdot \text{TPSA} - 0,13 \cdot \mu + 0,072 \cdot \text{EM} (1\text{NYX})$	3	10	0,96	0,06	48	0,90
IgG150 (OC / SK-OV-3)	$Y = 0,012 \cdot \text{MW} - 0,159 \cdot \text{LogP} + 0,01 \cdot \text{CG} (1\text{SA1})$	3	10	0,95	0,07	38	0,86
IgG150 (OC / середнє значення)	$Y = -0,185 \cdot \text{LogP} + 0,064 \cdot \text{ZB} (1\text{BXL}) - 0,004 \cdot \text{SG} (1\text{BXL})$	3	13	0,93	0,07	40	0,86
IgG150 (OC / середнє значення)	$Y = -0,393 \cdot \text{LogP} - 23,257 \cdot \text{LUMO} - 0,037 \cdot \text{CS} (1\text{FM6})$	3	13	0,93	0,07	40	0,86
IgG150 (Melanoma / SK-MEL-28)	$Y = -0,353 \cdot \text{LogP} - 16,209 \cdot \text{LUMO} - 0,179 \cdot \text{GS} (1\text{BXL})$	3	12	0,95	0,07	51	0,89
IgG150 (Melanoma / SK-MEL-28)	$Y = -0,407 \cdot \text{LogP} - 13,418 \cdot \text{LUMO} - 0,021 \cdot \text{PLP} (1\text{FM6})$	3	12	0,95	0,07	51	0,89
IgG150 (Melanoma / SK-MEL-28)	$Y = -0,285 \cdot \text{LogP} + 0,004 \cdot q_{\text{max}} - 0,012 \cdot \text{PLP} (1\text{FM6})$	3	12	0,91	0,09	27	0,87

N-S CLC - Non-Small Cell Lung Cancer; OC - Ovarian Cancer; N - кількість сполук з навчальної вибірки, використана для побудови моделі; r - коефіцієнт кореляції; S - стандартне квадратичне відхилення; F-val. - ступінь достовірності; q - коефіцієнт перехресної валідації.

та енергію зв'язування лігандів з молекулою біомішені.

Одержання QSAR моделей

Метою QSAR дослідження було встановлення кореляції між протипухлинною цитотоксичністю та молекулярною структурою, властивостями і результатами докінгу через можливі мультиваріаційні лінійні моделі вигляду: активність = $\sum x_i a_i + b_i$, де x_i позначає молекулярний дескриптор. Як залежні показники активності були обрані значення IgG150 для кожної лінії клітин, середні значення

наведеного параметра по кожному типу раку та середнє значення IgG150 по усіх тестованих лініях раку для досліджуваної сполуки. Моноваріаційний регресійний аналіз кореляції докінгових функцій з параметрами активності IgG150 давав незадовільні коефіцієнти кореляції r², (при цьому моделі включали переважно докінгові результати з PPARγ-рецептором та зв'язуючим сайтом білка Vcl-X_L). Тому був проведений пошук мультиваріаційних моделей, а для вдосконалення кореляції було вирішено включити у QSAR аналіз інші молекулярні дескриптори (табл. 2).

До навчальної вибірки віднесені сполуки 3.4-3.7, 3.10, 4.1, 4.3-4.6, 5.2 та дві активні сполуки з бази даних кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького: 5-(1Н-індол-3-ілметил)-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-сукцинатну кислоту (lgGI₅₀сер -4,07) та 4-окси-феніламід [3-(5-бензиліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-іл)-2,5-піролідиндіон-1-іл]оцтової кислоти (lgGI₅₀сер -4,56).

Для наведених сполук значення lgGI₅₀ істотно корелюють зі значеннями LogP та LUMO ($r^2=0,5-0,9$), середнє значення lgGI₅₀ по всіх тестованих лініях раку корелює з LogP при коефіцієнті кореляції $r^2=0,75$. У результаті QSAR аналізу одержано ряд моделей з двома та трьома змінними (табл. 3).

Порівняння докінгових функцій у модельному ряді вказує на найкращу кореляцію значень функцій Zapbind (програма Fred) та E-model (програма Glide). У встановлених моделях переважають значення LogP, LUMO, НОМО та рейтинги докінгу як до Vcl-X_L - ВНЗ білкового комплексу, PPAR γ -рецептора, так і до білка тубуліну (табл. 3). Проте слід відзначити, що коли у моделі є присутня докінгова функція для Vcl-X_L-ВНЗ білкового комплексу, її частковий вклад у PLS модель є більш суттєвим, ніж у випадках докінгу до інших біомішеней. Таким чином, у результаті проведеного докінгу та QSAR аналізу висунуто гіпотезу, що найімовірнішим механізмом протиракової активності досліджуваного ряду сполук може бути зв'язування з білковим комплексом Vcl-X_L-ВНЗ.

Експериментальна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian VXR-300", розчинник — DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсилан. Температури плавлення речовин не виправлені. 5-Іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-сукцинатні кислоти 1.1.-1.4 синтезовані за відомим методом [25].

Диметилловий естер 5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-сукцинатної кислоти (2). У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0,01 Моль сполуки 1.3 у 20 мл абсолютного етанолу і 3 мл концентрованої сульфатної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1 год і охолоджують. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують з бутанолу. Вихід — 80%, Т.пл. — 140-142°C. Знайдено, %: S — 16,45, N — 3,70. C₁₈H₁₇NO₅S₂. Вирахувано, %: S — 16,38, N — 3,58. Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 2,86дд (J_{AB} = 16,4 Гц, J_{AX} = 5,8 Гц), 3,20-3,30м (2H, CH₂), 3,64с, 3,69с (6H, 2*CH₃), 5,95м (1H, CH), 6,91дд (1H, CH-CH=CH, J₁₂ = 14,6 Гц, J₂₃ = 10,9 Гц), 7,28д (1H, Ph-CH), 7,51д (1H, CH-CH=CH), 7,32-7,40м, 7,60м (5H, C₆H₅).

Циклічні іміди 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-сукцинатних кислот (3.1-3.11, 4.1-4.6, 5.1, 5.2). У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0,01 Моль відповідної 5-іліден-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідон-3-сукцинатної кислоти, 5 мл SOCl₂

і 15 мл безводного діоксану. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1 год і охолоджують, продукт реакції осаджують гексаном. Утворений ангідрид відфільтровують і використовують для подальших перетворень без додаткового очищення.

Суміш 0,004 Моль відповідного ангідриду і 0,004 Моль відповідного ароматичного аміну або амінокислоти в 10 мл безводної оцтової кислоти кип'ятять протягом 3 год із зворотним холодильником. Продукт реакції відфільтровують після повного охолодження реакційної суміші. Перекристалізують з відповідного розчинника.

Сполука 3.1. Вихід — 61%, Т.пл. — 157-158°C (AcOH). Знайдено, %: S — 13,40, N — 8,40. C₂₁H₁₂F₄N₂O₃S₂. Вирахувано, %: S — 13,35, N — 8,53.

Сполука 3.2. Вихід — 75%, Т.пл. — 206-207°C (AcOH). Знайдено, %: S — 14,30, N — 6,20. C₂₀H₁₂ClF₂N₂O₃S₂. Вирахувано, %: S — 14,35, N — 6,27.

Сполука 3.3. Вихід — 75%, Т.пл. — 205-207°C (AcOH). Знайдено, %: S — 14,90, N — 6,30. C₂₃H₁₈N₂O₃S₂. Вирахувано, %: S — 14,76, N — 6,45. Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 2,39с, 2,41с (3H, CH₃), 3,00дд (J_{AB} = 16,8 Гц, J_{AX} = 6,0 Гц), 3,15-3,35м (2H, CH₂), 5,90м, 6,25м (1H, CH), 6,92-7,00м (1H, CH=CH-CH), 7,17д, 7,18д, 7,24-7,32м, 7,32-7,42м, 7,54д, 7,60-7,66м (11H, C₆H₅CH=CH=CH, 4-CH₃-C₆H₄).

Сполука 3.4. Вихід — 62%, Т.пл. — 225-227°C (толуол). Знайдено, %: S — 14,20, N — 6,10. C₂₂H₁₅ClN₂O₃S₂. Вирахувано, %: S — 14,10, N — 6,16. Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 3,02-3,38м (2H, CH₂), 5,80м, 6,20м (1H, CH), 7,00-7,10м, 7,25-7,50м, 7,50-7,57м, 7,63-7,70м (12H, C₆H₅CH=CH=CH, 4-Cl-C₆H₄).

Сполука 3.5. Вихід — 32%, Т.пл. — 213-215°C (BuOH). Знайдено, %: S — 14,80, N — 6,30. C₂₂H₁₆N₂O₄S₂. Вирахувано, %: S — 14,69, N — 6,42. Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 3,02дд (J_{AB} = 17,6 Гц, J_{AX} = 5,3 Гц), 3,13-3,35м (2H, CH₂), 5,90м, 6,20м (1H, CH), 6,80-6,90м, 7,00-7,10м, 7,30-7,43м, 7,55д, 7,63-7,70м (12H, C₆H₅CH=CH=CH, 4-OH-C₆H₄), 9,57с, 9,60с (1H, OH).

Сполука 3.6. Вихід — 32%, Т.пл. — 253-255°C (AcOH). Знайдено, %: S — 13,80, N — 6,20. C₂₃H₁₆N₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 13,81, N — 6,03.

Сполука 3.7. Вихід — 30%, Т.пл. — 198-200°C (толуол). Знайдено, %: S — 12,80, N — 5,60. C₂₅H₂₀N₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 13,02, N — 5,69.

Сполука 3.8. Вихід — 81%, Т.пл. — 211-212°C (толуол). Знайдено, %: S — 14,30, N — 6,10. C₂₃H₁₈N₂O₄S₂. Вирахувано, %: S — 14,23, N — 6,22. Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 3,05дд (J_{AB} = 17,0 Гц, J_{AX} = 5,7 Гц), 3,14-3,35м (2H, CH₂), 3,81с, 3,83с (3H, OCH₃), 5,88м, 6,20м (1H, CH), 7,00-7,22м, 7,36-7,44м, 7,56д, 7,64-7,70м (12H, C₆H₅CH=CH=CH, 4-OCH₃-C₆H₄).

Сполука 3.9. Вихід — 82%, Т.пл. — 160-162°C (етилацетат-гексан). Знайдено, %: S — 13,25, N — 5,70. C₂₃H₁₅F₃N₂O₃S₂. Вирахувано, %: S — 13,13, N — 5,73. Спектр ЯМР¹H, δ , м.ч.: 3,00-3,35м (2H, CH₂), 5,94м, 6,15м (1H, CH), 7,00-7,10м (1H,

CH=CH-CH=), 7,34-7,46м, 7,54д, 7,60-7,70м (11Н, $C_6H_5CH=CH=CH$, 2-OCF₃-C₆H₄).

Сполука 3.10. Вихід — 80%, Т.пл. — >235°C (DMF-EtOH). Знайдено, %: S — 18,70, N — 8,00. C₂₃H₁₉N₃O₅S₃. Вирахувано, %: S — 18,73, N — 8,18.

Сполука 3.11. Вихід — 82%, Т.пл. — 227-229°C (DMF-EtOH). Знайдено, %: S — 12,60, N — 5,70. C₂₄H₁₇F₃N₂O₃S₂. Вирахувано, %: S — 12,76, N — 5,57.

Сполука 4.1. Вихід — 66%, Т.пл. — >250°C (AcOH). Знайдено, %: S — 16,10, N — 7,10. C₁₆H₁₁FN₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 16,26, N — 7,10. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,11дд, 3,13-3,25м (2Н, CH₂), 4,15дд (2Н, NCH₂), 5,82м, 6,17м (1Н, СН), 7,34т, 7,66-7,32м (4Н, 4-F-C₆H₄), 7,81с, 7,92с (1Н, СН=), 13,00шс (1Н, COOH).

Сполука 4.2. Вихід — 27%, Т.пл. — >250°C (AcOH). Знайдено, %: S — 15,50, N — 6,90. C₁₆H₁₁ClN₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 15,61, N — 6,82. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,00-3,25м (2Н, CH₂), 4,14дд (2Н, NCH₂), 5,83м, 6,16м (1Н, СН), 7,57д, 7,64д, 7,65д (4Н, 4-Cl-C₆H₄), 7,79с, 7,90с (1Н, СН=), 13,01шс (1Н, COOH).

Сполука 4.3. Вихід — 44%, Т.пл. — 254-255°C (BuOH). Знайдено, %: S — 15,70, N — 9,80. C₁₈H₁₄N₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 15,93, N — 9,98.

Сполука 4.4. Вихід — 60%, Т.пл. — 215-218°C (BuOH). Знайдено, %: S — 15,20, N — 6,90. C₁₉H₁₆N₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 15,40, N — 6,73. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,55м, 3,68м (4Н, CH₂CH₂), 2,85дд (J_{AB} = 16,0 Гц, J_{AX} = 5,6 Гц), 3,01-3,15м (2Н, CH₂), 5,71м, 6,05м (1Н, СН), 6,97-7,08м (1Н, СН-CH=CH), 7,34-7,40м, 7,52д, 7,62-7,71м (12Н, $C_6H_5CH=CH=CH$), 12,30шс (1Н, COOH).

Сполука 4.5. Вихід — 60%, Т.пл. — 215-218°C (BuOH). Знайдено, %: S — 15,10, N — 6,70. C₂₀H₁₈N₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 14,90, N — 6,51. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,55м, 3,68м (4Н, CH₂CH₂), 2,85дд (J_{AB} = 16,0 Гц, J_{AX} = 5,6 Гц), 3,01-3,15м (2Н, CH₂), 5,71м, 6,05м (1Н, СН), 6,97-7,08м (1Н, СН-CH=CH), 7,34-7,40м, 7,52д, 7,62-7,71м (12Н, $C_6H_5CH=CH=CH$), 12,30шс (1Н, COOH).

Сполука 4.6. Вихід — 62%, Т.пл. — 172-174°C (BuOH). Знайдено, %: S — 14,70, N — 6,40. C₂₀H₁₈N₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 14,90, N — 6,51. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,21с (3Н, CH₃), 2,55м, 3,68м (4Н, CH₂CH₂), 3,00-3,10м (2Н, CH₂CH), 5,77м, 6,08м (1Н, СН), 7,37-7,40м, 7,45-7,50м, 7,54с, 7,66с (7Н, $C_6H_5-CH=C(CH_3)-CH=$), 12,47с (1Н, COOH).

Сполука 5.1. Вихід — 60%, Т.пл. — >220°C (толуол). Знайдено, %: S — 11,90, N — 7,60. C₂₅H₁₈ClN₃O₅S₂. Вирахувано, %: S — 11,88, N — 7,78. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,04-3,40м, 3,52м, 4,79м, 4,81м, 4,45м, 5,80м (6Н, 2*CHCH₂), 6,98-7,10м, 7,20д, 7,32д, 7,48т, 7,85с (5Н, C₆H₄, СН_{індол}), 7,56д, 7,63д (4Н, 4-Cl-C₆H₄), 7,81с, 7,94с (1Н, =CH), 10,76с (1Н, NH), 13,00шс (1Н, COOH).

Сполука 5.2. Вихід — 54%, Т.пл. — 243-245°C (толуол). Знайдено, %: S — 19,80, N — 6,00. C₂₂H₂₂N₂O₅S₂. Вирахувано, %: S — 13,98, N —

6,11. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 0,94м (6Н, 2*CH₃), 1,50-1,82м (2Н, CH₂CH(CH₃)₂), 2,05м (1Н, CH(CH₃)₂), 3,52м (6Н, (CH₂)₃), 4,06м (1Н, CHCOOH), 3,00-3,32м (2Н, CH₂), 5,75м, 6,10м (1Н, СН), 7,00-7,09м (1Н, СН=CH=CH), 7,35-7,42м, 7,53д, 7,62-7,70м (12Н, $C_6H_5CH=CH=CH$), 13,00шс (1Н, COOH).

Аміди [3-(5-фенілпропенілден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-іл)-2,5-піролідиндіон-1-іл]оцтової кислоти (6.1-6.4). Суміш 0,022 Моль 4.3, 0,088 Моль тіонілхлориду та 20 мл толуолу нагрівають до розчинення, кип'яють 20 хв. Після охолодження продукт осаджують гексаном. Осад відфільтровують, промивають гексаном, висушують.

До розчину 0,002 Моль одержаного хлорангідриду в 5 мл діоксану при інтенсивному перемішуванні додають розчин 0,002 Моль відповідного аміну та 0,002 Моль триетиламіну в 5 мл діоксану. Реакційну суміш нагрівають при 100°C протягом 10 хв. Після повного охолодження додають 30 мл води. Утворений осад відфільтровують та перекристалізують з відповідного розчинника.

Сполука 6.1. Вихід — 81%, Т.пл. — >220°C (AcOH). Знайдено, %: S — 12,70, N — 8,00. C₂₄H₁₈ClN₃O₄S₂. Вирахувано, %: S — 12,52, N — 8,21. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,10дд (J_{AB} = 18,9 Гц, J_{AX} = 6,7 Гц), 3,20-3,40м (2Н, CH₂), 4,48дд, 4,32дд (2Н, NCH₂, J = 16,7 Гц), 5,81м, 6,18м (1Н, СН), 7,06дд (1Н, СН=CH-CH, J₂₃ = 15,0 Гц, J₁₂ = 11,7 Гц), 7,52д (1Н, PhCH), 7,28-7,43м, 7,55-7,62м, 7,67-7,71м (10Н, $C_6H_5CH=CH=CH$, 4-Cl-C₆H₄), 10,18с, 10,20с (1Н, NH).

Сполука 6.2. Вихід — 78%, Т.пл. — >240°C (DMF-EtOH). Знайдено, %: S — 12,80, N — 8,30. C₂₄H₁₉N₃O₅S₂. Вирахувано, %: S — 12,99, N — 8,51. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,00дд (J_{AB} = 18,0 Гц, J_{AX} = 6,4 Гц), 3,15-3,28м (2Н, CH₂), 4,22дд, 4,25дд (2Н, NCH₂, J = 17,7 Гц), 5,80м, 6,19м (1Н, СН), 6,80м, 6,85д, 7,25-7,40м, 7,50д, 7,60д (12Н, $C_6H_5CH=CH=CH$, 4-ОН-C₆H₄), 8,85с (1Н, OH), 9,50с, 9,60с (1Н, NH).

Сполука 6.3. Вихід — 85%, Т.пл. — >220°C (AcOH). Знайдено, %: S — 17,00, N — 10,00. C₂₄H₂₀N₄O₆S₃. Вирахувано, %: S — 17,28, N — 10,07. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,05дд (J_{AB} = 17,9 Гц, J_{AX} = 6,7 Гц), 3,18-3,31м (2Н, CH₂), 4,30дд, 4,32дд (2Н, NCH₂, J = 17,4 Гц), 5,85м, 6,20м (1Н, СН), 6,85-7,05м, 7,30-7,45м, 7,50-7,65м, 7,70-7,80м (14Н, $C_6H_5CH=CH=CH$, 4-SO₂NH₂-C₆H₄), 10,28с, 10,32с (1Н, NH).

Сполука 6.4. Вихід — 90%, Т.пл. — 125-127°C (DMF-EtOH). Знайдено, %: S — 11,90, N — 7,90. C₂₅H₁₈F₃N₃O₄S₂. Вирахувано, %: S — 11,75, N — 7,70. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,90-3,05м, 3,18-3,31м (2Н, CH₂), 4,26дд, 4,30дд (2Н, NCH₂, J = 17,0 Гц), 5,85м, 6,20м (1Н, СН), 6,85-6,96м, 7,25-7,65м, 7,75-7,85м, 7,90-8,00м (12Н, $C_6H_5CH=CH=CH$, 3-CF₃-C₆H₄), 10,12с, 10,25с (1Н, NH).

Висновки

1. Запропоновані методи синтезу циклічних імідів 5-ілденроданін-3-сукцинатних кислот, які

можуть бути використані як підходи до оптимізації структури біологічно активних сполук.

2. Встановлено протираковий потенціал синтезованих сполук та проведено обробку результатів кореляції “структура-активність” методами QSAR та

молекулярного докінгу, що дозволило окреслити напрямки раціонального дизайну лікоподібних молекул та висунути гіпотезу про механізм антинеопластичної дії імідів 5-іліденроданін-3-сукцинатних кислот (зв’язування з комплексом $\text{Vcl-X}_L\text{-VH3}$).

Література

1. Lesyk R., Zimenkovsky B. // *Curr. Org. Chem.* — 2004. — Vol.8, №16. — P. 1547-1578.
2. Kesel A.S., Sonnenbicher I., Polborn K. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 1999. — №7. — P. 359-367.
3. Mei-Hsui Shih, Fang-Ying Ke // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — №12. — P. 4633-4643.
4. Wen Jing Liu, Anca Bulgaru, Missak Haigentz et al. // *Curr. Med. Chem.* — 2003. — №3. — P. 217-223.
5. Degterev A., Lugovskoy A., Cardone M. et al. // *Nature Cell Biology.* — 2001. — №3. — P. 173-182.
6. Пат. США №US 20030119894 // С.А. — 2003. — Vol. 138. — 198590.
7. Копнин Б.П. // *Биохимия.* — 2000. — Т.65, вып.1. — С. 5-33.
8. Neil S. Cutshall, Christine O'Day, Marina Prerzhdo. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — №15. — P. 3374-3379.
9. Зенков Н.В., Ланкин Н.П., Меньшиков А.И. *Окислительный стресс.* — М.: МАИК, Наукаинтерпериодика, 2002. — 343 с.
10. Wlodek L., Wrobel M., Czubak J. // *General Pharmacol.: The Vascular System.* — 1996. — №27(8). — P. 1373-1376.
11. Ottana R., Carotti S., Maccari R. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — №15. — P. 3930-3933.
12. Роман О.М., Лесик Р.Б., Нектегаев І.О. // *Фармац. журн.* — 2002. — №5. — С. 47-51.
13. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Лук'янчук В.Д. та ін. // *Фізіологічно активні речовини.* — 2002. — №2. — С. 58-64.
14. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Камінський Д.В., Корабель І. // *Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — 2003. — Вип. 12, кн. 2. — С. 805-811.
15. Роман О.М. *Синтез, перетворення та властивості 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.* — Львів, 2003. — 20 с.
16. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // *Cancer Res.* — 1988. — №48. — С. 589-601.
17. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // *Seminars in Oncology.* — 1992. — Vol. 19, №6. — P. 622-638.
18. Boyd M.R., Paull K.D. // *Drug Development Res.* — 1995. — №34. — P. 91-109.
19. Maestro, Macromodel, Glide, Schrodinger L.L.C. — New York, 120 West 45th Street, NY 10036-4041, USA, 2003.
20. Friesner R.A., Banks J.L., Murphy R.B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — №47. — P. 1739-1749.
21. Omega, Fred, OpenEye Scientific Software, 3600 Cerrillos Rd., Suite 1107, Santa Fe, NM 87507, USA, 2005.
22. ChemDraw 6.0, CambridgeSoft Inc., 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140, USA., 2001.
23. JChem, ChemAxon, ChemAxon Ltd. Maramaros koz 3/a, Budapest, 1037, Hungary, 2005.
24. Gaussian 03, Gaussian, Inc., Carnegie Office Park, Building Six, Carnegie, PA 15106, USA, 2005.
25. Якубич В.Й., Федірко Я.М. // *Фармац. журн.* — 1982. — №5. — С. 58-60.

Надійшла до редакції 27.12.2005 р.

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ “БУДОВА — ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА ДІЯ” В РЯДУ 4-АРИЛЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛІЛ-2-АМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН- 3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

І.В.Українець, Л.О.Петрушова, Л.В.Сидоренко, О.В.Горохова

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

Ключові слова: аміди; 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти;
4-арил-тіазоліл-2-аміни; протитуберкульозна активність

Реакцією 1-R-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-оксо-1,2-дигідрохінолінів з 4-арилзаміщеними тіазоліл-2-амінами здійснено синтез відповідних тіазоліл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Обговорюються результати вивчення протитуберкульозної активності синтезованих сполук.

SYNTHESIS AND THE STUDY OF REGULARITIES OF “STRUCTURE — ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY” RELATIONSHIP OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS 4-ARYLSUBSTITUTED THIAZOL-2-YL-AMIDES

I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova, L.V.Sidorenko, O.V.Gorokhova

The synthesis of the corresponding 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids thiazol-2-yl-amides has been performed by the reaction of 1-R-4-hydroxy-3-ethoxycarbonyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolines with 4-aryl substituted thiazolyl-2-amines. The results of the study of antituberculosis activity of the compounds synthesized have been discussed.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ВЗАИМОСВЯЗИ “СТРОЕНИЕ — ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ” В РЯДУ 4-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛИЛ-2-АМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, Л.В.Сидоренко, О.В.Горохова

Реакцией 1-R-4-гидрокси-3-этоксикарбонил-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов с 4-арил-замещенными тиазолил-2-аминами осуществлен синтез соответствующих тиазолил-2-амидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Обсуждаются результаты изучения протитуберкулезной активности синтезированных соединений.

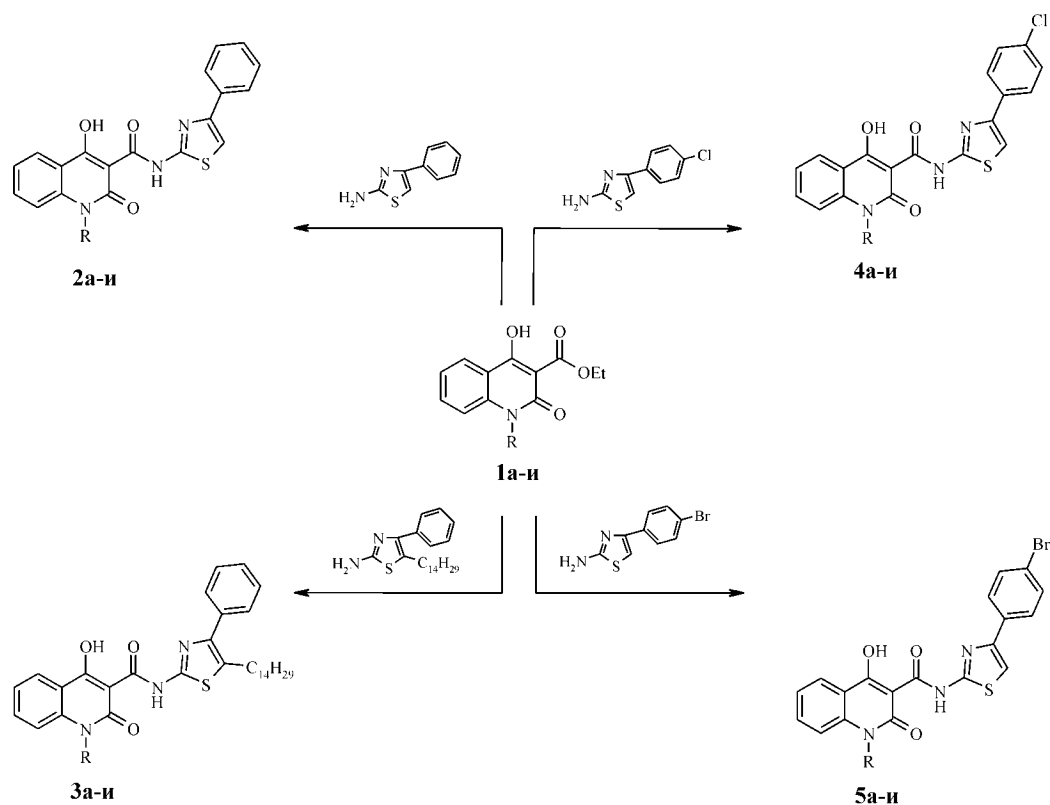
Похідні 4-арилзаміщених тіазоліл-2-амінів знайшли широке застосування в практичній медицині для лікування різноманітних захворювань людини. На їх основі створені ефективні антиалергічні [1, 2], протизапальні [3, 4] та онколітичні [5, 6] засоби. Зазначені сполуки активні по відношенню до вірусу простого герпесу [7, 8], а також затримують розвиток раку молочної залози [9]. Входять вони і до складу препаратів для боротьби з ожирінням [10], лікування аутоімунних хвороб, зокрема остеопорозів [11] та захворювань шлунково-кишкового тракту, асоційованих з *Helicobacter pylori* [12].

Останнім часом в результаті реалізації міжнародної програми ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility), в рамках якої виконана і запропонована робота, почали з'являтися публікації стосовно високої протиту-

беркульозної активності похідних 4-арил-тіазоліл-2-амінів [13]. Враховуючи цю обставину, ми вважаємо за доцільне здійснити синтез та вивчити здатність стримувати розвиток *Mycobacterium tuberculosis* 4-арилзаміщених тіазоліл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, тим більше, що раніше нами серед схожих за будовою 4-алкіл-тіазоліл-2-амідів вже були виявлені високоактивні сполуки [14-16].

Синтез об'єктів дослідження здійснений за розробленим нами раніше методом [14], тобто взаємодією етилових ефірів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (1) з відповідними 4-арил-тіазоліл-2-амінами в умовах термолізу (схема).

Одержані аміди 2-5 являють собою безбарвні або світло-жовті кристалічні речовини, помірно розчинні в ДМФА та ДМСО (особливо перші представники гомологічних рядів), малорозчинні



1-5: а R = H; б R = CH₃; в R = C₂H₅; г R = CH₂CH=CH₂;
 д R = C₃H₇; е R = C₄H₉; ж R = C₅H₁₁; з R = C₆H₁₃;
 и R = C₇H₁₅

Схема

Таблиця 1

Характеристики 4-арилзаміщених тiazоліл-2-амідів
 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-5)

Сполука	Емпірична формула	Т. пл., °C	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2а	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	343-345	62,94	3,73	11,45	62,80	3,61	11,56	94
2б	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	241-243	63,76	4,12	11,06	63,65	4,01	11,13	91
2в	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	277-279	64,35	4,27	10,64	64,44	4,38	10,73	92
2г	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	226-228	65,58	4,37	10,55	65,49	4,25	10,41	87
2д	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	213-215	65,26	4,77	10,28	65,17	4,72	10,36	90
2е	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	207-209	65,97	5,14	10,10	65,85	5,05	10,02	92
2ж	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	195-197	66,36	5,30	9,78	66,49	5,35	9,69	88
2з	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	184-186	67,18	5,69	9,44	67,09	5,63	9,39	90
2и	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	163-165	67,57	5,81	9,18	67,66	5,90	9,10	86
3а	C ₃₃ H ₄₁ N ₃ O ₃ S	195-197	70,90	7,47	7,62	70,81	7,38	7,51	93
3б	C ₃₄ H ₄₃ N ₃ O ₃ S	117-119	71,28	7,50	7,43	71,17	7,55	7,32	95
3в	C ₃₅ H ₄₅ N ₃ O ₃ S	96-98	71,40	7,61	7,07	71,52	7,72	7,15	89
3г	C ₃₆ H ₄₅ N ₃ O ₃ S	103-105	72,17	7,69	7,13	72,09	7,56	7,01	91
3д	C ₃₆ H ₄₇ N ₃ O ₃ S	108-110	71,95	7,97	6,85	71,84	7,87	6,98	90
3е	C ₃₇ H ₄₉ N ₃ O ₃ S	102-104	72,02	8,07	6,94	72,16	8,02	6,82	87
3ж	C ₃₈ H ₅₁ N ₃ O ₃ S	105-107	72,53	8,22	6,58	72,46	8,16	6,67	88

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3з	C ₃₉ H ₅₃ N ₃ O ₃ S	110-112	72,67	8,25	6,44	72,75	8,30	6,53	85
3и	C ₄₀ H ₅₅ N ₃ O ₃ S	100-102	73,14	8,56	6,28	73,02	8,43	6,39	87
4а	C ₁₉ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	384-386	57,27	3,00	10,64	57,36	3,04	10,56	93
4б	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	275-277	58,39	3,51	10,27	58,32	3,43	10,20	91
4в	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	232-234	59,15	3,86	9,97	59,22	3,79	9,87	85
4г	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	228-230	60,21	3,56	9,51	60,34	3,68	9,60	89
4д	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	209-211	60,18	4,22	9,46	60,07	4,12	9,55	92
4е	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S	180-182	60,93	4,57	9,34	60,86	4,44	9,26	87
4ж	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ S	194-196	61,71	4,65	8,85	61,60	4,74	8,98	90
4з	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S	177-179	62,22	5,13	8,79	62,30	5,02	8,72	86
4и	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ S	150-152	62,83	5,20	8,58	62,96	5,28	8,47	88
5а	C ₁₉ H ₁₂ BrN ₃ O ₃ S	367-369	51,72	2,61	9,60	51,60	2,73	9,50	94
5б	C ₂₀ H ₁₄ BrN ₃ O ₃ S	280-282	52,75	3,17	9,15	52,64	3,09	9,21	92
5в	C ₂₁ H ₁₆ BrN ₃ O ₃ S	244-246	53,55	3,30	8,98	53,63	3,43	8,93	87
5г	C ₂₂ H ₁₆ BrN ₃ O ₃ S	240-242	54,83	3,45	8,67	54,78	3,34	8,71	89
5д	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O ₃ S	205-207	54,47	3,87	8,79	54,55	3,75	8,68	93
5е	C ₂₃ H ₂₀ BrN ₃ O ₃ S	176-178	55,30	4,10	8,35	55,43	4,04	8,43	90
5ж	C ₂₄ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ S	224-226	56,34	4,45	8,11	56,26	4,33	8,20	85
5з	C ₂₅ H ₂₄ BrN ₃ O ₃ S	196-198	57,13	4,73	7,86	57,04	4,60	7,98	87
5и	C ₂₆ H ₂₆ BrN ₃ O ₃ S	145-147	57,66	4,73	7,66	57,78	4,85	7,77	83

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук

Сполука	δ, м.д.
1	2
2а	14,85 (1H, с, OH); 13,82 (1H, с, NH); 13,21 (1H, с, NH); 8,12-7,24 (10H, м, H _{аром.})
2б	15,05 (1H, с, OH); 13,78 (1H, с, NH); 8,19-7,26 (10H, м, H _{аром.}); 3,76 (3H, с, Me)
2в	15,00 (1H, с, OH); 13,84 (1H, с, NH); 8,17-7,25 (10H, м, H _{аром.}); 4,34 (2H, к, NCH ₂); 1,37 (3H, т, Me)
2г	15,40 (1H, с, OH); 13,91 (1H, с, NH); 8,20-7,27 (10H, м, H _{аром.}); 5,99 (1H, м, CH=); 5,26 (2H, м, =CH ₂); 4,98 (2H, д, NCH ₂)
2д	15,08 (1H, с, OH); 13,97 (1H, с, NH); 8,18-7,23 (10H, м, H _{аром.}); 4,28 (2H, т, NCH ₂); 1,70 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,04 (3H, т, Me)
2е	15,02 (1H, с, OH); 13,80 (1H, с, NH); 8,15-7,26 (10H, м, H _{аром.}); 4,30 (2H, т, NCH ₂); 1,55 (4H, м, CH ₂ CH ₂ Me); 0,97 (3H, т, Me)
2ж	14,94 (1H, с, OH); 13,77 (1H, с, NH); 8,12-7,24 (10H, м, H _{аром.}); 4,25 (2H, т, NCH ₂); 1,73 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,35 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,89 (3H, т, Me)
2з	14,98 (1H, с, OH); 13,78 (1H, с, NH); 8,16-7,22 (10H, м, H _{аром.}); 4,23 (2H, т, NCH ₂); 1,68 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,33 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,87 (3H, т, Me)
2и	15,10 (1H, с, OH); 13,85 (1H, с, NH); 8,10-7,21 (10H, м, H _{аром.}); 4,22 (2H, т, NCH ₂); 1,67 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,31 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,88 (3H, т, Me)
3а	15,00 (1H, с, OH); 13,73 (1H, с, NH); 13,18 (1H, с, NH); 8,15-7,30 (9H, м, H _{аром.}); 2,89 (2H, т, CH ₂); 1,62 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1,22 (22H, с, (CH ₂) ₁₁ Me); 0,81 (3H, т, Me)
3б	15,12 (1H, с, OH); 13,67 (1H, с, NH); 8,13-7,20 (9H, м, H _{аром.}); 3,70 (3H, с, Me); 2,90 (2H, т, CH ₂); 1,64 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1,24 (22H, с, (CH ₂) ₁₁ Me); 0,83 (3H, т, Me)
3в	15,15 (1H, с, OH); 13,76 (1H, с, NH); 8,14-7,22 (9H, м, H _{аром.}); 4,33 (2H, к, NCH ₂); 2,88 (2H, т, CH ₂); 1,67 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1,30 (25H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ Me); 0,87 (3H, т, Me)
3г	15,10 (1H, с, OH); 13,81 (1H, с, NH); 8,15-7,23 (9H, м, H _{аром.}); 5,97 (1H, м, CH=); 5,25 (2H, м, =CH ₂); 4,97 (2H, д, NCH ₂); 2,87 (2H, т, CH ₂); 1,65 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1,28 (22H, с, (CH ₂) ₁₁ Me); 0,89 (3H, т, Me)
3д	15,13 (1H, с, OH); 13,77 (1H, с, NH); 8,12-7,22 (9H, м, H _{аром.}); 4,25 (2H, т, NCH ₂); 1,67 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,45-0,84 (28H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ Me)
3е	15,08 (1H, с, OH); 13,83 (1H, с, NH); 8,10-7,21 (9H, м, H _{аром.}); 4,27 (2H, т, NCH ₂); 1,63 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,50-0,87 (30H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Me)
3ж	15,11 (1H, с, OH); 13,79 (1H, с, NH); 8,14-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 4,24 (2H, т, NCH ₂); 1,66 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,48-0,90 (32H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂ Me)

3з	15,05 (1H, c, OH); 13,76 (1H, c, NH); 8,11-7,22 (9H, м, H _{аром.}); 4,26 (2H, т, NCH ₂) 1,68 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,51-0,88 (34H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ Me)
3и	15,08 (1H, c, OH); 13,75 (1H, c, NH); 8,10-7,23 (9H, м, H _{аром.}); 4,25 (2H, т, NCH ₂) 1,65 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,53-0,89 (36H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₄ Me)
4а	14,90 (1H, c, OH); 13,86 (1H, c, NH); 12,23 (1H, c, NH); 8,17-7,25 (9H, м, H _{аром.})
4б	15,00 (1H, c, OH); 13,82 (1H, c, NH); 8,15-7,24 (9H, м, H _{аром.}); 3,78 (3H, c, Me)
4в	15,07 (1H, c, OH); 13,80 (1H, c, NH); 8,16-7,22 (9H, м, H _{аром.}); 4,33 (2H, к, NCH ₂); 1,35 (3H, т, Me)
4г	15,15 (1H, c, OH); 13,81 (1H, c, NH); 8,18-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 5,97 (1H, м, CH=); 5,25 (2H, м, =CH ₂); 4,97 (2H, д, NCH ₂)
4д	15,06 (1H, c, OH); 13,84 (1H, c, NH); 8,16-7,24 (9H, м, H _{аром.}); 4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,02 (3H, т, Me)
4е	15,13 (1H, c, OH); 13,82 (1H, c, NH); 8,14-7,28 (9H, м, H _{аром.}); 4,28 (2H, т, NCH ₂); 1,54 (4H, м, CH ₂ CH ₂ Me); 0,95 (3H, т, Me)
4ж	15,14 (1H, c, OH); 13,85 (1H, c, NH); 8,15-7,26 (9H, м, H _{аром.}); 4,26 (2H, т, NCH ₂) 1,70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,38 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,90 (3H, т, Me)
4з	15,00 (1H, c, OH); 13,82 (1H, c, NH); 8,17-7,27 (9H, м, H _{аром.}); 4,24 (2H, т, NCH ₂) 1,67 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,32 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,89 (3H, т, Me)
4и	15,04 (1H, c, OH); 13,81 (1H, c, NH); 8,14-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 4,25 (2H, т, NCH ₂) 1,69 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,30 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,89 (3H, т, Me)
5а	14,94 (1H, c, OH); 13,75 (1H, c, NH); 12,28 (1H, c, NH); 8,15-7,27 (9H, м, H _{аром.})
5б	15,03 (1H, c, OH); 13,74 (1H, c, NH); 8,18-7,20 (9H, м, H _{аром.}); 3,75 (3H, c, Me)
5в	14,96 (1H, c, OH); 13,77 (1H, c, NH); 8,20-7,28 (9H, м, H _{аром.}); 4,29 (2H, к, NCH ₂); 1,37 (3H, т, Me)
5г	15,06 (1H, c, OH); 13,83 (1H, c, NH); 8,19-7,24 (9H, м, H _{аром.}); 5,99 (1H, м, CH=); 5,28 (2H, м, =CH ₂); 4,99 (2H, д, NCH ₂)
5д	15,09 (1H, c, OH); 13,80 (1H, c, NH); 8,15-7,27 (9H, м, H _{аром.}); 4,27 (2H, т, NCH ₂); 1,73 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,00 (3H, т, Me)
5е	15,14 (1H, c, OH); 13,85 (1H, c, NH); 8,17-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,58 (4H, м, CH ₂ CH ₂ Me); 0,97 (3H, т, Me)
5ж	15,07 (1H, c, OH); 13,82 (1H, c, NH); 8,19-7,27 (9H, м, H _{аром.}); 4,29 (2H, т, NCH ₂) 1,72 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,36 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,93 (3H, т, Me)
5з	14,92 (1H, c, OH); 13,76 (1H, c, NH); 8,16-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 4,28 (2H, т, NCH ₂) 1,68 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,36 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,88 (3H, т, Me)
5и	14,95 (1H, c, OH); 13,74 (1H, c, NH); 8,18-7,27 (9H, м, H _{аром.}); 4,27 (2H, т, NCH ₂) 1,67 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,36 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,90 (3H, т, Me)

в спирті, практично нерозчинні у воді. Для підтвердження їх будови використані елементний аналіз (табл. 1) та спектроскопія ЯМР ¹H (табл. 2).

Всі наявні в структурі амідів 2-5 протонівмісні функціональні групи визначаються за характером (тобто інтенсивністю та мультиплетністю) відповідних сигналів (табл. 2). В ароматичних ділянках спектрів спостерігаються на перший погляд досить складні мультиплети, однак при необхідності можна ідентифікувати сигнал практично кожного протону хінолонового, арильного та тiazольного (для амідів 2, 4 і 5) фрагментів. У більшості випадків не виникає проблем і при аналізі аліфатичних областей спектрів. Певні труднощі виникають лише при інтерпретації сигналів протонів алкільних замісників [5-тетрадецил-4-(4-хлорфеніл)-tiazоліл-2]-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот з великими 1-N-алкільними ланцюжками (3д-и). У цих випадках за хімічними зсувами достовірно зробити віднесення вдається тільки для сигналів протонів перших метиленових ланок: 1-N-CH₂- та Th-5-CH₂-. Всі інші метиленові та кінцеві метильні групи можна ідентифікувати лише за загальною інтегральною інтенсивністю.

Дослідження протитуберкульозних властивостей синтезованих речовин проведені в Національному інституті алергії та інфекційних захворювань (США) радіометричним методом [17-19] відносно Мусо-

bacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294. Наведені в табл. 3 експериментальні дані первинного мікробіологічного скринінгу свідчать про те, що заміна метильного [15], етоксикарбонілметильного [16] чи адамантан-1-ільного [14] угруповань в положенні 4 tiazольного циклу на фенільний радикал — аміді 2а-и — в більшості випадків впливає на протитуберкульозну активність в незначній мірі і вона залишається досить високою. Разом з тим додаткове введення тетрадецильного алкільного замісника в 4-феніл-tiazольний фрагмент — аміді 3а-и — повністю дезактивує молекулу.

Більш обнадійливі результати одержані при галогенуванні фенільного ядра, причому 4-хлорпохідні 4а-и виявились активнішими за свої бромзаміщені аналоги 5а-и. Зазначена модифікація призводить до зниження мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) в 2-8 разів порівняно з вихідними амідами 2а-и (табл. 3). Цікаво, що саме 4-(4-хлорфеніл)-tiazоліл-2-аміді 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (4б, г, д) виявились також активними і по відношенню до комплексу *Mycobacterium avium* — збудників нетуберкульозних мікобактеріозів, боротьба з якими в сучасних умовах не менш актуальна, ніж з туберкульозом.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР ¹H синтезованих речовин зареєстровані на спектрометрі Bruker WM-360, ро-

Таблиця 3

Антимікробна активність синтезованих сполук*

Сполука	Mycobacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294		Комплекс Mycobacterium avium	
	Затримка росту в концентрації 12,5 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл	Затримка росту в концентрації 12,5 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл
2а	97	12,5	23	>12,5
2б	86	>12,5	-	-
2в	85	>12,5	-	-
2г	100	12,5	33	>12,5
2д	100	6,25	15	>12,5
2е	99	12,5	0	-
2ж	99	0,78	0	-
2з	69	>12,5	-	-
2и	53	>12,5	-	-
3а	6	-	-	-
3б	9	-	-	-
3в	2	-	-	-
3г	0	-	-	-
3д	0	-	-	-
3е	0	-	-	-
3ж	0	-	-	-
3з	0	-	-	-
3и	0	-	-	-
4а	0	-	-	-
4б	99	3,13	94	<12,5
4в	98	3,13	77	>12,5
4г	98	6,25	93	<12,5
4д	98	6,25	96	<12,5
4е	98	1,56	11	>12,5
4ж	45	-	-	-
4з	66	-	-	-
4и	0	-	-	-
5а	7	-	-	-
5б	98	6,25	42	>12,5
5в	98	6,25	45	>12,5
5г	98	6,25	64	>12,5
5д	97	12,5	55	>12,5
5е	97	3,13	12	>12,5
5ж	9	-	-	-
5з	0	-	-	-
5и	0	-	-	-

* За прийнятими ТААСF критеріями визначення дійсної МІК по відношенню до *M. tuberculosis* та наступне вивчення активності по відношенню до комплексу *M. avium* проводиться тільки для тих речовин, які в концентрації 12,5 мкг/мл показали затримку росту *M. tuberculosis* не менше ніж на 90%.

боча частота складає 360,139 МГц, розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика одержання 4-арилзамішених тіазоліл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-5). Суміш 0,01 Моль

відповідного 1-R-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-оксо-1,2-дигідрохіноліну (1), 0,01 Моль 4-арилзамішеного тіазоліл-2-аміну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 160...180°C протягом 5 хв. Реакційну суміш охолоджують, додають 50 мл

етанолу і ретельно перемішують. Осад утвореного аміду 2-5 відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Висновки

1. З метою визначення закономірностей зв'язку "хімічна структура — протитуберкульозна дія" здійснено синтез 4-арилзаміщених тiazоліл-2-амі-

дів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонічних кислот, будова яких підтверджена елементним аналізом та спектрами ЯМР ¹H.

2. За результатами мікробіологічних досліджень серед синтезованих сполук виявлені речовини з високою протитуберкульозною активністю, а також визначені функціональні групи в їх структурі, які найбільш активно впливають на біологічні властивості.

Література

1. Sobhani I., Canedo S., Alchepo B. et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282, №4. — P. 727-734.
2. Tarayre J.P., Aliaga M., Barbara M. et al. // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1992. — Vol. 14, №5. — P. 847-855.
3. Sondhi S.M., Singh N., Lahoti A.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 13, №13. — P. 4291-4299.
4. Kojo H., Fukagawa M., Tajima K. et al. // *J. Pharmacol. Sci.* — 2003. — Vol. 93, №3. — P. 347-355.
5. Archer-Lahlou E., Tikhonova I., Escrieut C. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №1. — P. 180-191.
6. Ohsumi K., Nakagawa R., Fukuda Y. et al. // *J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 41, №16. — P. 3022-3032.
7. Duan J., Liard F., Paris W., Lambert M. // *Pharm. Res.* — 2004. — Vol. 21, №11. — P. 2079-2084.
8. Kleymann G., Fischer R., Betz U.A. et al. // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8, №4. — P. 392-398.
9. Gorczynski M.J., Leal R.M., Mooberry S.L. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №5. — P. 1029-1036.
10. Cano V., Caicoya E., Ruiz-Gayo M. // *Neurosci. Lett.* — 2003. — Vol. 343, №1. — P. 13-16.
11. Yamaguchi K., Yada M., Tsuji T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, №7. — P. 957-960.
12. Ishikawa H., Ito H., Higaki M. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 378, №3. — P. 299-310.
13. Ulusoy N. // *Arzneimittelforsch.* — 2002. — Vol. 52, №7. — P. 565-571.
14. Українець І.В., Амер М., Безуглий П.А. та ін. // *ХГС.* — 2002. — №5. — С. 654-659.
15. Українець І.В., Горлачова І.В., Горохова О.В. та ін. // *Фармац. журн.* — 2000. — №1. — С. 75-81.
16. Українець І.В., Петрушова Л.О., Горохова О.В. та ін. // *Вісник фармації.* — 2003. — №3 (35). — С. 24-28.
17. Siddiqui S.H. Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. Isenberg H.D. — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.*
18. Inderleid C.B., Nash K.A. // *Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids. In: Antibiotics in Laboratory Medicine / 4-th ed. — Ed. Lorian V. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.*
19. Collins L., Franzblau S.G. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, №5. — P. 1004-1009.

Надійшла до редакції 22.07.2005 р.

Автори висловлюють щире подяку Національному інституту алергії та інфекційних захворювань США за вивчення антимікобактеріальних властивостей синтезованих нами речовин (контракт № 01-AI-45246).

УДК 547.789

УДОБНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ 4-МЕРКАПТО-1,3-ТИАЗОЛА НА ОСНОВЕ ХЛОРАЛЬАМИДОВ

Б.А.Демидчук, В.С.Броварец, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: хлоральамиды; енамиды; реагент Лоуссона; производные 4-меркапто-1,3-тиазола, (2-арил-1,3-тиазол-4-илтио)уксусные кислоты

На основе доступных хлоральамидов разработан удобный подход к синтезу производных 4-меркапто-1,3-тиазола, содержащих в положении 2 алкильные, арильные или гетерильные остатки, а в положении 4 — различные серосодержащие группы: SAlk, SAr, SCH₂C(O)OH, SO₂Alk, SO₂Ar и SO₂CH₂C(O)OH.

A CONVENIENT APPROACH TO THE SYNTHESIS OF 4-MERCAPTO-1,3-THIAZOLE DERIVATIVES ON THE BASIS OF CHLORALAMIDES

B.A.Demidchuk, V.S.Brovarets, B.S.Drach

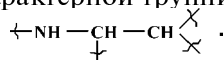
Based on the chloralamides available a convenient preparative approach to 4-mercapto-1,3-thiazole derivatives containing alkyl, aryl, or heteroaryl residues at position 2 and functional groups such as SAlk, SAr, SCH₂C(O)OH, SO₂Alk, SO₂Ar, or SO₂CH₂C(O)OH, at position 4 has been developed.

ЗРУЧНИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 4-МЕРКАПТО-1,3-ТІАЗОЛУ НА ОСНОВІ ХЛОРАЛЬ-АМІДІВ

Б.А.Демидчук, В.С.Броварець, Б.С.Драч

На основі доступних хлоральамідів розроблено зручний підхід до синтезу похідних 4-меркапто-1,3-тиазолу, які містять у положенні 2 алкільні, арильні та гетерильні залишки, а в положенні 4 — різноманітні сірковмісні групи: SAlk, SAr, SCH₂C(O)OH, SO₂Alk, SO₂Ar та SO₂CH₂C(O)OH.

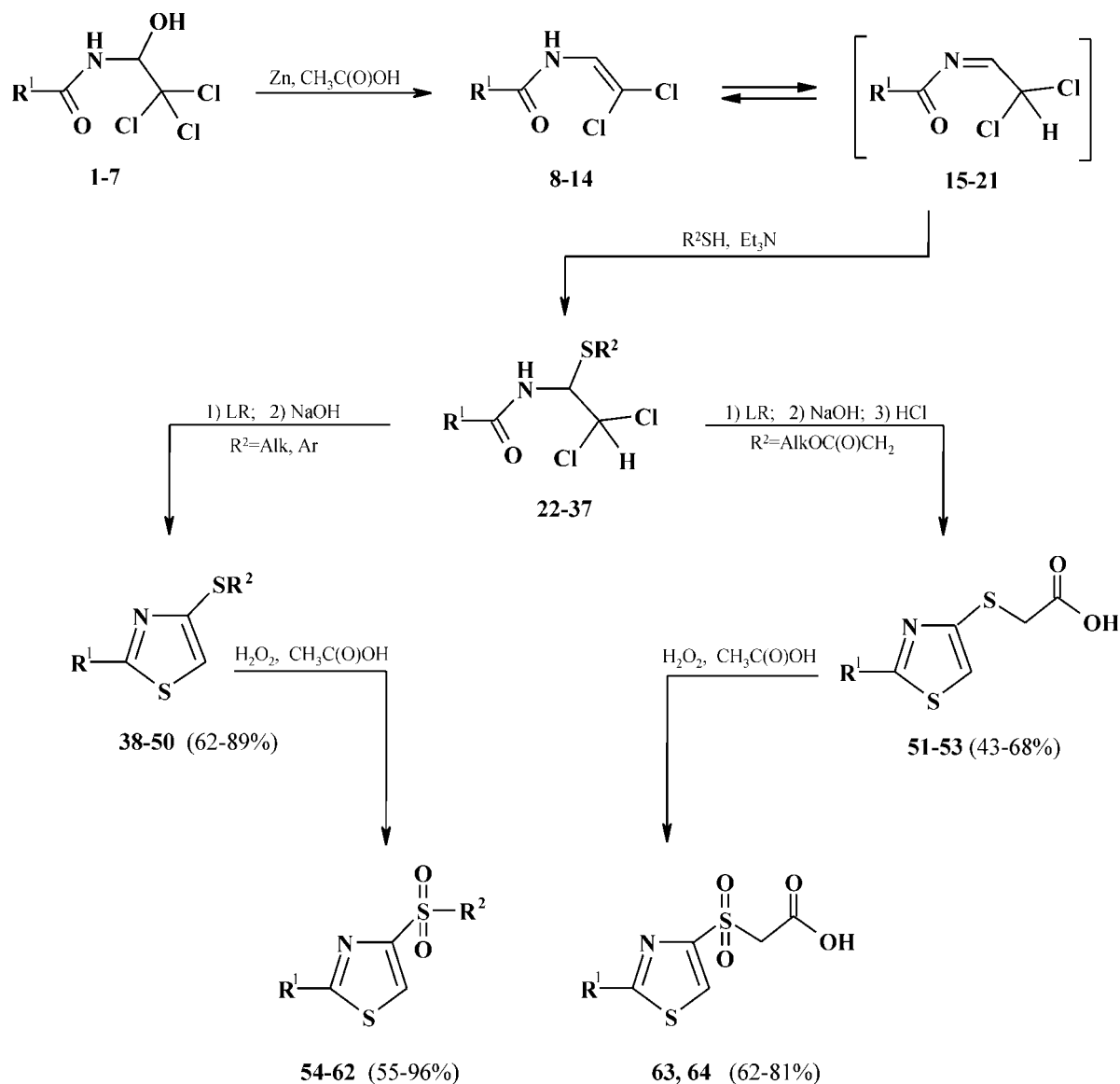
Продукты присоединения амидов карбоновых кислот к хлоралу, имеющие название “Хлоральамиды”, уже нашли применение для получения ряда производных пяти- и шестизвенных гетероциклов [1]. В настоящей работе найдено новое направление их превращений, которое привело к многочисленным производным 4-меркапто-1,3-тиазола, представленным на схеме 1. Сначала доступные хлоральамиды 1-7 обрабатывали цинковой пылью в уксусной кислоте и получали, как описано ранее [2, 3], N-2,2-дихлорэтениламиды соответствующих кислот 8-14, которые, очевидно, находятся в равновесии с N-ацилиминными таутомерами 15-21, способными в присутствии триэтиламина легко присоединять меркаптаны [4], тиофенолы [5, 6] и алкиловые эфиры меркаптоуксусной кислоты. Строение образующихся продуктов присоединения 22-37 (табл. 1) подтверждено при помощи спектров ЯМР¹H, которые свидетельствуют о наличии в этих соединениях характерной группировки



Несмотря на то, что некоторые из них синтезированы более 30 лет назад, превращения этих до-

ступных полицентровых субстратов исследованы мало [6]. Нами впервые найдено, что при обработке их реагентом Лоуссона в диоксане протекает не только тионирование, но и циклизация, которая приводит к двум типам производных 4-меркапто-1,3-тиазола. К первому из них отнесены замещенные тиазолы 38-50 (табл. 2) с алкилтио- или арилтиогруппами у центра C-4. Вместе с тем тиазолы второго типа 51-53 (табл. 2) содержат в положении 4 более сложную группировку SCH₂C(O)OH. Образование последних из продуктов присоединения алкиловых эфиров меркаптоуксусной кислоты к хлорсодержащим енамидам протекает, вероятно, вследствие тионирования реагентом Лоуссона амидного фрагмента, последующей циклизации и гидролитического расщепления сложных эфиров общей формулы HtSCH₂C(O)OAlk. Оба типа замещенных 4-меркапто-1,3-тиазолов при обработке пероксидом водорода в уксусной кислоте превращаются в соответствующие сульфонильные производные 54-62 и 63, 64 (табл. 2).

Таким образом, при помощи цепи несложных превращений из доступных хлоральамидов 1-7 удалось синтезировать множество замещенных тиазолов, содержащих в положении 2 алкильные,



1-21: R¹=CH₃ (**1, 8, 15**), C₂H₅ (**2, 9, 16**), (CH₃)₃C (**3, 10, 17**), C₆H₅ (**4, 11, 18**), 4-CH₃C₆H₄ (**5, 12, 19**), 4-ClC₆H₄ (**6, 13, 20**), 2-тиенил (**7, 14, 21**);

22-37: R¹=Alk, Ar, 2-тиенил; R²=C₂H₅, C₆H₅CH₂, 4-CH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, AlkOC(O)CH₂ (индексацию соединений см. в табл. 1);

38-50, 54-62: R¹=Alk, Ar, 2-тиенил; R²=C₂H₅, C₆H₅CH₂, 4-CH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄ (индексацию соединений см. в табл. 2);

51-53, 63, 64: R¹=C₆H₅ (**51, 63**), 4-CH₃C₆H₄ (**52**), 4-ClC₆H₄ (**53, 64**);

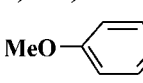
LR:  (реагент Лоуссона).

Схема 1

арильные или гетерильные остатки, а в положении 4 — функциональные группы: SAlk, SAR, SCH₂C(O)OH, SO₂Alk, SO₂Ar и SO₂CH₂C(O)OH. Границы применения этого подхода уже сейчас довольно широки и к тому же при необходимости можно получить дополнительно целый ряд аналогов

соединений 22-37, пригодных для последующего их превращения в новые производные 4-меркапто-1,3-тиазола. Необходимость же в синтезе таких 4-функционализированных тиазолов, не содержащих заместителей в положении 5 кольца, вполне может возникнуть, поскольку другие подходы для

Таблица 2

Константы, выходы и данные элементного анализа производных 4-меркапто-1,3-тиазола 38-64

№ соединения	R ¹	R ²	Выход, %	Т. кип., °С (мм рт.ст.) или Т. пл., °С (растворитель для перекристаллизации)	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
					N	S		N	S
38	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	77	118-121 (3-4)	6,42	28,38	C ₁₁ H ₁₁ NS ₂	6,33	28,97
39	C ₂ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	80	145-150 (3-4)	5,68	26,75	C ₁₂ H ₁₃ NS ₂	5,95	27,24
40	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	70	132-134 (3-4)	6,23	27,15	C ₁₂ H ₁₃ NS ₂	5,95	27,24
41	(CH ₃) ₃ C	4-CH ₃ C ₆ H ₄	95	154-156 (3-4)	5,86	24,28	C ₁₄ H ₁₇ NS ₂	5,32	24,34
42	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	89*	86-87 (гексан)	4,99	22,24	C ₁₆ H ₁₃ NS ₂	4,94	22,63
43	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	83	97-98** (этанол)	4,51	21,11	C ₁₅ H ₁₀ ClNS ₂	4,61	21,11
44	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	69	***	6,20	28,81	C ₁₁ H ₁₁ NS ₂	6,33	28,97
45	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	79	54-55 (гексан)	5,33	22,28	C ₁₆ H ₁₃ NS ₂	4,94	22,63
46	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	94	83-85**** (этанол)	4,65	21,18	C ₁₇ H ₁₅ NS ₂	4,71	21,56
47	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	87	91-92 (этанол)	4,21	20,58	C ₁₆ H ₁₂ ClNS ₂	4,40	20,17
48	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	88	84-85 (этанол)	4,93	21,88	C ₁₇ H ₁₅ NS ₂	4,71	21,56
49	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	88	109-110 (изопропиловый спирт)	4,52	19,38	C ₁₆ H ₁₂ ClNS ₂	4,40	20,17
50	2-тиенил	4-CH ₃ C ₆ H ₄	76	58-59 (петролейный эфир)	5,03	32,98	C ₁₄ H ₁₁ NS ₃	4,84	33,23
51	C ₆ H ₅	HO(O)CCH ₂	63	129-131 (вода)	5,29	25,60	C ₁₁ H ₉ NO ₂ S ₂	5,57	25,52
52	4-CH ₃ C ₆ H ₄	HO(O)CCH ₂	43	159-161 (изопропиловый спирт)	5,16	23,94	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ S ₂	5,28	24,16
53	4-ClC ₆ H ₄	HO(O)CCH ₂	68	166-167 (вода)	4,55	22,60	C ₁₁ H ₈ ClNO ₂ S ₂	4,90	22,44
54	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	30	145-146 (этанол)	5,12	25,28	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S ₂	5,53	25,31
55	(CH ₃) ₃ C	4-CH ₃ C ₆ H ₄	55	103-105***** (этанол)	5,04	21,10	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ S ₂	4,74	21,71
56	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	82	163-164 (уксусная кислота)	4,53	20,49	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S ₂	4,44	20,33
57	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	91	165-166 (уксусная кислота)	4,21	19,16	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂ S ₂	4,17	19,09
58	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	90	176-177 (уксусная кислота)	4,48	20,29	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S ₂	4,44	20,33
59	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	80	172-173***** (уксусная кислота)	4,30	19,57	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂	4,25	19,46
60	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	95	176-177 (уксусная кислота)	3,98	18,30	C ₁₆ H ₁₂ ClNO ₂ S ₂	4,00	18,33
61	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	96	190-191 (уксусная кислота)	4,23	19,44	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂	4,25	19,46
62	2-тиенил	4-CH ₃ C ₆ H ₄	82	190-191 (этанол)	4,50	29,96	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ S ₂	4,36	29,92
63	C ₆ H ₅	HO(O)CCH ₂	81	150-152 (уксусная кислота)	4,73	22,72	C ₁₁ H ₉ NO ₄ S ₂	4,93	22,63
64	4-ClC ₆ H ₄	HO(O)CCH ₂	62	187-188 (уксусная кислота)	4,30	20,21	C ₁₁ H ₈ ClNO ₄ S ₂	4,41	20,18

* - Выход по способу а.

** - Для соединения 43, полученного другим способом [5], Т.пл. - 93-95°C.

*** - Соединение 44 выделено в виде неперегоняющейся жидкости, что соответствует литературным данным [8].

**** - Соединение 46 получено ранее другим способом [5], Т.пл. - 85-86°C.

***** - Для соединения 55, полученного другим способом [6], Т.пл. - 100-101°C.

***** - Для соединения 59, полученного другим способом [6], Т.пл. - 160-162°C.

ку среди них различных биорегуляторов и других препаратов с полезными для практики свойствами.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений записывали на спектрометре М-80 в таблетках с КВг. Спектры ЯМР ¹H соединений получали на приборе Varian VXR-300 в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт — ТМС.

N-[1-Алкил(арил)тио-2,2-дихлорэтил]амиды карбоновых кислот 22-37. К раствору 0,01 Моль одного из соединений 8-14 в 40-50 мл бензола добавляли 0,01 Моль соответствующего меркаптана, тиофенола или алкилового эфира меркаптоуксусной

кислоты и 0,01 Моль триэтиламина. Смесь выдерживали при 20-25°C 40-50 ч, растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 22-37 очищали перекристаллизацией из водного изопропилового спирта.

2-Алкил(арил), 2-тиенил)-4-алкил(арилтио)-1,3-тиазолы 38-50. а. Смесь 0,01 Моль одного из соединений 22-29, 31-33, 35, 37, 0,01 Моль реагента Лоуссона и 30-40 мл диоксана кипятили 5-8 ч, раствор охлаждали, добавляли 10%-ный водный раствор гидроксида натрия до pH-9, осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 41-50

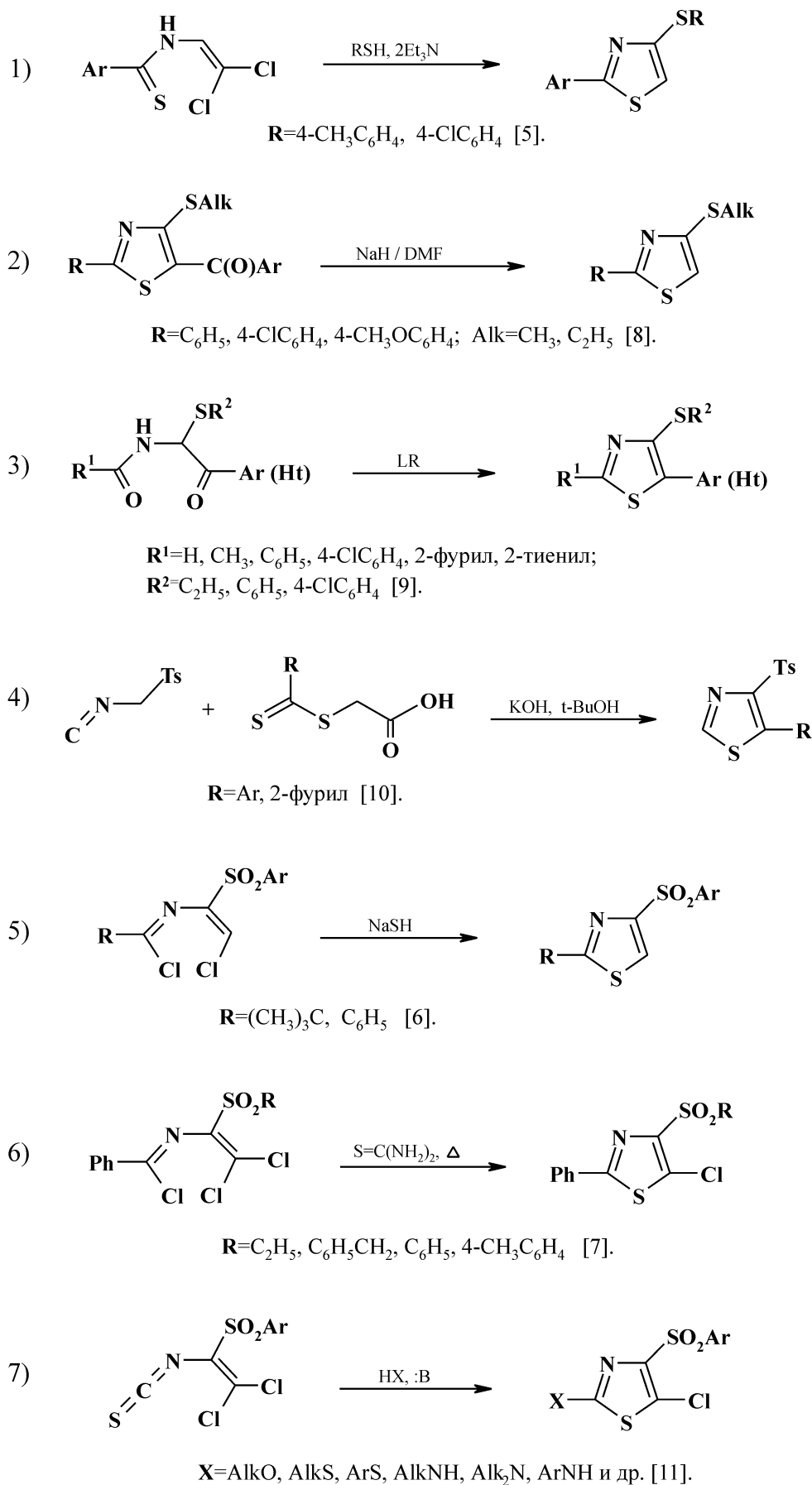


Схема 2

Таблица 3

Данные ИК- и ЯМР ^1H -спектров синтезированных соединений

№ соединения	ИК-спектр, ν , см^{-1} (KBr)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMCO- d_6)
1	2	3
22	1660 (C=O), 3250-3300 (NH ассоц.)	1,86 с (3H, CH ₃), 2,32 с (3H, CH ₃), 5,56 д.д (1H, CH), 6,29 д (1H, CHCl ₂), 7,16-7,35 м (4H, C ₆ H ₄), 8,76 д (1H, NH)
23	1660 (C=O), 3200-3350 (NH ассоц.)	0,95 т (2H, CH ₂), 2,13 к (3H, CH ₃), 2,31 с (3H, CH ₃), 5,57 д.д (1H, CH), 6,28 д (1H, CHCl ₂), 7,15-7,37 м (4H, C ₆ H ₄), 8,62 д (1H, NH)
24	1660 (C=O), 3200-3260 (NH ассоц.)	1,04 т (3H, CH ₃), 2,23 к (2H, CH ₂), 3,84 к (2H, CH ₂), 5,39 д.д (1H, CH), 6,24 д (1H, CHCl ₂), 7,20-7,40 м (5H, C ₆ H ₅), 8,56 д (1H, NH)
25	1640 (C=O), 3280-3380 (NH ассоц.)	1,03 с (9H, 3CH ₃), 2,31 с (3H, CH ₃), 5,51 д.д (1H, CH), 6,22 д (1H, CHCl ₂), 7,15-7,34 м (4H, C ₆ H ₄), 8,02 д (1H, NH)
26	1640 (C=O), 3250-3300 (NH ассоц.)	2,29 с (3H, CH ₃), 5,75 д.д (1H, CH), 6,33 д (1H, CHCl ₂), 7,12-7,80 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,19 д (1H, NH)
27	1645 (C=O), 3250-3350 (NH ассоц.)	5,87 д.д (1H, CH), 6,57 д (1H, CHCl ₂), 7,42-7,82 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,44 д (1H, NH)
28	1645 (C=O), 3240-3300 (NH ассоц.)	1,26 т (3H, CH ₃), 2,69 к (2H, CH ₂), 5,61 д.д (1H, CH), 6,30 д (1H, CHCl ₂), 7,43-7,90 м (5H, C ₆ H ₅), 9,03 д (1H, NH)
29	1640 (C=O), 3250-3300 (NH ассоц.)	3,92с (2H, CH ₂), 5,57 д.д (1H, CH), 6,32 д (1H, CHCl ₂), 7,21-7,89 м (10H, 2C ₆ H ₅), 9,09 д (1H, NH)
30	1640 (NC=O), 1730 (OC=O), 3200-3350 (NH ассоц.)	3,55 с (2H, CH ₂), 3, 59 с (3H, OCH ₃), 5,71 д.д (1H, CH), 6,38 д (1H, CHCl ₂), 7,46-7,89 м (5H, C ₆ H ₅), 9,07 д (1H, NH)
32	1630 (C=O), 3200-3250 (NH ассоц.)	2,36 с (3H, CH ₃), 5,88 д.д (1H, CH), 6,53 д (1H, CHCl ₂), 7,27-7,73 м (8H, 2C ₆ H ₄), 9,30 д (1H, NH)
33	1640 (C=O), 3250-3260 (NH ассоц.)	2,39 с (3H, CH ₃), 3,91 с (2H, CH ₂), 5,56 д.д (1H, CH), 6,28 д (1H, CHCl ₂), 7,21-7,80 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 8,96 д (1H, NH)
34	1650 (NC=O), 1710 (OC=O), 3400-3550 (NH ассоц.)	2,37 с (3H, CH ₃), 3,57 с (3H, OCH ₃), 3,59 с (2H, CH ₂), 5,71 д.д (1H, CH), 6,48 д (1H, CHCl ₂), 7,32-7,81 м (4H, C ₆ H ₄), 9,11 д (1H, NH)
35	1640 (C=O), 3220-3300 (NH ассоц.)	2,29 с (3H, CH ₃), 5,71 д.д (1H, CH), 6,37 д (1H, CHCl ₂), 7,15-7,80 м (8H, 2C ₆ H ₄), 9,28 д (1H, NH)
36	1650 (NC=O), 1725 (OC=O), 3250-3400 (NH ассоц.)	1,17 т (3H, CH ₃), 3,52 с (2H, CH ₂), 4,04 к (2H, CH ₂), 5,70 д.д (1H, CH), 6,38 д (1H, CHCl ₂), 7,52-7,89 м (4H, C ₆ H ₄), 9,17 д (1H, NH)
37	1630 (C=O), 3250-3300 (NH ассоц.)	2,26 с (3H, CH ₃), 5,75 д.д (1H, CH), 6,54 д (1H, CHCl ₂), 7,15-7,97 м (7H, C ₆ H ₄ , 2-тиенил), 9,39 д (1H, NH)
38	- *	2,30 с (3H, CH ₃), 2,69 с (3H, CH ₃), 7,07-7,18 м (4H, C ₆ H ₄), 7,70 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
39	- *	1,37 т (3H, CH ₃), 2,30 с (3H, CH ₃), 2,99 к (2H, CH ₂), 7,09-7,17 м (4H, C ₆ H ₄), 7,73 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
40	- *	1,33 т (3H, CH ₃), 2,96 к (2H, CH ₂), 3,91 с (2H, CH ₂), 7,17-7,35 м (5H, C ₆ H ₅), 7,40 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
41	- *	1,37 т (9H, 3CH ₃), 2,28 с (3H, CH ₃), 7,10-7,20 м (4H, C ₆ H ₄), 7,75 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
42	- *	2,29 с (3H, CH ₃), 7,13-7,90 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 7,98 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
43	- *	7,28-7,93 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 8,06 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
45	- *	4,08 с (2H, CH ₂), 7,21-7,84 м (10H, 2C ₆ H ₅), 7,61 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
46	- *	2,29 с (3H, CH ₃), 2,37 с (3H, CH ₃), 7,13-7,78 м (8H, 2C ₆ H ₄), 7,95 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
47	- *	2,38 с (3H, CH ₃), 7,27-7,81 м (8H, 2C ₆ H ₄), 8,02 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
48	- *	2,36 с (3H, CH ₃), 4,07 с (2H, CH ₂), 7,21-7,78 м (8H, 2C ₆ H ₄), 7,95 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
49	- *	2,29 с (3H, CH ₃), 7,16-7,88 м (8H, 2C ₆ H ₄), 7,98 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
50	- *	2,27 с (3H, CH ₃), 7,18-7,74 м (7H, C ₆ H ₄ , 2-тиенил), 7,96 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
51	1710 (OC=O)*	3,65 с (2H, CH ₂), 7,48-7,86 м (6H, C ₆ H ₅ , C ⁵ -H тиаз.)**
52	1705 (OC=O)*	2,37 с (3H, CH ₃), 3,60 с (2H, CH ₂), 7,26-7,78 м (4H, C ₆ H ₄), 7,81 с (1H, C ⁵ -H тиаз.), 12,76 ш.с (1H, COOH)
53	1725 (OC=O)*	3,65 с (2H, CH ₂), 7,51-7,92 м (4H, C ₆ H ₄), 7,85 с (1H, C ⁵ -H тиаз.), 12,71 ш.с (1H, COOH)
54	1100, 1325 (SO ₂)*	2,41 с (3H, CH ₃), 2,64 с (3H, CH ₃), 7,42-7,80 м (4H, C ₆ H ₄), 8,42 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)

1	2	3
55	1090, 1325 (SO ₂)*	1,37 с (9H, 3CH ₃), 2,41 с (3H, CH ₃), 7,45-7,84 м (4H, C ₆ H ₄), 8,27 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
56	1090, 1325 (SO ₂)*	2,41 с (3H, CH ₃), 7,44-7,95 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 8,46 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
57	1090, 1320 (SO ₂)*	7,51-8,08 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 8,54 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
58	1105, 1315 (SO ₂)*	4,84 с (2H, CH ₂), 7,25-7,95 м (10H, 2C ₆ H ₅), 8,15 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
59	1100, 1310 (SO ₂)*	2,37 с (3H, CH ₃), 2,41 с (3H, CH ₃), 7,31-7,91 м (8H, 2C ₆ H ₄), 8,41 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
60	1160, 1330 (SO ₂)*	2,39 с (3H, CH ₃), 7,31-8,03 м (8H, 2C ₆ H ₄), 8,49 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
61	1125, 1320 (SO ₂)*	2,38 с (3H, CH ₃), 4,81 с (2H, CH ₂), 7,25-7,83 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 8,09 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
62	1100, 1320 (SO ₂)*	2,42 с (3H, CH ₃), 7,15-7,90 м (7H, C ₆ H ₄ , 2-тиенил), 8,34 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)
63	1100, 1325 (SO ₂), 1720 (OC=C)*	3,49 с (2H, CH ₂), 7,59-8,05 м (5H, C ₆ H ₅), 8,50 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)**
64	1080, 1330 (SO ₂), 1725 (OC=O)*	4,65 с (2H, CH ₂), 7,58-8,02 м (4H, C ₆ H ₄), 8,42 с (1H, C ⁵ -H тиаз.)**

* Отсутствуют интенсивные полосы поглощения в области 1600-1700 см⁻¹ и 3100-3600 см⁻¹, а для соединений 51-53 и 63, 64 полосы ассоциированной связи O-H находятся, очевидно, в области 2800-3050 см⁻¹.

** Сигнал протона связи O-H не обнаружен.

очищали перекристаллизацией. Для выделения соединений 38-40 реакционную смесь после нейтрализации раствора экстрагировали хлороформом, высушивали над сульфатом магния, растворители удаляли в вакууме и соединения 38-40 очищали перегонкой в вакууме.

б. К раствору 0,01 Моль соединения 26 в 50 мл диоксана добавляли 0,01 Моль пентасульфида фосфора, смесь кипятили 24 ч, добавляли 10%-ный водный раствор гидроксида натрия до pH-9, осадок отфильтровывали и соединение 42 очищали перекристаллизацией из гексана; выход — 45%. Проба смешения двух образцов соединения 42, полученных способами а и б, не давала депрессии температуры плавления, ИК и ЯМР ¹H спектры их были идентичными.

(2-Арил-1,3-тиазол-4-илтио)уксусные кислоты 51-53 получали подобно тиазолам 38-50 из соответствующих соединений 30, 34, 36 и реагента Лоуссона. Для выделения соединений 51-53 к щелочному раствору добавляли раствор соляной кислоты до pH~4, выпавший осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой, высушивали и кислоты 51-53 очищали перекристаллизацией.

2-Алкил(арил)-4-арил(бензил)сульфонил-1,3-тиазолы 54-62. К раствору 0,001 Моль одного из

соединений 38, 41-43, 45-48, 50 в 10 мл ледяной уксусной кислоты, нагретому до 100°C, порциями по 0,5 мл добавляли 2 мл 30%-ного раствора пероксида водорода в течение 10-20 мин, смесь оставляли при 20-25°C на 12 ч, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и очищали перекристаллизацией.

(2-Арил-1,3-тиазол-4-илсульфонил)уксусные кислоты 63, 64 получали подобно тиазолам 54-62 из соединений 51, 53.

Выводы

1. Найдено, что продукты присоединения меркаптанов и тиофенолов к доступным N-(2,2-дихлорэтирил)амидам карбоновых кислот после обработки реагентом Лоуссона превращаются в 2-алкил(арил)-4-алкил(арил)тио-1,3-тиазолы, которые легко окисляются пероксидом водорода до соответствующих сульфонильных производных.

2. Показано, что продукты присоединения алкиловых эфиров меркаптоуксусной кислоты к N-(2,2-дихлорэтирил)амидам пригодны для получения замещенных 2-арил-1,3-тиазолов, содержащих в положении 4 группировки: SCH₂C(O)OH и SO₂CH₂C(O)OH.

Литература

1. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. — К.: Наукова думка, 1992. — 176 с.
2. Yelburgi V.H., Wheeler T.S. // J. Ind. Chem. Soc. — 1934. — №11. — P. 217-223.
3. Шаинян Б.А., Мирскова А.Н., Атавин А.С. // ЖОрХ. — 1975. — Т. 11, №2. — С. 245-249.
4. Мирскова А.Н., Зорина Э.Ф., Атавин А.С. // ЖОрХ. — 1972. — Т. 8, №6. — С. 1150-1153.
5. Виноградова Т.К., Туров В.В., Драч Б.С. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26, №6. — С. 1302-1309.
6. Руденко Е.А., Сеферов С.О., Червоний В.А. и др. // Укр. хим. журн. — 1991. — Т. 57, №5. — С. 530-533.
7. Харченко А.В., Сеферов С.О., Зябрев В.С. и др. // Укр. хим. журн. — 1993. — Т. 59, №6. — С. 637-642.
8. Rahman A., Ila H., Junjappa H. // Synthesis. — 1984. — №3. — P. 250-252.
9. Белюга А.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // ЖОХ. — 2004. — Т. 74, №9. — С. 1529-1533.
10. Oldenzel O.H., Van Leusen A.M. // Tetrahedron Lett. — 1972. — №27. — P. 2777-2778.
11. Бабий С.Б., Зябрев В.С., Драч Б.С. // ЖОХ. — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1834-1839.
12. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Thiazole and its Derivatives, part two/ Ed. J.V.Metzger. — N.Y.: John Wiley and Sons, 1979. — Vol. 34. — P. 369-560.
13. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Лавренюк Т.Я. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12, №2. — С. 421-426.

Надійшла до редакції 22.02.2005 р.

УДК 547.792

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 3,4,5-ТРИАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛА С ПАРА-ЗАМЕЩЕННЫМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДАМИ И КИСЛОТОЙ МЕЛЬДРУМА

В.В.Липсон, В.В.Бородина, В.И.Мусатов*

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины, 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10. E-mail: lipson@ukr.net

* Институт сцинтилляционных материалов НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины

Ключевые слова: 3,4,5-триамино-1,2,4-триазол; гетероциклизации; частично гидрированные 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-5- и -7-оны

Взаимодействие 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола с пара-замещенными бензальдегидами и кислотой Мельдрума в диметилформамиде и 2-пропаноле приводит к смеси изомерных дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-5- и -7-онов.

CYCLOCONDENSATION OF 3,4,5-TRIAMINO-1,2,4-TRIAZOLE WITH *para*-SUBSTITUTED BENZALDEHYDES AND MELDRUM'S ACID

V.V.Lipson, V.V.Borodina, V.I.Musatov

The interaction of 3,4,5-triamino-1,2,4-triazole with *para*-substituted benzaldehydes and Meldrum's acid in dimethylformamide and 2-propanole leads to the mixture of isomeric dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-5- and -7-ones.

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЯ 3,4,5-ТРИАМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З ПАРА-ЗАМІЩЕНИМИ БЕНЗАЛЬДЕГІДАМИ ТА КИСЛОТОЮ МЕЛЬДРУМА

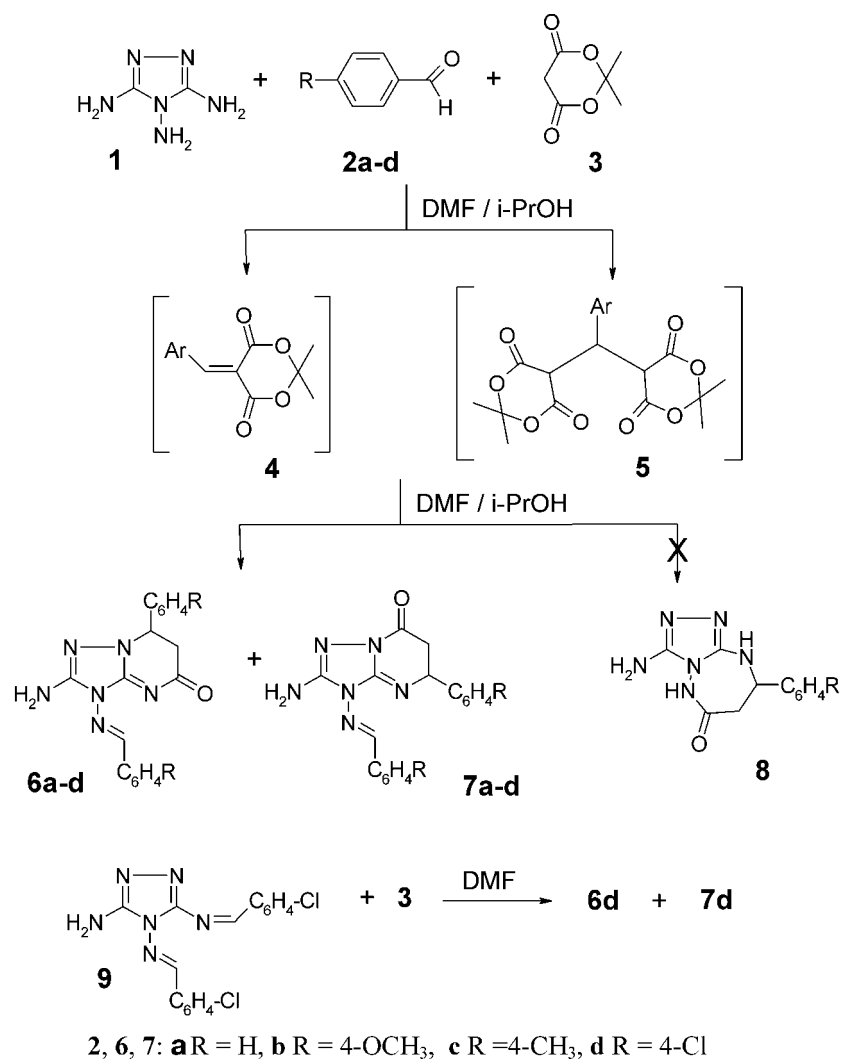
В.В.Ліпсон, В.В.Бородіна, В.І.Мусатов

Взаємодія 3,4,5-триаміно-1,2,4-триазолу з пара-заміщеними бензальдегідами і кислотою Мельдрума у диметилформаміді та 2-пропанолі приводить до суміші ізомерних дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5- і -7-онів.

Реакции α -аминоазолов с 1,3-бизлектрофильными соединениями — наиболее распространенный путь синтеза азолоазинов. Наличие в молекуле 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола трех неэквивалентных нуклеофильных центров создает альтернативу в направленности взаимодействия с β -бизлектрофильными карбонильными реагентами и открывает широкие возможности для формирования на его основе конденсированных гетероциклических систем. Первоначально вицинальные ди- и триаминоазолы, содержащие N-аминогруппу, в реакциях с енонами рассматривались лишь как 1,4-бинуклеофилы, приводящие к образованию азолотриазепиновых производных [1]. Позже было показано, что сниженная по сравнению с эндоциклическими реакционными центрами нуклеофильность аминогрупп в 1,2-ди- и 1,2,3-триаминоазолах является причиной формирования в реакциях с α,β -ненасыщенными кетонами, а также их моно- и дибромпроизводными аннелированных не триазепиновых, а пиридазиновых [2, 3] и пиримидиновых систем [4-6]. Следует отметить, что гетероциклизации с участием 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола протекают как с элиминированием N-аминогруппы, например, в реакциях с халко-

нами, завершающимися образованием 2-амино-5,7-диарил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов [4], так и с сохранением ее в 2,3-диамино-5-фенил-7-(4-нитрофенил)-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиний бромидах — продуктах взаимодействия с моно- и дибромхалконами [5,6]. Цель настоящей работы — выявить направленность взаимодействия 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола 1 с ароматическими альдегидами и кислотой Мельдрума в различных условиях.

Установлено, что в трехкомпонентной конденсации эквимольных количеств амина 1 с пара-замещенными бензальдегидами 2a-d и кислотой Мельдрума 3 как в DMF, так и в i-PrOH образуются смеси частично гидрированных триазоло[1,5-а]пиримидин-5- и -7-онов 6a-d и 7a-d соответственно с низкими выходами. При использовании удвоенного количества бензальдегида относительно триамина 1 и диоксан-4,6-диона 3 выход продуктов конденсации 6a-d и 7a-d закономерно увеличивается. Смесь соединений 6 и 7 получена и в реакции азометина 9 с кислотой Мельдрума в DMF. Триазепиновые производные 8 в ходе этих экспериментов не выявлены. Разделение продуктов 6 и 7 осуществлено многократной кристаллизацией из смеси DMF-i-PrOH (схема).



Схема

Строение соединений 6a-d, 7a-d и 9 подтверждено спектральными методами (табл. 1, 2), состав — элементарным анализом на азот.

Сопоставление данных масс-спектров на примере веществ 6d и 7d с содержанием азота в них позволило предположить, что указанные соединения, во-первых, являются изомерами, так как имеют одинаковые массы и не отличаются по содержанию азота при существенной разнице в температурах плавления; во-вторых, в их образовании приняли участие две молекулы 4-хлорбензальдегида. В целом масс-спектры этих соединений практически не отличаются по фрагментации. Пики молекулярных ионов с m/z 403 в обоих случаях малоинтенсивны, что свидетельствует об их низкой стабильности. Интенсивными являются пики ион-радикалов с m/z 263 (85-90 %), образовавшихся в результате отщепления хлорфенильного заместителя и HCN от гидразонных фрагментов молекул 6d и 7d.

ИК-спектры производных 6a-d однотипны, в них присутствуют полосы поглощения NH₂ группы в интервале 3468-3290 и карбонила при 1684-1672 см⁻¹. У изомеров 7a-d колебания NH₂ группы

проявляются в той же области, а полоса поглощения -C=O смещена к 1720-1706 см⁻¹. Именно такое положение карбонильной группы в ИК-спектрах 7a-d, согласно данным работ [7, 8], позволяет отнести эти соединения к 7-оксоизомерам.

В спектрах ЯМР ¹H некристаллизованных смесей продуктов 6a-d и 7a-d отмечается удвоение сигналов протонов азометиновых фрагментов, аминогрупп, фрагментов -CH₂-CH, которые образуют АВХ систему, а также сигналов арильных колец и протонсодержащих заместителей в них. Осуществить отнесение сигналов к определенным фрагментам в молекулах 5- или 7-оксоизомеров удалось только после регистрации спектров индивидуальных соединений. Эти результаты приведены в табл. 2.

Сопоставление интегральных интенсивностей сигналов протонов азометиновых фрагментов, СН_Х- и аминогрупп в спектрах смесей соединений 6 и 7 позволяет оценить соотношение изомеров, из которого следует, что при проведении синтеза в DMF преимущественно образуются 5-оксо-, а в i-PrOH — 5- и 7-оксопроизводные примерно в равных количествах. Соотношение продуктов 6

Таблица 1

Характеристики соединений ба-d, 7а-d и 9

Соединение	Брутто-формула	Найдено / вычислено, N, %	T пл., °C	ИК-спектр, КВг, ν см ⁻¹	Выход, %
6a	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O	25,41 / 25,30	255-258	3468-3312, 1648	31 (A) 18 (B)
6b	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₃	21,20 / 21,43	176-178	3440- 3292, 1676	36 (A) 22 (B)
6c	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O	23,46 / 23,33	252-254	3464-3308, 1672	27 (A) 25 (B)
6d	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O	21,14 / 20,95	286-288	3448-3272, 1688	31 (A) 18 (B) 15 (B)
7a	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O	25,38 / 25,30	278-281	3468-3290, 1708	21 (A) 18 (B)
7b	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₃	21,47 / 21,43	212-214	3452-3290, 1721	23 (A) 20 (B)
7c	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O	23,27 / 23,33	291-294	3468-3312, 1706	31 (A) 24 (B)
7d	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O	21,83 / 20,95	>300	3448-3272, 1720	33 (A) 13 (B) 10 (B)
9	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₆	23,52 / 23,40	231-234	3444, 3338, 3300, 3080, 1648	76

и 7, выделенных из DMF, составляет (1.5:1), а из i-PrOH — (1:1).

Таким образом, в реакциях 3,4,5-триаминотриазола с ароматическими альдегидами и кислотой Мельдрума, в отличие от процессов с участием этого же амина, α,β -непредельных кетонов [4] или их моно- и дибромпроизводных [5,6] наблюдается утрата селективности взаимодействия, что приво-

дит к образованию смесей дигидротриазоло[1,5-а]пиримидин-5- и -7-онов. При этом имеет место двоякая направленность формирования частично гидрированного пиримидинового кольца. 5-Оксопроизводные образуются в результате взаимодействия β -углеродного атома в непредельном карбонильном интермедиате 4 или аддукте Михаэля 5 с эндоциклическим атомом азота, а карбонильно-

Таблица 2

Данные спектров ЯМР ¹H соединений ба-d, 7а-d, 9, зарегистрированные в ДМСО-d₆, δ м.д, КССВ (J, Гц)

Соединение	CH=N-(1H)с	Ar-H м	NH ₂ (2H) уш. с	CH _x (1H)	CH ₂ AB (2H)	Протоны заместителя
6a	10,04	7,28-7,87 (10H)	6,75	4,97 д.д J _{AX} = J _{BX} =5,8	2,91-2,80 д.д. 2,70-2,57 д.д J _{AB} = -16,6	
6b	9,94	6,88-7,84 (8H)	6,83	4,88 д.д J _{AX} = J _{BX} =5,4	2,86-270 д.д 2,59-2,51 д.д J _{AB} = -15,2	3,79 (3H) с 3,72 (3H) с
6c	9,98	7,13-7,79 (8H)	6,85	4,89 д.д J _{AX} = J _{BX} =6,2	2,84-2,73 д.д 2,60-2,50 д.д J _{AB} = -15,8	2,27 (3H) с 2,33 (3H) с
6d	9,99	7,38-7,48 (8H)	6,79	4,97 д.д J _{AX} = J _{BX} =5,4	2,90-2,79 д.д 2,63-2,55 д.д J _{AB} = -16,2	-
7a	9,79	7,31-7,87 (10H)	6,52	5,28 д.д J _{AX} = J _{BX} =5,5	3,08-3,04 ¹⁾ д.д J _{AB} = -15,2	
7b	9,78	6,90-7,86 (8H)	6,63	5,12 д.д J _{AX} = J _{BX} =6,2	1)	3,66 (3H) с 3,82 (3H) с
7c	9,76	7,31-7,74 (8H)	6,58	5,32 д.д J _{AX} = J _{BX} =6,0	3,07-3,00 ¹⁾ J _{AB} = -15,0	2,34 (3H) с 2,28 (3H) с
7d	9,79	7,41-7,95 (8H)	6,59	5,27 J _{AX} = J _{BX} =5,8	3,10-3,02 ¹⁾ J _{AB} = -15,8	-
9	9,41 9,33	8,24-8,38 (8H)	6,47	-	-	-

Примечание ¹⁾ Сигналы перекрыты резонансом протонов H₂O.

го углерода — с аминогруппой в молекуле амина 1. При образовании же триазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов ацилирование происходит по эндциклическому, а алкилирование — по экзоциклическому атому азота в триаминоазоле. В реакции с участием азометина 9 на первом этапе, по-видимому, имеет место гидролиз, приводящий к появлению в реакционной смеси альдегида 2d, который затем вступает в конденсацию с диоксан-4,6-дионом 3. В этом случае азометин 9 выступает в качестве депо пара-хлорбензальдегида.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Spexord M-82 для таблеток KBr, спектры ЯМР ^1H — на спектрометре Varian VRX-200 для растворов DMSO- d_6 , внутренний стандарт — ТМС.

2-Амино-3-(N-фенилметилиденамино)-7-фенил-6,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-5-он 6a и 2-амино-3-(N-фенилметилиденамино)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он 7a. А. Смесь 0,2 г (2 ммоль) 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола 1, 0,42 г (4 ммоль) бензальдегида 2a и 0,28 г (2 ммоль) кислоты Мельдрума 3 в 1,0 мл DMF кипятят в течение 20 мин. Раствор охлаждают, добавляют 5-7 мл i-PrOH. Осадок, содержащий продукты 6a и 7a, отфильтровывают, сушат и разделяют многократной кристаллизацией из смеси DMF — i-PrOH (1:5). Выход — 6a 0,2 г (31%) и 7a 0,14 г (21%).

Б. Смесь 0,1 г (1 ммоль) 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола 1, 0,21 г (2 ммоль) бензальдегида 2a и 0,14 г (1 ммоль) кислоты Мельдрума 3 в 2 мл i-PrOH кипятят 1 ч. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывают, разделяют продукты 6a и 7a способом, описанным выше. Выход — 6a и 7a 0,06 г (18%).

Аналогично получают соединения 6b-d и 7b-d.

Циклоконденсация азометина 9 с кислотой Мельдрума 3 в DMF. В. Смесь 0,36 г (1 ммоль) соединения 9 с 0,14 г (1 ммоль) кислоты Мельдрума 3 в 1 мл DMF кипятят 20 мин. К охлажденному раствору добавляют 5 мл i-PrOH и отфильтровывают смесь соединений 6d и 7d, которую разделяют способом, описанным в методе А. Выход — 6d 0,06 г (15%), 7d — 0,04 г (10%). Масс-спектр 6d, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 403 [M^+] (20), 291 (12), 263 (90), 235 (25), 220 (75), 186 (60), 165 (86), 151 (50), 137 (100), 124 (30), 110 (42), 102 (67), 89 (47), 75 (45).

Масс-спектр 7d, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 403 [M^+] (12), 291 (10), 263 (85), 235 (30), 220 (75), 186 (70), 165 (78), 151 (56), 137 (100), 124 (37), 110 (45), 102 (60), 89 (45), 75 (45).

2-Амино-3,4-(N,N-бис-(4-хлорфенилметилиден-амино))-1,2,4-триазол 9. Смесь 0,1 г (1 ммоль) 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола 1, 0,28 г (2 ммоль) 4-хлорбензальдегида 2d в 0,5 мл DMF кипятят 20 мин. К охлажденному раствору добавляют 2-3 мл i-PrOH и отделяют осадок целевого продукта 9, который очищают кристаллизацией из i-PrOH. Выход соединения 9 — 0,27 г (75%).

Выводы

1. 3,4,5-Триамино-1,2,4-триазол в трехкомпонентной конденсации с ароматическими альдегидами и кислотой Мельдрума выступает типичным 1,3-бинуклеофилом, образуя 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиновые системы.

2. Взаимодействие 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола с пара-замещенными бензальдегидами и кислотой Мельдрума протекает не селективно и приводит к образованию смеси дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-5- и -7-онов.

Литература

1. Папиашвили И.З. Орто-диамины гетероциклического ряда в реакциях с кетонами: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Х., 1983. — 19 с.
2. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Папонов Б.В., Шишкин О.В. // ХГС. — 1999. — №10. — С. 1388-1395.
3. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Папонов Б.В. и др. // ХГС. — 1998. — №10. — С. 1397-1403.
4. Десенко С.М., Колос Н.Н., Туэни М., Орлов В.Д. // ХГС. — 1990. — №7. — С. 838-841.
5. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Папонов Б.В. и др. // ХГС. — 1999. — №6. — С. 796-804.
6. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Папонов Б.В. // ХГС. — 2001. — №3. — С. 368-375.
7. Shaban M.A.E., Morgan A.E.A. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1999. — Vol. 73, №1. — P. 131-176.
8. Липсон В.В., Десенко С.М., Бородин В.В. и др. // ХГС. — 2005. — №2. — С. 246-252.

Надійшла до редакції 18.04.2005 р.

УДК 547.859+547.776

КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 4.* СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ 6-ТРИФТОРОМЕТИЛ- 1Н-ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИН-4(5Н)-ОНІВ

А.В.Большут, О.К.Корольов, М.В.Вовк

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

Ключові слова: амідн 5-амінопіразол-4-карбонових кислот; метилтрифтороацетат;
піразоло[3,4-d]піримідини

Конденсацією амідів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот з метилтрифтороацетатом синтезовані 6-трифторометил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5Н)-они, перетворені у відповідні 4-алкокси(хлоро-, аміно-, гідразино) похідні і 5-трифторометил-7Н-піразоло[4,3-е]тетразоло[1,5-с]піримідини.

CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. 4. SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF 6-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDIN-4(5H)-ONES

A.V.Bol'but, O.K.Korolyov, M.V.Vovk

6-Trifluoromethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones prepared by the condensation of 5-aminopyrazol-4-carboxylic acids amides with methyltrifluoroacetate have been converted into the corresponding 4-alkoxy(chloro, amino, hydrazino) derivatives and 5-trifluoromethyl-7H-pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[1,5-c]pyrimidines.

**КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ. 4. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 6-ТРИФТОР-
МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИН-4(5Н)-ОНОВ**

А.В.Большут, О.К.Корольов, М.В.Вовк

Конденсацией амидов 5-амінопіразол-4-карбонових кислот с метилтрифтороацетатом синтезированы 6-трифторметил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5Н)-они, которые превращены в соответствующие 4-алкокси (хлор, аміно, гідразино)производные и 5-трифторметил-7Н-піразоло[4,3-е]тетразоло[1,5-с]піримідини.

У ряду 6-трифторометил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідинів знайдені речовини з вираженою бактерицидною [2], фунгіцидною [3] та гербіцидною [4] дією. Разом з тим, фактором, який в значній мірі стримує пошук та поглиблене дослідження серед них об'єктів з названими та іншими типами біоактивності, є відсутність загальних препаративно зручних методів їх синтезу та подальшої функціоналізації. Описані в літературі способи отримання окремих їх представників, які базуються на конденсаціях нітрилів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот з трифторооцтовим ангідридом [4, 5], 2-трифторометил-4-ціано-6-меркаптометилпіримідину з гідразингідратом [6] та 5-амінопіразолів з N-метоксикарбонілтрифтороацетимідоїлхлоридом [7], мають ряд недоліків, серед яких підвищені температурні режими та невисокі виходи.

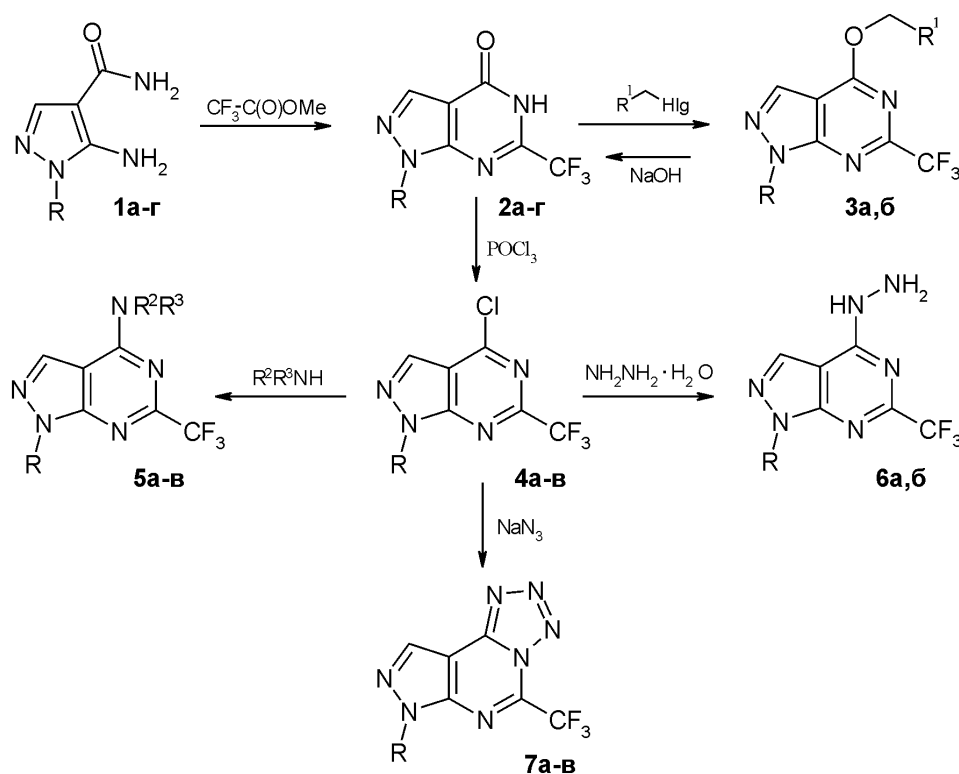
З метою вирішення проблеми препаративної доступності 6-трифторометил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5Н)-онів, які, в свою чергу, є ключовими сполуками для модифікації положення 4 різ-

номанітними нуклеофільними угрупованнями, нами запропоновано підхід, в основі якого лежить конденсація амідів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот 1а-г з метилтрифтороацетатом (порівн. [8]).

Знайдено, що амідн 1а-г реагують з метилтрифтороацетатом при нагріванні в ізопропанолі в присутності ізопропілату натрію з утворенням з високими виходами 6-трифторометил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5Н)онів 2а-г. Структура останніх підтверджується наявністю у спектрах ЯМР ¹H синглетів протонів С³-Н піразольного кільця при 8,22-8,47 м.д., уширених синглетів NH протонів піримідинового циклу в діапазоні 13,1-13,5 м.д. У спектрах ЯМР ¹⁹F сигнали групи CF₃ спостерігаються в області -70-71 м.д. ІЧ-спектри синтезованих сполук характеризуються інтенсивними смугами поглинання груп С=О (1700-1710 см⁻¹) та NH (3140-3200 см⁻¹).

Подібно до неконденсованих аналогів [9] сполуки 2 селективно алкілюються хлороацетонітрином та бензилбромідом по атому кисню з утворен-

* Повідомлення 3 див. [1].



1,2 R = Me (**a**), PhCH₂ (**б**), Ph (**в**), 3-ClC₆H₄ (**г**); **3**, R = Ph, R¹ = CN (**a**), R¹ = Ph (**б**); **4** R = PhCH₂ (**a**), Ph (**б**), 3-ClC₆H₄ (**в**); **5** R = PhCH₂, R² = H, R³ = HOOCCH₂ (**a**); R = Ph, R²-R³ = (CH₂)₅ (**б**); R = 3-ClC₆H₄, R² = H, R³ = HOOCCH(CH₃) (**в**); **6** R = PhCH₂ (**a**), Ph (**б**); **7** PhCH₂ (**a**), Ph (**б**), 3-ClC₆H₄ (**в**).

Схема

ням сполук **3a,b**. Доказом такого перебігу реакції є відсутність в ІЧ-спектрах смуги поглинання групи C=O при 1700-1710 см⁻¹, а також їх схильність під дією розчину лугу відносно легко гідролізуватись до вихідних піразолопіримідинів **2** [10, 11].

Сполуки **2в-г** при нагріванні в POCl₃ впродовж 6 год з високими виходами перетворюються на 4-хлоропіразолопіримідини **4a-в**. Останні є важливими синтез-блоками для здійснення спрямованої модифікації піримідинового циклу залишками амінів, амінокислот та гідразину, в результаті чого отримані відповідні похідні **5a-в** та **6a,b**. Відносно легко при кімнатній температурі перебігає і реакція заміщення атома хлору на азидогрупу, яка приводить до утворення трициклічної конденсованої системи піразоло[4,3-*e*]тетразоло[1,5-*c*]піримідинів **7a-в**. Будова останніх, окрім спектрів ЯМР ¹H та ¹⁹F, підтверджена ІЧ-спектрами, в яких відсутні смуги поглинання азидогрупи в області 2130 см⁻¹ (схема).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР ¹H і ¹⁹F отримані на приладі Varian-Gemini в

розчинах ДМСО-d₆ (робоча частота і внутрішній стандарт відповідно 300 МГц, TMS; 188 МГц, CFC₃).

1-R-6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-они 2a-г. До розчину ізопропілату натрію, отриманого при розчиненні 9,2 г (0,4 Моль) натрію в 400 мл абсолютного ізопропанолу, послідовно додавали 51,2 г (0,4 Моль) метилтрифтороацетату і 0,2 Моль аміду 5-амінопіразол-4-карбонової кислоти **1a-г**. Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 12 год, а потім кип'ятили протягом 8 год. Відфільтровували нерозчинні домішки, фільтрат нейтралізували концентрованою соляною кислотою до pH=3. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і кристалізували з водного етанолу.

1-R-6-трифторометил-4-алкокси-1H-піразоло[3,4-d] піримідин-4(5H)-они 3a,b. До розчину 1,4 г (0,005 Моль) сполуки **2в** в 3 мл ДМФА додавали 0,005 Моль відповідного алкілюючого агента, 1,0 г (0,0075 Моль) K₂CO₃ і перемішували при 90°C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 10 мл води, утворений осад відфільтровували і кристалізували з водного етанолу.

Гідроліз сполук 3a,b. Суміш 0,001 Моль сполуки **3a,b** та 0,2 г (0,005 Моль) NaOH кип'ятили в

Таблиця 1

Характеристики сполук 2-7

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, %		Вирахувано, %		Т пл., °С	Вихід, %
		F	N	F	N		
2a	C ₇ H ₅ F ₃ N ₄ O	26,39	25,91	26,13	25,68	226-228	78
2б	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₄ O	19,32	18,94	19,37	19,04	183-184	90
2в	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₄ O	20,14	19,80	20,34	19,99	276-277	95
2г	C ₁₂ H ₆ ClF ₃ N ₄ O	18,17	18,07	18,11	17,81	253-254	93
3a	C ₁₄ H ₈ F ₃ N ₅ O	17,97	21,75	17,85	21,94	162-163	76
3б	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₄ O	15,56	15,30	15,39	15,13	87-89	71
4a	C ₁₃ H ₈ ClF ₃ N ₄	18,17	18,07	18,23	17,92	45-46	89
4б	C ₁₂ H ₆ ClF ₃ N ₄	19,26	19,06	19,08	18,76	121-122	92
4в	C ₁₂ H ₅ Cl ₂ F ₃ N ₄	17,25	16,61	17,11	16,82	109-110	87
5a	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₂	16,09	19,80	16,22	19,94	118-119	85
5б	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₅	16,30	19,94	16,41	20,16	137-138	93
5в	C ₁₅ H ₁₁ ClF ₃ N ₅ O ₂	14,92	18,25	14,78	18,16	110-111	84
6a	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₆	18,24	27,21	18,49	27,26	177-178	77
6б	C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₆	19,30	28,38	19,37	28,56	223-224	80
7a	C ₁₃ H ₈ F ₃ N ₇	18,05	30,92	17,85	30,71	110-111	96
7б	C ₁₂ H ₆ F ₃ N ₇	18,57	32,38	18,67	32,12	132-133	98
7в	C ₁₂ H ₅ ClF ₃ N ₇	16,94	29,01	16,78	28,87	115-116	98

Таблиця 2

Спектральні характеристики сполук 2-7

Сполука	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.	Спектр ЯМР ¹⁹ F, δ, м.д.
2a	4,00 с (3H, CH ₃), 8,05 с (1H, C ₃ H), 13,19 уш. с (1H, NH)	-68,8, с
2б	5,54 с (2H, CH ₂), 7,20-7,38 м (5H, H _{аром}), 8,22 с (1H, C ₃ H), 13,31 с (1H, NH)	-68,8 с
2в*	7,42 т (1H, H _{аром} , J 7,5 Гц), 7,57 т (2H, H _{аром} , J 8,0 Гц), 8,03 д (2H, H _{аром} , J 7,2 Гц), 8,39 с (1H, C ₃ H)	-70,1 с
2г*	7,49 д (1H, H _{аром} , J 7,8 Гц), 7,63 т (1H, H _{аром} , J 8,3 Гц), 7,49 д (1H, H _{аром} , J 8,1 Гц), 8,14 с (1H, H _{аром}), 8,47 с (1H, C ₃ H)	-69,0 с
3a	5,62 с (2H, CH ₂), 7,48 т (1H, H _{аром} , J 7,7 Гц), 7,65 т (2H, H _{аром} , J 7,7 Гц), 8,10 д (2H, H _{аром} , J 8,1 Гц), 8,81 с (1H, C ₃ H)	-68,9 с
3б	5,72 с (2H, CH ₂), 7,35-7,45 м (4H, H _{аром}), 7,52-7,63 м (4H, H _{аром}), 8,10 д (2H, H _{аром} , J 8,2 Гц), 8,71 с (1H, C ₃ H)	-68,9 с
4a**	5,71 с (2H, CH ₂), 7,30-7,44 м (5H, H _{аром}), 8,27 с (1H, C ₃ H)	-70,7 с
4б**	7,43 т (1H, H _{аром} , J 7,9 Гц), 7,58 д (2H, H _{аром} , J 8,1 Гц), 8,21 д (2H, H _{аром} , J 8,3 Гц), 8,45 с (1H, C ₃ H)	-70,5 с
4в**	7,40 д (1H, H _{аром} , J 7,8 Гц), 7,52 т (1H, H _{аром} , J 8,1 Гц), 8,21-8,29 м (2H, H _{аром}), 8,46 с (1H, C ₃ H)	-70,6 с
5a	4,26 д (2H, CH ₂ , J 5,4 Гц), 5,58 с (2H, CH ₂), 7,13-7,45 м (5H, H _{аром}), 8,36 с (1H, C ₃ H), 9,31 т (1H, NH, J-5 Гц)	-69,3 с
5б	1,75 м (6H, 3CH ₂), 4,00 м (4H, 2CH ₂), 7,36 т (1H, H _{аром} , J 7,3 Гц), 7,54 т (2H, H _{аром} , J 8,0 Гц), 8,12 д (2H, H _{аром} , J 8,2 Гц), 8,59 с (1H, C ₃ H)	-69,6 с
5в	1,55 д (3H, CH ₃ , J 7,5 Гц), 4,74 м (1H, CH), 7,46 д (1H, H _{аром} , J 8,4 Гц), 7,63 т (1H, H _{аром} , J 8,1 Гц), 8,14 д (1H, H _{аром} , J 9,3 Гц), 8,25 с (1H, H _{аром}), 8,69 с (1H, C ₃ H), 9,46 д (1H, NH, J 6,9 Гц)	-69,6 с
6a	4,85 уш.с (0,35 H, NH ₂) + 5,08 с (1,65 H, NH ₂), 5,55 с (2H, CH ₂), 7,15-7,42 м (5H, H _{аром}), 8,21 с (0,2H, C ₃ H), + 8,46 с (0,8 H, C ₃ H), 9,89 уш.с (1H, NH)	-69,1 с
6б	4,89 уш.с (2H, NH ₂), 7,30 т (1H, H _{аром} , J 7,2 Гц), 7,50 т (2H, H _{аром} , J 7,8 Гц), 8,16-8,28 м (2H, H _{аром}), 8,36 с + 8,64 с (1H, C ₃ H), 9,80 с + 10,16 уш.с (1H, NH)	-70,3 с
7a	5,71 с (2H, CH ₂), 7,23-7,40 м (5H, H _{аром}), 8,51 с (1H, C ₃ H)	-68,7 с
7б	7,47 т (1H, H _{аром} , J 7,4 Гц), 7,65 т (2H, H _{аром} , J 7,7 Гц), 8,09 д (2H, H _{аром} , J 7,9 Гц), 8,72 с (1H, C ₃ H)	-68,8 с
7в	7,52 д (1H, H _{аром} , J 7,2 Гц), 7,66 т (1H, H _{аром} , J 7,8 Гц), 8,11 д (1H, H _{аром} , J 7,2 Гц), 8,19 с (1H, H _{аром}), 8,73 с (1H, C ₃ H)	-69,0 с

* NH протон в обміні; ** Спектри ЯМР ¹H та ЯМР ¹⁹F реєструвалися в розчині CDCl₃.

10 мл водного етанолу протягом 3 год. Етанол випарювали, додавали 5 мл води та відфільтровували нерозчинні домішки, фільтрат нейтралізували оцтовою кислотою. Утворений осад відфільтровували, сушили. Отримані речовини ідентичні сполукам 2в.

1-R-6-трифторометил-4-хлоро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)амінокислоти 5а,в. Суміш 0,02 Моль сполуки 2б-г в 10 мл POCl_3 кип'ятили протягом 6 год. Надлишок POCl_3 відганяли, залишок розчиняли в 30 мл хлороформу і виливали в 30 г подрібненого льоду, підлужували 10% NaOH до рН 9-10. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили Na_2SO_4 . Після випарювання розчинника отримували аналітично чистий продукт.

1-R-(6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)амінокислоти 5а,в. Суміш 0,002 Моль сполуки 4а,в, 0,55 г (0,004 Моль) K_2CO_3 та 0,002 Моль відповідно гліцину або аланіну в 15 мл води при 100°C перемішували на протязі 4-5 год до повного розчинення, охолоджували, підкислювали мурашиною кислотою до рН=3-4, утворений осад відфільтровували і кристалізували з водного етанолу.

(1-Феніл-6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)піперидин 5б. Суміш 3,0 г (0,01 Моль) сполуки 4б і 1,7 г (0,02 Моль) піперидину в 10 мл етанолу кип'ятили протягом 2 год. Розчинник випарювали, до залишку додавали 20 мл води, утво-

рений осад відфільтровували і перекристалізували з водного етанолу.

1-R-(6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)гідразини 6а,б. До розчину 3 мл 90% гідразин-гідрату в 5 мл етанолу додавали при перемішуванні розчин 0,01 Моль сполуки 4б,в в 10 мл етанолу. Осад, який утворився через 1 год перемішування, відфільтровували, промивали водою, сушили і перекристалізували з етанолу.

1-R-5-трифторометил-7H-піразоло[4,3-е]тетразоло[1,5-с]піримідини 7а-в. До розчину 0,005 Моль сполуки 4в,г в 5 мл DMF додавали 0,49 г (0,0075 Моль) NaN_3 і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш виливали в 10 мл води, утворений осад відфільтровували і перекристалізували з етанолу.

Висновки

1. Запропонований простий та синтетично зручний підхід до синтезу заміщених 6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-онів, що базується на взаємодії амідів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот з метилтрифтороацетатом.

2. Здійснена спрямована модифікація синтезованих 6-трифторометил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4(5H)-онів по 4-положенню різноманітними ациклічними функціональними групами та анелювання тетразолічним циклом.

Література

1. Vovk M.V., Lebedev P.S. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, вип. 4 (12). — С. 57-60.
2. Пат. 2521046 (Німеччина). // *С.А.* — 1976. — Vol. 84. — 59476 x.
3. Vicentini C.B., Forlani G., Martrini M. et al. // *J. Agric. Food Chem.* — 2002. — Vol. 50, №17. — P. 4839-4845.
4. Пат. 3833582 США. // *С.А.* — 1974. — Vol. 81. — 152270 y.
5. Inoue S., Nagano H., Nodiff E.A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1964. — Vol. 7. — P. 816-818.
6. Ram V.J., Haque N., Shoeb A. // *J. Prakt. Chem. /Chem.* — Ztg. — 1992. — Bd. 334, №2. — S. 190-192.
7. Vovk M.V., Bolbut A.V., Boyko V.I. et al. // *Mendeleev Commun.* — 2001. — №5. — P. 198-199.
8. Miyashita A., Iijima C., Higashino T. // *Heterocycles*. — 1990. — Vol. 31. — P. 1309-1314.
9. Jonak J.P., Hopkins G.C., Minnemeyer H.J., Tieckelmann H. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35. — P. 2512-2516.
10. Wong J.L., Fuchs D.S. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35. — P. 3786-3791.
11. Katritzky A.R., Waring A.J. // *J. Chem. Soc.* — 1962. — P. 1540-1544.

Надійшла до редакції 25.11.2004 р.

УДК 547.857.4.05:543.51

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ 7-МОНО- И 7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА

Б.А.Прийменко, Д.В.Свентух, А.О.Прийменко,
А.Ю.Червинский*, Р.Н.Ткаченко, **Н.А.Клюев**

Запорожский государственный медицинский университет,
69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. E-mail: svientukh@zsmu.zp.ua

* Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко, г. Донецк

Ключевые слова: масс-спектрометрия; 7-моно- и 7,8-дизамещенные производные 3-метилксантина; конденсированные производные 3-метилксантина

Синтезированы 7-моно- и 7,8-дизамещенные производные на основе 8-гидроксиметил-3-метилксантина. Взаимодействием 3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-хлорметилксантинов с первичными аминами получены производные 8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона. С помощью масс-спектрометрических исследований установлено строение производных 8- и 7,8-замещенных 3-метилксантина и 8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона.

MASS-SPECTROMETRIC STUDY OF SOME 7-MONO- AND 7,8-DISUBSTITUTED AND CONDENSED DERIVATIVES OF 3-METHYLXANTHINE

B.A.Priymenko, D.V.Sventukh, A.O.Priymenko, A.Yu.Chervinsky, R.N.Tkachenko, **N.A.Klyuev**
7-Mono- and 7,8-disubstituted derivatives have been synthesized on the basis of 8-hydroxymethyl-3-methylxanthine. Derivatives of 8,9-dihydropyrazino[2,4-f]purine-2,4(1H,3H)-dion have been obtained by the interaction of 3-methyl-7-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-chloromethylxanthines with primary amines. By mass-spectrometric study the structure of the derivatives of 8- and 7,8-substituted of 3-methylxanthine and 8,9-dihydropyrazino[2,4-f]purine-2,4(1H,3H)-dion has been determined.

МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ДЕЯКИХ 7-МОНО- ТА 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ І КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ 3-МЕТИЛКСАНТИНУ

Б.О.Прийменко, Д.В.Свентух, А.О.Прийменко, О.Ю.Червинський, Р.М.Ткаченко, **Н.А.Клюев**
Синтезовані 7-моно- та 7,8-дизаміщені похідні на основі 8-гідроксиметил-3-метилксантину. Взаємодією 3-метил-7-(2-оксо-2-фенілетил)-8-хлорметилксантинів з первинними амінами отримані похідні 8,9-дигідропіразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-діону. За допомогою мас-спектрометричних досліджень встановлена будова похідних 8- і 7,8-заміщених 3-метилксантину та 8,9-дигідропіразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-діону.

В процессе исследования в ряду 3-метилксантина и его конденсированных производных [2-18, 20-27] определенный интерес в плане поиска биологически активных соединений и изучения физико-химических свойств представляли 8-оксиметил- (III), 8-хлорметил- (IV) 3-метилксантины, которые являются весьма удобными исходными полупродуктами синтеза замещенных и конденсированных производных ксантина.

Для получения III и IV нами был использован 3-метил-4-амино-5-нитрозоурацил (I), восстановлением которого дитионитом натрия в 25% водном аммиаке был получен 3-метил-4,5-диаминоурацил (II). В масс-спектре II фиксируется пик M^+ — m/z 156, который соответствует молекулярной массе брутто-состава $C_5H_8N_4O_2$ (схема 1) [1, 19].

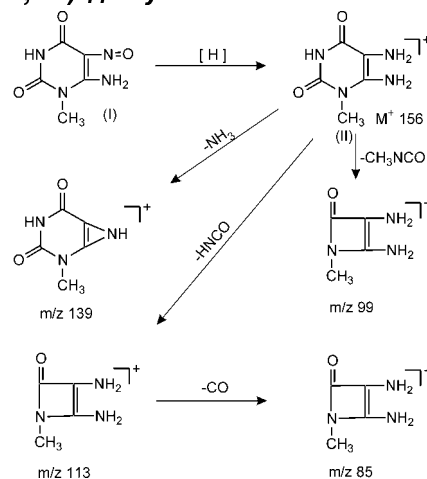


Схема 1

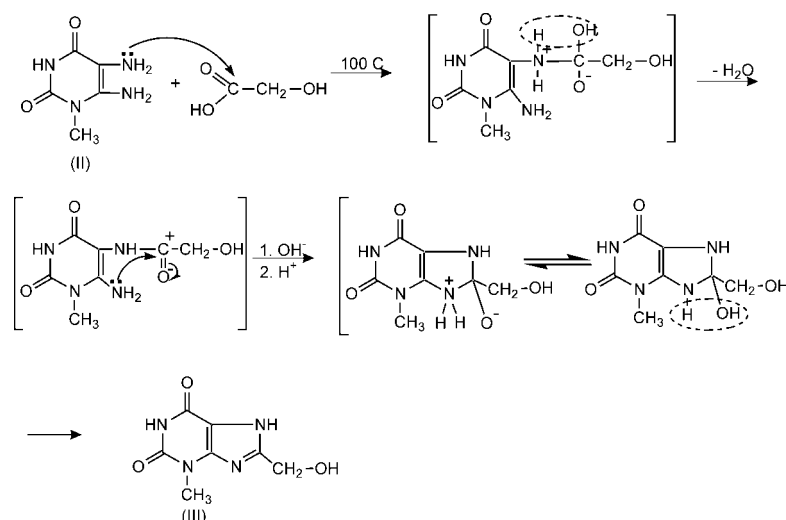


Схема 2

Наличие “орто”-заместителей в положениях 4 и 5 урацилового фрагмента подтверждается отрывом NH_3 от M^+ — m/z 139. Появление осколочных ионов с m/z 43 — $[\text{HNCO}]^+$ и 57 — $[\text{CH}_3\text{NCO}]^+$ связано с распадом урацилового фрагмента. Масс-спектр II однозначно подтверждает предложенную структуру.

Конденсация II с гликолевой кислотой и последующая циклизация в водном растворе щелочи приводит к получению 3-метил-8-оксиметилксантина (III) (схема 2) [28].

В масс-спектре III регистрируется пик молекулярного иона M^+ — m/z 196, что соответствует брутто-формуле $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$.

Под действием электронного удара III наблюдается деградация урацилового цикла молекулы гипоксантина: ионы с m/z 153 — $[\text{M} - \text{HNCO}]^+$ $[\Phi]$, m/z 125 — $[\Phi - \text{CO}]^+$, m/z 124 — $[\Phi - \text{HCO}]^+$, m/z 97 — $[\Phi - \text{CO}; \text{H}_2\text{CN}]^+$.

Другие каналы фрагментации M^+ связаны со спецификой заместителя в положении 8 гипоксантинового ядра. Наблюдается цепочка последовательных актов, связанных с отщеплением H_2O (m/z 178), затем HNCO (ретродииеновый распад) — m/z 135 и далее выброс CO (m/z 107) и HCN (m/z 80). Параллельно идет процесс элиминирования HCO от M^+ (m/z 167), HNCO (m/z 124) и CO (m/z 96), а также ряд других осколочных ионов.

Первые акты распада M^+ (III) обусловлены заместителем ($-\text{CH}_2\text{OH}$) в положении 8 ксантинового цикла. Строение III однозначно подтверждается данными масс-спектрометрии (схема 3).

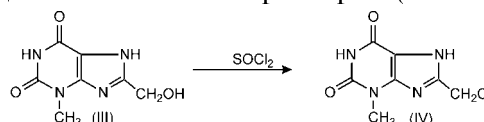


Схема 4

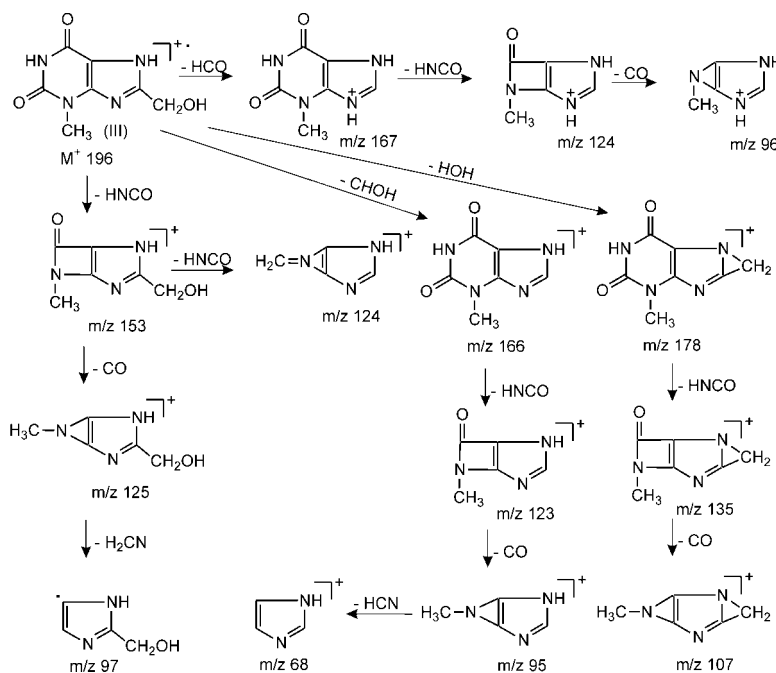


Схема 3

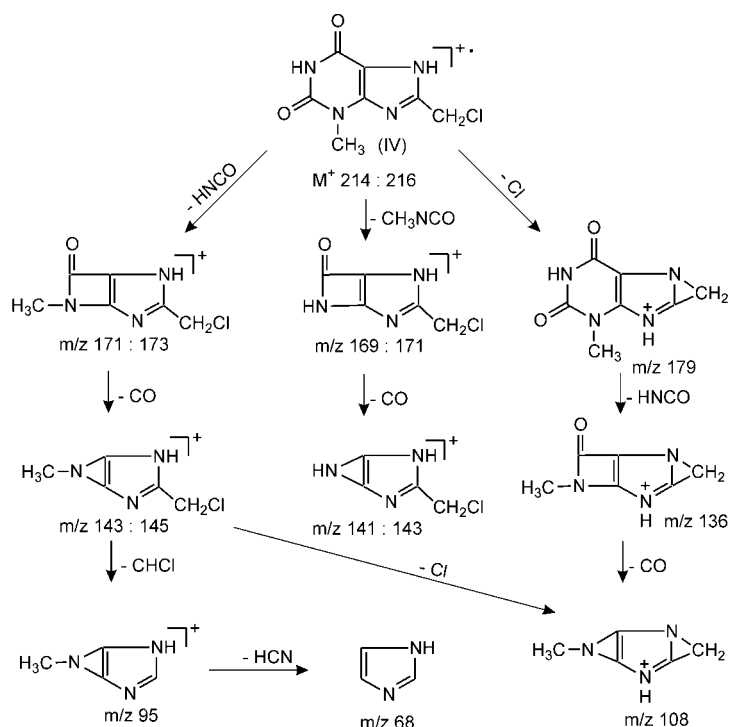


Схема 5

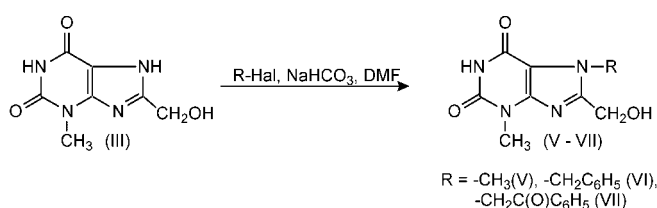


Схема 6

Нагревание 3-метил-8-оксиметилксантина III с $SOCl_2$ приводит к получению 3-метил-8-хлорметилксантина (IV) (схема 4) [28].

В масс-спектре IV фиксируется пик M^+ , который имеет дублет ионов с m/z 214:216 с изотопным распределением 3:1, что доказывает присутствие одного атома хлора в составе синтезированного хлорпроизводного. На первой стадии происходит отщепление атома хлора (механизм β -рас-

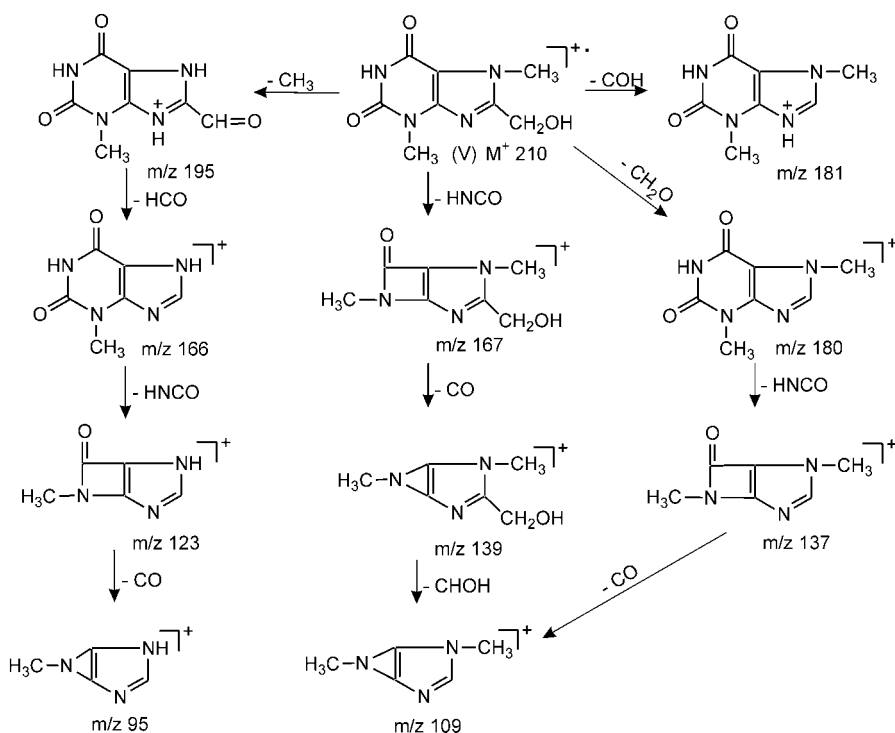


Схема 7

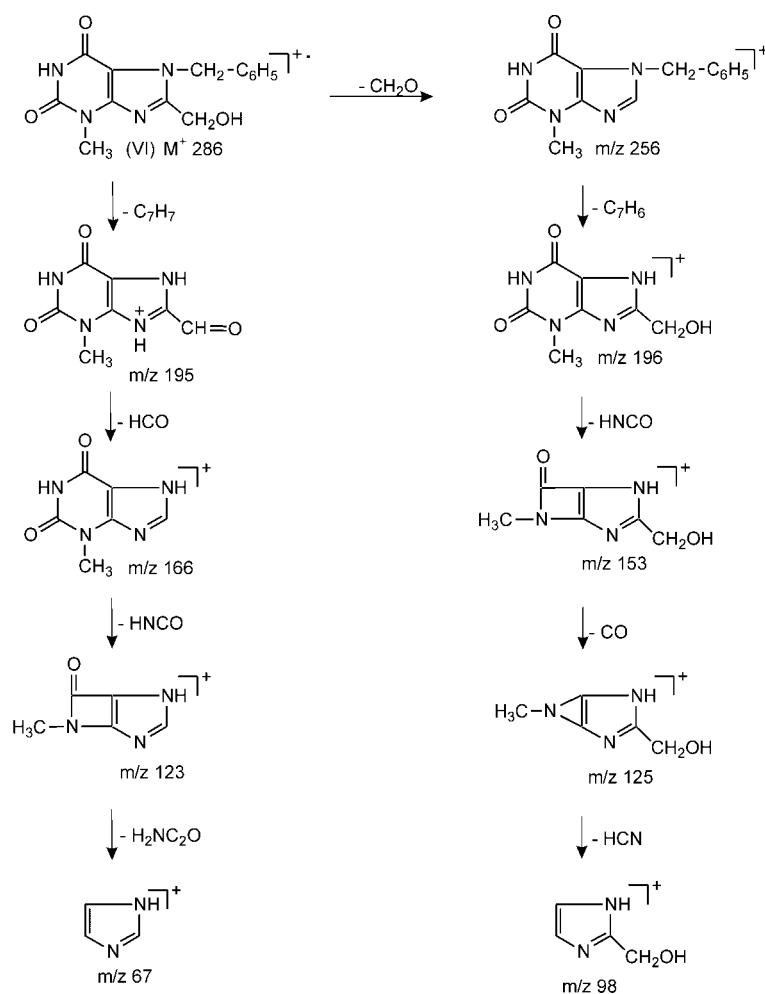


Схема 8

пада относительно гетарильного ядра). Параллельно происходит ретродиеновый распад урацилового цикла (m/z 171; 173) с последующим отщеплением частиц CO (m/z 143; 145). Аналогичный процесс расщепления урациловой части молекулы происходит от иона $[M - Cl]^+$ с последующим элиминированием частицы CO — ионы с m/z 136; 108. Структура соединения IV соответствует предложенной (схема 5).

Наличие в молекуле III двух NH-групп в положениях 1 и 7, а также гидроксиметильной группы в 8 положении ксантинового цикла дает возможность получить разнообразные функциональные производные 3-метилксантина, которые вызывают определенный интерес в плане изучения физико-химических свойств и биологической активности.

В первую очередь нас интересовали реакционные центры N_1 и N_7 , которые позволяют осуществить электрофильную атаку и установить ее направление. С целью изучения строения продуктов алкилирования 3-метил-8-оксиметилксантина (III) нами получены 7-метил- (V), 7-бензил- (VI), 7-(2-оксо-2-фенилэтил)- (VII) ксантины [18, 26] (схема 6).

В масс-спектре V зарегистрирован пик M^+ с m/z 210, что соответствует брутто-составу $C_8H_{10}N_4O_3$. Образование ионов с m/z 181 $[M - COH]^+$, 195

$[M - CH_3]^+$, 180 $[M - CH_2O]^+$ свидетельствует о наличии заместителей в положениях 7 и 8 ксантинового цикла. Элиминирование частицы $[M - HNCO]^+$ — m/z 167 подтверждает наличие урацилового фрагмента. Дальнейший распад V приведен на схеме 7.

В масс-спектре 3-метил-7-бензил-8-гидроксиметилксантина (VI) зафиксирован пик M^+ с m/z 286, который отвечает брутто-составу $C_{14}H_{14}N_4O_3$. Регистрируются ионы, которые характеризуют наличие заместителя в положении 7 — m/z 195 $[M - C_7H_7]^+$, а m/z 166 $[M - HCO]^+$ подтверждает присутствие заместителя в положении 8 ксантинового цикла (схема 8).

В масс-спектре 3-метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-гидроксиметилксантина (VII), полученного по методу [18], зафиксирован пик M^+ с m/z 314, что соответствует брутто-составу $C_{15}H_{14}N_4O_4$.

Наличие фенильного радикала подтверждается регистрацией осколочных ионов с m/z 77 $[C_6H_5]^+$ и m/z 105 $[C_6H_5CO]^+$. Эти ионы имеют максимальную интенсивность, так как процесс их образования обусловлен типичным β -распадом относительно гетарильного ядра и α -распадом относительно карбонильной группы. Также наблюдается пик иона с m/z 209 $[M - COC_6H_5]^+$.

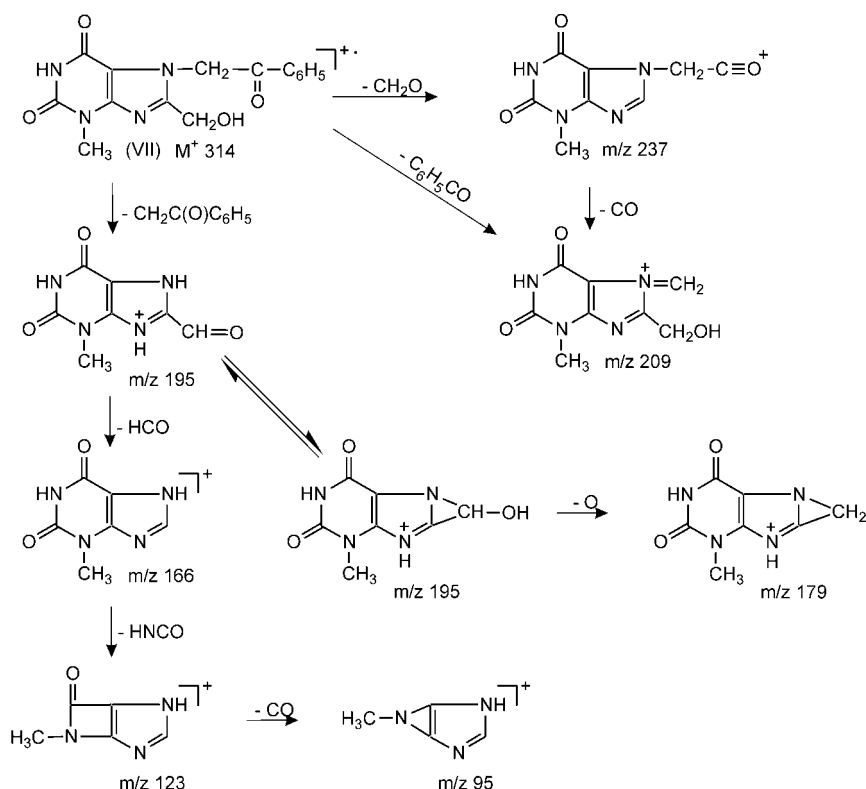


Схема 9

Заместитель при атоме N7 гипоксантинового цикла проявляется путем фиксации иона $[M - CH_2COC_6H_5]^+$ (m/z 195). Характер замещения при атоме C8 подтверждается специфическим отрывом атома кислорода от иона $[M - CH_2COC_6H_5]^+$ — ион с m/z 179. Распад гипоксантиновой части полностью подтверждает структуру VII (схема 9).

Используя 3-метил-8-хлорметилксантин (IV), нами были получены [27] 3-метил-8-амино(гидразино)ксантины (VIII — X), которые были использованы для масс-спектрометрического изучения (схема 10).

В масс-спектре VIII зафиксирован пик молекулярного иона M^+ с m/z 265, что соответствует брутто-составу $C_{11}H_{15}N_5O_3$. Наличие заместителя в положении 8 ксантинового цикла подтверждается элиминированием осколочных ионов: $[M - C_4H_8NO]^+$ — m/z 179, $[M - C_5H_5NO]^+$ — m/z 166. Распад урацилового фрагмента VIII приведен на схеме 11.

Фрагментация IX приведена на схеме 12.

В масс-спектре 3-метил-8-гидразинометилксантина (X) фиксируется пик молекулярного иона

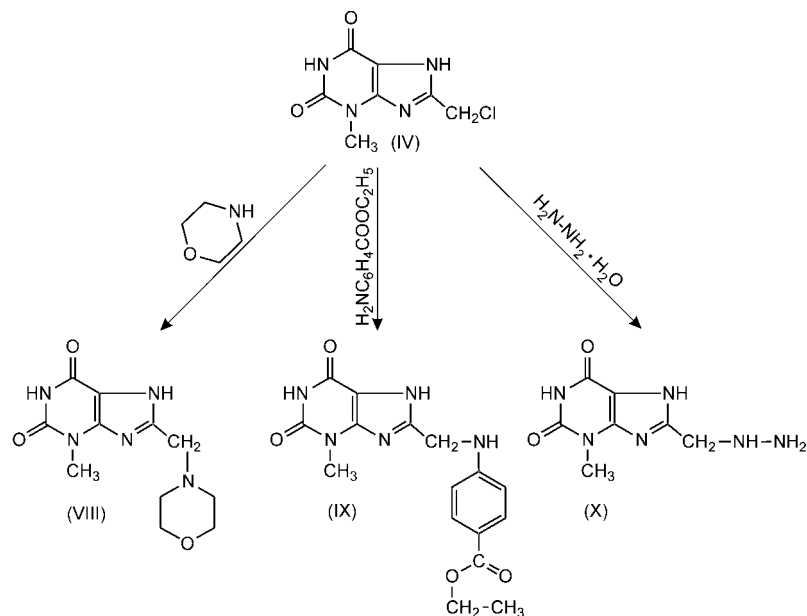


Схема 10

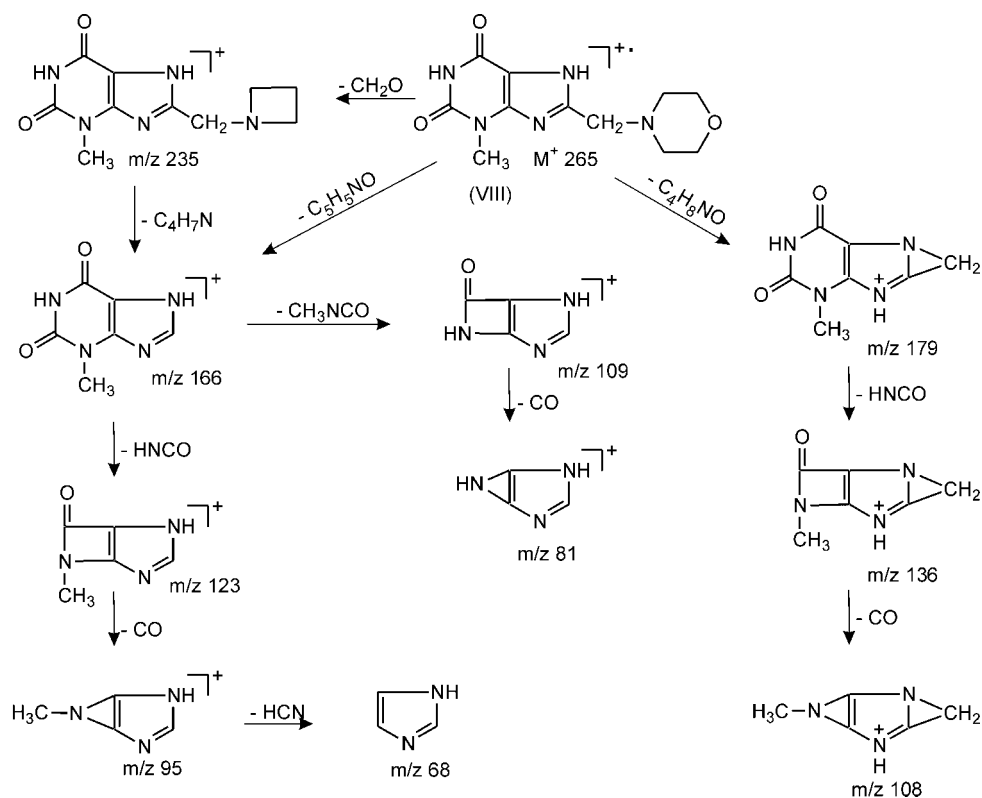


Схема 11

M^+ с m/z 210, что соответствует молекулярной массе с брутто-составом $C_7H_{10}N_6O_2$. Характер фрагментации X представлен на схеме 13.

3-Метил-7-(2-оксо-2-фенилэтил)-8-гидроксиметилксантин (XI) и 3-метил-7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-8-гидроксиметилксантин (XII) были

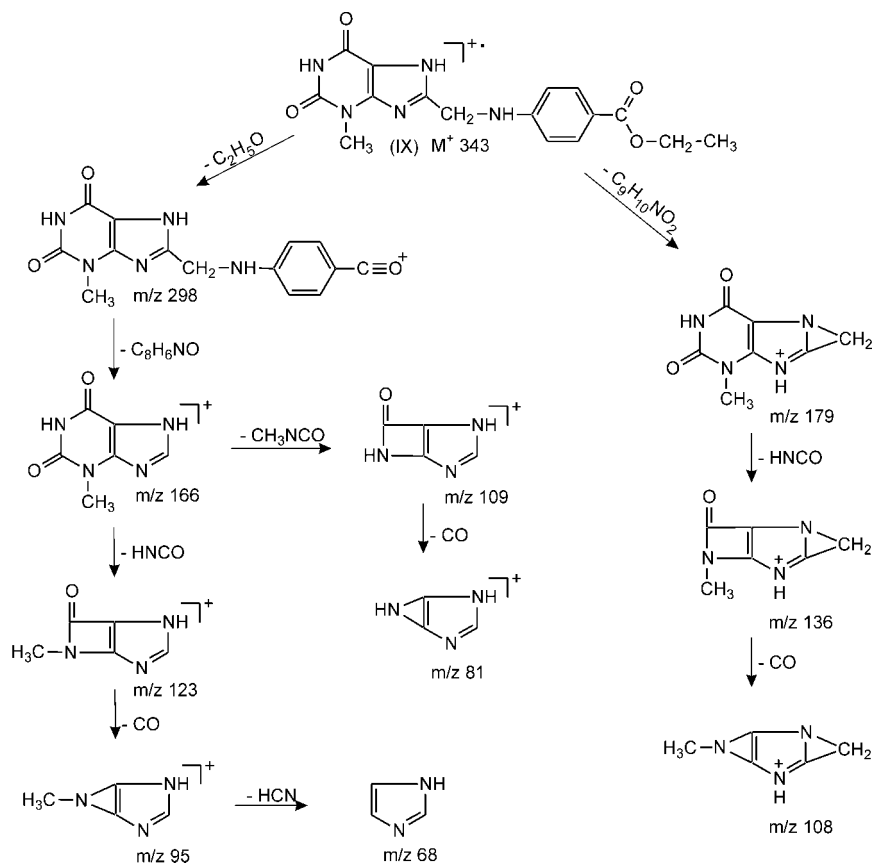


Схема 12

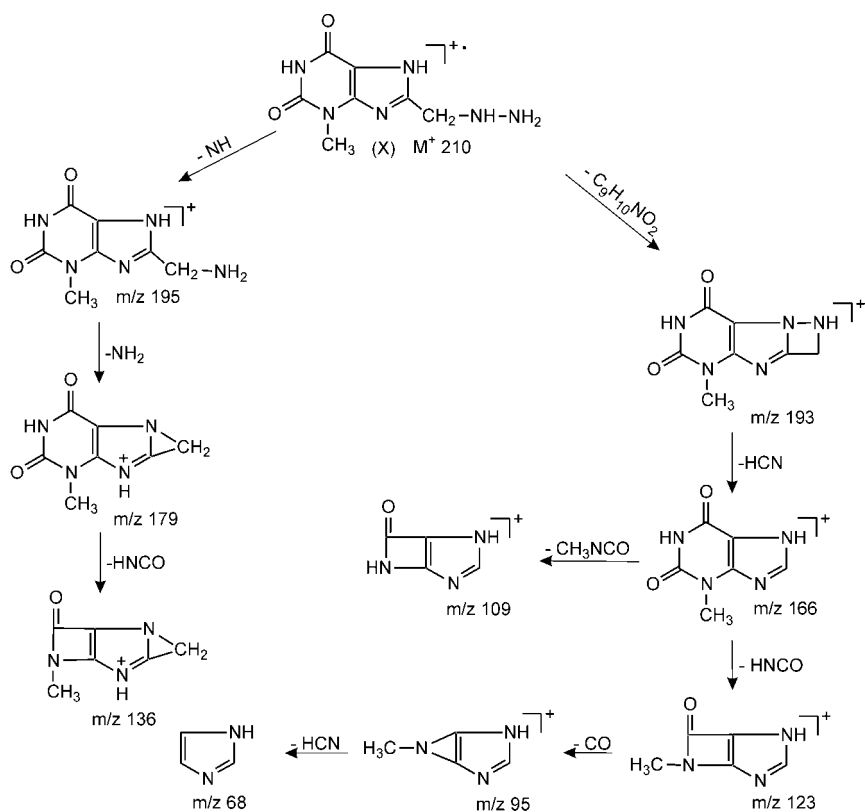


Схема 13

использованы для получения производных 8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона [18].

В масс-спектре 8-бензил-1-метил-7-фенил-8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона (XIII) зарегистрирован пик M^+ с m/z 385, что

соответствует брутто-составу $C_{22}H_{19}N_5O_2$. В пользу предложенной структуры свидетельствуют следующие факты: наличие ненасыщенной связи в пиразиновом цикле обуславливает синхронный отрыв молекулы водорода, ион с m/z 383 — аммо-

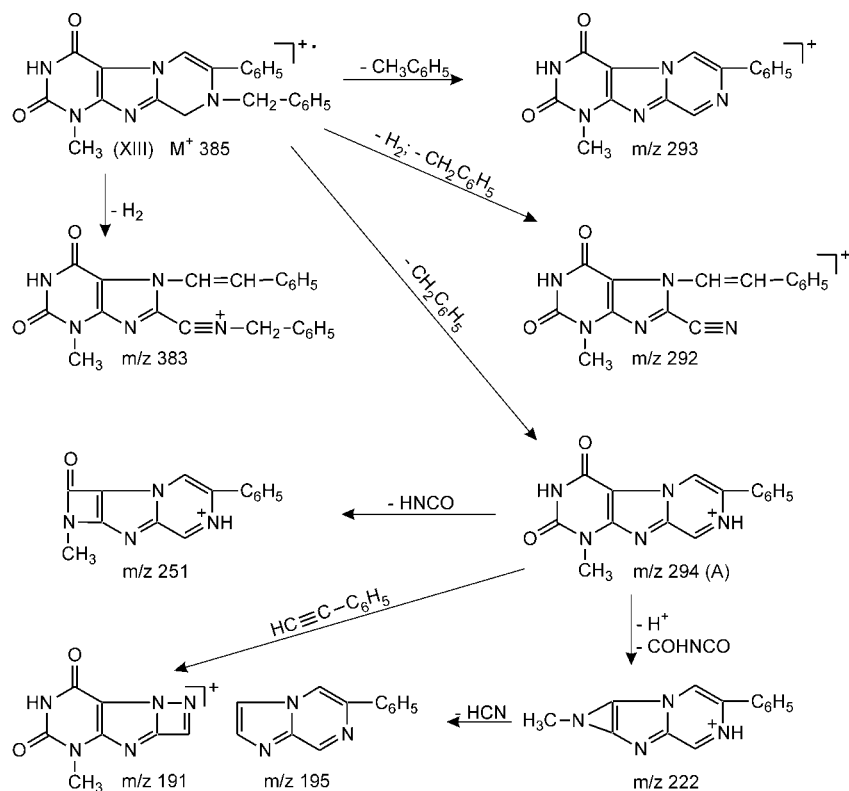


Схема 14

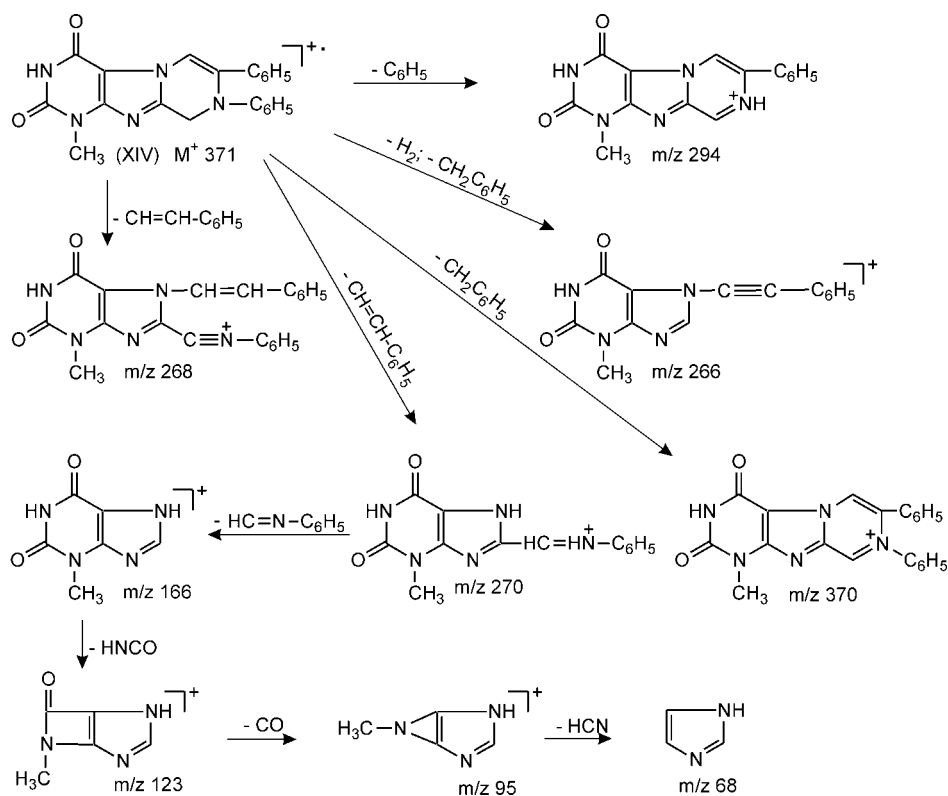


Схема 15

ниевой структуры, а также соотщепление частицы $CH_2C_6H_5$ от M^+ (при полностью ароматическом цикле наблюдалось бы отщепление C_6H_5 , β -распад относительно гетарильного ядра) — ион с m/z 294 (A) и $H_3CC_6H_5$ — ион с m/z 293. Наличие урацилового фрагмента в структуре изучаемой молекулы подтверждается отщеплением частицы $HNCO$ от иона A (по типу ретродиенового распада) — ион с m/z 251, что подтверждает наличие метильной группы, а также наблюдается специфическое элиминирование частицы $CONHCO$ от иона $(A-H)^+$ — m/z 222 с последующим отрывом частицы HCN (ион с m/z 195). Прямой отрыв частицы $C_6H_5C\equiv CH$ от иона $(A-H)^+$ обуславливает появление частицы с m/z 191 и свидетельствует о наличии и размещении фенильной группы в структуре молекулы. Таким образом, исходя из анализа масс-спектра, можно сделать вывод, что синтезированное вещество XIII отвечает предложенной структуре. Фрагментация XIII приведена на схеме 14.

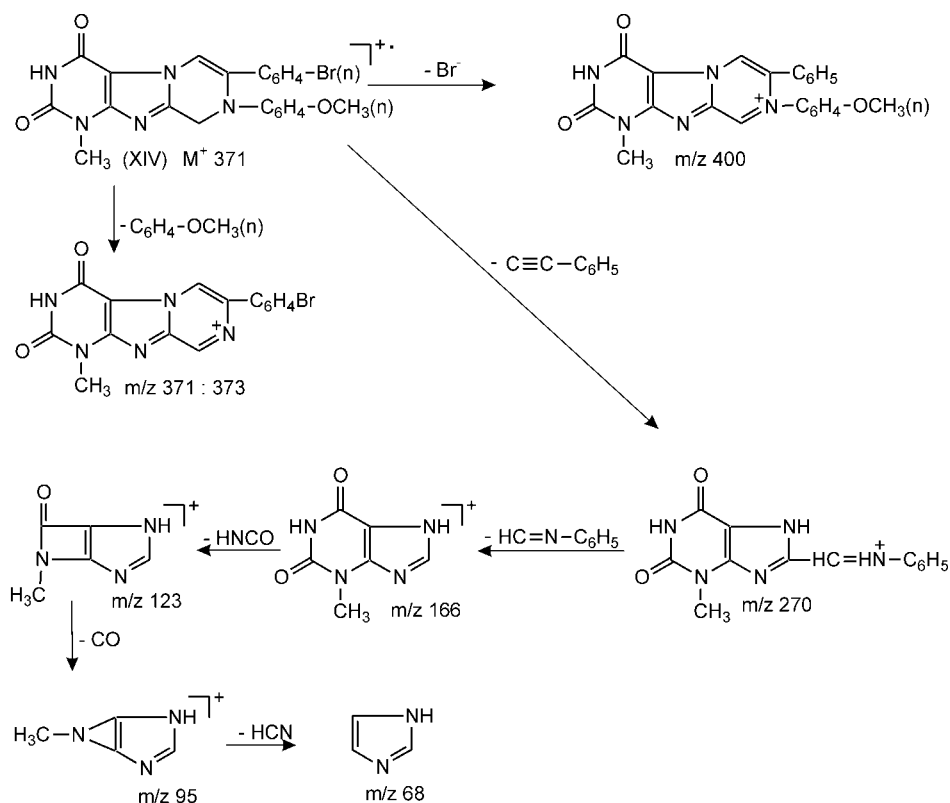
В масс-спектре 7,8-дифенил-1-метил-8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона (XIV) фиксируется пик M^+ с m/z 371, который имеет максимальную чувствительность, что свидетельствует о циклической структуре. Наличие фенильного заместителя при N_8 допускает элиминирование этого фрагмента, что подтверждается ионами с m/z 77 — $[C_6H_5]^+$ и 294 — $[M-C_6H_5]^+$. Характер замещения в пиразиновом цикле контролируется ионами с m/z 105 — $[CH_2=N-C_6H_5]^+$ и m/z 103 — $[CH=CH-C_6H_5]^+$. Миграция атома водорода и прямое отщепление от M^+ (m/z 371) свидетельствуют о наличии ненасыщенной связи в азиновом

цикле молекулы. Также наблюдается осколочный ион $[C\equiv CH-C_6H_5]^+$ — m/z 270. В дальнейшем от этого иона отрывается частица $CH_2=N-C_6H_5$ и образуется ион с m/z 166 ксантиновой структуры. Дальнейший распад урациловой части XIV представлен на схеме 15.

В масс-спектре 7-(4-бромфенил)-8-(4-метокси-фенил)-1-метил-8,9-дигидропиразино[2,4-f]пурин-2,4(1H,3H)-диона (XV) регистрируется дублет изотопных пиков с m/z 479:481 в соотношении 1:1, что подтверждает брутто-состав $C_{22}H_{18}BrN_5O_3$ и наличие атома брома в молекуле. Дополнительно факт присутствия брома доказывается наличием иона $[M-Br]^+$ с m/z 400. Наличие заместителя у атома азота в азиновом цикле молекулы подтверждается прямым отрывом частицы $H_3CCOC_6H_5$ (присутствует ион с m/z 108) от M (m/z 371:373). Ион с m/z 166 имеет структуру молекулы 3-метилксантина; ретродиеновый распад ксантинового иона (отрыв $HNCO$) дает осколочный ион с m/z 123. Дальнейший распад молекулы ксантина регистрируется по появлению ионов с m/z 123, m/z 95 и иона m/z 68. Таким образом, масс-распад XV, приведенный на схеме 16, полностью подтверждает предложенную структуру.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе MAT-311A фирмы "Varian" с непосредственным вводом образца в ионный источник. Условия съемки стандартные: ускоряющее напряжение — 3 кВ, ток эмиссии катода — 300 мкА, ионизирующее напряжение — 70 эВ.



16. Прийменко Б.А., Гнатов Н.И., Романенко Н.И. и др. // *Хим. и хим. технол.* — 1986. — Т. XXIX, №2. — С. 35-38.
17. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Федулова И.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1986. — №11. — С. 1322-1324.
18. Прийменко Б.А., Ткаченко Р.Н., Романенко Н.И. и др. Синтез и некоторые превращения на основе 3-метил-7-ацилметил-8-хлорметилксантинов // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — Запоріжжя, 1998. — Т. I, вып. 2 — С. 94-97.*
19. Полякова А.А., Хмельницкий Р.А. *Масс-спектрометрия в органической химии.* — М.: Химия, 1972.
20. Романенко Н.И., Прийменко Б.А., Федулова И.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1984. — №12. — С. 1462-1464.
21. Романенко Н.И., Прийменко Б.А., Федулова И.В. и др. // *Хим. и хим. технол.* — 1985. — Т. XXVIII, №8. — С. 32-35.
22. Романенко Н.И., Клюев Н.А., Прийменко Б.А. и др. // *ХГС.* — 1986. — №4. — С. 568-569.
23. Романенко М.І., Федулова І.В., Прийменко Б.О. та ін. // *Фармац. журн.* — 1986. — №5. — С. 41-44.
24. Романенко Н.И., Федулова И.В., Прийменко Б.А. и др. // *Хим. и хим. технол.* — 1987. — Т. XXX, №10. — С. 46-50.
25. Романенко Н.И., Пономаренко Н.И., Прийменко Б.А. и др. // *Укр. хим. журн.* — 1989. — Т. 55, №8. — С. 889-890.
26. Ткаченко Р.Н., Самура Б.Б., Прийменко Б.А. и др. Синтез и свойства 3-метил-7-замещенных 8-гидроксиметилксантина // *Лекарства человеку.* — X., 1997. — Т. III. — С. 258-261.
27. Ткаченко Р.Н. // *Вестник проблем биол. и мед.* — 1997. — №31. — С. 141-147.
28. Bredereck H., Fohlisch B., Siegel E. // *Chem. Ber.* — 1958. — 91. — P. 430-443.

Надійшла до редакції 18.07.2005 р.



**До 70-річчя доктора хімічних наук,
професора кафедри хімічної технології
органічних речовин Українського державного
хіміко-технологічного університету
Маркова Віктора Івановича**

В.І.Марков народився 2 лютого 1936 року в Ленінграді в сім'ї учених-хіміків. В роки Великої вітчизняної війни в блокадному Ленінграді втратив батька і був евакуйований в Іркутську область, а в 1946 р. з родиною переїхав до Запоріжжя. Після закінчення середньої школи в 1951 р. навчався в Дніпропетровському хіміко-технологічному інституті, який закінчив з відзнакою. Восени 1960 року став аспірантом кафедри технології основного органічного нафтохімічного синтезу (ТООНС) цього інституту і в 1963 р. успішно захистив кандидатську дисертацію, присвячену вивченню синтезу і властивостей заміщених азиридинів. Науковим наставником В.І.Маркова був відомий учений професор Бурмістров С.І., який завідував у ті роки кафедрою ТООНС. Під його керівництвом молодий науковець сформувався як дослідник у проблемній лабораторії пластмас і напівпродуктів на посадах молодшого, а згодом старшого наукового співробітника. У 1965 р. як перспективний учений В.І.Марков був направлений для наукового стажування в Йельський університет (США). У 1967 р. він обійняв посаду доцента кафедри ТООНС, а в 1972 р. знову був відряджений за кордон для наукового стажування в Ліверпульському університеті (Англія).

У 1975 р. В.І.Марков успішно захистив докторську дисертацію на тему “Синтез, реакції і стереохімія малих азотистих гетероциклів”, в якій були сформульовані закономірності регіоселективності розкриття несиметрично заміщених азиридинів, а також вперше одержав оптично активні тричленні гетероцикли з хіральним центром на атомі азоту.

У 1979 р. В.І.Маркову було присвоєно звання професора і він обійняв посаду завідувача кафедри ТООНС, якою керував до 2005 р.

Не менш плідною була і 38-річна педагогічна діяльність ювіляра. На його лекціях, за його навчальними посібниками навчались сотні випускників кафедри ТООНС. Під його безпосереднім керівництвом у лабораторіях у молодих людей пробуджувався інтерес до пізнання та самоосвіти, не одним десятком здібних студентів засвоювались основи наукових досліджень. Серед них теперішні викладачі вищих навчальних закладів і учені, 20 кандидатів та 2 доктори наук.

Віктор Іванович Марков — автор 150 наукових робіт, 70 авторських свідоцтв і патентів, багато з яких впроваджені у виробництво. На замовлення підприємств хімічної промисловості укладались господарські угоди з розробки нових технологічних мастил для обробки металів під тиском, нових термо- і світлостабілізаторів полімерних матеріалів та інших хімічних продуктів народно-господарського призначення.

В.І.Марков протягом 20 років очолює Спеціалізовану раду при УДХТУ із захисту кандидатських дисертацій, входить до складу редколегій ряду наукових видань, багато років керував Дніпропетровським обласним правлінням ВХТ ім. Д.І.Менделєєва, відзначений урядовими нагородами України.

Професор В.І.Марков — талановитий учений і педагог, який виховав цілу плеяду хіміків-органіків, невтомний трудівник, зразок авторитетного багаторічного керівника колективу однодумців.

Редколегія, редакція, автори і читачі журналу поздоровляють доктора хімічних наук, професора, відомого хіміка-органіка Віктора Івановича Маркова із сьомдесятиріччям і бажають йому міцного здоров'я та нових творчих успіхів.



**К 70-летию доктора химических наук,
профессора кафедры управления качеством
Национального фармацевтического университета
Макаревича Ивана Фомича**

17 февраля 2006 г. исполнилось 70 лет известному ученому-фитохимику, профессору, доктору химических наук Макаревичу Ивану Фомичу. Фитохимия — область науки на стыке химии природных соединений, фармакогнозии и медицины, с которой на протяжении многих десятилетий связана научная деятельность ученого.

Макаревич Иван Фомич родился в 1936 г. в селе Козловичи Витебской области. Окончил фармацевтический факультет 1-го Московского медицинского института им. Сеченова в 1959 г. С 1958 по 2002 г. работал в Государственном научном центре лекарственных средств. В настоящее время работает в Национальном фармацевтическом университете.

В 1963 г. защитил диссертацию на тему: “Исследования сердечных гликозидов желтушника левкойного”, выполненную под руководством проф. Д.Г. Колесникова. В 1976 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора химических наук на тему: “Исследования в области сердечных гликозидов”, имеет ученые звания: профессор, член-корреспондент Инженерной академии наук Украины.

Опубликовал более 270 научных работ, в том числе три монографии: “Карденолиды и буфадиенолиды”, “Трансформированные сердечные гликозиды и агликоны и их биологическая активность”, “Сердечные гликозиды”. Имеет 6 зарегистрированных за рубежом патентов и свыше 50 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

В течение многих лет являлся членом специализированных ученых советов по защите диссертаций при Государственном научном центре лекарственных средств, Национальном фармацевтическом университете, Харьковском государственном университете.

Награжден медалями “За добросовестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина”, “Ветеран труда”, знаком “Изобретатель СССР”. Удостоен 1-й премии на Всесоюзном конкурсе в 1972 г., объявленном ВХО им. Д.И. Менделеева, по разделу “Органическая химия и химия природных соединений” за монографию “Сердечные гликозиды”, получил именную премию им. Стражеско Национальной академии наук Украины (1998 г.). На I Международной конференции “Химия и биологическая активность азотных гетероциклов и алкалоидов” (г. Москва, 2001) проф. Макаревич был награжден золотой медалью за лучший доклад.

Основные научные направления, развиваемые профессором И.Ф. Макаревичем:

- поиск новых природных (преимущественно растительных) биологически активных соединений и создание на их основе эффективных лекарственных препаратов;
- определение химического строения новых соединений;
- получение веществ с заданными фармакотерапевтическими свойствами путем направленных химических трансформаций природных соединений;
- изучение вопросов зависимости “строение — действие”;
- разработка новых технологических приемов выделения природных соединений и их нативных комплексов.

Профессор И.Ф. Макаревич выполнил фундаментальные исследования по химии и химической технологии биологически активных веществ. Он автор ряда препаратов, применяемых в медицинской практике, таких как “Дигоксин”, “Дигитоксин”, “Кордигит”, “Медилазид”, “Кафиол”, “Флакумин”, “Ламинарид”, “Танин”, биоэнергетический комплекс, “Марелин”, “Липофен”, сироп крушины, “Кратал”, мазь гумилловая, “Эрикан”, “Эрихрозид”, “Флусат” и др.

Анализ рефератов, публикуемых в справочнике Бельштейна, показывает, что за последние 16 лет количество публикаций по кардиостероидам относительно стабильное и на долю профессора Макаревича приходится значительная часть этих публикаций (более 10%).

Профессор И.Ф. Макаревич подготовил 17 кандидатов и одного доктора наук. И в настоящее время он продолжает плодотворно работать, щедро передавая свои знания и опыт ученикам и коллегам.

Редколлегия, редакция и читатели журнала поздравляют юбиляра Ивана Фомича Макаревича с семидесятилетием и желают ему крепкого здоровья, творческого вдохновения, долгих лет жизни.



**До 50-річчя доктора хімічних наук,
професора кафедри органічної хімії
Національного фармацевтичного університету
Шемчука Леоніда Антоновича**

15 лютого 2006 р. виповнилось 50 років з дня народження доктора хімічних наук, професора Шемчука Леоніда Антоновича.

Л.А.Шемчук народився у 1956 р. в м. Чуднів, Житомирської області. Після закінчення у 1973 р. середньої школи вступив до Харківського фармацевтичного інституту, який закінчив з відзнакою у 1978 р. Після служби в армії (1978-1980 рр.) повернувся в Харківський фармацевтичний інститут на кафедру органічної хімії, де з 1 вересня 1980 р. працював асистентом кафедри і заочно навчався в аспірантурі (1980-1984 рр.).

У 1985 р. Л.А.Шемчук захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему: “Синтез, свойства и биологическая активность эфиров аренсульфонилноксиминовых кислот и продуктов их превращения” під керівництвом д-ра хім. наук, проф. П.О.Петюніна. У 1999 р. захистив докторську дисертацію “Синтез та хімічні перетворення похідних глутарамінових кислот і гетероциклічних сполук на їх основі”. Науковий консультант — чл.-кор. НАН України, д-р хім. наук, д-р фарм. наук, проф. В.П.Черних. У березні 2004 р. Л.А.Шемчуку було присвоєне звання професора.

Коло наукових інтересів Л.А.Шемчука пов'язане із синтезом гетероциклічних сполук на основі нітрогеновмісних бінуклеофілів та дикарбонових кислот; вивченням їх хімічних властивостей, кінетичних і термодинамічних параметрів реакцій гетероциклізації, виявленням фармакологічної активності синтезованих сполук та з одержанням на їх основі високоефективних і малотоксичних лікарських засобів.

Л.А.Шемчук опублікував понад 130 наукових робіт, серед яких — 60 статей в наукових журналах, декілька авторських свідоцтв, патент України на винахід, 70 тез доповідей на наукових конференціях.

Протягом 25 років Л.А.Шемчук працює на кафедрі органічної хімії НФаУ: читає лекції та проводить лабораторні заняття з дисципліни зі студентами фармацевтичного, промислового та іноземного факультетів, лекції зі спеціалізації “Основні методи синтезу органічних речовин”, проявив себе як досвідчений методист і талановитий педагог. Він є автором і співавтором численних науково-методичних видань кафедри: практикумів, збірника тестових завдань, методичних вказівок для абітурієнтів і студентів, довідкових видань. Л.А.Шемчук брав участь у підготовці матеріалів до видання лекцій і загального практикуму з органічної хімії та підручника “Органічна хімія”. Як керівник розділу “Біоорганічна хімія” Л.А.Шемчук очолив колектив із написання статей до “Фармацевтичної енциклопедії України”, він є одним з укладачів сучасного навчально-методичного посібника “От субстанции к лекарству”.

Професор Л.А.Шемчук є членом Вченої ради НФаУ, членом Спецради із захисту докторських і кандидатських дисертацій при ХНУ ім. В.Н.Каразіна, був членом оргкомітетів Всеукраїнських та міжнародних конференцій, присвячених синтезу БАР. Під керівництвом Л.А.Шемчука виконана 1 і виконується ще 3 кандидатських дисертації, захищено 4 магістерських та 11 дипломних робіт. Л.А.Шемчук користується заслуженим авторитетом і пошаною серед співробітників і студентів як знаюча та інтелігентна людина, якій притаманні найкращі людські риси — чуйність, скромність, доброта, постійне вдосконалення своїх знань і готовність поділитись ними з колегами і молоддю.

За сумлінну працю, значний особистий внесок у підготовку спеціалістів фармації України та розвиток фармацевтичної і хімічної науки, професійну ерудицію, активну життєву позицію Л.А.Шемчук нагороджений Почесними грамотами МОЗ України, Українського хімічного товариства, Національного фармацевтичного університету, він є дипломантом обласного конкурсу “Вища школа Харківщини — кращі імена” у 2001 та 2002 рр.

Адміністрація Національного фармацевтичного університету, колектив кафедри органічної хімії, студенти, аспіранти, колеги та друзі щиро вітають ювіляра, бажають йому здоров'я, великого людського щастя, сімейного добробуту. Нехай життєдайність, талант, ерудиція ведуть його до успіхів та нових творчих злетів у науково-педагогічній діяльності.

ЗМІСТ

ω-ГЕТЕРИЛЗАМІЩЕНІ α-АМІНОКИСЛОТИ (огляд) Ю.В.Танчук, В.П.Кухар	3
СИНТЕЗ 2,5-ДИТІОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГІДРО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИН-7-ОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко, В.П.Черних	28
СИНТЕЗ 3-АРИЛ-1-АРОИЛ-5-(2-ТРИФТОРАЦЕТАМИНОАНИЛИНО)ПИРАЗОЛОВ ІЗ АРОИЛГІДРАЗОНОВ 2-АРОИЛМЕТИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И.Б.Дзвинчук, М.О.Лозинский	32
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-ПОЛИФТОРАЛКИЛ-ИМИДАЗОЛИНОВ И 2-ПОЛИФТОРАЛКИЛ-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ А.В.Рудниченко, Е.И.Каминская, Ю.Г.Шермолович	38
5-ІЛІДЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДОН-3-СУКЦИНАТНІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ПОХІДНІ: СИНТЕЗ, ПРОТИРАКОВА АКТИВНІСТЬ, QSAR-АНАЛІЗ Д.В.Камінський, О.М.Роман, Д.В.Атаманюк, Р.Б.Лесик	41
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ “БУДОВА — ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА ДІЯ” В РЯДУ 4-АРИЛЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛІЛ-2-АМІДІВ 1- <i>R</i> -4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ І.В.Українець, Л.О.Петрушова, Л.В.Сидоренко, О.В.Горохова	49
УДОБНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ 4-МЕРКАПТО-1,3-ТИАЗОЛА НА ОСНОВЕ ХЛОРАЛЬАМИДОВ Б.А.Демидчук, В.С.Броварец, Б.С.Драч	55
ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 3,4,5-ТРИАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛА С ПАРА-ЗАМЕЩЕННЫМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДАМИ И КИСЛОТОЙ МЕЛЬДРУМА В.В.Липсон, В.В.Бородина, В.И.Мусатов	62
КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 4. СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ 6-ТРИФТОРОМЕТИЛ-1Н-ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИН-4(5Н)-ОНІВ А.В.Больбут, О.К.Корольов, М.В.Вовк	66
МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ 7-МОНО- И 7,8-ДИЗАМЕЩЕННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕТИЛКСАНТИНА Б.А.Прийменко, Д.В.Свентух, А.О.Прийменко, А.Ю.Червинский, Р.Н.Ткаченко, <u>Н.А.Клюев</u>	70
ЮВІЛЕЙ В.І.МАРКОВА	80
ЮВІЛЕЙ І.Ф.МАКАРЕВИЧА	81
ЮВІЛЕЙ Л.А.ШЕМЧУКА	82

CONTENTS

ω -HETERYL SUBSTITUTED α -AMINO ACIDS Yu.V.Tanchuk, V.P.Kukhar	3
SYNTHESIS OF 2,5-DITHIOXO-2,3,4,5,6,7-HEXAHYDRO[1,3]THIAZOLO [4,5-d]PYRIMIDIN-7-ONES AND THEIR DERIVATIVES A.A.Parkhomenko, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh	28
SYNTHESIS OF 3-ARYL-1-AROYL-5-(2-TRIFLUOROACETYLAMINOANILINO)PYRAZOLES FROM 2-AROYLMETHYL-1H-BENZIMIDAZOLE AROYLHYDRAZONES I.B.Dzvinchuk, M.O.Loziński	32
A NEW METHOD OF THE SYNTHESIS OF 2-POLYFLUOROALKYL-IMIDAZOLINES AND 2-POLYFLUOROALKYL-BENZIMIDAZOLES A.V.Rudnichenko, Ye.I.Kaminskaya, Yu.G.Shermolovich	38
5-YLIDENE-2-THIOXO-4-THIAZOLIDONE-3-SUCCINIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES: SYNTHESIS, ANTICANCER ACTIVITY, QSAR-ANALYSIS D.V.Kaminsky, A.M.Roman, D.V.Atamanyuk, R.B.Lesyk	41
SYNTHESIS AND THE STUDY OF REGULARITIES OF “STRUCTURE – ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY” RELATIONSHIP OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS 4-ARYLSUBSTITUTED THIAZOL-2-YL-AMIDES I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova, L.V.Sidorenko, O.V.Gorokhova	49
A CONVENIENT APPROACH TO THE SYNTHESIS OF 4-MERCAPTO-1,3-THIAZOLE DERIVATIVES ON THE BASIS OF CHLORALAMIDES B.A.Demidchuk, V.S.Brovarets, B.S.Drach	55
CYCLOCONDENSATION OF 3,4,5-TRIAMINO-1,2,4-TRIAZOLE WITH <i>para</i> -SUBSTITUTED BENZALDEHYDES AND MELDRUM'S ACID V.V.Lipson, V.V.Borodina, V.I.Musatov	62
CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. 4. SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF 6-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDIN-4(5H)-ONES A.V.Bol'but, O.K.Korolyov, M.V.Vovk	66
MASS-SPECTROMETRIC STUDY OF SOME 7-MONO- AND 7,8-DISUBSTITUTED AND CONDENSED DERIVATIVES OF 3-METHYLYXANTHINE B.A.Priyenko, D.V.Sventukh, A.O.Priyenko, A.Yu.Chervinsky, R.N.Tkachenko, <u>N.A.Klyuev</u>	70