

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 2(14), 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.Белєцька (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.Щуркан (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 №12 від 22.05.2006 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №10 від 08.06.2006 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 16.06.2006 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 2(14), 2006

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2006

УДК 547.75:547.791.9:547.83:547.859.

КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ АЗАГЕТЕРИЛОЦТОВИХ КИСЛОТ

П.С.Лебедь, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, Мурманська, 5. E-mail: p_lebed@rambler.ru

Ключові слова: похідні азагетерилоцтових кислот; конденсовані гетероциклічні сполуки; гетероциклізація; анелювання

В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані, які стосуються використання похідних азагетерилоцтових кислот для синтезу різноманітних типів конденсованих гетероциклічних сполук.

THE CONDENSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON AZAHETERYLACETIC ACIDS DERIVATIVES
P.S.Lebed, M.V.Vovk

The literature data concerning the application of azaheterylacetic acids derivatives in the synthesis of different types of the condensed heterocyclic compounds have been summarized in the review.

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ АЗАГЕТЕРИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

П.С.Лебедь, М.В.Вовк

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные, касающиеся использования производных азагетерилуксусных кислот в синтезе разнообразных типов конденсированных гетероциклических соединений.

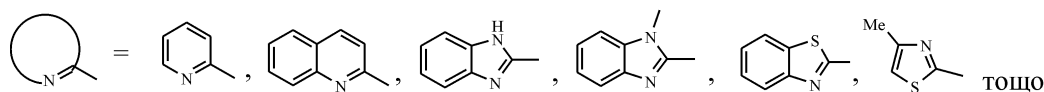
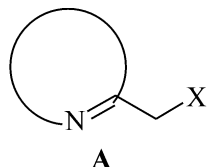
Похідні азагетерилоцтових кислот загальної формули А завдяки взаємному β-розміщенню в їх молекулах метиленової та аза-груп є вираженими представниками 1,3-С,N-бінуклеофільних реагентів (схема 1).

Одночасно вони можуть містити включений у фрагмент Х додатковий електрофільний (X = CN, COOR) або нуклеофільний центр (X = CONHR). Наявність декількох реакційноспроможних центрів, згрупованих у тріади, тетради або пентади атомів, обумовлює їх схильність до конденсацій з широким колом різноманітних реагентів. Структура об'єктів, які розглядаються, передбачає, що продуктами гетероциклізації можуть бути або сполуки, які містять ансамблі гетероциклів, або кон-

денсовані гетероциклічні системи, які утворюються за рахунок анелювання до азагетерильного фрагменту. Можливостям похідних азагетерилоцтових кислот у синтезі останніх і присвячений запропонований літературний огляд.

Детальний аналіз літератури свідчить, що оптимальними похідними азагетерилоцтових кислот у процесах анелювання є нітрили, естери та аміди. Всі наведені в цьому огляді реакції гетероциклізації реалізуються за участю ендоциклічного атома азоту азагетерильного фрагменту.

Перше посилання, в якому згадується використання похідних азагетерилоцтових кислот для отримання конденсованих гетероциклів, датоване 1936 роком [1]. В ньому описаний синтез пред-



X = CN, COOR, CONR₂

Схема 1

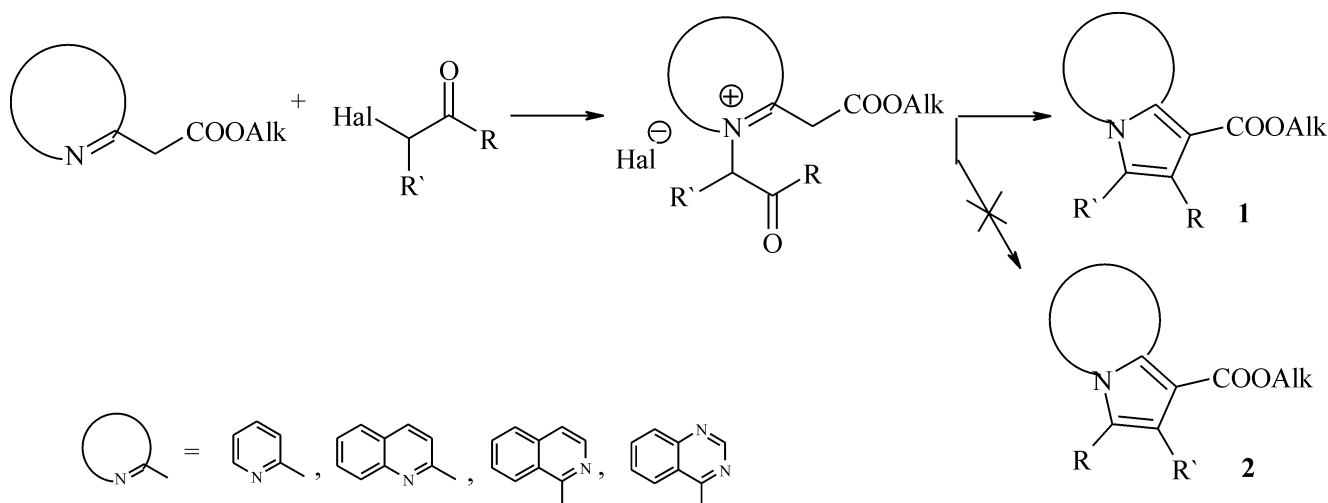


Схема 2

ставників групи лупаніну, ключовою стадією якою є конденсація етил 2-піридилацетату з триетилортоформіатом. Проте системне застосування цих сполук у реакціях гетероанелювання розпочалось наприкінці 50-х років минулого століття і найбільшого розвитку набуло за останні 2 десятиріччя. Доступність та зручність використання в органічному синтезі основних типів похідних азатетерилоцтових кислот робить їх незамінними для отримання різноманітних типів конденсованих гетероциклічних систем. На даний момент з вказаної тематики в літературі нагромаджена значна кількість несистематизованого матеріалу, і тому видавалось доцільним проаналізувати і узагальнити його.

У трьох розділах огляду описані реакції анелювання до гетерокільця похідних азатетерилоцтових кислот відповідно п'яти-, шести- та семичленних циклів. Кожний розділ структурований на підрозділи в залежності від кількості гетероатомів в анелюваному кільці.

Піроло- та азоловмісні конденсовані гетероциклічні сполуки

Переважає кількість праць, які стосуються анелювання п'ятичленних циклів до гетерокільця похідних азатетерилоцтових кислот, присвячена конструюванню пірольного ядра, ще декілька робіт описують анелювання 1,2,3-триазольного циклу. Є повідомлення про окремі випадки анелювання циклів тіазолу, ізотіазолу та піразолу. Інформація про можливість утворення подібним чином інших азотовмісних п'ятичленних циклів у літературі відсутня.

Піроловмісні конденсовані гетероцикли

1,3-БінуCLEофільні властивості похідних азатетерилоцтових кислот дають змогу утворювати з різноманітними 1,2-С,С-біелектрофілами пірольні цикли, включені у конденсовані гетероароматичні ядра. Зокрема, конденсації за участю по-

хідних 2-піридилоцтових кислот та α -галогенкетонів є препаративно зручним методом синтезу індолізинів [2-7]. На відміну від класичного методу, що базується на циклоконденсаціях за участю α -піколінів, цим способом можна досить просто отримувати відповідні похідні індолізин-1-карбонової кислоти.

Встановлено, що інтермедіатом гетероциклізації є продукт алкілування по атому азоту гетерокільця, який при термічній обробці або під дією лужних каталізаторів зазнає циклоконденсації за рахунок взаємодії між карбонільною та метиленою групами, тобто реакція відбувається регіоселективно з утворенням продуктів типу 1. Утворення регіоізомерних сполук типу 2 авторами вказаних вище робіт не спостерігалось. Крім різноманітних індолізинів, за цією схемою були отримані також похідні піроло[1,2-а]хінолінів [3], піроло[1,2-с]хіназолінів [6] та піроло[1,2-а]ізохінолінів [7] (схема 2).

Співробітниками Люблянського університету у 1996 р. був запропонований новий метод синтезу 3-ацилзаміщених індолізинів 5, який базується на взаємодії нітрилів та естерів 2-піридилоцтових кислот 3 з диметилацеталем N,N-диметилформаміду та наступною обробкою α -галогенкетонами отриманого продукту конденсації 4 [6] (схема 3).

Слід зазначити, що виходячи з α -піколіну отримати продукт конденсації типу 4 не вдається внаслідок меншої нуклеофільності метильної групи порівняно з метиленою групою реагентів 3 [8]. Запропонований авторами цієї ж роботи підхід до синтезу 3-ациліндолізинів 8 шляхом обробки диметилацеталем N,N-диметилформаміду не власне α -піколіну, а його четвертинної солі 6 ускладнюється конкуруючою реакцією циклодегідратації солі 6 е у присутності $\text{Me}_2\text{NCH(OMe)}_2$, що приводило до 2-заміщених індолізинів 7 або їх суміші з 3-ациліндолізинами 8 (схема 4).

Наведений факт свідчить про доцільність одержання за вказаною вище схемою 3-ацилзаміще-

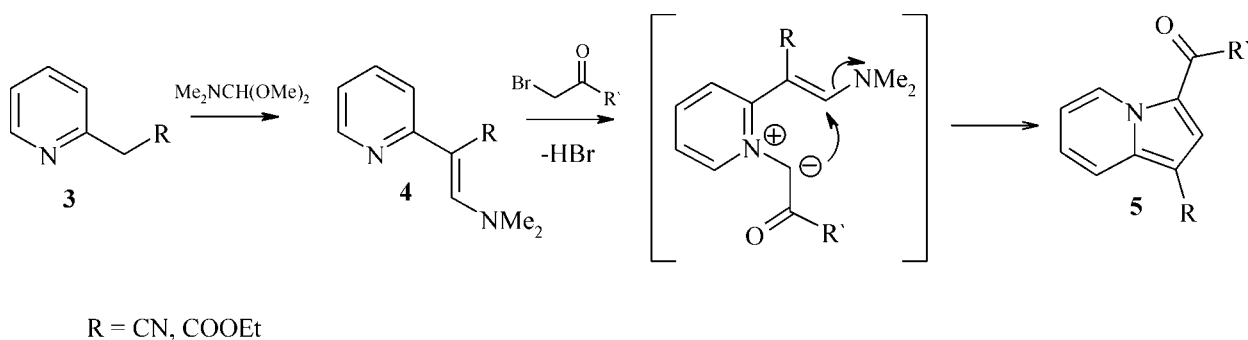


Схема 3

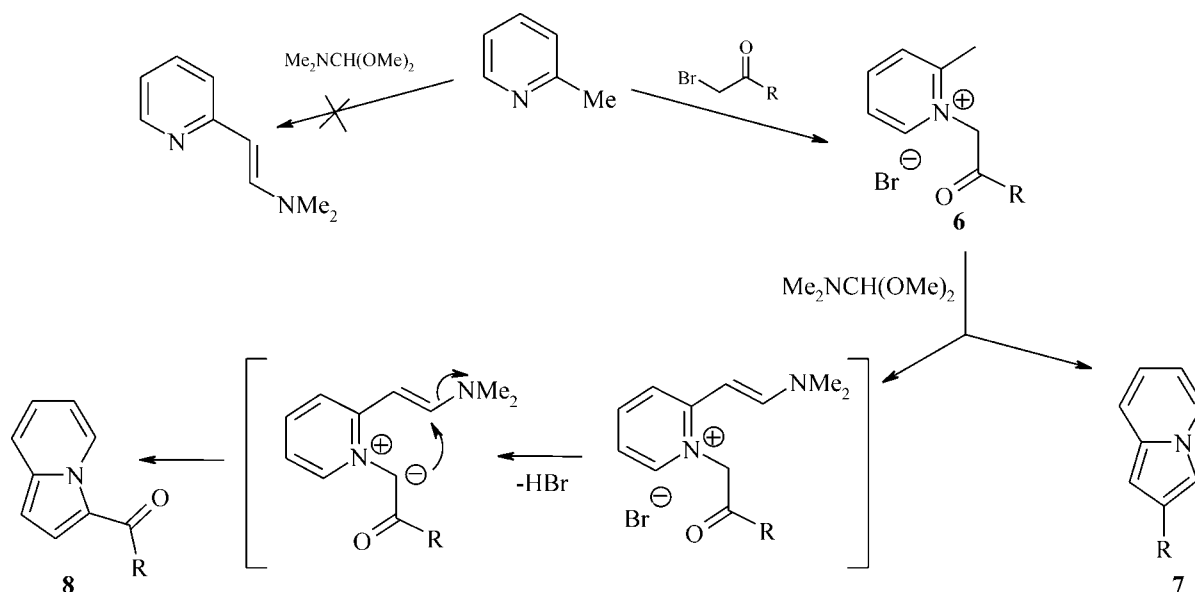


Схема 4

них індолізинів, виходячи з похідних 2-піридил-оцтових кислот.

Для отримання індолізин-3-карбальдегідів в роботах [9, 10] застосовувались етиловий естер 2-піридил-оцтової кислоти та відповідні похідні оксирану 9, які можна вважати прихованими 1,2-дикарбонільними реагентами. Виходи продуктів 10 у випадку R = Me, Ph становили біля 50% (схема 5).

Діізопропоксифосфорильна група сполук 10 легко знімалась лужним гідролізом, що приводило до утворення в положенні 3 індолізинового кільця альдегідної групи.

Ще у 70-х роках минулого століття Ф.С.Бабічевим та Ю.М.Воловенком з високими виходами були отримані похідні 2-гідроксііндолізіну та 2-гідроксіпіроло[1,2-а]хіноліну типу 12 при взає-

модії 2-ціанометилпіридину та 2-ціанометилхіноліну з хлорацетилхлоридом [11]. При цьому вдалось виділити проміжні продукти 11, які при нагріванні у висококиплячих розчинниках зазнавали подальшої внутрішньомолекулярної циклізації до піролопіридинів 12. Згодом у роботах Ю.М.Воловенка [12, 13] були описані продукти типу 12, одержані на основі хлорацетилхлориду та інших 2-азаетерилацетонітрилів (схема 6).

Практично одночасно з'явилося повідомлення єгипетських дослідників [14], в якому приводиться інший напрямок циклоконденсації хлорацетилхлориду та 2-бензімідазоліацетонітрилу з утворенням піролоанельованого продукту 13, ізомерного системам 12. Однак, з врахуванням того, що опис спектра ЯМР ¹H отриманого ними продукту не відповідає запропонованій структурі 13,

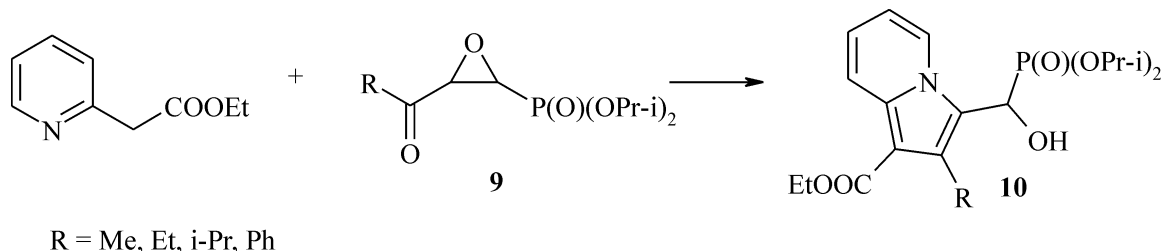


Схема 5

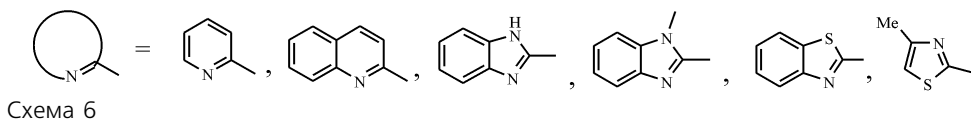
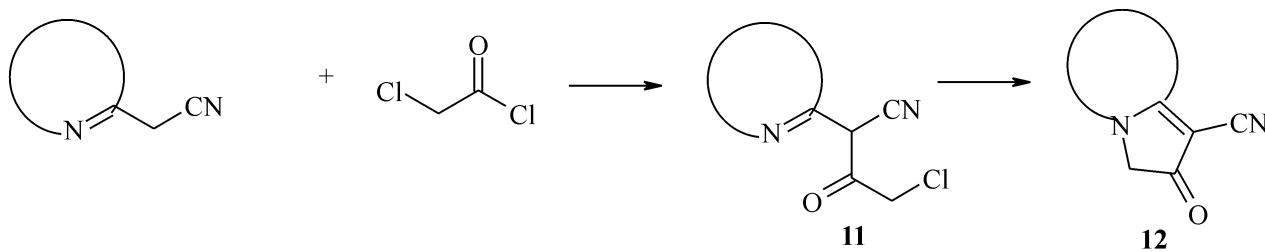


Схема 6

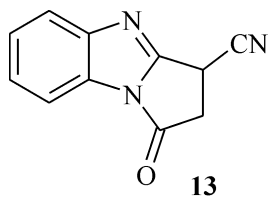


Схема 7

наведені авторами дані очевидно є малодостовірними (схема 7).

Як показали дослідження того ж Ю.М.Воловенка [15-18], 2-азагетерилацетонітрили є зручними

реагентами для синтезу більш складних конденсованих піроловмісних ароматичних сполук 14, зокрема, деяких похідних індолізино[2,3-*b*]хіноксалінів [15,16], бензо[5,6]індолізино [2,3-*b*]хіноксалінів [16], піридо[1,2-*a*]індолів та індоло[1,2-*a*]бензімідазолів [17], піразино[2,3-*b*]індолізинів та піразино[2',3':4,5]піроло[1,2-*a*]хінолінів [18]. Як електрофільні компоненти таких взаємодій використовувались ароматичні сполуки з рухливими атомами хлору у віцинальних положеннях (схема 8).

Описаний і приклад побудови поліконденсованих піроловмісних гетероциклічних систем 16 на

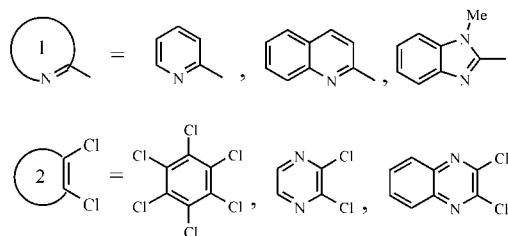
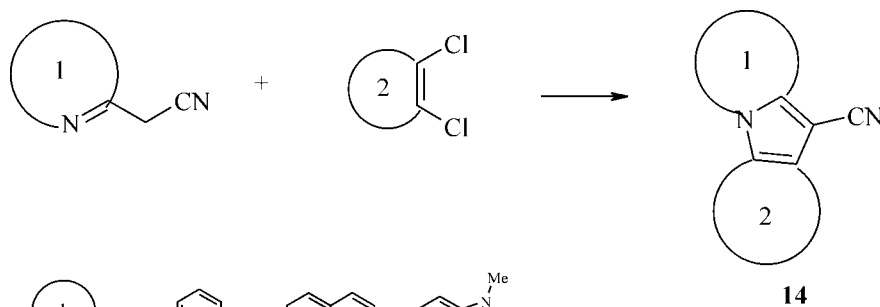


Схема 8

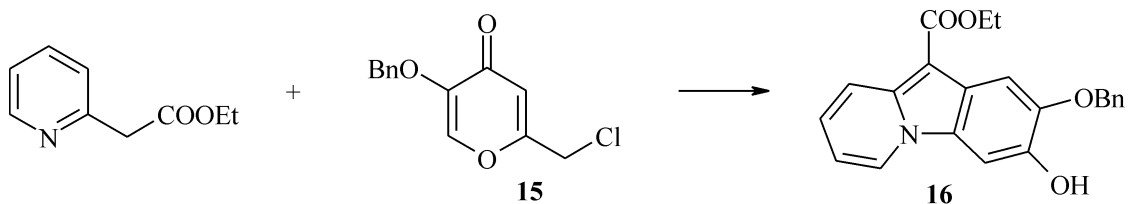


Схема 9

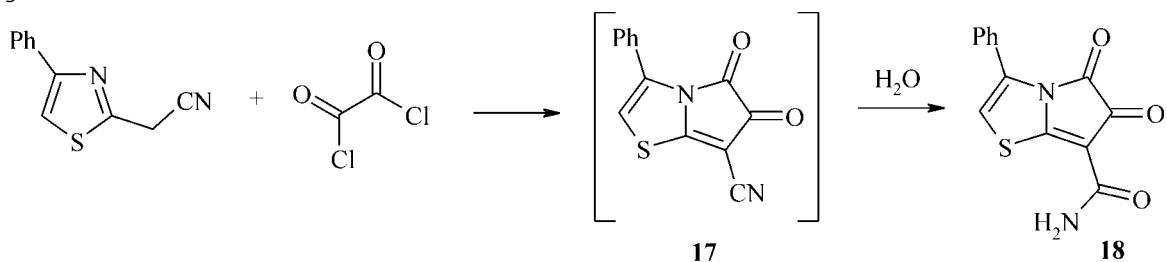


Схема 10

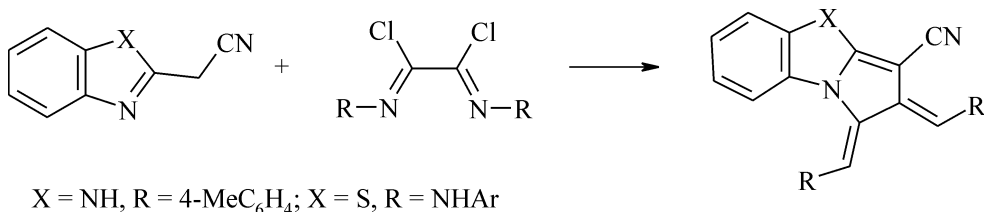


Схема 11

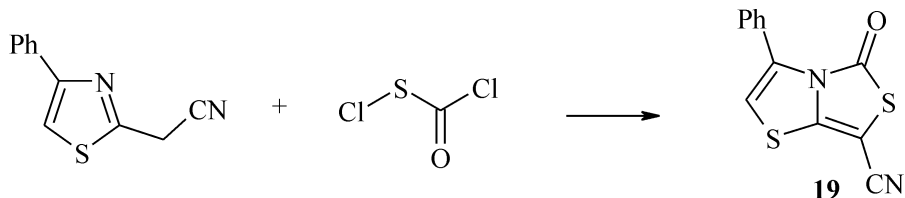


Схема 12

основі взаємодії етилового естеру 2-піридилоцтової кислоти з 5-бензилокси-2-хлорометилпіран-4-оном 15 [19] (схема 9).

У 1974 р. Г.Шефер та К.Гевальд [20] повідомили про можливість отримання з високим виходом піролотіазолу 18 реакцією (4-фенілтіазоліл)-2-ацетонітрилу з оксалілхлоридом (схема 10).

Не викликає сумніву, що проміжною сполукою цієї взаємодії є піролоанельований продукт 17, нітрильна група якого легко гідролізується під дією вологи.

Дещо пізніше [21, 22] з'явилися повідомлення про використання в реакціях піролоанелювання 2-азагетерилацетонітрилів біс[імідоїл(гідразоїл)]хлоридів (схема 11).

Тіазоло-, ізотіазоло- та піразоловмісні конденсовані сполуки

Незважаючи на успішне використання похідних азагетерилоцтових кислот у синтезі піроловмісних конденсованих гетероциклічних систем, анелювання п'ятичленних гетероциклів з більшою кількістю гетероатомів не знайшло широкого використання і представлено тільки поодинокими прикладами, що обумовлено необхідністю вико-

ристання менш доступних біелектрофільних реагентів.

Так, авторами роботи [20] при використанні хлоркарбонілсульфенілхлориду з виходом 59% був отриманий [1,3]тіазоло[4,3-*b*][1,3]тіазол 19 (схема 12).

При застосуванні трихлорметансульфенілхлориду синтезовані їх ізотіазольні аналоги 20 [23] (схема 13).

Препаративно обидві реакції здійснювались шляхом нетривалого нагрівання реагентів у органічних розчинниках. Головний недолік останньої взаємодії — невисокі виходи цільових продуктів 20 (3-4%).

Описаний також варіант анелювання піразольного циклу шляхом взаємодії 2-бензотіазолілацетонітрилу з гідразин-гідратом [24]. При цьому утворення піразоло[5,1-*b*][1,3]бензотіазолу 21 відбувалось не тільки за рахунок нуклеофільних центрів 2-азагетерилацетонітрилу, що мало місце у всіх вищенаведених прикладах, а й за безпосередньої участі електрофільного атома вуглецю нітрильної групи (схема 14).

1,2,3-Тіазоловмісні конденсовані сполуки

На теперішній період у роботах, присвячених анелюванню п'ятичленних циклів із трьома гете-

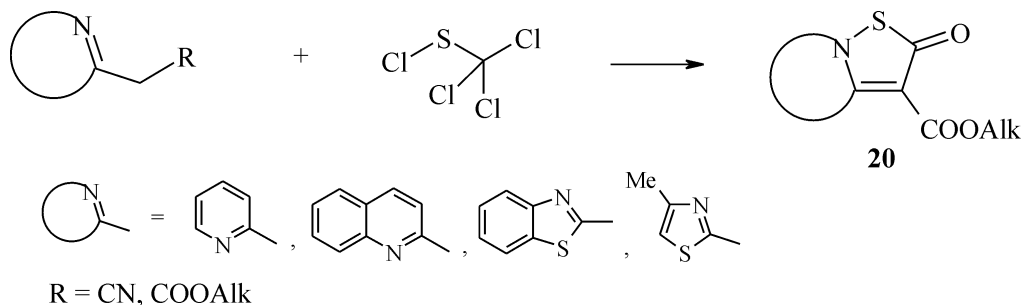


Схема 13

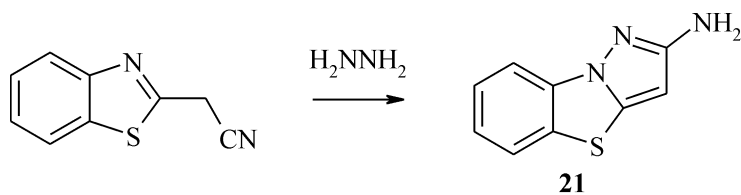


Схема 14

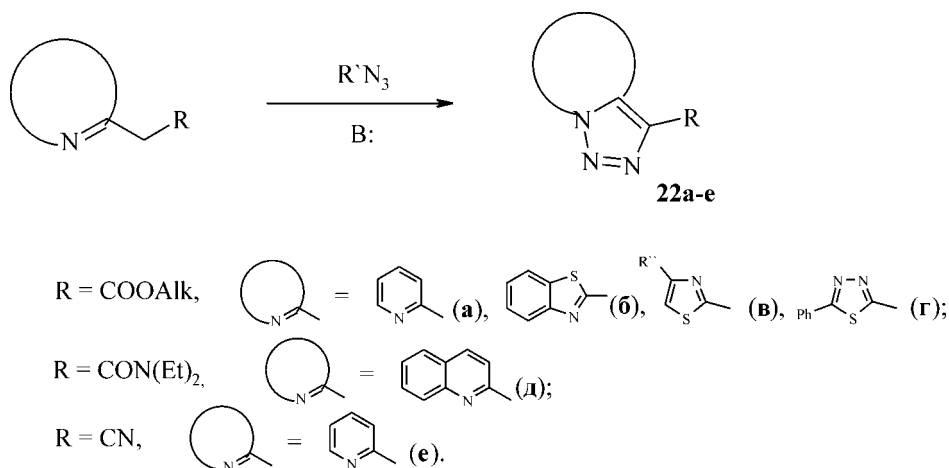


Схема 15

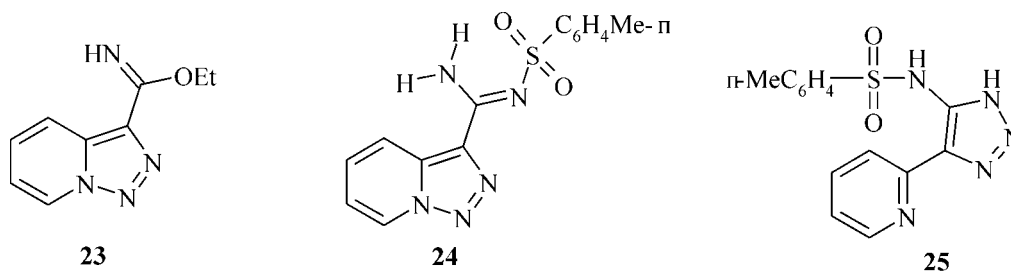


Схема 16

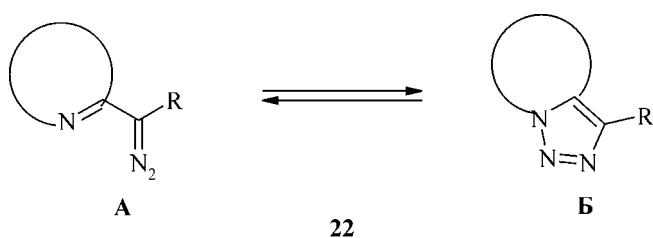


Схема 17

роатомами до гетерокільця похідних азгетерилцетонітрилів, описаний тільки синтез 1,2,3-триазолів [25-28].

Для отримання конденсованих триазолів 22 знайшла використання реакція похідних азгетерилцетонітрилів з органічними азидами в присутності основних каталізаторів. З'ясовано вплив природи замісника R та реакційних умов на характер її перебігу. Зокрема, гетероциклічні сполуки 22а-д були синтезовані із задовільними виходами при дії еквімолярної кількості п-тозилазиду. Як основа для отримання сполуки 22д використовувався етилат натрію [26], а 22а-г — як етилат натрію [25], так і триетиламін [28] (схема 15).

У той же час взаємодія 2-піридилацетонітрилу з п-тозилазидом у присутності етилату натрію приводить до суміші продуктів 23, 24 та 25, які були виділені відповідно з виходами 46, 13 та 41% [27] (схема 16).

Утворення продуктів 23 та 24 пояснюється тим, що нітрильна група сполуки 22е може взаємодіяти як з етилат-аніоном, так і з аніоном п-метилфенілсульфонамиду, в той час як сполука 25 утво-

рюється в результаті приєднання п-тозилазиду до метиленової та нітрильної груп. Проведення цієї ж реакції взаємодією п-тозилазиду з 2-піридилацетонітрилом у розчині ДМФА та в присутності як основи гідриду натрію дозволяє отримувати цільовий продукт 22е з виходом 30%. Однак найкращий вихід сполуки 22е — 76% був досягнутий авторами при використанні 2-азидо-1-етилпіридинійтетрафторборату в етанолі в присутності ацетату натрію.

Авторами роботи [28] була досліджена стійкість циклічної форми продуктів 22б-г. Встановлено, що у твердому стані вказані речовини існують виключно в циклічній формі Б. Біциклічна форма сполуки 22в також стабільна в таких полярних розчинниках, як ацетонітрил або диметилсульфоксид. Однак, за даними ЯМР ¹H спектрів, ця сполука може частково існувати в розкритій формі А в разі менш полярних розчинників. Концентрація ациклічної форми при 25°C для сполуки 22в у хлороформі та бензолі становить відповідно 15% та 29%, але зменшується при зниженні температури. Для сполуки 22б концентрація діазіміноформи А в неполярних розчинниках дещо збільшується (22% при -90°C). Триазолотіадіазоли 22г на противагу своїм тіазольним аналогам переважно схильні існувати в розчинах у розкритому стані (вміст форми А при 25°C становить 80% у хлороформі та 50% в ацетонітрилі) (схема 17).

Слід також зазначити, що тіадіазол 26, тіатриазол 27 [29, 30] та тетразоли 28, 29 [31-35], на відміну від азольних та діазольних аналогів, не схильні до внутрішньомолекулярної циклізації (схема 18).

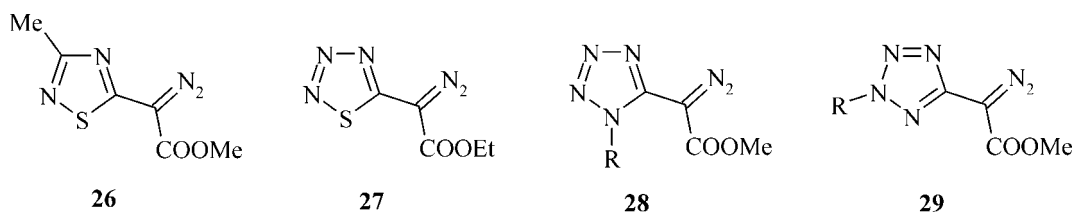


Схема 18

З наведених вище фактів можна зробити висновки, що схильність естерів 2-азагетерилоцтових кислот до 1,2,3-триазолоанелювання зменшується по мірі зниження нуклеофільності їх азагетерильного центру.

Піридо- та піримідоанелювані гетероциклічні системи

Найбільша кількість досліджень, які стосуються гетериланелювання похідних азагетерилоцтових кислот, присвячена побудові шестичленних циклів. Серед них біля 90% праць описують анелювання піридинового ядра. У решті робіт розглядаються гетероциклізації з утворенням піримідинового циклу.

Піридовмісні конденсовані гетероциклічні сполуки

Конденсація похідних 2-азагетерилоцтових кислот з ортоформіатом

Одним з найстаріших методів піридоанелювання в ряду похідних азагетерилоцтових кислот є

конденсація 2-піридилацетатів під дією триетилортоформіату, що приводить до утворення хінолізинових 34 [1, 36-38].

Аналогічну циклоконденсацію було здійснено шляхом обробки 2-піридил(хіноліл)ацетатів диїодметаном [38, 39] або формальдегідом [38]. Одночасно автори робіт [39, 40] описують утворення під дією диїодметану нециклічного продукту 30 та частково гідрованого хінолізинону 31, які, вочевидь, є попередниками сполуки 34 (схема 19).

Механізм взаємодії 2-піридил(хіноліл)ацетатів з триетилортоформіатом не досліджувався, хоча вже тоді у статті [1] було зроблено припущення про утворення продукту реакції шляхом внутрішньомолекулярної циклоконденсації інтермедиату 33. Набагато пізніше авторами роботи [41] був виділений продукт безпосередньої взаємодії етил 2-піридилацетату з триетилортоформіатом — 3-етокси-2-піридинілакрилат 32. Останній є вираженим біелектрофільним реагентом, який при взаємодії з ще однією молекулою 2-піридил(хіноліл)ацетату може утворювати сполуку 33.

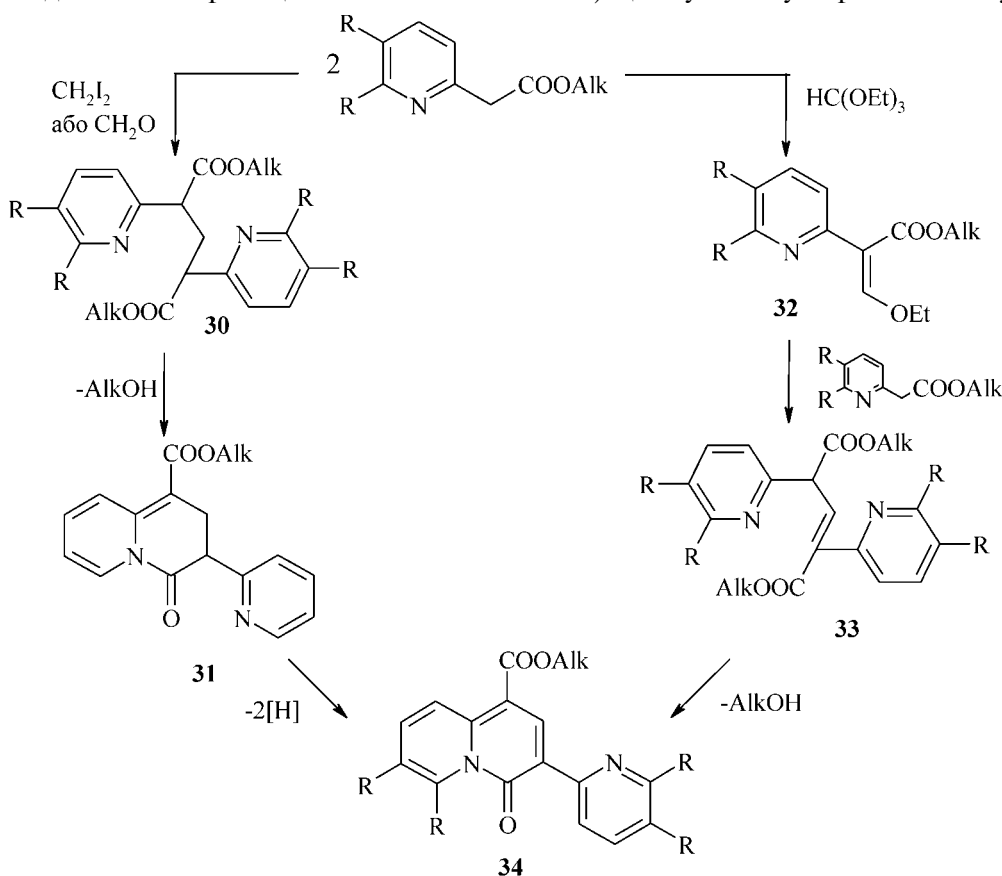


Схема 19

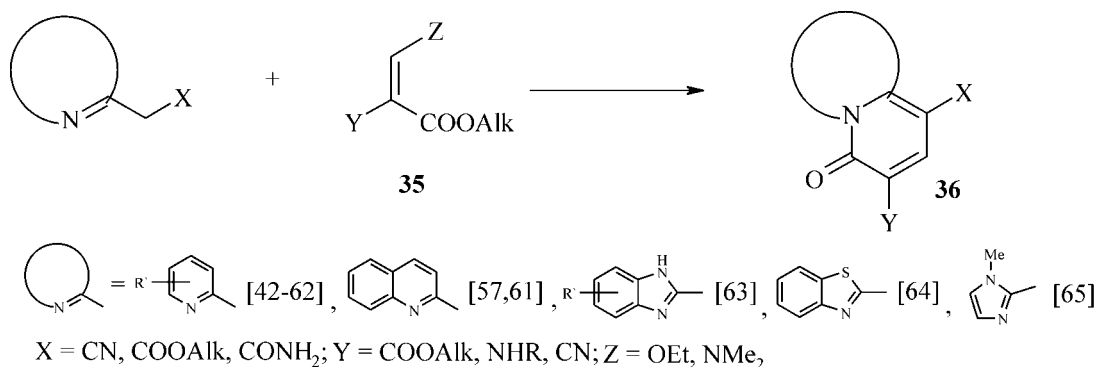


Схема 20

Взаємодія похідних 2-азагетерилоцтових кислот з акрилатами та естерами ацетиленкарбонової кислоти

Запропонований підхід знайшов підтвердження в низці публікацій, в яких 2-заміщені 3-етокси(диметиламіно)акрилати 35 успішно використовувались як електрофільні агенти піридоанелювання з утворенням аналогічних до сполук 34 гетероциклічних систем 36 (схема 20).

Слід зазначити, що при $\text{Y} = \text{CN}$ сполуки 35 реагують неоднозначно [48, 50, 66] внаслідок конкуренції електрофільних центрів на атомах вуглецю нітрильної та алкоксикарбонільної груп. Циклізація за рахунок атаки нітрильної групи приводить до утворення конденсованих імінопіридинів 37. У статті [50] повідомляється про утворення при взаємодії етил 2-піридилацетату з 3-етокси-2-ціаноакрилатом хінолізинонів типу 36 та їх імінопохідних 37 у співвідношенні відповідно 1:2.3. В роботі [48] авторами були знайдені умови, за яких із задовільними виходами можна добути як один, так і інший продукт аналогічної циклоконденсації (схема 21).

У випадку застосування як біелектрофільного реагента 2-(метоксиметил)малонітрилу єдиним продуктом гетероанелювання є імінопіридини 37 [48, 67, 68].

Гетероанелювання 2-бензімідазоліацетонітрилу із 2-заміщеними 3-диметиламіно-акрилонітрилами з високим виходом приводить до продуктів 38, однак напрямком взаємодії, на думку авторів, принципово інший [69, 70] (схема 22).

Використання в подібній реакції 2-ароїлзаміщених 3-диметиламіноакрилонітрилів супроводжується утворенням піридинів, які не містять ні аміно(іміно)-, ні оксо-функцій [71, 72], хоча дані щодо структури отриманих продуктів суперечливі.

Описано також утворення сполук типу 36 та 37 із алкільними та арильними замісниками в о-положенні по відношенню до замісників X або Y анельованого піридинового ядра [73].

За схемою, подібною до перетворень за участю реагентів 35, але з утворенням менш функціоналізованих конденсованих піридинів 39 та 40, вступає у циклоконденсацію із 2-бензімідазоліацетонітрилами β -амінокротонітрил [74]. У цьому випадку реакція супроводжується елімуванням не етанолу або диметиламіну, як у попередніх випадках, а аміаку (схема 23).

У піридоанелюванні похідних 2-азагетерилоцтових кислот ефективно використовуються також ариліденмалонітрили та 2-ціано-3-арілакрилати 41, взаємодія з якими приводить до диза-

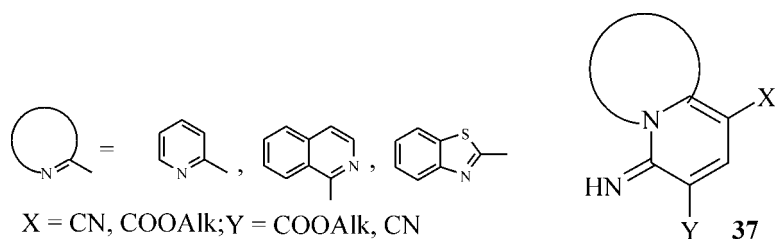


Схема 21

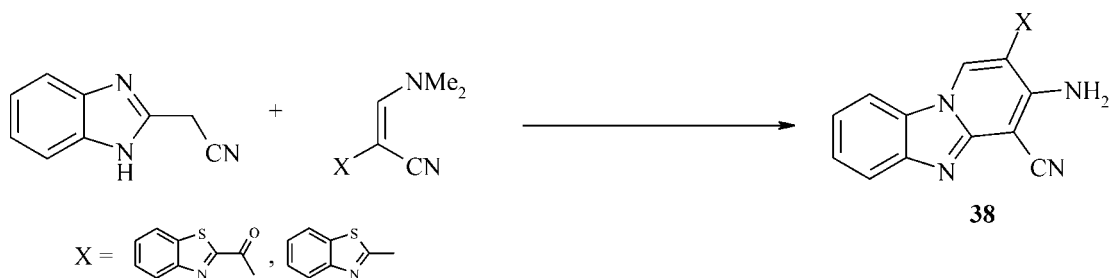


Схема 22

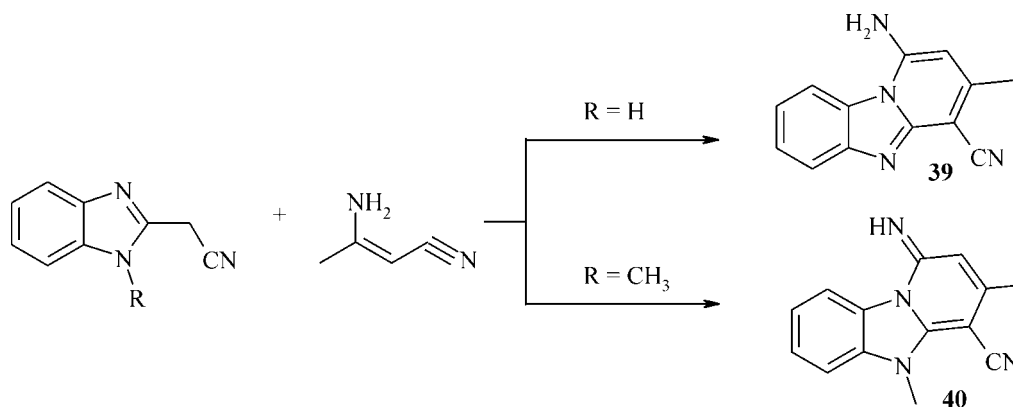


Схема 23

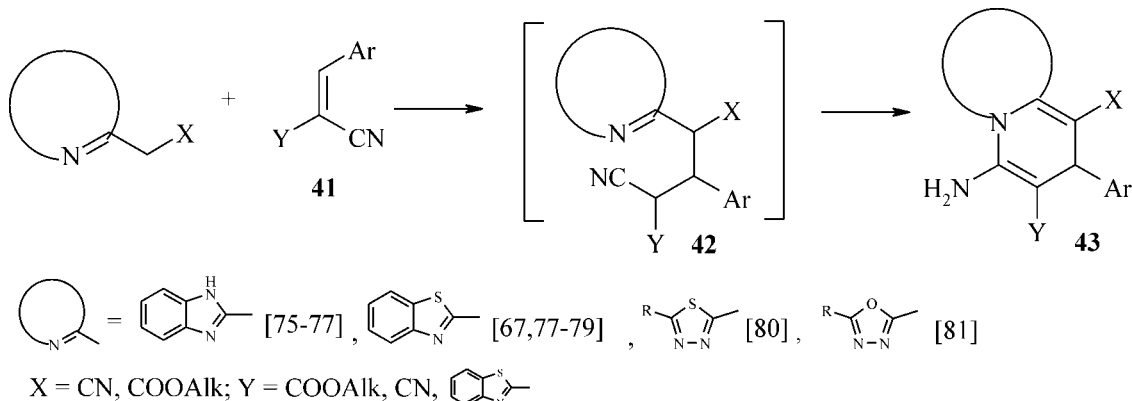


Схема 24

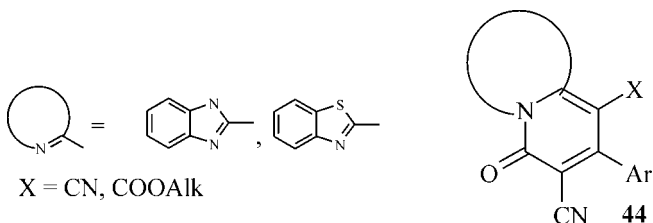


Схема 25

мішених конденсованих амінопіридинів 43 [67, 75-81] (схема 24). Механізм реакції на першій стадії включає, найбільш імовірно, приєднання за Міхаелем, яке приводить до утворення інтермедиату 42, та наступну внутрішньомолекулярну взаємодію нітрильної групи з атомом азоту гетероциклу.

Авторами робіт [79, 82] показана також можливість при використанні 3-арил-2-ціаноакрилатів 41 ($\text{Y} = \text{COOAlk}$) внутрішньомолекулярної взаємодії між алкоксикарбонільною та іміногрупами, що приводить до відповідних конденсованих окспіридинів 44 (схема 25).

Перша стадія реакції анелювання за участю ацетиленкарбонових кислот також відбувається як приєднання за Міхаелем [83, 84]. Піридобензотіазоли 45 та 46 утворюються при кімнатній температурі з високими виходами в присутності каталітичних кількостей триетиламіну [83] (схема 26).

Піридоанелювання за подібною схемою успішно було проведено з іншими представниками похідних азгетерилоцтових кислот — 6-пуринілацетатами [84].

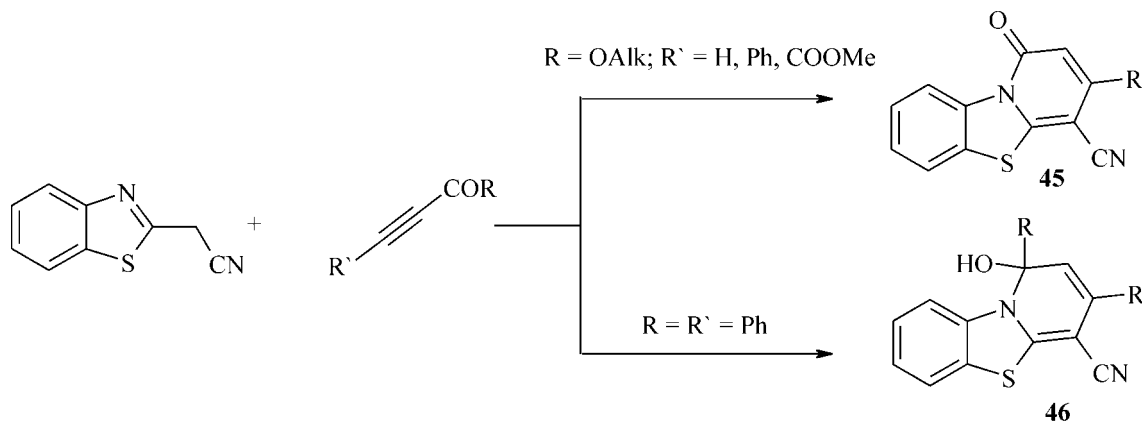


Схема 26

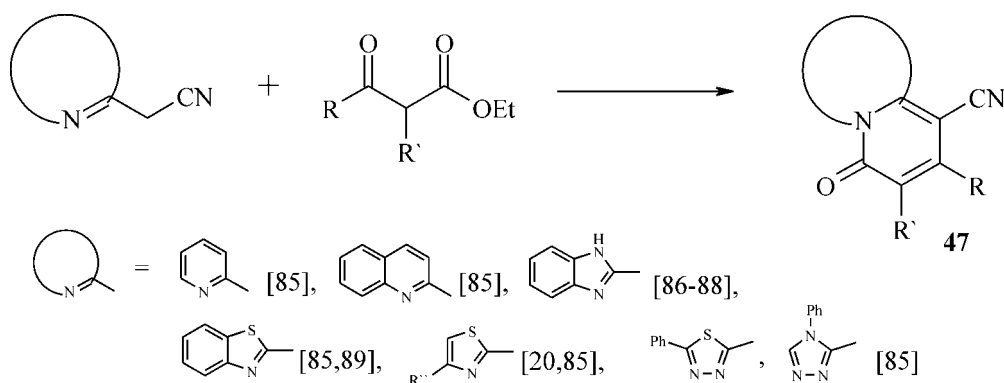


Схема 27

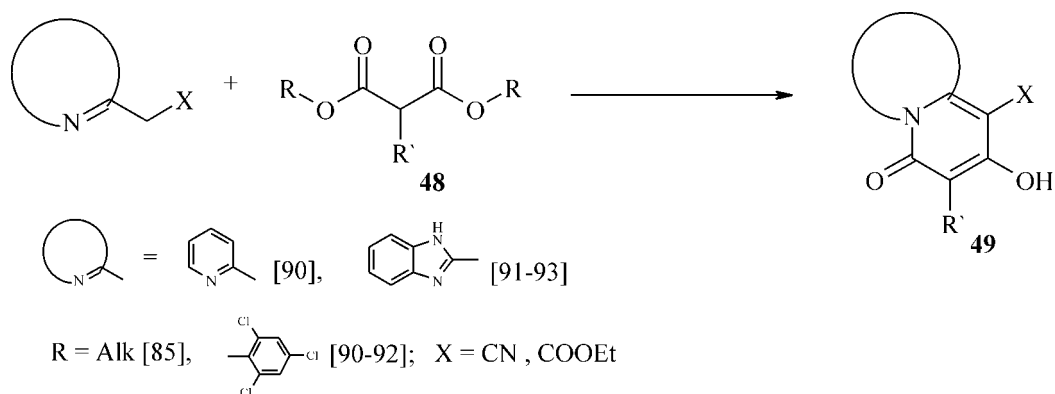


Схема 28

Взаємодія похідних 2(3)-азагетерилоцтових кислот з β -дикарбонільними сполуками та їх аналогами

Наступною значимою групою електрофільних агентів, які плідно застосовуються в синтезі піридоконденсованих гетероциклічних систем, є 1,3-дикарбонільні сполуки та їх аналоги. Використання β -кетоестерів дозволяє здійснити синтез алкіл(арил)заміщених конденсованих піридонів 47 із задовільними виходами [20, 85-89]. Серед більшості робіт [20, 85, 86, 89] по застосуванню ацетоцтового естеру на особливу увагу заслуговує нещодавнє повідомлення [85], в якому виходи цільових продуктів доведені практично до кількісних (схема 27).

При введенні в конденсацію діалкіл(арил)малонатів 48 були отримані з задовільними та висо-

кими виходами конденсовані діоксопіридини 49 [90-93] (схема 28).

Слід зазначити, що інші похідні маленової кислоти — власне малононітрил [94] та фенілгідразомалононітрил [95] — також можуть використовуватись у піридоанелюванні похідних азагетерилоцтової кислоти, утворюючи відповідні діаміно(аміно-іміно) аналоги сполук 49.

Взаємодія β -дикетонів та захищених форм β -кетואльдегідів або діальдегідів з похідними 2-піридилоцтових кислот є зручним методом синтезу хінолізинієвого циклу [96-98]. Так, 2-піридилацетати реагують із етоксієнонами 50 у присутності суміші трифтороцтової, оцтової та бромоводневої кислот з утворенням хінолізинієвих солей 51 [97, 98]. Механізм реакції на першій стадії включає

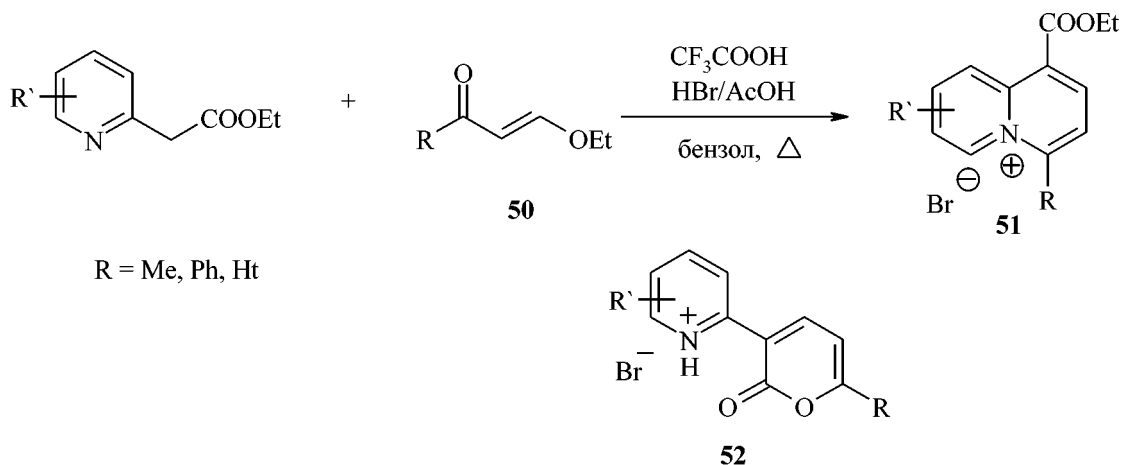


Схема 29

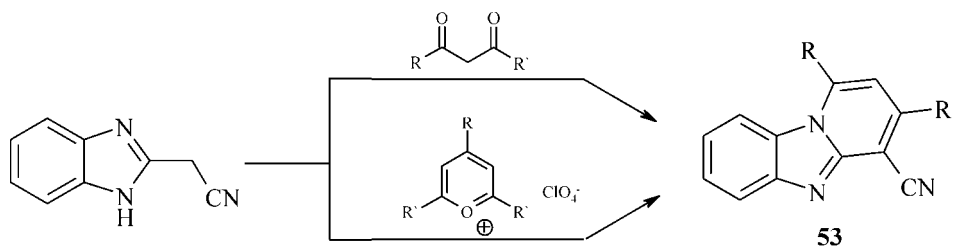


Схема 30

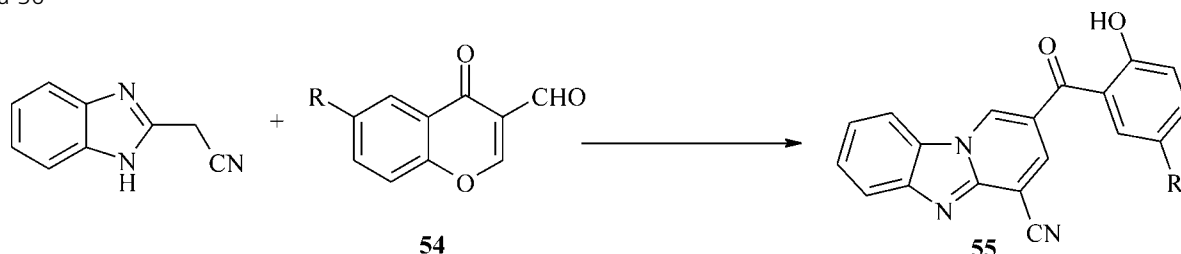


Схема 31

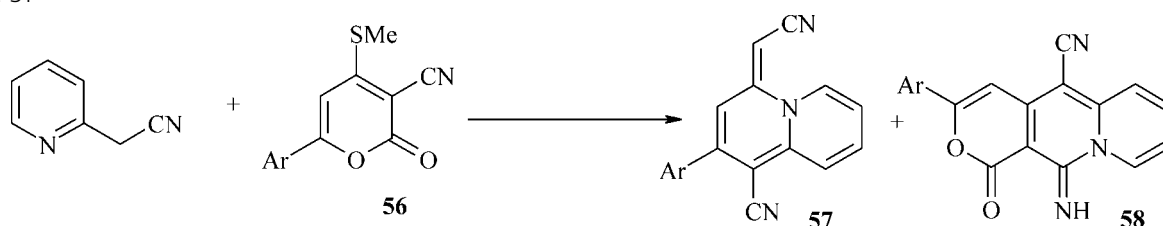


Схема 32

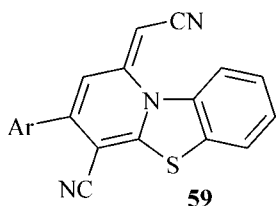


Схема 33

конденсацію альдегідної групи відповідного β -кетואльдегіду, генерованого реагентом 50 у кислому середовищі, з активною метиленовою групою піридилацетату. Доказом такої схеми взаємодії є виділення як побічного продукту реакції сполуки 52 (схема 29).

Іншим способом похідні хінолізинієвих кислот отримують при нагріванні відповідних електрофільних агентів з перхлоратом 2-піридилацетонітрилу [96]. Цим методом можна синтезувати також різноманітні солі піридобензазолію на основі перхлоратів 2-бензоксазоліл-, 2-бензотіазоліл- та 2-(1-N-метилбензімідазоліл)ацетонітрилів.

N-Незаміщений 2-бензімідазоліацетонітрил на противагу наведеним вище похідним азаетерилоцтових кислот, схильний взаємодіяти з β -дикетонами (кетואльдегідами) за схемою утворення нейтральних молекул — піридобензімідазолів 53 [99-103] (схема 30).

Як і у випадку інших похідних азаетерилоцтових кислот, така циклоконденсація відбувається регіоселективно — при $R \neq R'$ більш активна карбонільна група біелектрофілу взаємодіє з метиленовою компонентою 2-азаетерилацетонітрилу, а за рахунок іншої відбувається гетероциклізація. В

альтернативному варіанті синтезу сполук 53 з виходом до 90%, запропонованим Т. Ціммерманом [104], замість β -дикетонів використані перхлорати 2,4,6-триарилпірилію (схема 30).

У літературі описані декілька прикладів піридоанелювання похідних азаетерилоцтових кислот, що включають процес рециклізації. Взаємодія 2-бензімідазоліацетонітрилу з хроменаліями 54 теж, вочевидь, розпочинається з альдольної конденсації [105] (схема 31).

Подібна поведінка в такій реакції характерна і для 3,4-дигідропіран-5-алів [106].

На основі інших похідних піранів — реагентів 56 також можна отримати конденсовані піридинові системи. Зокрема, в роботі [107] повідомляється, що піранони 56 взаємодіють із 2-піридилацетонітрилом з утворенням суміші продуктів 57 та 58, які були виділені з виходами відповідно 13-21% та 72-78% (схема 32).

У той же час згідно із даними праці [108] при застосуванні у даній реакції 2-бензотіазоліацетонітрилу основним продуктом взаємодії є подібні до сполук 57 піридобензотіазоли 59, виходи яких сягають 75-85% (схема 33).

Перетворення за участю метиленпохідних оксазолонів 60 [109-112], тетрагідрофуранонів 62a [113, 114] та піролідинонів 62b [115, 116] перебігають подібно до реакцій похідних азаетерилоцтових кислот з реагентами 35 з тією лише формальною відмінністю, що механізм утворення сполук 61 та 63 включає на останньому етапі процес рециклізації (схема 34).

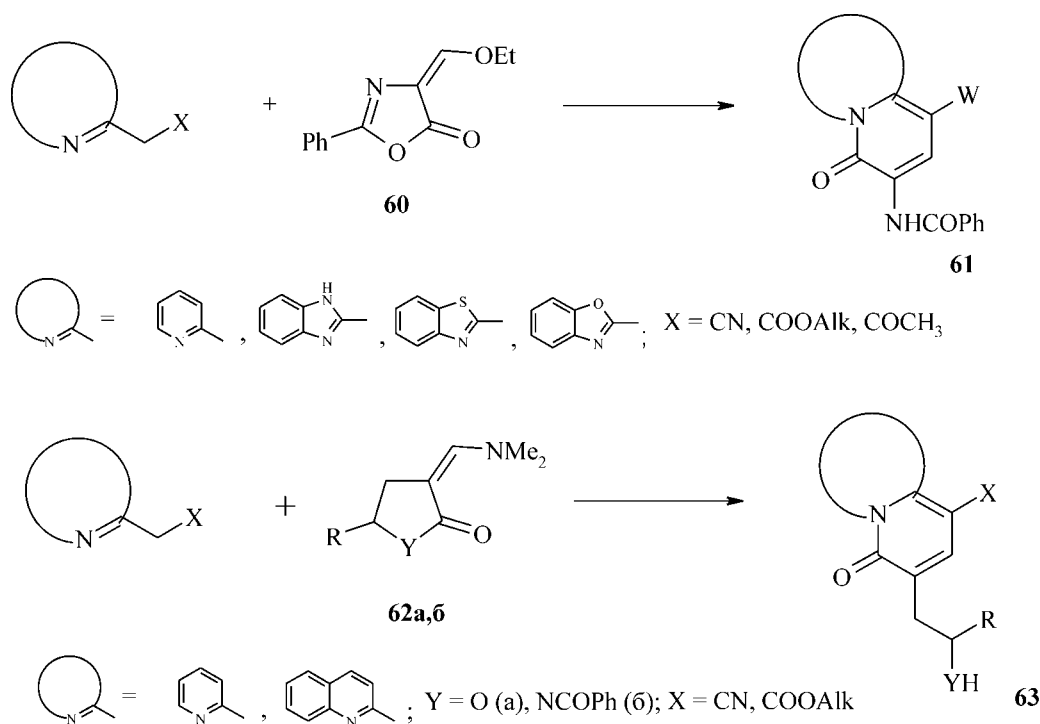


Схема 34

Використання в реакції з похідними азаетерил-оцтових кислот інших реагентів циклічної будови — перхлоратів дитіолію 64 — є зручним підходом до конденсованих піридинтіонів 65 [23] (схема 35).

Проте в ряді випадків ця взаємодія відбувається дуже неоднозначно. Зокрема виходи для похідних 2-піридил- та 2-тіазоліоцтових кислот коливаються в межах 30-48%. Найбільш гладко анелювання перебігає для 2-бензотіазоліл- та 1-N-метилбензімідазоліацетонітрилів або ацетатів (виходи — 68-76%), а для 2-хінолілацетату цей показник сягає лише 13%.

Конденсація 2-азаетерилацетонітрилів з хлорангідрідами о-галогенбензойних кислот та їх аналогами

Ю.М.Воловенко та А.Г.Немазаній здійснили анелювання хінолінового циклу в ряду 2-азаетерилацетонітрилів дією хлорангідрідів о-галогенбензойних кислот [117-119]. Зазначалось, що хлорангідриди 66 при незначному нагріванні взаємодіють з відповідними азаетерилацетонітрилами з утворенням С-ацильованих продуктів 67 (на

схемі показана одна з можливих прототропних форм отриманої системи). Останні у висококиплячих розчинниках зазнають внутрішньомолекулярної циклізації, що приводить до гетерилконденсованих хінолінонів 68. Повідомлялось і про можливість аналогічної взаємодії за участю етил 2-піридилацетату [120].

Згодом з'явилися роботи цих авторів, в яких було знайдено принципово інший напрямок циклоконденсації за участю 2-азаетерилацетонітрилів та похідних о-галогенбензойних кислот. Виявилось, що відповідні естери або аміді реагентів 66 взаємодіють з досліджуваними об'єктами за схемою С-алкілювання та наступного замикання утвореного інтермедіату 69 в систему ізохінолінону 70, структурно ізомерну отриманим раніше системам 68 [121, 122]. Одержаний таким чином результат пояснюється, вочевидь, слабшою ацилюючою здатністю амідів та естерів карбонових кислот у порівнянні з їх хлорангідрідами. Замісником R у складі реагента 66 є або атом водню,

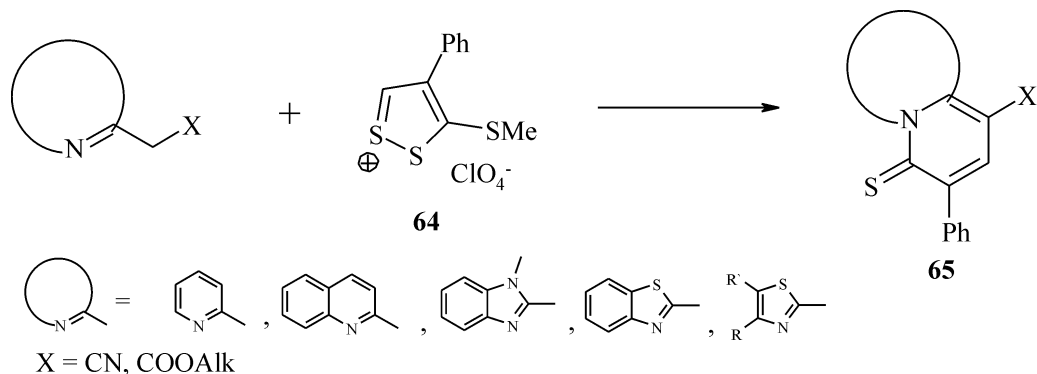


Схема 35

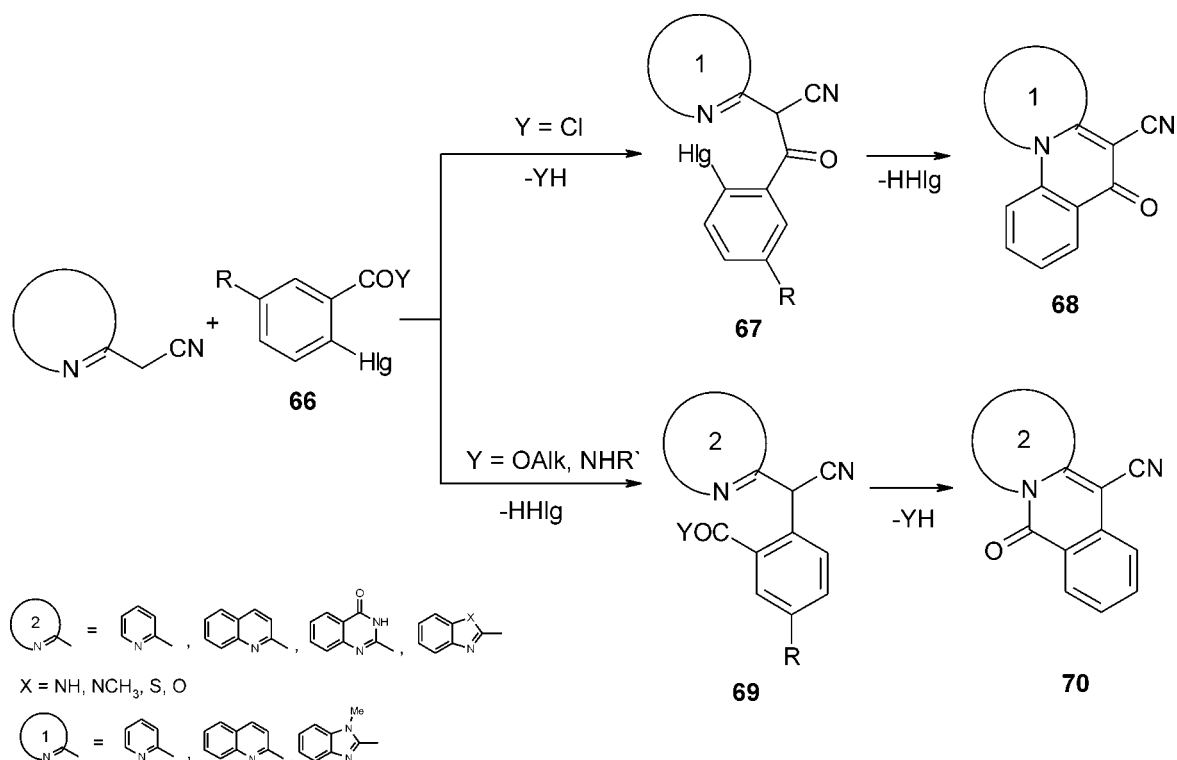


Схема 36

або електроноакцепторна група, яка значно підвищує рухливість атома галогену та полегшує перебіг реакції (схема 36).

Подібно до похідних о-галогенбензойних кислот із 2-азагетерилацетонітрилами взаємодіють їх гетероаналоги: 2-хлоронікотиніохлорид [123], 3-галогенізонікотиніохлорид та 4-хлоронікотиніохлорид [124], хлорангідрид 5-хлоро-2-метилсульфоніл-4-карбонової кислоти [125] та її етиловий естер [126], 2-хлоронікотинаміди [127], етилові естери відповідних галогенонікотинінових кислот та галогеноізонікотинінових кислот [122].

При використанні в конденсації з 2-ціанометилпіридином 2-хлоронікотиніонітрилу була отримана імінопохідна 71 [128] (схема 37).

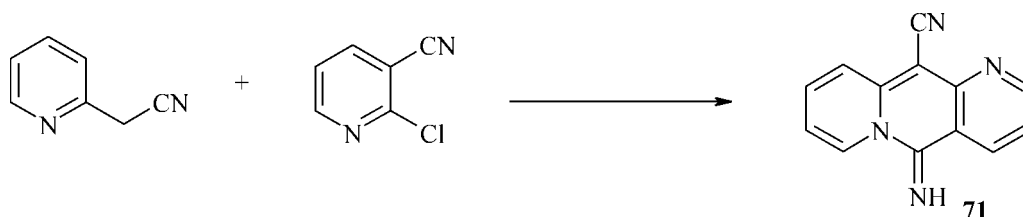


Схема 37

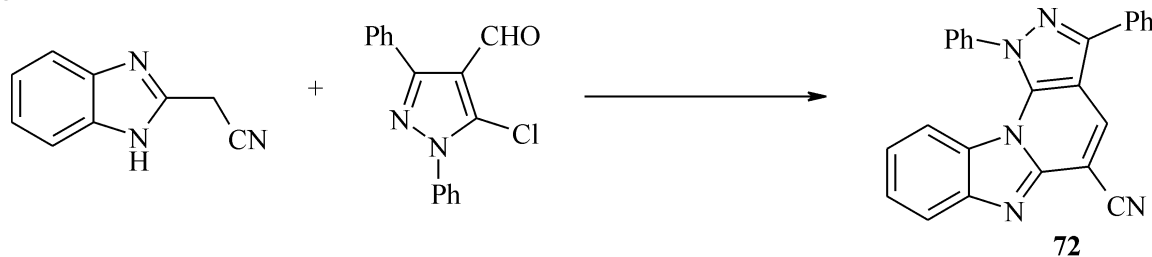


Схема 38

У роботі [129] показана перспективність синтезу поліконденсованої гетероциклічної системи 5-хлор-4-формілпіразолу 72 (схема 38).

Піримідовмісні конденсовані гетероциклічні сполуки

Перші роботи, присвячені анелюванню піримідинового циклу до похідних азагетерилоцтових кислот, з'явилися тільки наприкінці минулого століття. Їх аналіз свідчить про недостатню опрацьованість цього сегменту хімії гетероциклів.

На теперішній час описаний підхід до синтезу піримідоконденсованих циклів, який передбачає використання як електрофільної компоненти похідних вугільної та карбамінової кислот.

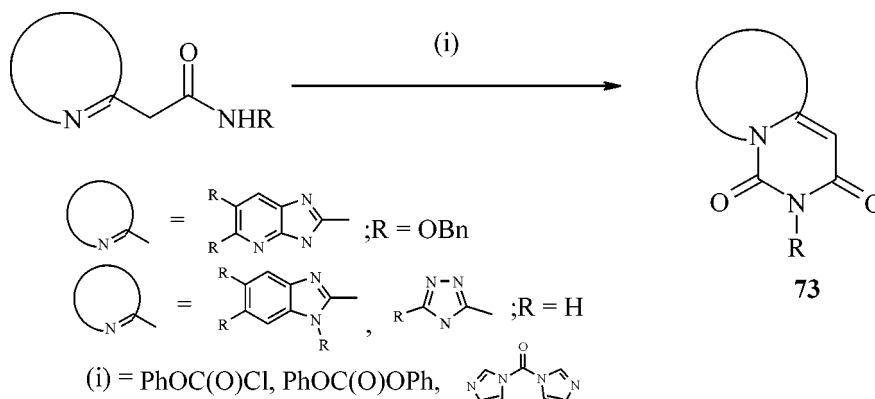


Схема 39

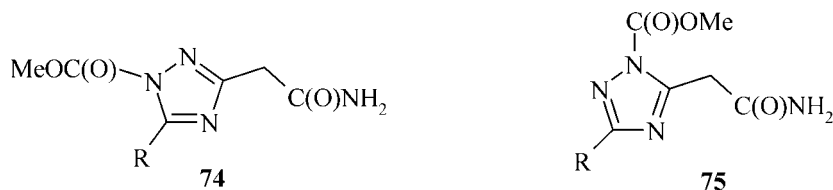


Схема 40

Взаємодія 2(3)-азагетерилацетамідів з похідними вугільної кислоти

Можливість утворення конденсованого піримідинового циклу 73 ґрунтується на здатності взаємодії як ендосиклічного атома азоту гетероцикла, так і атома азоту амідної групи з електрофільним центром таких похідних вугільної кислоти, як хлорфенілкарбонат [130], дифенілкарбонат [130], карбоніл(біс)імідазол [131, 132] (схема 39).

Роботи, які описують таке гетероанелювання, не наводять можливого механізму реакції, однак імовірно, що взаємодія розпочинається з атаки електрофільного реагента на ендосиклічний атом азоту, що є більш нуклеофільним порівняно з атомом азоту амідного фрагмента.

За даними роботи [130], реакція 3-триазолілацетамідів з хлорометилкарбонатом приводить до двох сполук з однаковою молекулярною масою, які, на думку авторів, є регіоізомерними структурами 74 та 75 (схема 40). Утворення піримідинового циклу в таких системах не спостерігалось.

Взаємодія похідних 2-азагетерилоцтових кислот з N-функціонально заміщеними імідатами

Ряд біелектрофільних реагентів, які можна розглядати як N-функціонально заміщені імідати (етоксиметилкарбамати 76, N-ацил(ароїл)імідати 77, етоксиметилентіосечовини 78 та диметилціанодитіоімідат 79) також знайшли використання для піримідоанелювання похідних азагетерилоцтових кислот. У роботі [133] описано отримання з високими виходами бензо[4,5]імідазо[1,2-с]піримідинів 80–82 шляхом тривалого нагрівання реагентів у ксилолі. Дещо раніше було показано, що при проведенні реакції між реагентом 77 та похідними 2-бенз-імідазолілоцтової кислоти при відсутності розчинника в умовах мікрохвильового опромінення утворюються регіоізомерні до сполук 81 конденсовані структури 83 [134]. Про мож-

ливість одержання бензо[4,5]імідазо[1,2-с]піримідинових систем 84 за участю споріднених біелектрофільних реагентів — ціанодитіоімідатів 79 повідомлялось авторами дослідження [135] (схема 41).

Взаємодія похідних 2-азагетерилоцтових кислот з нефункціональованими ізоціанатами та ізотіоціанатами

У 1988 р. Т.Кеппе запропонував підхід до синтезу піримідобензімідазолів 86 циклоконденсацією 2-бензімідазолілацетатів з алкілізоціанатами [136] (схема 42).

Наведене перетворення реалізується за рахунок внутрішньомолекулярної взаємодії етоксикарбонільної групи та N-карбамоїльного фрагмента інтермедіату 85 і, вочевидь, не може бути застосовано до інших похідних 2-азагетерилоцтових кислот. Можливості цієї реакції також обмежені використанням арилізоціанатів, які дають продукт карбамоїлювання 87.

У літературі описана взаємодія 4-піримідил-ацетонітрилу 88 з фенілізотіоціанатом, яка приводить до утворення гетероциклічної системи 89 [137] (схема 43).

Взаємодія похідних азагетерилоцтових кислот з функціональованими гетерокумуленами

Функціонально заміщені гетерокумулени видаються більш перспективними реагентами піримідоанелювання до гетероциклу похідних азагетерилоцтових кислот. Разом з тим, тільки в трьох працях наводяться результати синтезу на основі N-функціональованих ізоціанатів та ізотіоціанатів піримідоконденсованих гетероциклічних систем. Перша з них датована 1986 р. і описує взаємодію 2-бензотіазолілацетонітрилу з бензоїлізотіоціанатом, у результаті якої утворюється піримідобензімідазол 91 [79]. Однак дещо пізніше отримання сполуки 1.91 було спростовано вітчизняними вченими [138]. Отже, є підстави стверджувати, що метод циклоконденсації за участю похідних азаге-

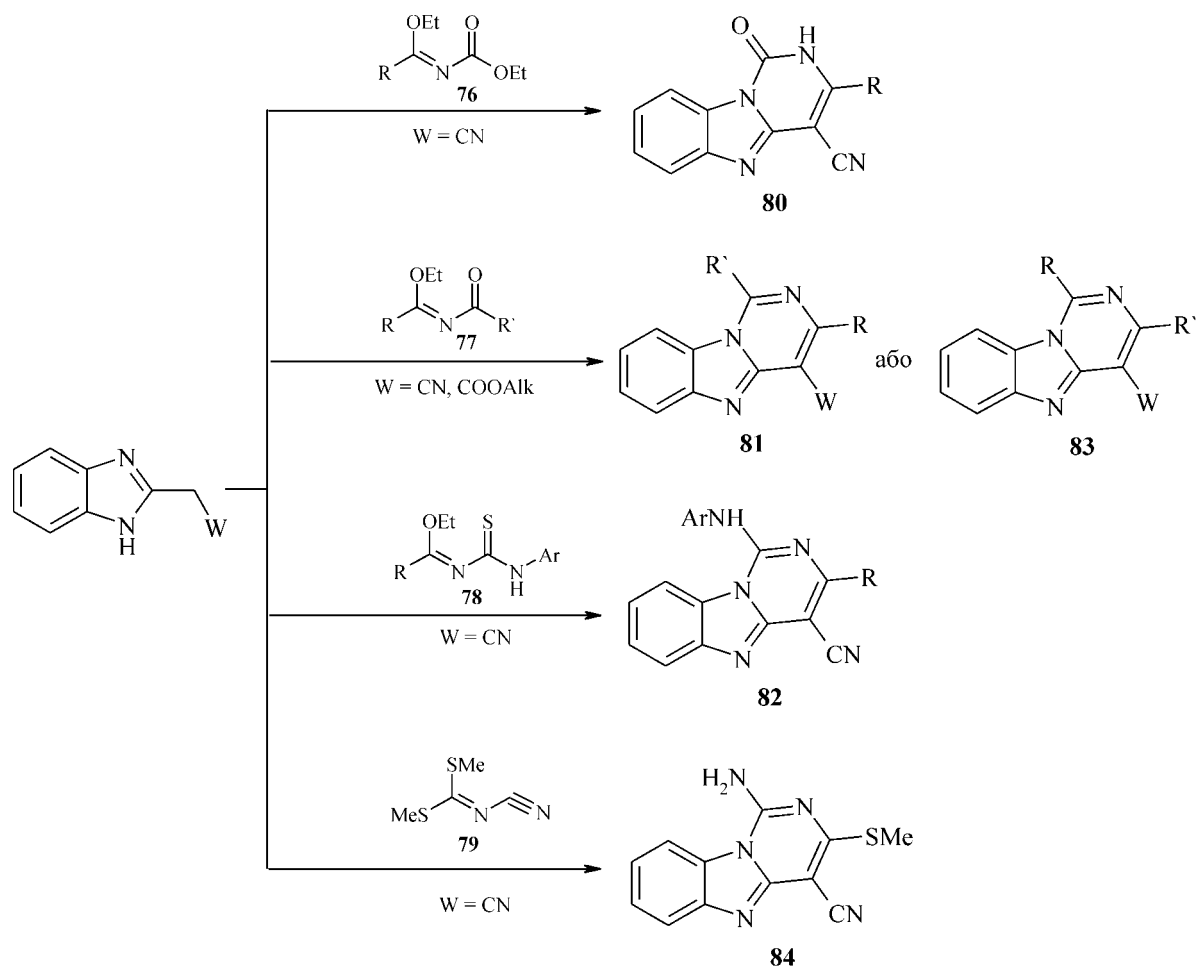


Схема 41

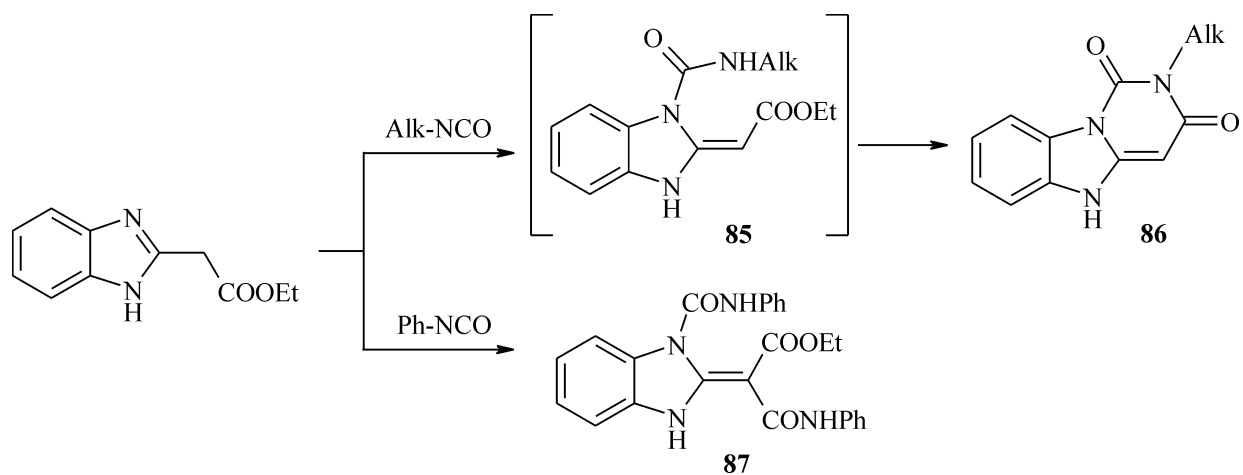


Схема 42

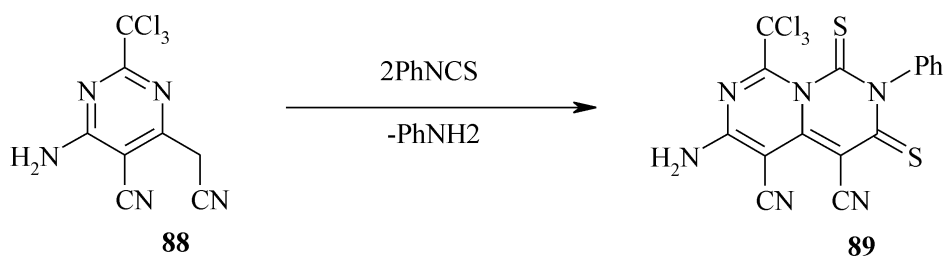


Схема 43

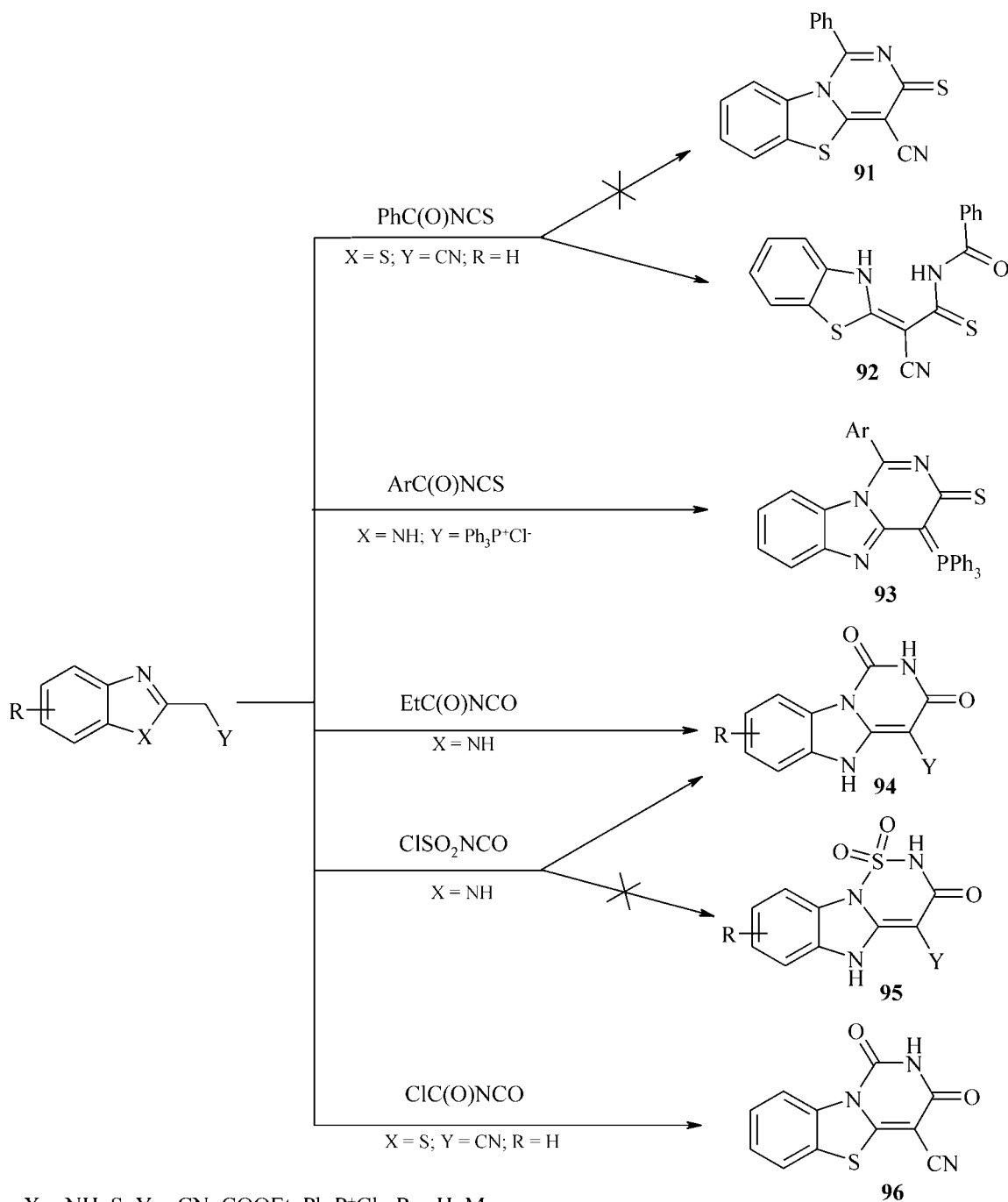


Схема 44

териоцтових кислот та ароїлізотіоціанатів практично не розроблений. Відома тільки взаємодія між вказаними вище реагентами, що приводить до нециклічного продукту 92 [139], та строго доказана конденсація (2-бензімідазолілметил)(трифеніл)фосфонійхлориду з ароїлізотіоціанатами, в результаті якої утворюється конденсована система 93 [140]. Вдалою виявилась спроба застосування в реакції піримідоанелювання етокси- та хлорокарбонілізоціанатів, які приводили до сполук 94 [141] та 96 [142]. Слід зазначити, що неочікуваним [141] було утворення при взаємодії похідних 2-бенз-

імідазоліоцтової кислоти з хлорсульфонілізоціанатом замість продукту 95 сполук 94 (схема 44).

Розвиток вказаної проблематики отримав плідне продовження в циклі робіт, присвяченому піримідоанелюванню похідних азагетериоцтових кислот з 1-хлоралкілгетерокумуленами [143-146].

На прикладі взаємодії 1-хлоралкілізоціанатів 97 з 2-піридилацетонітрилом [143] та похідними 2-бензотіазоліоцтових кислот [144] вперше в ряду реакцій за участю карбофункціоналізованих гетерокумуленів було виявлено вплив реакційних умов на селективність перебігу циклоконденсації.

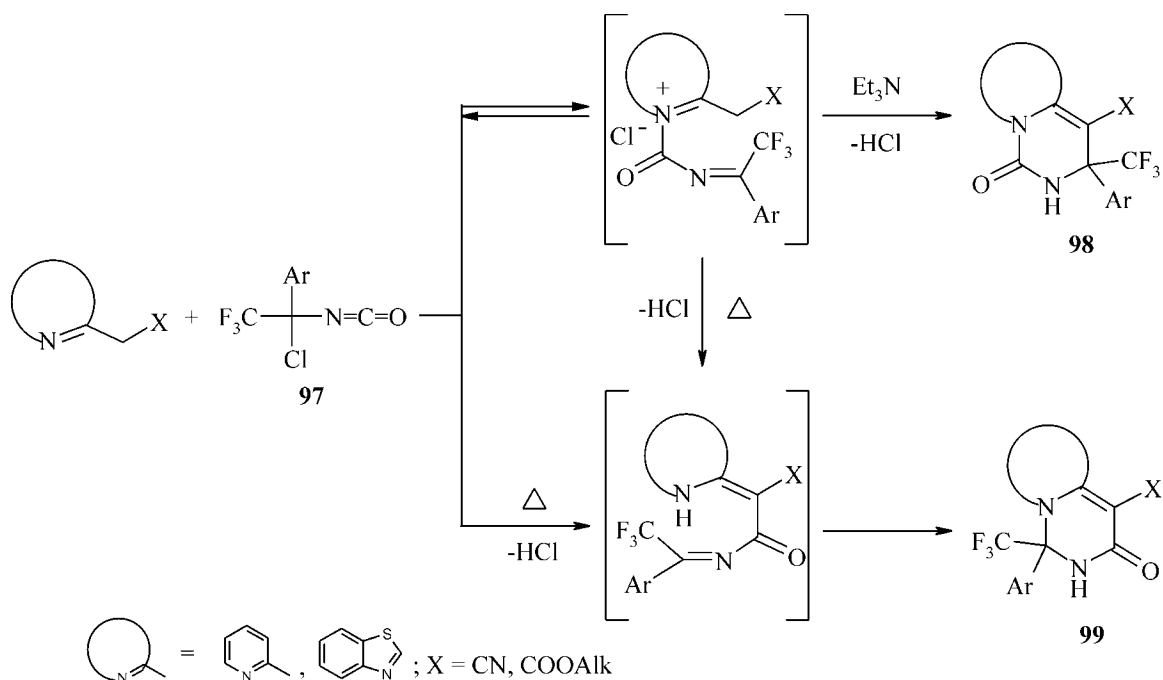


Схема 45

Це дало змогу розробити метод спрямованого конструювання регіоізомерних дигідропіримідинів, конденсованих з піридиновим та бензотіазольним ядрами.

Зокрема, у присутності триетиламіну взаємодія між вказаними реагентами відбувається при кімнатній температурі і приводить до утворення дигідропіримідин-1-онів 98. За відсутності акцептора хлористого водню при нагріванні у киплячому бензолі або толуолі 1-хлоралкілізоціанати 97 реагують із відповідними похідними 2-азагетерилоцтових кислот з утворенням структурно ізомерних конденсованих дигідропіримідин-3-онів 99 (схема 45).

Дослідження взаємодії ізоціанатів 97 з похідними 2-бензімідазолілоцтової кислоти показало, що проведення реакції як у присутності акцептора хлороводню при кімнатній температурі, так і за його відсутності при підвищеній температурі при-

водить з високими виходами тільки до одного з двох можливих типів продуктів — тетрагідропіримідо[1,6-а]бензімідазол-1-онів 100 [145] (схема 46).

Допускається, що такий факт зумовлений підвищеною основністю бензімідазольного циклу порівняно з бензотіазольним та піридиновим, внаслідок чого продукт первинного N-карбамоїлювання А є більш стабільним і не схильним до дисоціації на вихідні реагенти, що могло б сприяти утворенню регіоізомерних сполук 101.

Відзначається своїми особливостями і реакція 1-хлоралкілізоціанатів 97 з похідними 3-(1,2,4)-триазолоілоцтової кислоти 102, характер замісника R в яких є визначальним для її перебігу. Так, у випадку R=CN як при кімнатній температурі в присутності триетиламіну, так і за його відсутності при нагріванні утворюються похідні 1-оксопіримідо[1',6':1,5][1,2,4]триазоло[4,3-а]-азепінів 103. При

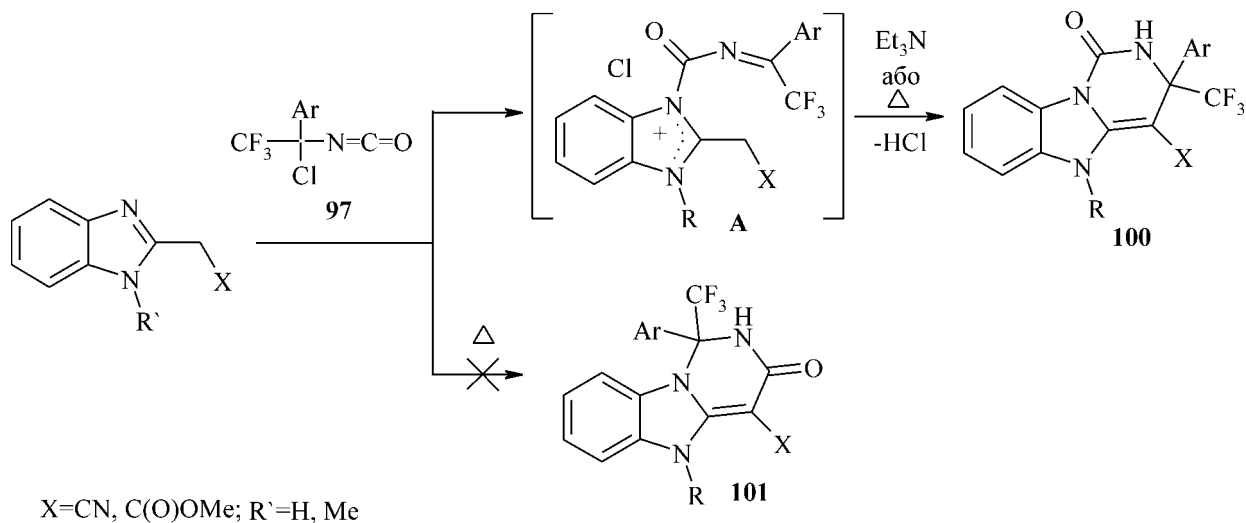


Схема 46

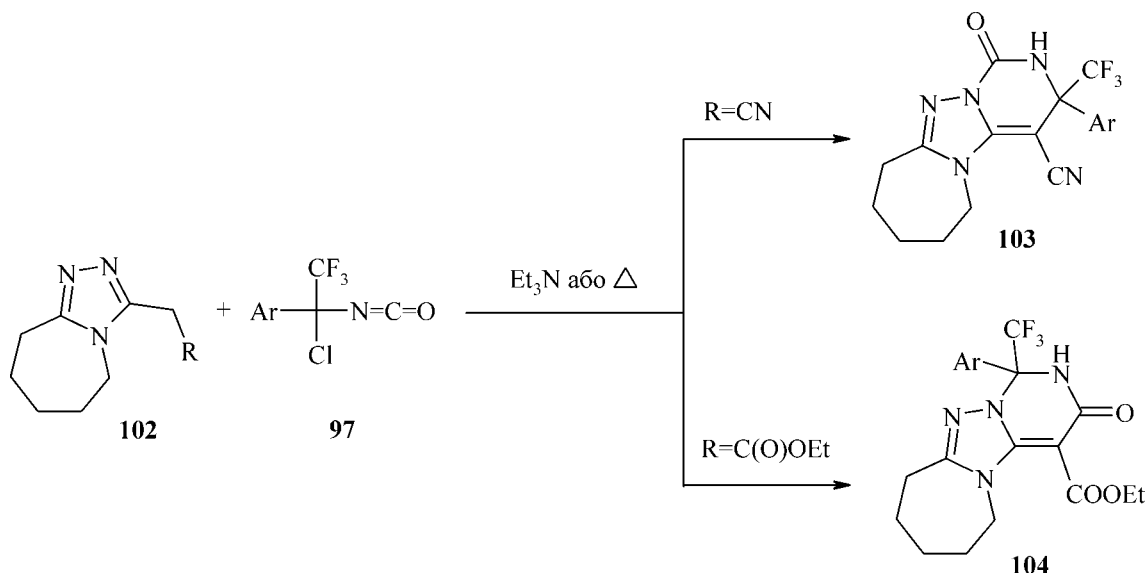
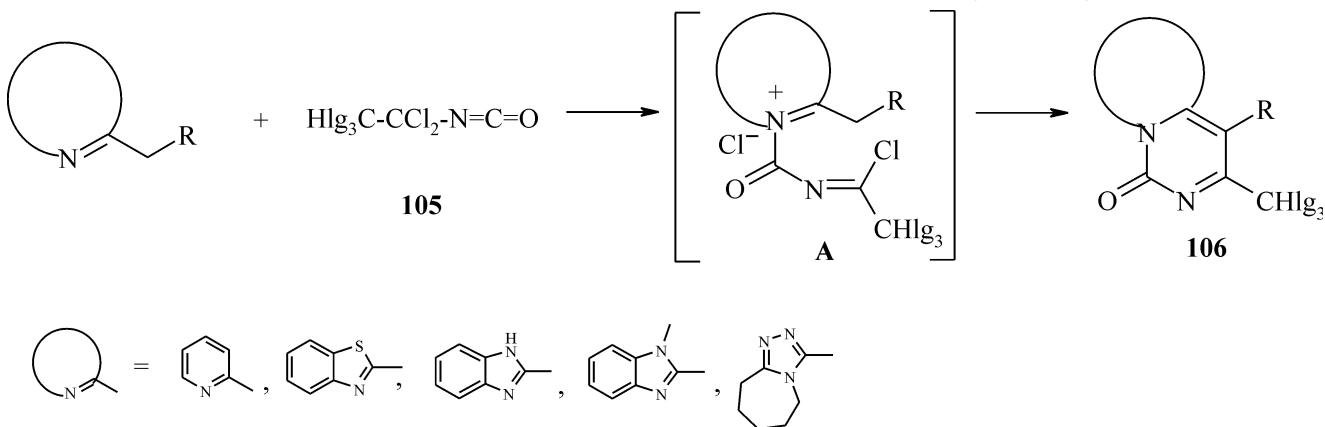


Схема 47

R=COOEt в аналогічних умовах були виділені 3-оксохідні піримідо[1',6':1,5][1,2,4]триазоло [4,3-a]азепінів 104 [146] (схема 47).

У серії наведених вище робіт [143-146] розглянута також можливість використання 1,1-дихлоралкілізоціанатів 105 для синтезу гетероконденсованих 3-тригалогенометилпіримідин-1-онів 106. У цьому випадку взаємодія відбувається

виключно в одному напрямку незалежно від умов проведення реакції абоструктури бінуклофільної компоненти. Через сильно виражені електрофільні властивості ізоціанатів 105 має місце утворення достатньо стійких солей типу А, які під дією основи або при підвищенні температури швидко дегідрохлоруються до похідних піримідин-1-онів 106 (схема 48).



R = CN, COOEt; Hlg = F, Cl

Схема 48

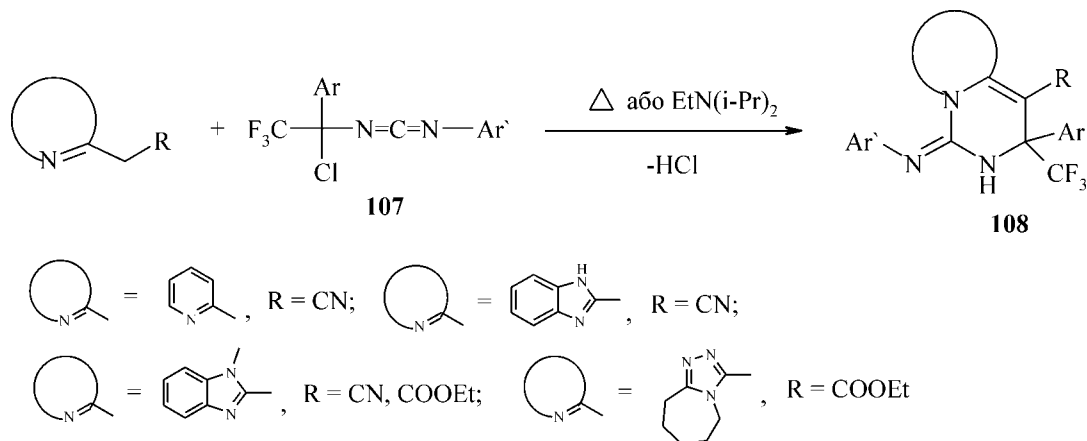


Схема 49

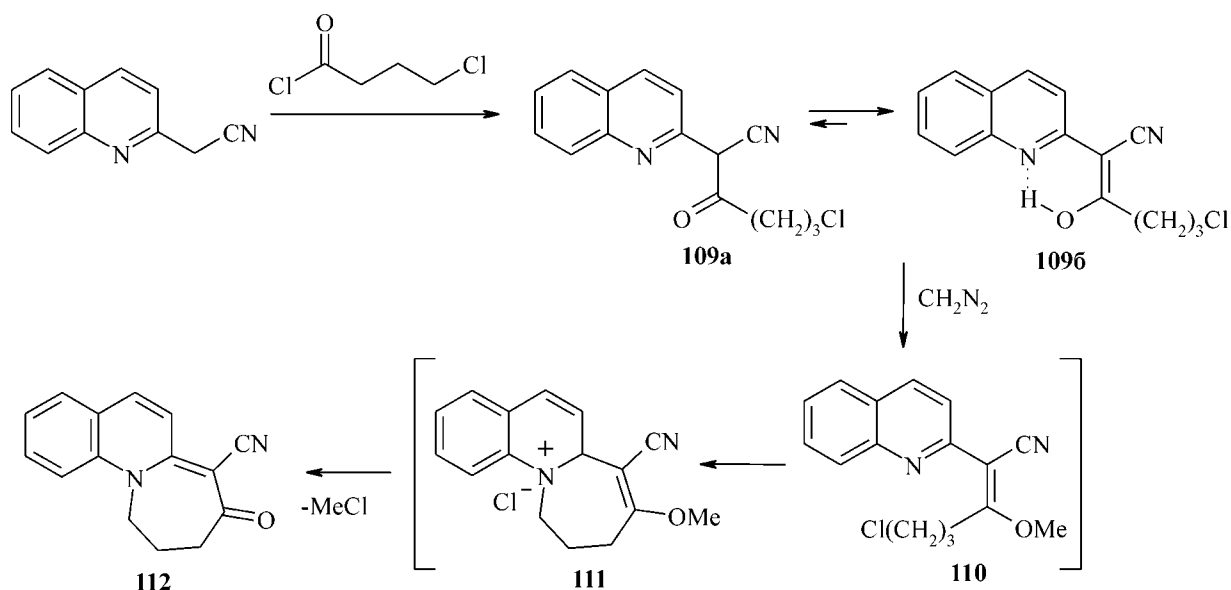


Схема 50

Похідні азгетерилоцтових кислот взаємодіють з 1-хлоралкілкарбодіімідами 107 при нагріванні в бензолі або при кімнатній температурі в присутності N-етил-N,N-діізопропіламіну з утворенням гетероконденсованих 1-(N-ариліміно)дигідропіридинів 108 [143,145,146] (схема 49).

Азепіноанельовані гетероциклічні системи

У літературі є тільки одне повідомлення [147], яке стосується синтезу тетрагідрозепінохіноліну 112 анелюванням азепінового циклу при взаємодії 2-хінолілацетонітрилу з 4-хлоробутаноїлхлоридом. Встановлено, що на першій стадії утворюється нециклічний продукт C-ацилювання 109a, котрий існує переважно в прототропній формі 109b, яка

стабілізована водневим зв'язком і через це не зазнає внутрішньомолекулярної циклізації при нагріванні в етиловому спирті. O-Метильований діазометаном продукт 110, навпаки, відразу ж вступає в реакцію внутрішньомолекулярного алкілювання. При цьому в кінцевому випадку була виділена не сполука 111, а оксоазепінохінолін 112, що є наслідком гідролітичного відщеплення метоксигрупи (схема 50).

Висновки

У проаналізованому та узагальненому матеріалі висвітлені аспекти реакцій анелювання до похідних азгетерилоцтових кислот відповідно п'яти-, шести- та семичленних гетероциклів.

Література

1. Cleo G.R., Morgan W.McG., Raper R. // *J. Chem. Soc.* — 1936. — Part II. — P. 1025-1028.
2. Hagishita S., Yamada M., Shirahase K. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39, №19. — P. 3636-3658.
3. Jukic L., Bratusek U., Skof M. et al. // *XГС.* — 1996. — №11-12. — С. 1510-1514.
4. Oehler E., El-Badawi M., Zbiral E. // *Chem. Ber.* — 1984. — Vol. 117, №10. — P. 3034-3047.
5. Bragg D.R., Wibberley D.G. // *J. Chem. Soc.* — 1962. — Vol. 7. — P. 2627-2632.
6. Bandurco V.T., Wong E.M., Levine S.D., Hajos Z.G. // *J. Med. Chem.* — 1981. — Vol. 24, №12. — P. 1455-1460.
7. Iwao M., Kuraishi T. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1980. — Vol. 53, №1. — P. 297-298.
8. Copar A., Stanovnik B., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 30, №6. — P. 1577-1580.
9. Oehler E., El-Badawi M., Zbiral E. // *Chem. Ber.* — 1985. — Vol. 118, №9. — P. 4099-4130.
10. Oehler E., Zbiral E., El-Badawi M. // *Tetrahedron Lett.* — 1983. — Vol. 54, №50. — P. 5599-5602.
11. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М. // *XГС.* — 1976. — №8. — С. 1147.
12. Воловенко Ю.М., Шokol Т.В., Меркулов А.С., Бабичев Ф.С. // *Укр. хім. журн.* — 1993. — Т. 59, №1. — С. 55-58.
13. Воловенко Ю.М., Воловченко Т.А., Твердохлебов А.В. // *XГС.* — 2001. — №8. — С. 1101-1111.
14. Khalafallah A.K., Selim M.A., El-hamd R.M. et al. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1995. — Vol. 34, №12. — P. 1066-1070.
15. А.с. 1384590 (1988) СССР // *Б.И.* — 1988. — №12.
16. Козыничко А.П., Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С., Промоненков В.К. // *XГС.* — 1990. — №1. — С. 85-87.
17. Шokol Т.В., Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С. // *XГС.* — 1990. — №12. — С. 1696-1697.
18. Литвиненко С.В., Воловенко Ю.М., Савич В.И., Бабичев Ф.С. // *XГС.* — 1992. — №1. — С. 107-111.
19. Teitei, Tsutomu. // *Aust. J. Chem.* — 1983. — Vol. 36, №11. — P. 2307-2316.
20. Schaefer H., Gewalt K. // *J. Prakt. Chem.* — 1974. — Bd. 316. — S. 684-692.
21. Langer P., Wuckelt J., Doering M., Goerls H. // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 65, №12. — P. 3603-3611.
22. Dawood K.M. // *J. Chem. Res. Synop.* — 1998. — №3. — P. 128-129.
23. McKinnon D.M., Spevack P., Tipples G. // *Can. J. Chem.* — 1988. — Vol. 66. — P. 2339-2344.
24. Shafei A.K., El-Sayed A.M., Soliman A.M. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1987. — Vol. 117, №7. — P. 385-390.

25. Abarca B., Hayles D. J., Jones G., Sliskovic R. D. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1983. — №6. — P. 1341-1350.
26. Abarca B., Bellesteros R., Gomez-Aldaravi E., Jones G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1985. — P. 1897-1902.
27. Jones G., Mouat D.J., Pitman M.A. et al. // *Tetrahedron.* — 1995. — Vol. 51, №40. — P. 10969-10978.
28. L'abbe G., Luyten I., Toppet S. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29, №4. — P. 713-717.
29. L'abbe G., Deketele M., Dekerk J.-P. // *Tetrahedron Lett.* — 1982. — Vol. 23, №10. — P. 1103-1104.
30. L'abbe G., Deketele M., Vanderstede E., Toppet S. // *Bull. Soc. Belg.* — 1988. — P. 163-164.
31. L'abbe G., van Stappen P., Toppet S. // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41, №20. — P. 4621-4631.
32. L'abbe G., Vandendriessche A., Toppet S. // *Tetrahedron.* — 1988. — Vol. 44, №12. — P. 3617-3626.
33. L'abbe G., Beenaerts L. // *Tetrahedron.* — 1989. — Vol. 45, №3. — P. 749-756.
34. L'abbe G., Gelinne M., Toppet S. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25, №6. — P. 1741-1744.
35. Moderhack D., Goos K.-H. // *Chem. Ber.* — 1987. — Vol. 120, №6. — P. 921-930.
36. Clemo G.R., Fox B.W., Raper R. // *J. Chem. Soc.* — 1954. — №8. — P. 2693-2701.
37. Leonard N.J., Beyler R.E. // *J. Amer. Chem. Soc.* — Vol. 72, №3. — P. 1316-1323.
38. Clemo G.R., Nath B. // *J. Chem. Soc.* — 1952. — Part II. — P. 2196-2198.
39. Sorm F., Keil B. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1948. — Vol. 13. — P. 544-556.
40. Clemo G.R., Raper R., Short W.S. // *J. Chem. Soc.* — 1949. — Part I. — P. 663-669.
41. Beccalli E.M., Rosa C., Marchesini A. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49, №22. — P. 4287-4290.
42. Kusar M., Svete J., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, №4. — P. 1041-1046.
43. Selic L., Grdadolnik G., Stanovnik B. // *Heterocycles.* — 1998. — Vol. 49, №1. — P. 133-142.
44. Sato Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1958. — Vol. 6. — P. 222-223.
45. Bevk D., Kmetec M., Recnik S. et al. // *XTC.* — 2001. — №12. — C. 1651-1663.
46. Recnik S., Toplak R., Svete J. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2000. — Vol. 37, №4. — P. 783-790.
47. Toplak R., Svete J., Stanovnik B., Grdadolnik S.G. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1999. — Vol. 36, №1. — P. 225-236.
48. Schwartz A., Pal Z., Szabo L. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 645-650.
48. Boekelheide V., Lodge J.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1951. — Vol. 73. — P. 3681-3684.
49. Govindachari T.R., Rajadurai S., Subramanian M., Thyagarajan B.S. // *J. Chem. Soc.* — 1957. — №9. — P. 3839-3844.
50. Bohlmann F., Ottawa N., Keller R. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* — 1954. — Bd. 587. — S. 162-167.
51. Bohlmann F., Englisch A., Politt J. et al. // *Chem. Ber.* — 1955. — Bd. 88. — S. 1831-1838.
52. Adams R., Miyano S. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1954. — Vol. 76, №12. — P. 3168-3171.
53. Adams R., Reifschneider W. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 81. — P. 2537-2541.
54. Selic L., Grdadolnik S.G., Stanovnik B. // *Helv. Chim. Acta.* — 1997. — Vol. 80, №8. — P. 2418-2425.
55. Jukic L., Svete J., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2001. — Vol. 38, №4. — P. 869-876.
56. Strah S., Stanovnik B., Grdadolnik S.G. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34, №1. — P. 263-267.
57. Selic L., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34, №3. — P. 813-816.
58. Sorsak G., Grdadolnik S.G., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1998. — Vol. 35, №6. — P. 1275-1280.
59. Sorsak G., Grdadolnik S.G., Stanovnik B. // *Ach. Mod. Chem.* — 1998. — Vol. 135, №4. — P. 613-624.
60. Smodis J., Stanovnik B., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1994. — Vol. 31, №1. — P. 125-128.
61. Toplak R., Zucchiati M., Grdadolnik S., Stanovnik B. // *Heterocycles.* — 1999. — Vol. 50, №2. — P. 853-866.
62. Babu V.N.S.R., Babu A.N., Anand V., Hanumanthu P. // *Synth. Commun.* — 1998. — Vol. 28, №23. — P. 4439-4444.
63. Trapani G., Franco M., Latrofa A. et al. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1992. — Vol. 27, №1. — P. 39-44.
64. Matsuda Y., Gotou H., Katou K. et al. // *Heterocycles.* — 1990. — Vol. 31, №6. — P. 977-982.
65. Hill R.K., Glassick C.E., Flidner J.L. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 81, №3. — P. 737-739.
66. Fathy N. M., Motti F.M.A., Elgemeie G.E.H. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.).* — 1988. — Vol. 321. — P. 509-512.
67. Kurata K., Awaya H., Gotou H. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, №7. — P. 3034-3037.
68. Dawood K.M., Kandeel Z.E., Farag A.M. // *J. Chem. Res. Synop.* — 1998. — №4. — P. 208-209.
69. Dawood K.M., Farag A.M., Kandeel Z.E. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1999. — №2. — P. 537-547.
70. Al-Shiekh M.A., Al-Zaydi K.M., Hafez E.A. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 2000. — №1. — P. 173-192.
71. Al-Afaleq E.I. // *Synth. Commun.* — 2000. — Vol. 30, №11. — P. 1985-2000.
72. Kambe S., Saito K., Oki T. et al. // *Synthesis.* — 1984. — №7. — P. 601-602.
73. Воловенко Ю.М., Іванов В.В. // *XTC.* — 1997. — №9. — C. 1280-1282.
74. Elnagdi M.H., Sadek K.U., El-Maghraby M.A. et al. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1995. — Vol. 105, №1-4. — P. 51-56.
75. Bogdanowicz-Szwed K., Czarny A. // *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* — 1993. — Vol. 335, №3. — P. 279-282.
76. Raslan M.A. // *J. Chin. Chem. Soc.(Taipei).* — 2000. — Vol. 47, №4. — P. 961-965.
77. Saito K., Kambe S., Nakano Y. et al. // *Synthesis.* — 1983. — №3. — P. 210-212.
78. Elgemeie G.E.H., Aal F.M. // *Heterocycles.* — 1986. — Vol. 24, №2. — P. 349-353.
79. Sowellum S.Z.A., Khodeir M.N.M., El-Amin S.M., Elagamey A.A. // *Pharmazie.* — 1988. — Vol. 43, №8. — P. 533-534.
80. Elnagdi M.H., Erian A.W., Sadek K.U., Selim M.A. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1990. — №5. — P. 1124-1142.
81. Abdelhamid A.O., Zohdi H.F., Ziada M.M. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 2000. — Vol. 39, №3. — P. 202-209.
82. Konwar D., Boruah R.C., Sandhu J.S. // *Heterocycles.* — 1986. — Vol. 24, №12. — P. 3369-3372.
83. Odijk W.M., Koomen G.J. // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41, №10. — P. 1893-1904.
84. Воловенко Ю.М., Шокол Т.В. // *XTC.* — 2003. — №4. — C. 629-631.
85. Rida S.M., Soliman F.S.G., Badawey El-Sayed A.M., Kappe T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 1725-1728.
86. Russell R.K., Nievelt C.E. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1995. — Vol. 32, №1. — P. 299-306.
87. Badawey E.A.M., Kappe T. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1999. — Vol. 34, №7-8. — P. 663-667.

88. Elgemeie G.H., Shams H.Z., Elkholy Y.M., Abbas N.S. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 2000. — Vol. 165. — P. 265-272.
89. Dannhardt G., Kappe T., Meindl W., Schober B. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*. — 1990. — Vol. 323, №6. — P. 375-379.
90. Rida S.M., Soliman F.S.G., Badawey El-Sayed A.M. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 1087-1093.
91. Soliman F.S.G., Rida S.M., Badawey El-S.A.M., Kappe T. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*. — 1984. — Vol. 317, №11. — P. 951-958.
92. Badawey E.A.M., Kappe T. // *Farmacolo.* — 1995. — Vol. 50, №7-8. — P. 537-542.
93. Zayed S. E., Aziz S. I., Erian A. W. et al. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1995. — Vol. 102, №1-4. — P. 51-58.
94. Kandeel Z. El-Shatat. // *J. Chem. Res. Synop.* — 1995. — №7. — P. 290-291.
95. Чуйчук В.А., Воловенко Ю.М. // *ХГС.* — 1975. — №11. — С. 530-532.
96. Golebiewski W.M., Wrobel J.T. // *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* — 1990. — Vol. 38, №1-12. — P. 17-27.
97. Szychowski J., Leniewski A., Wrobel J.T., Glinka T. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1992. — Vol. 57, №5. — P. 1072-1080.
98. Elgemeie G.E.H., Metwally N.H., Jones P.G. // *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* — 1998. — Vol. 54, №12. — P. 1871-1873.
99. Elgemeie G.E.H., Fathy N.M., Hopf H. et al. // *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* — 1998. — Vol. 54, №8. — P. 1107-1109.
100. Elgemeie G. H., Metwally N. H. // *Monatsh. Chem.* — 2000. — Vol. 131, №7. — P. 779-786.
101. Кузьменко В.В., Комиссаров В.Н., Симонов А.М. // *ХГС.* — 1981. — №11. — С. 1497-1502.
102. Mencke B., Schmitt K. // *Arch. Pharm.* — 1967. — Bd. 300, №6. — S. 481-483.
103. Zimmermann T. // *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* — 1993. — Vol. 335, №8. — P. 717-720.
104. Reddy K., Rao A.V.S. // *Org. Prep. Proced. Int.* — 1997. — Vol. 29, №3. — P. 355-357.
105. Montero A., Feist H., Michalik M. et al. // *Synthesis.* — 2002. — №5. — P. 664-668.
106. Ram V.J., Srivastava P., Nath M., Saxena A.S. // *Synthesis.* — 1999. — №11. — P. 1884-1888.
107. Ram V.J., Srivastava P., Agrawal N. // *J. Chem. Res. Synop.* — 2001. — №10. — P. 421-423.
108. Kolar P., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 30, №5. — P. 1253-1260.
109. Chiba T., Takahashi T., Kaneko C. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, №9. — P. 4002-4004.
110. Chiba T., Takahashi T., Kaneko C. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1985. — Vol. 33, №9. — P. 4002-4004.
111. Badawey E., Kappe T. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1995. — Vol. 30, №4. — P. 327-332.
112. Skof M., Svete J., Stanovnik B. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2000. — Vol. 37, №4. — P. 703-706.
113. Mihelic D., Jakse R., Svete J. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2001. — Vol. 38, №6. — P. 1307-1312.
114. Skof M., Svete J., Stanovnik B. // *Heterocycles.* — 1999. — Vol. 51, №5. — P. 1051-1058.
115. Skof M., Svete J., Stanovnik B., Golic-Grdadolnik S. // *Helv. Chim. Acta.* — 2000. — Vol. 83, №4. — P. 760-766.
116. Воловенко Ю.М., Немазаний А.Г., Рябокони І.Г., Бабичев Ф.С. // *Укр. хім. журн.* — 1988. — Т. 54, №3. — С. 295-300.
117. А.с. 1237667 (1986). СССР // Б.И. — 1989. — №22.
118. Воловенко Ю.М., Немазаний А.Г., Шевченко В.А., Бабичев Ф.С. // *Докл. АН УССР. Сер. Б.* — 1983. — №9. — С. 27-30.
119. Ziegler C.B., Moran D.B., Fenton T.J., Lin Y. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1990. — Vol. 27, №3. — P. 587-589.
120. Немазаний А.Г., Воловенко Ю.М., Силаева Т.А., Бабичев Ф.С. // *Докл. АН СССР.* — 1990. — Т. 310, №5. — С. 1135-1137.
121. Nemažany A., Haider N. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, №4. — P. 1147-1151.
122. Воловенко Ю.М., Немазаний А.Г., Бабичев Ф.С. // *Докл. АН УССР. Сер. Б.* — 1984. — №3. — С. 33-35.
123. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М., Немазаний А.Г., Тюхтенко С.И. // *Укр. хім. журн.* — 1986. — Т. 52, №5. — С. 506-509.
124. Воловенко Ю.М., Блюмин Е.В. // *ХГС.* — 1998. — №12. — С. 1696-1697.
125. Blyumin E.V., Volovenko Yu.M., Neunhoffer H. et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58, №28. — P. 5733-5740.
126. Nemažany A., Haider N. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34, №2. — P. 397-400.
127. Okuda S. // *Pharm. Bull.* — 1957. — P. 462-467.
128. Abd El Latif F.M., Barsi M.A., Elrady E.A., Hassan M. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1999. — №12. — P. 2953-2974.
129. Shankar R.B., Pews R.G. // *Heterocycles.* — 2000. — Vol. 53, №5. — P. 1151-1154.
130. Hubschwerlen C., Pflieger P., Specklin J.-L. et al. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, №8. — P. 1385-1392.
131. Sraga J., Guerry P., Kompis I. // *Helv. Chim. Acta.* — 1994. — Vol. 77, №4. — P. 1057-1064.
132. Harizi A., Hajjem B., Baccar B. // *Rev. Roum. Chim.* — 1998. — Vol. 43, №1. — P. 35-40.
133. Rahmouni M., Derdour A., Bazureau J.P., Hamelin J. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №26. — P. 4563-4564.
134. Elgemeie G.H., Sood S.A. // *J. Chem. Res. Synop.* — 2001. — №10. — P. 439-441.
135. Badawey E.A.M., Rida S.M., Soliman F.S.G., Kappe T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 1401-1404.
136. Elnagdi M.H., Elfahham H.A., Ghozlan S.A.S., Elgemeie G.E.H. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1982. — №11. — P. 2667-2670.
137. Resnyanskaya E., Tverdokhlebov A.V., Volovenko Y.M. et al. // *Synthesis.* — 2002. — №18. — P. 2717-2724.
138. Nawwar G.A.M., Zaki M.M.E.A., Chabaka L.M. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1993. — Vol. 79, №1-4. — P. 195-206.
140. Смолий О.Б., Музыка Л.В., Чернега А.Н., Драч Б.С. // *ЖОХ.* — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1807-1812.
141. Badawey E.A.M., Rida S.M., Soliman F.S.G., Kappe T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 405-408.
142. Elgemeie G.H., El-Ezbawy S.R., Ali H.A. // *Synth. Commun.* — 2001. — Vol. 31, №22. — P. 3459-3468.
143. Вовк М.В., Лебедь П.С., Чернега А.Н. и др. // *ХГС.* — 2004. — №1. — С. 52-63.
144. Вовк М.В., Лебедь П.С., Сукач В.А., Корнилов М.Ю. // *ЖОрХ.* — 2003. — Т. 39, №12. — С. 1852-1859.
145. Вовк М.В., Лебедь П.С., Пироженко В.В., Цымбал И.Ф. // *ЖОрХ.* — 2004. — Т. 40, №11. — С. 1715-1724.
146. Vovk M.V., Lebed P.S., Yepishev V.I., Pirozhenko V.V. // *ЖОФГ.* — 2004. — Т. 2, №2(6). — С. 20-25.
147. Воловенко Ю.М., Пустовит Ю.М., Бабичев Ф.С. // *Докл. АН УССР Сер. Б.* — 1981. — №2. — С. 44-47.

Надійшла до редакції 07.03.2005 р.

УДК 547.856

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ХИНАЗОЛИНТИОНОВ С ЭФИРАМИ ПРОПИОЛОВОЙ И АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТ

О.Д.Буй, И.М.Гелла, С.В.Шишкина*, О.В.Шишкин*,
В.И.Мусатов*, В.Д.Орлов

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,
61077, Украина, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: ivan.m.gella@univer.kharkov.ua

* Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины

Ключевые слова: этилпропионат; диэтилацетилендикарбоксилат; октагидро-2-хиназолинтионы

Взаимодействием октагидро-2-хиназолинтионов с этилпропионатом и эфирами ацетилендикарбонической кислоты получены ароматические производные гексагидро-2-хиназолинтионов. Строение полученных соединений доказано спектральными методами и РСА.

INTERACTION OF PARTIALLY HYDROGENIZED QUINAZOLINETHIONES WITH THE ESTERS OF PROPIOLIC AND ACETYLENEDICARBOXYLIC ACIDS

O.D.Buy, I.M.Gella, S.V.Shishkina, O.V.Shishkin, V.I.Musatov, V.D.Orlov

The aromatic derivatives of hexahydro-2-quinazolinethiones have been obtained by the interaction of octahydro-2-quinazolinethiones with ethylpropiolate and the esters of acetylenedicarboxylic acid. The structure of the compounds obtained has been proven by the spectral methods and X-ray diffraction analysis.

ВЗАЄМОДІЯ ЧАСТКОВО ГІДРОВАНІХ ХІНАЗОЛІНТІОНІВ З ЕСТЕРАМИ ПРОПІОЛОВОЇ ТА АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТ

О.Д.Буй, І.М.Гелла, С.В.Шишкіна, О.В.Шишкін, В.І.Мусатов, В.Д.Орлов

Взаємодією октагідро-2-хіназолінтіонів з етилпропіолатом та естерами ацетилендикарбонічної кислоти отримані ароматичні похідні гексагідро-2-хіназолінтіонів. Будову отриманих сполук доведено спектральними методами та РСА.

Интерес к производным 2,3-дигидро-5Н-тиазоло[2,3-*b*]хиназолина обусловлен тем, что среди них выявлены соединения, обладающие противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [1]. Одним из удобных методов их получения является процесс присоединения серусодержащих соединений по тройной связи ацетиленкарбоновых кислот. В настоящей работе исследовано строение продуктов присоединения эфиров пропиоловой и ацетилендикарбонической кислот к октагидро-2Н-хиназолинтионам.

При взаимодействии 4-арил-8-арилден-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-2-хиназолинтионов (1а-д) с этилпропиолатом образуются гексагидро-2-хиназолинсульфанил-2-пропеноаты 2, дигидропиримидиновый цикл которых под действием кислорода воздуха легко ароматизируется, образуя соединения 3 (схема 1).

При этом первоначально образуется смесь соединений 2 и 3, что подтверждается ТСХ и данными ПМР спектроскопии. Интермедиат 2b был выделен в индивидуальном состоянии, в его ПМР-спектре наблюдаются сигналы протона Н4 в райо-

не 4,8-4,9 м.д., протона NH группы при 8,2-8,3 м.д., тогда как в спектрах соединений 3 сигналы этих протонов в вышеуказанных интервалах отсутствуют. Наличие сигналов винильных протонов при 6,2 м.д. (1H, д) и 8,4 м.д. (1H, д) с $^3J=10,3$ Гц, что характерно как для соединений 2, так и 3, свидетельствует о том, что эта реакция протекает как транс-присоединение с образованием ациклических продуктов с цис-конфигурацией двойной связи. Физико-химические и спектральные характеристики соединений 2b, 3a-с приведены в табл. 2, 3.

Ранее было установлено, что в случае эфиров ацетилендикарбонической кислоты реакция с соединениями, содержащими тиокарбамоильную группу (тиоамиды, тиомочевины, тиосемикарбазиды), сопровождалась гетероциклизацией в результате внутримолекулярного ацилирования иминного атома азота с образованием тиазолинового или тиазинонового цикла [2, 3]. Дальнейшие исследования показали, что предпочтительным является образование пятичленного цикла [4-7]. В случае реакции 2-меркаптобензимидазола с диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) [8] были иденти-

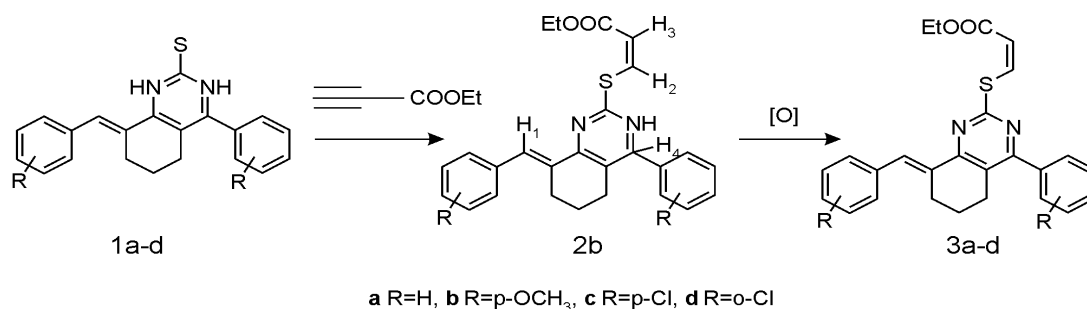


Схема 1

Таблица 1

Экспериментальные и расчётные данные диэдральных углов и КССВ для соединения 5а

| Угол ^{a)} | Диэдральные углы, φ° | | | КССВ, Hz | | Эксперимент, 5а ^{c)} |
|--------------------|----------------------|---------------|----------|------------------------|----------|-------------------------------|
| | Данные PCA(5с) | Вычисл., AM 1 | | Вычисл., ^{b)} | | |
| | | 5а cis | 5а trans | 5а cis | 5а trans | |
| 8а7е | 55,8 | 58,7 | 59,9 | 3,2 | 2,9 | 4,3 |
| 8е7е | 61,6 | 175,9 | 57,5 | 13,8 | 3,4 | 5,4 |
| 8е7а | 56,6 | 58,4 | 60,1 | 3,2 | 2,9 | 4,4 |
| 8а7а | 174,0 | 58,9 | 177,6 | 3,1 | 13,9 | 5,7 |
| 7а6е | 47,9 | 45,0 | 42,6 | 5,9 | 5,9 | 4,3 |
| 7а6а | 165,6 | 72,3 | 159,8 | 1,2 | 12,4 | 6,0 |
| 7е6а | 47,5 | 45,3 | 42,1 | 5,8 | 6,5 | 6,8 |
| 7е6е | 70,2 | 162,6 | 75,0 | 12,8 | 0,9 | 4,9 |

a) - обозначения даны для транс-конфигурации;

b) - расчет величин КССВ выполнен по уравнению Альтона (программа MestRe-J);

c) - экспериментальные КССВ получены итерационной симуляцией экспериментального спектра ПМР.

фицированы оба возможных продукта циклизации. Примечательно, что первоначально образующийся тиазолон способен к рециклизации до соответствующего тиазинона.

При взаимодействии 1а-d с эфирами ацетилендикарбоновых кислот (4а,b) образуются с высоким выходом алкил-2-[3-оксо-5-арил-9-[(Е)-арилден]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,3]тиазоло[2,3-б]хиназолин-2(3Н)-илиден]ацетаты (5а-d), причём

промежуточных ациклических продуктов выделить не удалось (схема 2).

Образование продуктов гетероциклизации 5а-h подтверждается наличием в ИК-спектрах валентных колебаний циклической С=О группы в районе 1716-1724 см⁻¹, а также спектрами ПМР (см. табл. 2, 3). В них отсутствуют сигналы протонов NH-групп, зато наблюдаются сигналы протонов метилиденовых групп при С-2 и С-8, протона при

Таблица 2

Физико-химические и спектральные данные полученных соединений

| Соединение | Формула | T _{пл} , °С | Выход, % | ИК ν(C=O), см ⁻¹ , KBr | Масс, m/z(RI(%)) |
|------------|---|----------------------|----------|-----------------------------------|---|
| 2b | C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ S | 166-168 | 60 | 1704 | M ⁺ 490(23)383(41), 115(43), 103(70), 91(42) |
| 3а | C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 143-144 | 43 | 1696 | 355(100), 297(8), 115(18), 91(14), 77(13) |
| 3с | C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S | 149-150 | 40 | 1692 | M ⁺ 427(14), 425(65), 423(100), 165(34), 125(44) |
| 5а | C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S | 206-207 | 80 | 1688, 1720 | M ⁺ 442(17), 365(73), 115(78), 91(91), 85(88) |
| 5b | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ S | 181-183 | 66 | 1692, 1720 | M ⁺ 502(34), 121(63), 85(54) |
| 5с | C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S | 203-205 | 72 | 1692, 1724 | M ⁺ 511(9), 399(100), 401(35), 59(28) |
| 5d | C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S | 195-197 | 79 | 1688 | 475(100), 85(63) |
| 5е | C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S | 117-118 | 70 | 1724 | M ⁺ 456(28), 379(100), 115(51), 91(58) |
| 5f | C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₅ S | 160-162 | 63 | 1692, 1724 | M ⁺ 516(25), 409(44), 121(74), 85(100) |
| 5g | C ₂₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S | 182-183 | 76 | 1688, 1716 | M ⁺ 524(19), 413(78), 85(100) |
| 5h | C ₂₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S | 180-181 | 71 | 1692, 1724 | M ⁺ 524(19), 413(100), 165(31), 125(44), 85(73) |
| 6 | C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S | 226-228 | 85 | - | - |

Таблица 3

Данные ЯМР ¹H спектров полученных соединений

| Соединение | ЯМР ¹ H, δ м.д., DMSO-D ₆ |
|------------|---|
| 2b | 8,4д(1H, J10,6, H ₂) 8,3с(1H, NH) 7,4-7,1м(5H, ar+H ₁) 6,9д(4H, ar) 6,2с(1H, H) 4,2к(2H, CH ₂) 3,8д(6H, 2OCH ₃) 1,2т(3H, CH ₃) |
| 3a | 8,6д(1H, J10H, H ₂) 8,2с(1H, H ₁) 7,7-7,2м(10H, ar) 6,1д(1H, J10,0, H ₃) 4,2к(2H, CH ₂) 1,3т(3H, CH ₃) |
| 3с | 8,5д(1H, J10,4, H ₂) 8,2с(1H, H ₁) 7,7-7,6м(8H, ar) 6,1д(1H, J9,2, H ₃) 4,2к(2H, CH ₂) 2,8-3,0м(4H, 2CH ₂) 1,8с(2H, CH ₂) 1,3т(3H, CH ₃) |
| 5a | 7,4с(1H, H ₁) 7,1-7,2 м(ar, 10H) 6,7с(1H, H ₂) 5,6с(1H, H ₅) 3,8с(3H, OCH ₃) |
| 5b | 7,4с(1H, H ₁) 7,2д(4H, ar) 6,8т(4H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,5с(1H, H ₅) 3,8д(9H, 3OCH ₃) 2,6-2,7м(2H, CH ₂) 2,1м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6м(2H, CH ₂) |
| 5с | 7,4с(1H, H ₁) 7,2-7,35д(8H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,7с(1H, H ₅) 3,6д(3H, OCH ₃) 2,4-2,7м(2H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6 м(2H, CH ₂) |
| 5d | 7,4-7,6м(9H, ar+H ₁) 6,7с(1H, H ₂) 6,1с(1H, H ₅) 3,8д(3H, OCH ₃) 2,4м(2H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6м(2H, CH ₂) |
| 5e | 7,2-7,4м(11H, ar+H ₁) 6,7с(1H, H ₂) 5,7с(1H, H ₅) 4,2-4,3к(2H, CH ₂) 2,4-2,6м(2H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,5м(2H, CH ₂) 1,2т(3H, CH ₃) |
| 5f | 7,3с(1H, H ₁) 7,2к(4H, ar) 6,8к(4H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,5с(1H, H ₅) 4,3к(2H, CH ₂) 3,8д(6H, 2OCH ₃) 1,3т(3H, CH ₃) |
| 5g | 7,4с(1H, H ₁) 7,2-7,4м(8H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,6с(1H, H ₅) 4,3к(2H, CH ₂) 2,4-2,7м(2H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6м(2H, CH ₂) 1,3т(3H, CH ₃) |
| 5h | 7,4с(1H, H ₁) 7,2-7,4м(8H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,7с(1H, H ₅) 4,3к(2H, CH ₂) 2,7м(1H, CH ₂) 2,6м(1H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6м(2H, CH ₂) 1,3т(3H, CH ₃) |
| 6 | 6,77с(1H, H ₂), 5,90 с(1H, H ₅), 2,34м(1H, H _{6a}), 1,92м(1H, H _{6e}), 2,79м(1H, H _{7a}), 2,67м(1H, H _{7e}), 7,17д(1H, H ₈), 7,24т(1H, H ₉), 7,29т(1H, H ₁₀), 7,84д(1H, H ₁₁), 7,44м(4H, 4-Cl-C ₆ H ₄) |

С-4 и мультиплеты протонов трех метиленовых групп. Протоны 7-CH₂- и 5-CH₂-групп однозначно относятся по наличию кросс-пиков от дальних констант спин-спинового взаимодействия (KCCSB) с протонами при С-4 и 8-метиленовой группы в 2D ¹H-COSY спектре.

Использование гетероядерного ¹H-¹³C корреляционного спектра (HMQC) позволило отнести сигналы в спектре ¹³C-ЯМР (см. эксперимент. часть). Тем не менее, однозначно доказать образование тиазолинонового цикла на основании только спектральных данных затруднительно. Поэтому был выращен кристалл соединения 5с и проведен его рентгеноструктурный анализ (рис. 1). Этот эксперимент показал, что в симметрически независимой части элементарной ячейки выявляются две молекулы 5с (А и В), отличающиеся

некоторыми геометрическими параметрами. Дигидропиримидиновое кольцо и пятичленный гетероцикл в обеих формах плоские с точностью до 0,02 Å°. Циклогексеновое кольцо находится в конформации полукресло (параметры складчатости: S = 0,72, Θ = 35,8°, Ψ = 15,2° [9] в молекуле А и S = 0,72, Θ = 35,4°, Ψ = 17,5° в молекуле В). Экзоциклическая двойная связь С(6)-С(20) и эндоциклическая двойная связь С(2)-С(7) несколько развернуты относительно друг друга (торсионный угол С(20)-С(6)-С(7)-С(2) 168,9(4)° в А и 167,8(4)° в В). Такая ориентация двойных связей, вероятно, стабилизирована аттрактивными взаимодействиями между атомами Н(20) и N(1), расстояние между которыми равно 2,36 Å° в А и 2,38 Å° в В, угол С-Н:N- 107° в А и В, что позволяет предположить образование слабой внутримолеку-

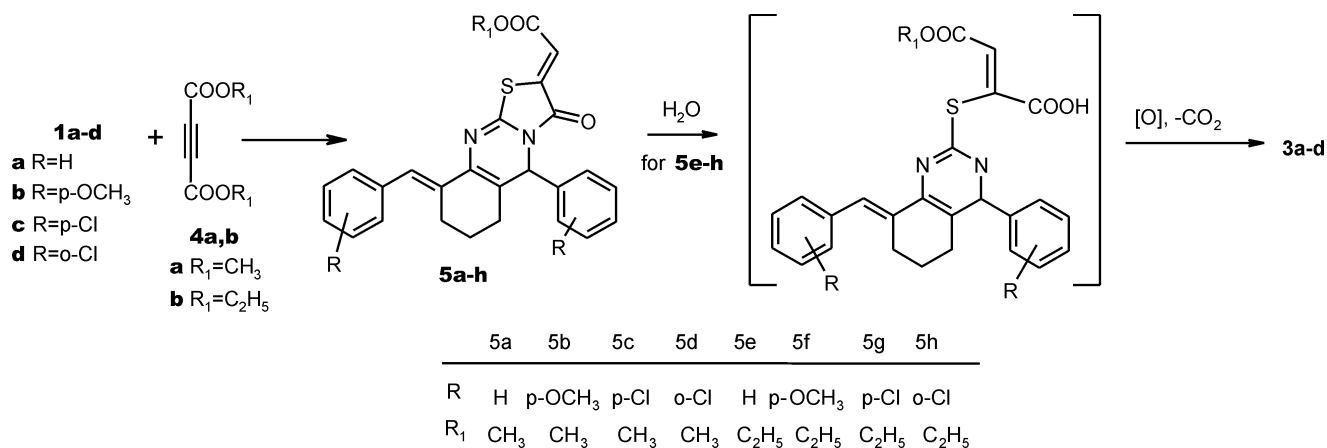


Схема 2

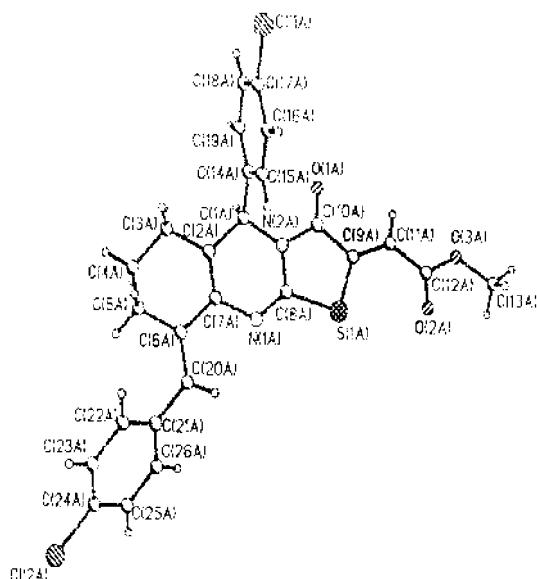
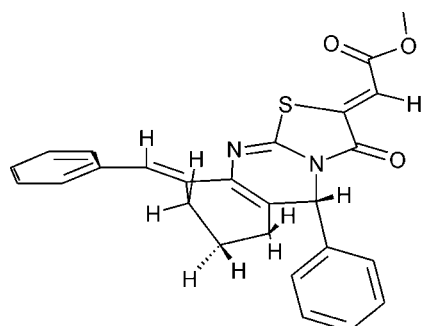


Рис. 1. Данные PCA для соединения 5с.

лярной водородной связи С-Н...N. Хлорфенильный заместитель при атоме С(1) развернут относительно плоскости бицикла. Карбонильная группа С(12)-О(2) несколько повернута относительно двойной связи С(9)-С(11) (торсионный угол С(9)-С(11)-С(12)-О(2) равен 11,4(7)° в А и - 8,3(6)° в В), что, вероятно, может быть обусловлено взаимодействием между атомами серы и кислорода (укороченный контакт S(1):O(2) 2,89 Å в А и В при сумме ван-дерваальсовых радиусов [10] 3,09 Å).

Расчет геометрии молекулы 5а полупирическим квантово-химическим методом AM1 показывает наличие двух конформеров, различающихся положением метиленовой группы при С-6 относительно фенильной группы при С-4. Вычисленные значения вицинальных КССВ для этих конформеров, а также для конформации в кристалле отличаются от экспериментальных, уточненных путем итерационной симуляции (табл. 1). Значительная уплощенность циклогексенового кольца обуславливает быструю инверсию цикла в шкале времени ЯМР, а незначительные различия в энергии между этими конформерами (менее 1 ккал/моль) приводят к практически одинаковому их содержанию в растворе. Хотя по данным PCA соединение 5с имеет структуру, где С7-метиленовая группа и



5а (cis)

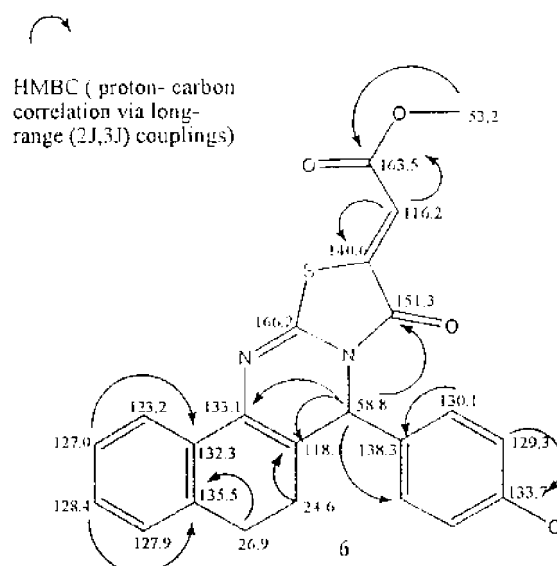


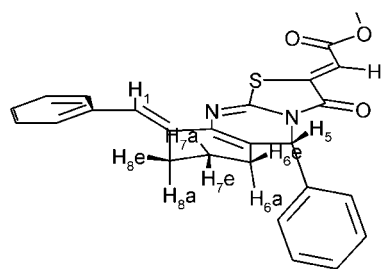
Рис. 3. Соединение 6 и данные ¹³C-, HMBC-спектра.

фенильное кольцо у С5 находятся в транс-положении, в спектрах ЯМР наблюдаются усредненные значения химических сдвигов и КССВ для этих протонов.

Следует отметить, что при получении соединений 5e-h в реакционных смесях методом ТСХ было обнаружено образование побочных продуктов (см. эксперимент. часть). В случае 1а это вещество было выделено с помощью препаративной хроматографии. Согласно данным ПМР и масс-спектрометрии его структура идентична структуре соединения 3а (табл. 2, 3). По-видимому, продукт образуется в результате гидролитического раскрытия тиазолонового цикла с последующей окислительной ароматизацией, сопровождающейся декарбоксилированием до 3а (схема 2).

Соединение 6 было получено дополнительно в результате взаимодействия DMAD и 4-(4-хлорфенил)-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2(1H)-тиона (схема 3).

Сигналы протонов в спектре ПМР 6 (табл. 3) отнесены по результатам 2D ¹H-COSY-спектров. ¹H-¹H-COSY спектр содержит комплекты взаимодействий Н7/Н8, Н10/Н9, Н8/Н7,Н9, Н9/Н8, Н10 и 4 последовательности взаимодействий алифатических протонов циклогексанового цикла



5а (trans)

Рис. 2. Цис- и транс-конфигурации для соединения 5а.

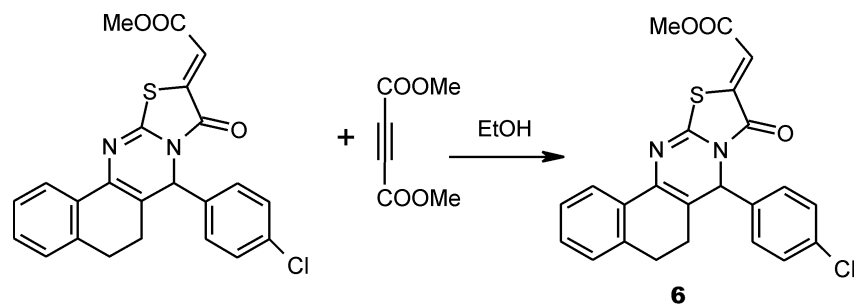


Схема 3

H5a/H5e, H6a, H6e; H5e/H5a, H6a, H6e; H6a/H5e, H5a, H6e; H6e/H5e, H5a, H6a. В ЯМР спектре ^{13}C сигналы атомов углерода, непосредственно связанные с атомами водорода, отнесены на основании гетероядерного корреляционного спектра ^1H - ^{13}C (HSQC), четвертичных атомов углерода на основании ^1H - ^{13}C корреляции по дальним (^2J , ^3J) КССВ (HMBC) (рис. 2). Спектр HMQC содержит следующие корреляционные пары (σ , м.д. (^1H)/ σ , м.д. (^{13}C)): 6,77 (2-H)/110,2; 5,90 (5-H)/58,8; 2,34 (6a-H), 1,92 (6e-H)/24,6; 2,79 (7a-H), 2,67 (7e-H)/26,9; 7,17 (8-H)/127,9; 7,24 (9-H)/128,4; 7,29 (10-H)/127,0; 7,84 (11-H)/123,2; 7,44 (4-Cl-C6H4)/130,1, 129,3, 133,7.

Как и в предыдущем случае, расчеты показывают возможность существования двух близких по энергии конформеров, образующихся за счет скручивания молекулы вокруг С-С связи между бензольным и пиримидиновым кольцами и различающихся знаком угла поворота. В результате в спектре ПМР наблюдаются усредненные величины химсдвигов и вицинальных КССВ протонов CH_2 - CH_2 группы.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР измерены на приборах VXR-300 VARIAN, Varian-500 JNOVA+ в ДМСО, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры зарегистрированы в таблетках KBr на приборе Specord IR-75. Масс-спектры сняты на приборе MS MI-1201Э, (4 кэВ, бомбардировка быстрыми атомами Ag в глицериновой матрице) и Varian Mat-311A, 70 эВ. Ход реакции и чистоту полученных веществ контролировали при помощи ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах толуол-этанол (9:1), проявление — пары йода и нагревание.

Этил(Z)-3-((4-хлорофенил)-8-[(E)-(4-хлорофенил)метилен]-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2-хиназолин-ниль)сульфанил)-2-пропеноат (3c).

1 г (0,0027 Моль) соответствующего тиона растворяют в минимальном количестве смеси растворителей (этанол-толуол) и добавляют 0,29 г (0,0029 Моль) этилпропиолат. Реакционную смесь перемешивают и оставляют на сутки. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают чистым этанолом и сушат на воздухе. Выход — 0,5 г (40%). Т. пл. — 149-150°C.

Соединения 2b, 3a получены аналогично.

Этил 2-[5-(4-хлорофенил)-9-[(E)-(4-хлорофенил)метилен]-3-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,3]тиазоло[2,3-b]хиназолин-2(3H)илиден]ацетат (5g).

К 1 г (0,0025 Моль) тиона (1c) в 20 мл этанола добавляют 0,55 г (0,0032 Моль) диэтилацетилен дикарбоксилата. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником до полного исчезновения исходного тиона в реакционной смеси (контроль по ТСХ) и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают чистым растворителем и сушат на воздухе. Выход — 1 г (76%). Т.пл. — 182-183°C.

Соединения 5e-h получены аналогично. После выделения основного продукта 5e маточный раствор упаривают на ротаторном испарителе, остаток растворяют в толуоле и хроматографируют на колонке с Al_2O_3 . Отбирают фракцию, не содержащую остатков основного продукта, упаривают растворитель. Из полученного остатка закристаллизовалось вещество светло-жёлтого цвета. Полученный продукт отфильтровывают, сушат на воздухе. Данные ЯМР ^1H -, масс-спектров идентичны указанным в табл. 2, 3 для 3a.

В синтезе соединений 5a-d в качестве растворителя используют изопропанол. Для соединения 5a был измерен также спектр ЯМР ^{13}C , σ , м.д.: 22,1(6- CH_2), 27,1(5- CH_2), 27,3(7- CH_2), 53,3(OCH_3), 60,1(4- CH), 116,1(1- C'), 120,9(5a- C), 125,2(= CH -Ar), 127,2(4- C''), 128,1(2 3- C'''), 128,9(2 2- C'''), 129,2(4- C'''), 129,6(2 3- C'''), 129,8(2 2- C'''), 133,8(10- C), 137,9(1- C'''), 139,9(1- C'''), 140,9(2- C), 149,9(3- C), 163,6(2- C'), 166,6(11- C).

Рентгеноструктурный анализ

Кристаллы 5c триклинные, $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}_2$, при 20°C $a = 9,065(4)$, $b = 14,709(8)$, $c = 18,881(9)$ Å, $\alpha = 102,98(4)^\circ$, $\beta = 90,02(4)^\circ$, $\gamma = 99,67(4)^\circ$, $V = 2416(2)$ Å³, $M_r = 511,40$, $Z = 4$, пространственная группа P, $d_{\text{выч}} = 1,406$ г/см³, μ (MoK α) = 0,387 мм⁻¹, $F(000) = 1056$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 8945 отражений (8390 независимых, $R_{\text{int}} = 0,045$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре "Siemens P3/PC" (MoK α , графитовый монохроматор, $2\theta/\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [11]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{эвб}}$ неводородного атома,

связанного с данным водородным ($n=1.5$ для метильной группы и $n=1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2=0,119$ по 8351 отражениям ($R_1=0,058$ по 4108 отражениям с $F4\sigma$ (F), $S=0,975$

Выводы

1. В результате проведенных исследований показано, что присоединение октагидрохиназолинтионов 1a-d к эфирам пропиоловой кислоты сопровождается окислительной ароматизацией пиримидинового цикла.

2. В случае эфиров ацетилендикарбоновой кислоты присоединение сопровождается гетероциклизацией с образованием тиазолонового цикла.

3. В отличие от аналогичных производных 2-меркаптобензимидазола в случае сольволиза тиазолонового цикла происходит не рециклизация, а ароматизация дигидропиримидинового цикла, сопровождающаяся частичным декарбоксилированием.

4. На основании данных рентгеноструктурного анализа, гомо- и гетероядерных корреляционных ЯМР-спектров установили строение продукта циклизации и сделали полное соотнесение сигналов протонов в соединениях 5, 6.

Литература

1. Georgiev V.S., Bennett G.A., Radov L.A. et al. // *J. Heterocyc. Chem.* — 1986. — №23. — P. 1359-1362.
2. Giannola L.I., Palazzo S., Agozzino P. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin 1.* — 1978. — P. 1428-1431.
3. Acheson R.M., Wallis J.D. // *J. Chem. Soc. Perkin 1.* — 1981. — P. 415-422.
4. McKillop A., Bellinger G.C.A. // *Tetrahedron Lett.* — 1978. — №29. — P. 2621-2624.
5. Nagarajan K., Nair M.D., Desai J.A. // *Tetrahedron Lett.* — 1978. — №1. — P. 53-56.
6. Berseneva V.S., Tkachev A.V., Morzherin Y. Yu. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1998. — P. 2133-2136.
7. Кауц В.Я., Лиупиньш Э.Э., Калвиньш И.Я., Лукевиц Э. // *XFC* — 1990. — №1. — С. 120-125.
8. Wade J.J. // *J. Org. Chem.* — 1979. — Vol. 44, №11. — P. 1816-1819.
9. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // *J. Phys. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 3. — P. 147-154.
10. Зефиров Ю.В., Зоркий П.М. // *Успехи химии.* — 1989. — Т. 58, №5. — С. 713-776.
11. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data.* — 1998. — Rev. 5.1.

Надійшла до редакції 18.07.2005 р.

УДК 547.288

ВИВЧЕННЯ ІЗОМЕРІЇ АЦИЛГІДРАЗОНІВ З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

О.В.Туров, Т.А.Воловненко, О.О.Туров, Ю.М.Воловенко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: nmrlab@univ.kiev.ua

Ключові слова: ацилгідрозони; стереохімія; утруднене обертання; ЯМР

Досліджено ізомерний склад ацилгідрозонів, що мають у молекулі гетероциклічний фрагмент. Доведено, що на співвідношення ізомерів найбільш суттєво впливає будова вихідного альдегіду. Знайдено, що вплив розчинника на ізомерний склад сполук полягає в утворенні асоціатів.

THE STUDY OF ACYLHYDRAZONES ISOMERISM WITH HETEROCYCLIC FRAGMENTS

A.V.Turov, T.A.Volovnenko, A.A.Turov, Yu.M.Volovenko

The isomeric composition of acylhydrazones with a heterocyclic fragment in their molecule has been investigated. The initial aldehyde structure has been proven to be the most important factor for the ratio of isomers. The solvent's influence on the isomeric composition of the compounds is explained by the formation of associates.

ИЗУЧЕНИЕ ИЗОМЕРИИ АЦИЛГИДРАЗОНОВ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ФРАГМЕНТАМИ

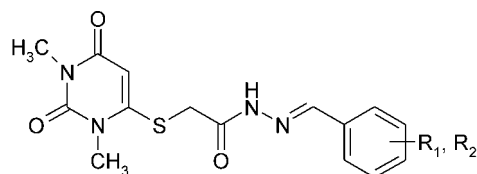
А.В.Туров, Т.А.Воловненко, А.А.Туров, Ю.М.Воловенко

Изучен изомерный состав ацилгидразонов, содержащих в молекуле гетероциклический фрагмент. Доказано, что на соотношение изомеров больше всего оказывает влияние структура исходного альдегида. Найдено, что влияние растворителя на изомерный состав соединений объясняется образованием ассоциатов.

Відомо, що при синтезах ацилгідрозонів у багатьох випадках утворюються суміші ізомерів, які легко можна виявити за їх спектрами ЯМР ^1H . Хоча факти утворення таких сумішей неодноразово констатувались в літературі [1, 2, 3], однак робіт по систематичному вивченню будови ізомерів та впливу на неї структурних та фізико-хімічних факторів майже не існує. Встановлено, що причиною ізомерії є утруднене обертання навколо зв'язку C-N гідрозонного фрагмента. Це показано за допомогою модельних сполук, для яких інші типи ізомерії неможливі [3]. Доведено, що на співвідношення ізомерів впливає хімічна будова речовини, а також розчинник, однак причини такого впливу остаточно не з'ясовані. Тому цікаво було провести таке дослідження і з'ясувати деякі важливі питання їхньої будови — зокрема віднесення сигналів у спектрах ізомерів, будову ізомерних молекул та вплив на ізомерний склад різних чинників. Для вирішення цих задач за стандартними методиками було синтезовано кілька модельних сполук, а також проаналізовано спектри ЯМР комерційної бази даних для сполук, що вивчаються на різні види біологічної активності.

Для реалізації цієї задачі ми обрали, зокрема, 4-меркаптооцтові похідні 1,3-диметилбарбітурової кислоти, яка є цікавою біологічно активною сполукою (схема 1).

Вивчення будови синтезованих сполук ми здійснили за допомогою спектроскопії ПМР. У табл. 1 наведені знайдені величини хімічних зсувів. У найбільш слабкому полі — при 11,5-12,5 м.ч. спостерігається сигнал протона NH. Його хімічний зсув свідчить про наявність міцного водневого зв'язку з розчинником. При 8,0-8,5 м.ч. видно сигнал енамінового протона. На його положення в спектрі впливають орто-замісники в бензольному кільці. В усіх о-заміщених похідних сигнал енамінового протона зміщується на 0,3-0,4 м.ч. у слабке поле порівняно з незаміщеними сполуками. Ароматичні протони дають сигнали в області 7-8 м.ч. Мультиплетність сигналів відповідає на-



1-6

1. $R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 3\text{-OCH}_3$;
2. $R_1 = 2\text{-Cl}$; $R_2 = 5\text{-Cl}$;
3. $R_1 = 4\text{-Br}$;
4. $R_1 = 2\text{-Cl}$; $R_2 = 5\text{-NO}_2$;
5. $R_1 = 4\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$;
6. $R_1 = 4\text{-NO}_2$.

Схема 1

Таблиця 1

Дані спектрів ПМР сполук 1-6

| № | Співвідношення ізомерів | Сигнали протонів диметилбарбітурового фрагмента | | | Сигнали протонів рухомого ланцюга | | | Сигнали ароматичного замісника | | | | |
|---|-------------------------|---|--------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------|---------------|--------------------------------|------------------------|---|------------------|---------------|
| | | 1-NCH ₃ | 3-NCH ₃ | 5-H | CH ₂ | NH | N=CH | 2-R | 3-R | 4-R | 5-R | 6-R |
| 1 | 1,37:0,72 | 3,40 | 3,15 | 5,66; 5,64 | 4,39; 3,98 | 11,85; 11,76 | 8,47; 8,33 | CH ₃ , 3,83 | CH ₃ , 3,77 | H, 7,12 | H, 5,47; 7,35 | H, 7,12 |
| 2 | 1,56:0,59 | 3,21 | 3,14 | 5,69; 5,67 | 4,45; 4,00 | 11,90; 12,0 | 8,55; 8,35 | - | 7,4-7,6 | | - | 8,17; 7,90 |
| 3 | 1,34:0,65 | 3,28 | 3,13 | 5,67; 5,63 | 4,39; 3,99 | 11,80 | 8,20; 8,02 | 7,6 | 7,6 | - | 7,6 | 7,6 |
| 4 | 1,32:0,70 | 3,35 | 3,12 | 5,65; 5,63 | 4,50; 4,05 | 12,25; 12,13 | 8,73; 8,42 | - | 7,84 | 8,23 | H, 8,62 | - |
| 5 | 1,30:0,75 | 3,39 | 3,13 | 5,65 | 4,32; 3,93 | 11,49; 11,45 | 8,01; 7,87 | 7,47 | 6,68 | CH ₂ , 3,35; CH ₃ , 1,10 | 6,68 | 7,47 |
| 6 | 1,39:0,63 | 3,40 | 3,15 | 5,67; 5,62 | 4,44; 4,03 | 12,05 | 8,25; 8,10 | 8,00 | 8,20 | - | 8,20 | 8,00 |

явним у молекулі замісником. Сигнал протона 5-Н диметилбарбітурового фрагмента в спектрах видно при 5,65 м.ч. Цей сигнал, а також сигнали метильних груп даного фрагменту практично не відчувають змін у залежності від будови ароматичного фрагмента, що обумовлено відсутністю спряження між фрагментами. Протони метиленової групи синтезованих сполук поглинають при 4,0-4,5 м.ч.

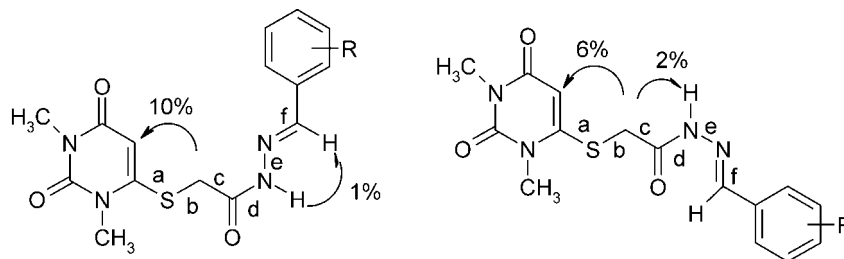
При аналізі спектрів ПМР, як і очікувалось, знайдено, що досліджувані гідрозони є сумішшю двох ізомерів. Це видно з того, що ряд сигналів має два компоненти. Найбільша відстань між сигналами ізомерів спостерігається для синглетів метиленової групи та олефінового протона (0,4 та 0,15 м.ч. відповідно). Дещо меншою є відстань між сигналами NH ізомерних гідрозонів та протона 6-Н ароматичного кільця (0,1 м.ч.). Співвідношення інтенсивностей сигналів ізомерів є практично сталим для різних сполук і не залежить від температури. Синтезовані сполуки є динамічними системами.

Вивчення динамічних властивостей синтезованих сполук ми провели за допомогою температурних спектрів ПМР. При підвищенні температури до 40°C сигнали протонів метиленової групи починають уширюватися та дещо зближуватись. При температурі 90°C ширина сигналів збільшується приблизно до 100 Гц, а при більш високій температурі вони зливаються в один сигнал — відбу-

вається їх коалесценція. Порівняння температурних залежностей, отриманих для різних сполук, дозволяє зробити висновок про те, що їхні динамічні властивості мало залежать від замісників в ароматичному ядрі. Тобто термодинамічні параметри молекулярного руху є практично сталими. Це витікає з майже однакової зміни ширини сигналів при підвищенні температури та практично незмінній температурі коалесценції. Знайдено, що енергія активації обертання навколо амідного зв'язку становить близько 50 кДж/моль. Порівняння з енергетикою обертання навколо амідного зв'язку в диметилформаміді дозволяє стверджувати, що синтезовані нами сполуки є більш жорсткими.

Цікавим є також питання про переважну конформацію рухливого ланцюга, що з'єднує в синтезованих молекулах фрагмент диметилбарбітурової кислоти з ароматичним кільцем (схема 2).

У даному фрагменті є декілька ступенів свободи (зв'язки a-f), тому заздалегідь передбачити його конформацію важко. Для уточнення питання ми скористалися гомоядерним ефектом Оверхаузера. Вже спектр NOESY дозволяє зробити висновок про E конформацію зв'язків a та b в основному компоненті суміші. Це витікає з наявності кроспиків між сигналами метиленової групи та протона 5-Н гетероциклічного фрагменту. Для визначення орієнтації зв'язків c і d ми виконали експерименти по кількісному ЯЕО між протонами CH₂ та NH. При опроміненні сигналу метиленової групи ос-



Основний компонент

Міnorний компонент

Схема 2

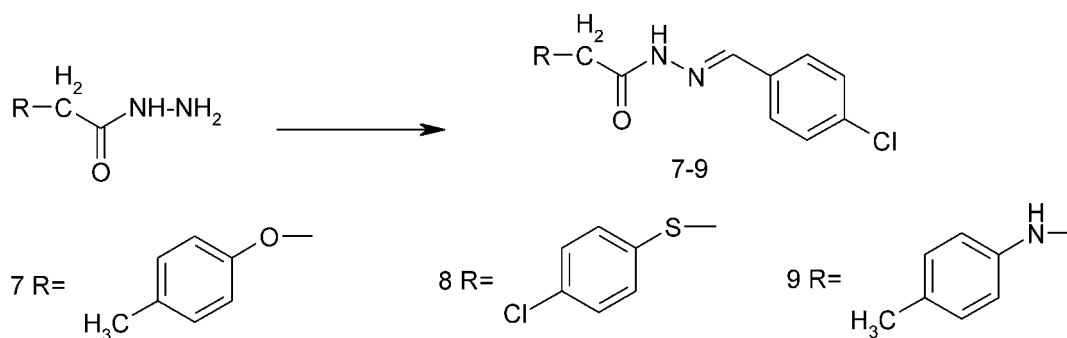


Схема 3

новного ротамера при 4,3 м.ч. спостерігається сильний 8% ЯЕО для сигналу протона 5-Н диметилбарбітурового фрагменту та незначний 0,3% ефект для сигналу протона NH. Спектр свідчить про просторову віддаленість протону NH та групи CH₂, що опромінюється, тобто про E конформацію зв'язку d. При опроміненні сигналу метиленових протонів мінорного ротамера при 3,95 м.ч. поряд із значним ЯЕО, що спостерігається для сигналу 5-Н, видно помітний — близько 2% позитивний ЯЕО для сигналу протона NH при 11,9 м.ч. Найявніший ефект свідчить про те, що в мінорному ротамері зв'язок d має Z-орієнтацію, що обумовлює просторове зближення даних протонів. Крім того, для основного компонента спостерігається помітний ЯЕО між протоном NH та енамінним протоном. Таким чином, дослідження спектрів ПМР синтезованих сполук дозволило запропонувати стереохімічну будову компонентів суміші, що відповідає наведеним вище формулам. Хоча запропонована структура не є єдиною можливою (всього для сполук тільки планарних конформерів їх може бути 64), але вона узгоджується зі знайденими величинами ЯЕО.

Цікаво було з'ясувати вплив різних факторів — розчинника, електронегативності замісників на співвідношення ізомерів у суміші. Для вирішення цього питання були синтезовані модельні сполуки, ароматичні похідні оцтової кислоти, що відрізнялися типом атома при метиленовій групі

ацилгідрозону. З них дією п-хлорбензальдегіду отримано енаміни 7-9 (схема 3).

Співвідношення компонентів в ізомерній суміші для синтезованих сполук виявилися неоднаковими. Величини хімічних зсувів, що спостерігаються в спектрах ПМР, та процентний склад ізомерної суміші наведені в табл. 2. Порівняння вмісту ізомерів у синтезованих ацилгідрозонах показує, що природа атома у заміснику при групі CH₂ помітно впливає на ізомерний склад. Можна помітити кореляцію між вмістом ізомерів та його електронегативністю. Так, у хлороформі вміст ізомера із слабкопольним хімічним зсувом сигналу метиленової групи для продукту 7 (атом — кисень) становить 32%, при переході до сполуки 8 (атом — азот) він становить 62%, а для сполуки 9 зростає до 85%. Той же характер залежності спостерігається і для розчинів у ДМСО, однак розбіжності процентного вмісту компонентів тут є менш помітними. Найбільш сильно розчинник впливає на ізомерний склад сполуки 7. В ДМСО у даному випадку більше одного ізомера, а у хлороформі — іншого. Інтерес становило вивчення впливу розчинника більш детально. Для цього ми виміряли концентраційні залежності спектрів синтезованих сполук. При цьому до розчинів відповідної сполуки у дейтерохлороформі поступово додавали порції ДМСО-D₆. На рис. 1 представлені відповідні криві. Цікавою особливістю кривих є те, що найбільші зміни вмісту ізомерів спостерігаються при

Таблиця 2

Дані спектрів ПМР для сполук 7-9 в різних розчинниках

| № | Розчинник | % ізомера | Сигнали R | | | CH ₂ | NH | =CH | Сигнали p-ClPh | |
|---|-------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|-----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | | | 2-H | 3-H | 4-Me | | | | 2-H | 3-H |
| 7 | CDCl ₃ | 32 | 7,11 7,14 | 6,90 6,88 | 2,28 2,32 | 5,13 4,65 | 9,79 9,51 | 7,76 8,19 | 7,58 7,70 | 7,38 |
| 7 | DMSO | 58 | 7,04 7,05 | 6,77 6,85 | 2,26 | 5,02 4,55 | 11,59 11,47 | 7,96 8,30 | 7,67 7,71 | 7,40 |
| 8 | CDCl ₃ | 84 | 7,42 | 7,25 | - | 4,08 3,77 | 9,87 | 7,73 8,10 | 7,53 7,66 | 7,39 |
| 8 | DMSO | 73 | 7,40 | 7,40 | - | 4,06 3,68 | 11,54 | 7,94 8,17 | 7,62 7,71 | 7,40 7,31 |
| 9 | CDCl ₃ | 62 | 7,05 | 6,88 6,74 | 2,26 | 4,39 4,06 | 10,4 10,2 | 4,39 4,06 | 7,58 7,55 | 7,36 7,33 |
| 9 | DMSO | 68 | 6,88 | 6,51 | 2,19 | 4,16 3,73 | 11,51 11,27 | 7,97 8,22 | 7,70 | 7,41 |

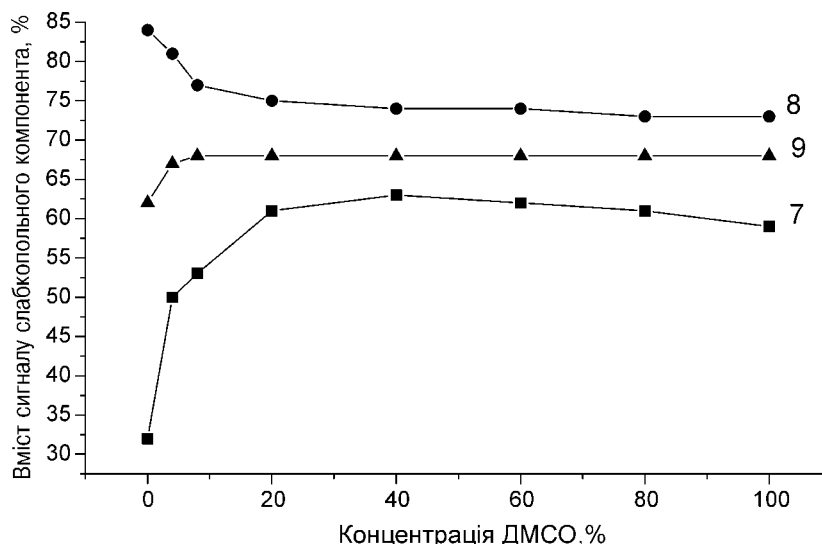


Рис. 1. Ізомерний склад гідразонів 7-9 для сумішей хлороформ-ДМСО.

додаванні до розчину перших невеликих порцій ДМСО. При вмісті ДМСО, більшому ніж 20%, ізомерний склад сполуки практично не змінюється. З цього можна зробити висновок, що основним чинником впливу розчинника на ізомерний склад ацилгідразонів є їх сольватація ДМСО. Найбільш вірогідним є те, що у розчині ацилгідразонів у дейтерохлороформі, який містить невелику кількість ДМСО, формуються кластери, в яких на одну молекулу сполуки припадає 10-20 молекул ДМСО. Це витікає із співвідношення мас компонентів у розчині у точках перегину кривих на рисунку. Після того, як кластери вже утворилися, подальше підвищення концентрації ДМСО мало впливає на ізомерний склад сполуки.

Для з'ясування впливу структурних факторів у молекулах ацилгідразонів на співвідношення ізомерів ми скористалися комерційною базою даних по спектрах ПМР ацилгідразонів, які відрізняються як гідразонними, так і альдегідними компонентами. У табл. 3 і 4 зведені вивчені структури гідразонної та альдегідної компоненти ацилгідразонів. Усі вивчені ацилгідразони є гетероциклічними сполуками. Було відібрано кілька серій сполук, серед яких були і близькі аналоги, і далекі за хімічною будовою гетероцикли. Аналіз спектрів ПМР показав, що ізомерія є характерною для всіх рядів ацилгідразонів. Для візуалізації отриманих результатів ми з кожного спектра ПМР визначили процентний склад ізомерної суміші і побудували діаграми його залежності від номера сполуки в табл. 3. Відображено процентний вміст слабкопольного компонента, що у більшості випадків є основним. При цьому номер сполуки не пов'язаний з її хімічною будовою і є випадковим числом у списку альдегідної компоненти у табл. 3. Відповідні графіки наведені на рис. 2а-е. Їх аналіз показує, що більшість ацилгідразонів у межах однієї гідразонної компоненти має порівняно близький ізомерний склад і для основної кількості сполук серії змінюється від 20 до 40%. Як витікає із

структурних формул гідразонної компоненти, для просторово неутруднених сполук (серії 2, 4, 6) діапазон коливань ізомерного складу в межах серії є значно меншим, ніж у випадку наявності просторових утруднень (серії 1, 3, 5). Характерною ознакою всіх побудованих графіків є наявність для певних сполук значних відхилень ізомерного складу від основної маси ацилгідразонів. Так, значно відрізняється ізомерний склад сполук, які мають альдегідний фрагмент з номерами 4, 7, 27, 40, 46, 47, 58 та 65. Причому викиди на графіках для відповідних номерів альдегідів спостерігаються для всіх серій гідразонів (якщо викиду на діаграмі немає, речовина не входить до серії). Таким чином, усі перелічені вище сполуки повинні мати щось спільне, що відрізняє їх від усіх інших альдегідів.

Розглянемо структурні формули даних альдегідів (схема 4).

Видно, що всі зображені альдегіди мають одну особливість — їх молекули містять 2-гідроксильні групи по відношенню до альдегідної. Таким чином, наявність цих груп є головним чинником, що впливає на ізомерний склад ацилгідразонів. Найбільш вірогідним механізмом впливу є утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між орто-гідроксильною групою та найближчим до нього атомом азоту гідразонного фрагменту. Внаслідок утворення такого циклу реалізація цього ротамера стає більш вірогідною і його кількість у суміші зростає. Наявність орто-замісників в альдегідній компоненті також підвищує кількість мінорного компонента, але цей вплив, вірогідно, залежить від декількох факторів. Так, для серії 3, сполуки 83, 98-100, спостерігається зникнення слабкопольного сигналу, але в інших серіях сполук з меншими просторовими утрудненнями такий ефект не спостерігається.

Порівняння різних графіків показує, що суттєва зміна структури гетероциклічної компоненти також впливає на усереднений відсоток компонентів ізомерної суміші. Але цей вплив вияв-

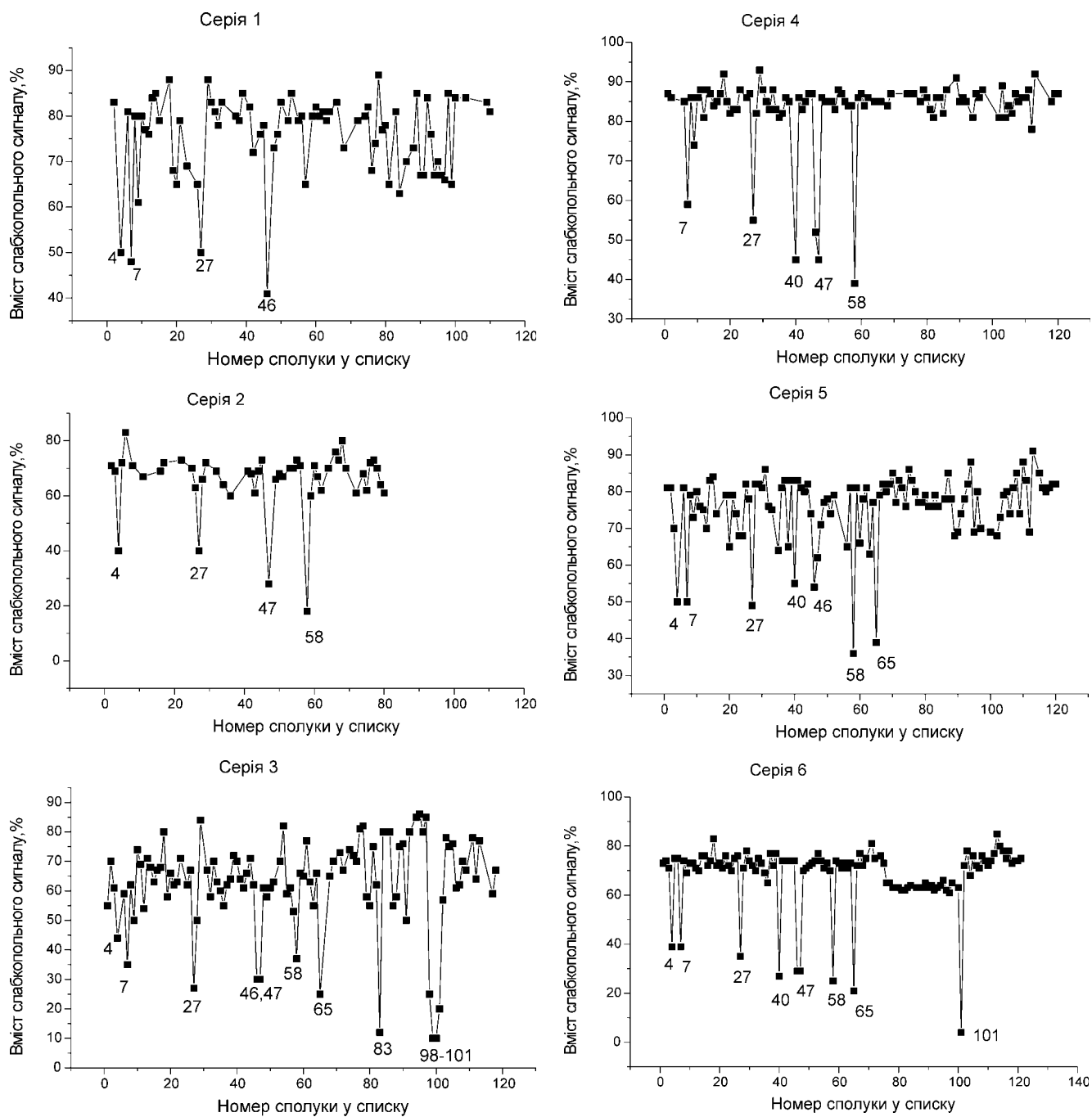


Рис. 2. Ізомерний склад ацилгідрозонів з гетероциклічними фрагментами. Серія сполуки відповідає формулі гідрозонної компоненти, наведеній у табл. 4, номер сполуки відповідає альдегідній компоненті з табл. 3.

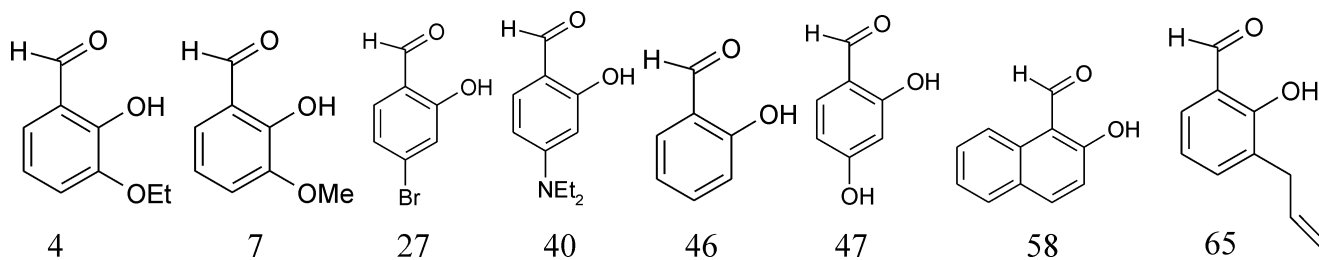


Схема 4

Таблиця 3

Структура альдегідної компоненти ацилгідрозонів

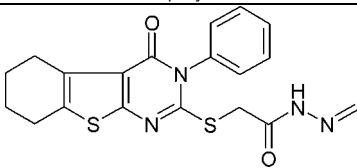
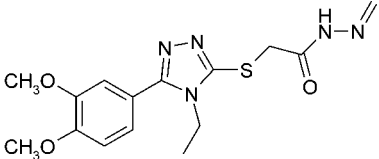
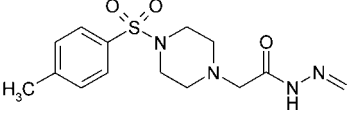
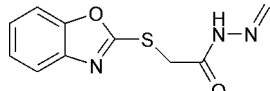
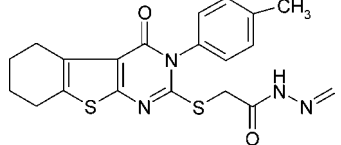
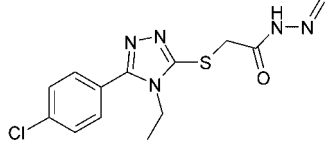
| № | Назва альдегіду | № | Назва альдегіду |
|----|---|----|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | 4-бензилоксибензальдегід | 2 | 3-бромобензальдегід |
| 3 | 2-етоксибензальдегід | 4 | 2-гідрокси-3-етоксибензальдегід |
| 5 | 4-етилбензальдегід | 6 | піридин-3-карбальдегід |
| 7 | 2-окси-4-метоксибензальдегід | 8 | 2-фторобензальдегід |
| 9 | 2-(2-формілфенокси)оцтова кислота | 10 | 3-метилтіофен-2-карбальдегід |
| 11 | 1-нафтальдегід | 12 | 2-нітробензальдегід |
| 13 | 9-антраценкарбальдегід | 14 | 3-бензилокси-бензальдегід |
| 15 | 4-бензилокси-3-метоксибензальдегід | 16 | 2-метокси-5-бромобензальдегід |
| 17 | 3-хлоробензальдегід | 18 | 2-хлоробензальдегід |
| 19 | 2,3-дихлоробензальдегід | 20 | 2,3-диметоксибензальдегід |
| 21 | 2,5-диметоксибензальдегід | 22 | 3-гідроксибензальдегід |
| 23 | 4-піридинкарбальдегід | 24 | метил 4-формілбензоат |
| 25 | 4-фторобензальдегід | 26 | 4-етоксибензальдегід |
| 27 | 2-гідрокси-5-бромобензальдегід | 28 | 3,4,5-триметоксибензальдегід |
| 29 | 2,6-дихлоробензальдегід | 30 | 4-третбутилбензальдегід |
| 31 | 3,4-дихлоробензальдегід | 32 | 2-трифторметилбензальдегід |
| 33 | 4-метилсульфанілбензальдегід | 34 | 2,3,4-триметоксибензальдегід |
| 35 | 2,4,5-триметоксибензальдегід | 36 | 3,5-диметокси-4-оксіацетилбензальдегід |
| 37 | 3-бензилокси-4-метоксибензальдегід | 38 | 2-бромобензальдегід |
| 39 | 2-хлоро-3-фенілпропен-1-аль | 40 | 2-окси-4-диметиламінобензальдегід |
| 41 | 3-феноксibenзальдегід | 42 | 2,4-диметоксибензальдегід |
| 43 | 5-метил-2-фуранальдегід | 44 | бензальдегід |
| 45 | 4-метоксибензальдегід | 46 | 2-гідроксибензальдегід |
| 47 | 2,4-дигідроксибензальдегід | 48 | 4-диметиламінобензальдегід |
| 49 | 3-метокси-4-гідроксибензальдегід | 50 | 4-хлоробензальдегід |
| 51 | 2-хлоробензальдегід | 52 | піридин-2-карбальдегід |
| 53 | 2-метил-4-фенілпропен-1-аль | 54 | 4-бромобензальдегід |
| 55 | 4-гідроксибензальдегід | 56 | 2,4-дихлоробензальдегід |
| 57 | 3-нітробензальдегід | 58 | 2-гідроксинафталін-1-карбальдегід |
| 59 | фуран-2-карбальдегід | 60 | 4-метилбензальдегід |
| 61 | тіофен-2-карбальдегід | 62 | 4-диметиламінобензальдегід |
| 63 | 3-етокси-4-гідроксибензальдегід | 64 | 2-метоксибензальдегід |
| 65 | 2-гідрокси-3-пропенілбензальдегід | 66 | 4-нітробензальдегід |
| 67 | 3-фенілпропеналь | 68 | 3,4-диметоксибензальдегід |
| 69 | 4-ізопропілбензальдегід | 70 | 2-бromo-3-феніл-2-пропеналь |
| 71 | 1-феніл-3,5-диметилпіразол-4-карбальдегід | 72 | пірол-2-карбальдегід |
| 73 | 3,5-дитрет-бутил-4-гідроксибензальдегід | 74 | 3-(2-метоксифеніл)-2-пропеналь |
| 75 | 1H-індол-3-карбальдегід | 76 | 1-фенілетанон |
| 77 | 1-(4-метоксифеніл)етанон | 78 | 1-(4-хлорофеніл)етанон |
| 79 | 1-(4-бромфеніл)етанон | 80 | 1-(4-нітрофеніл)етанон |
| 81 | 1-(3-нітрофеніл)етанон | 82 | 1-(3,4-диметоксифеніл)-етанон |
| 83 | 1-(2-фурил)етанон | 84 | 1-(2-тієніл)етанон |
| 85 | 2,3-діоксоіндол | 86 | 1-(3-метоксифеніл)етанон |
| 87 | 1-(3-гідроксифеніл)-1-пропанон | 88 | 1-(4-гідроксифеніл)етанон |
| 89 | 1-(4-дифеніл)етанон | 90 | 1-(2-нафтил)етанон |

Продовження табл. 3

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----|--------------------------------------|-----|--|
| 91 | 1-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-етанон | 92 | 1-(3,4-дихлорофеніл)етанон |
| 93 | 1(4-оксіяцетилфеніл)етанон | 94 | 1-(3-піридил)етанон |
| 95 | 1-(4-піридил)етанон | 96 | 1-(4-фторфеніл)етанон |
| 97 | 1-(3-бромфеніл)етанон | 98 | 1-(2-хлорофеніл)етанон |
| 99 | 1-(1-нафтил)етанон | 100 | 1-(2,4-дихлорофеніл)етанон |
| 101 | 1-(2-гідроксифеніл)етанон | 102 | 3-бromo-4-гідрокси-5-метоксибензальдегід |
| 103 | 3-(2-фурил)-2-пропеналь | 104 | 3-метокси-4-етоксибензальдегід |
| 105 | 3-метокси-4-оксіяцетилбензальдегід | 106 | 3-нітро-4-хлоробензальдегід |
| 107 | 5-метилтіофен-2-карбальдегід | 108 | 4-карбоксібензальдегід |
| 109 | 3-метоксибензальдегід | 110 | 4-пропоксибензальдегід |
| 111 | 2-метил-3-(2-фурил)-2-пропеналь | 112 | 3,4-дигідроксібензальдегід |
| 113 | 2,4,6-триметоксибензальдегід | 114 | 3-оксифенілбензальдегід |
| 115 | 4-трифторметилбензальдегід | 116 | 1-етилкарбазол-4-карбальдегід |
| 117 | 3-(2-нітрофеніл)-2-пропеналь | 118 | 3-бromo-4-метоксибензальдегід |
| 119 | 2-фторо-5-бромобензальдегід | 120 | 3-фторобензальдегід |

Таблиця 4

Будова гідразонної компоненти серій вивчених сполук

| № | Формула | № | Формула |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 2 |  |
| 3 |  | 4 |  |
| 5 |  | 6 |  |

ляється менш значущим. Так, для серій 4 і 1 для більшості сполук відсоток слабкопольної компоненти CH_2 у спектрах ПМР близький до 80%, тоді як для інших серій він знаходиться у діапазоні 60-70%. Цей результат збігається з отриманими нами даними по сполуках 7-9.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряні на приладі MERCURY-400 (Varian). Хімічні зсуви визначені відносно ТМС (внутрішній стандарт). Експерименти по ЯЕО та температурні вимірювання виконані за

допомогою штатних пристроїв спектрометра. Синтез модельних сполук проведено згідно з [4].

Висновки

1. Вивчено будову ізомерних ацилгідрозонів і показано, що на співвідношення ізомерів найбільше впливає наявність орто-гідроксильної групи в альдегідній компоненті та просторових перешкод в гідразонному фрагменті.

2. Вплив розчинника на співвідношення ізомерів полягає в утворенні його асоціатів з ацилгідразоном.

Література

1. Jakobsen P., Treppendahl S. // *Tetraherdon*. — 1982. — Vol. 38, №3. — P. 369-372.
2. Зеленин К.Н., Бежан І.П., Довгилевич А.В. // *ЖОрХ*. — 1984. — Т. 20, №9. — С. 1977-1982.
3. Рутавичюс А.Й., Валюлене С.П., Мозолис В.В. // *ЖОрХ*. — 1987. — №6. — С. 1198-1203.
4. Воловченко Т.А., Туров О.О., Воловченко Ю.М. // *Доповіді НАН України*. — 2004. — №7. — С. 136-141.

Надійшла до редакції 25.03.2005 р.

УДК 547.455.623'233.1

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ S- β -ГЛЮКОЗАМИНИДОВ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, А.Е.Земляков, В.Я.Чирва, О.В.Шишкин*, С.В.Шишкина*, С.А.Котляр**, Г.Л.Камалов**

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

* Институт сцинтилляционных материалов НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины

** Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины

Ключевые слова: гликозилирование; 15-краун-5; межфазный катализ; рентгеноструктурный анализ

Показано, что катализ межфазного гликозилирования 15-краун-5 (система “твердое тело-органический растворитель”) селективно приводит к гетероароматическим S- β -гликозидам N-ацетилглюкозамина, а продукты N-гликозилирования не образуются.

REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF HETEROAROMATIC S- β -GLUCOSAMINIDES UNDER THE PHASE TRANSFER CONDITIONS

V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, A.E.Zemlyakov, V.Ya.Chirva, O.V.Shishkin, S.V.Shishkina, S.A.Kotlyar, G.L.Kamalov

The phase transfer synthesis of some new heteroaromatic S- β -glycosides of N-acetylglucosamine in the presence of 15-crown-5 has been investigated. It leads to S- β -glycosides formation selectively at room temperature. No N-glycosides was formed.

РЕГИОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ ГЕТЕРОАРОМАТИЧНИХ S- β -ГЛЮКОЗАМІНІДІВ В УМОВАХ МІЖ-ФАЗНОГО КАТАЛІЗУ

В.О.Кур'янов, Т.О.Чупахіна, О.Є.Земляков, В.Я.Чирва, О.В.Шишкін, С.В.Шишкіна, С.А.Котляр, Г.Л.Камалов

Показано, що катализ міжфазного глікозилювання 15-краун-5 (система “тверде тіло-органічний розчинник”) селективно приводить до гетероароматичних S- β -глікозидів N-ацетилглюкозаміну, а продукти N-глікозилювання не утворюються.

Ранее нами была обнаружена и исследована [1-4] высокая каталитическая активность различных по своей природе краун-эфиров (межфазная система “твердое тело — органический растворитель”) в реакции нуклеофилов (фенолы, гидроксикумарины и хромоны, карбоновые кислоты, оксимы, енолы и др.) с полным ацетатом α -D-глюкозаминилхлорида 1, приводящей к образованию O- β -D-глюкозаминидной связи. Установлено, что гликозилирование в этих условиях меркаптопроизводных оксадиазола и триазола, способных к тиол-тионным таутомерным превращениям, приводит к образованию смеси продуктов — соответствующих S- и N-глюкозаминидов [5].

Известно, что гетероароматические S-гликозиды нейтральных сахаров находят применение как гликозилирующие реагенты [5] и ингибиторы гликозидаз [6], а синтетические N-гликозиды представляют интерес как потенциальные антиметаболиты [7] и противовирусные агенты [8]. Таким образом, разработка селективных способов получения ука-

занных соединений является важной и актуальной задачей.

Продолжая исследования межфазных реакций сахаров, мы изучили гликозилирование таутомеров — 5-сульфонилбензоксазол-2-тиола 2, 3-этилхиназолин-4-она 3, бензотиазол-2-тиола 4 α -D-глюкозаминилхлоридом 1 в присутствии каталитических количеств 15-краун-5 (15K5) (рис. 1).

Межфазное гликозилирование проводили при комнатной температуре по методике, описанной в [3], в среде сухого ацетонитрила, используя субстрат, реагент и основание (безводный карбонат калия) в стехиометрических соотношениях, а 15K5 — в количестве 20% (Моль) по субстрату. Состав реакционной смеси и чистоту продуктов реакции контролировали с помощью ТСХ, используя соединения-свидетели.

Обнаружено, что в описанных выше условиях полная конверсия соединения 1 проходит за 3-6 ч, причем образуется только один продукт гликозилирования (5-7) и минорный компонент, а именно

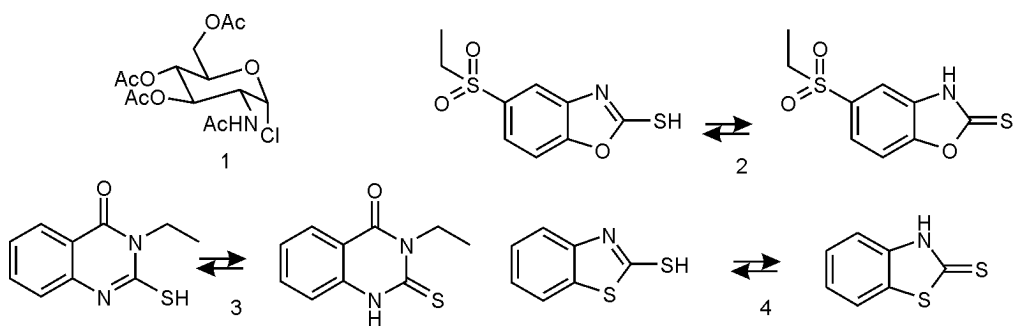


Рис. 1. Структуры субстрата 1 и реагентов 2-4.

2-ацетидамо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-Д-глюкопираноза 8, также полученная нами, как это описано в [9]. В то же время часто наблюдаемый в данной реакции побочный продукт — оксазолин 9 [3, 5] в реакционной смеси и продуктах реакции отсутствует (рис. 2).

Гликозиды 5-7 выделены с выходами 59, 75 и 67%, соответственно. Отметим, что в отсутствие межфазного катализатора гликозил-донор не полностью конвертирует даже за 18 ч.

Установлено, что при гликозилировании тиазола 4 увеличение количества поташа в 4,5 раза (относительно стехиометрии) не влияет на характер продуктов реакции, но сокращает время конверсии субстрата вдвое (с 6 до 3 ч) и увеличивает выход гликозида 7 до 76%. Взаимодействие хлорида 1 с калиевой солью гликозил-акцептора 4 также дает единственный продукт гликозилирования 7.

Отметим, что использование триэтиламина вместо поташа позволяет проводить реакцию в гомогенной среде и без катализатора [10], однако продолжительность процесса при этом заметно уве-

личивается (12 ч), а выход гликозидов 5-7 понижается за счет образования значительных количеств оксазолина 9.

Интерпретация данных ^1H -ЯМР-спектров (табл. 1) глюкозаминидов 5-7 позволяет предположить образование S-β-D-глюкозаминидов, а не соответствующих N-гликозидов. Об этом, в частности, свидетельствует величина КССВ 10,5-11 Гц, зафиксированная для дублета аномерного протона в обсуждаемых соединениях, которая хорошо согласуется с литературными данными, например, для фенил-2-ацетидамо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-1-тиа-β-D-глюкопиранозида ($J_{1,2}$ 10,5 Гц) [10]. В то же время нами установлено [5], что для исследованных гетероароматических N-β-гликозидов величины КССВ находятся в интервале 9,3-9,9 Гц. Следует также иметь в виду, что соединения 5-7 характеризуются близкими величинами КССВ скелетных протонов.

Для более строгого доказательства строения продуктов обсуждаемой реакции нами осуществлен синтез изомерного N-β-гликозида 11, который проводили по разработанной для нейтраль-

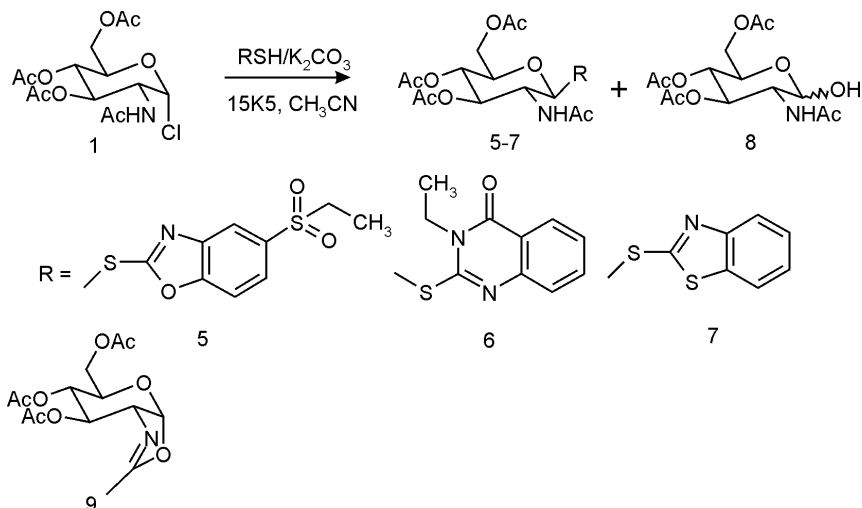


Рис. 2. Схема синтеза гликозидов 5-7.

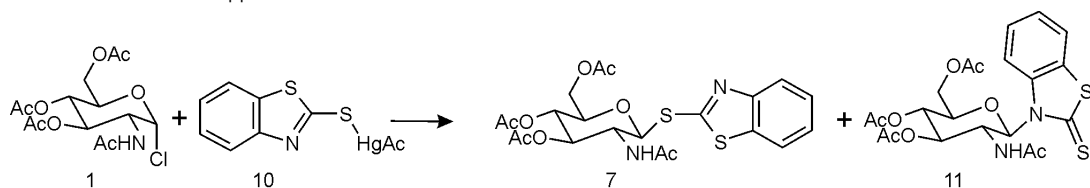


Рис. 3. Схема образования смеси гликозидов 7 и 11 из ртутной соли 10.

^1H ЯМР спектры синтезированных соединений 5-7, 11

| Группа или атом | Химические сдвиги (м.д) и КССВ (Гц) | | | |
|---|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 5 | 6 | 7 | 11 |
| H1 (J _{1,2}) | 5,76д (10,8) | 5,85д (11,0) | 5,54д (10,5) | 6,72д (9,9) |
| H2 (J _{2,3}) | 4,47 ддд (10,0) | 4,56ддд (10,5) | 4,12м | 4,80ддд (10,0) |
| H3 (J _{3,4}) | 5,31дд (9,9) | 5,19дд (9,3) | 5,26дд (9,6) | 5,43дд (9,6) |
| H4 (J _{4,5}) | 5,23дд (9,6) | 5,27дд (9,3) | 4,98дд (9,6) | 5,34дд (9,6) |
| H5 (J _{5,6a} , J _{5,6b}) | 3,95м | 3,91ддд (2,1, 5,4) | 4,12м | 4,22м |
| H _{6a,b} (J _{геМ}) | 4,14дд, 4,29дд (12,5) | 4,16м, 4,23дд (10,2) | 4,16дд, 4,25дд (12,9) | 4,22м |
| NHAc | 1,96с | 1,93с | 1,81с | 1,60с |
| OAc | 2,04с, 2,07с, 2,08с | 1,96с, 2,07с, 2,09с | 1,95с, 1,98с, 2,01с | 1,93с, 2,03с, 2,05с |
| NH (J _{NH,2}) | 6,22 уд | 6,10д (9,0) | 8,19д (9,0) | 8,02д (9,0) |
| Alk | 1,29т, 3,19к | 1,35т, 4,16м | - | - |
| CH _{аром.} | 7,62д, 7,83д, 8,14с | 7,42т, 7,49д, 7,71т, 8,23д | 7,42т, 7,51т, 7,91д, 8,06д | 7,36т, 7,48т, 7,72т, 8,00д |

Условные сокращения: уд - уширенный дублет; дд - дублет дублетов; ддд - дублет дублет дублетов.

ных сахаров методике гликозилирования ртутной соли 2-меркаптобензотиазола 10 [11] (рис. 3).

Установлено, что реакция гликозил-донора 1 с соединением 10 в этих условиях приводит к смеси двух продуктов гликозилирования (7 и 11), выделенных колоночной хроматографией (КХ) с выходами 12 и 28%, соответственно. ^1H -ЯМР-спектр и физико-химические характеристики гликозида 7 (рис. 3) полностью совпали с найденными ранее для гликозида 7, полученного в двухфазной системе "твердое тело — органический растворитель".

Основное различие в ^1H -ЯМР-спектрах продуктов (7 и 11) наблюдается в области сигналов скелетных протонов (табл.). Так, дублет аномерного протона в спектре гликозида 11 существенно сдвинут в слабое поле по сравнению с аналогичным сигналом его изомера 7 — 6,72 и 5,54 м.д. соответственно, а величины КССВ составляют 9,9 и 10,5 Гц, что подтверждает строение соединения 11 как N-β-гликозида. В пользу этого свидетельствуют и перегруппировка гликозида 7 в соедине-

ние 11, которую проводили в кипящем ксилоле в присутствии HgBr₂, аналогично описанному в [8].

Строение гликозида 6 доказано нами рентгеноструктурным исследованием (рис. 4), а соединений 5 и 7 — сопоставлением их ^1H -ЯМР-спектров со спектром глюкозаминида 6.

В независимой части элементарной ячейки соединения 6 находятся две молекулы 6 (А и В), отличающиеся некоторыми геометрическими параметрами. Тетрагидропирановый цикл в обеих молекулах находится в конформации кресло (параметры складчатости [13]: S = 1,21, Θ = 1,3°, Ψ = 28,3° в молекуле А и S = 1,22, Θ = 5,8°, Ψ = 10,6° в В), заместители при атомах углерода в пиранозном цикле занимают экваториальное положение. Обращает на себя внимание равенство длин связей C_{сп3}-O в моносахаридном остатке (O(1A)-C(5A) 1,432(5) Å и O(1A)-C(1A) 1,427(5) Å), что свидетельствует об отсутствии аномерного эффекта.

Таким образом, данные рентгеноструктурного анализа и анализ ^1H -ЯМР-спектров (табл.) позволяют обоснованно считать, что соединения 5-7 по своему строению являются S-β-гликозидами.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1, величину угла оптического вращения — на поляриметре Polamat-A (длина волны λ 546 нм, 20-22°C). Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian VXR-300 (300 МГц) для растворов в DMSO-d₆, внутренний стандарт - Me₄Si.

ТХХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ ("Сорбполимер", Россия), элюент: бензол — этанол, 10:1. Для выделения индивидуальных соединений КХ использовали Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm, Merck). Соединения обнаруживали обработкой 2% раствором серной кислоты в бутаноле-1 с последующим нагреванием при 200-300°C.

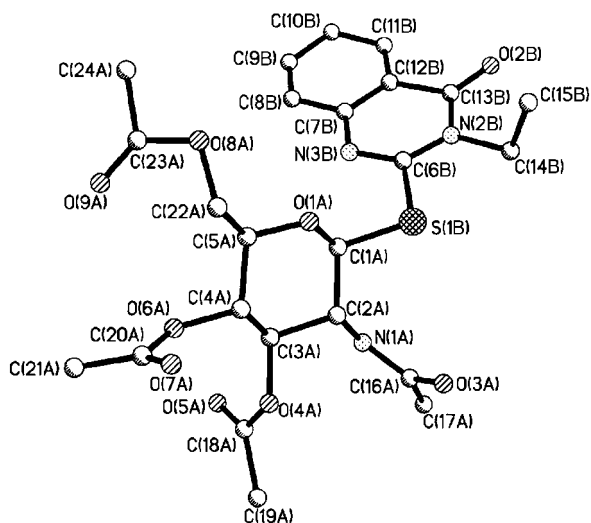


Рис. 4. Молекулярная структура гликозида 6.

Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Рентгеноструктурный анализ. Кристаллы 6 моноклинные, $C_{23}H_{29}N_3O_9S$, при $-109^\circ C$ $a = 13,373(3)$, $b = 9,865(1)$, $c = 20,749(4)$ Å, $\beta = 105,15(2)^\circ$, $V = 2642(2)$ Å³, $M_r = 535,56$, $Z = 4$; пространственная группа $P2_1$, $d_{\text{выч}} = 1,346$ г/см³, μ (MoK α) = 0,178 мм⁻¹, $F(000) = 1128$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5202 отражений (4976 независимых, $R_{\text{int}}=0,033$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре “Siemens P3/PC” (MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [13]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели “наездника” с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{Экв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n=1,5$ для метильных групп и $n=1,2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0,110$ по 4880 отражениям ($R_1=0,048$ по 3812 отражениям с $F4\sigma$ (F), $S = 1,016$). Кристаллографические параметры, координаты атомов и геометрические параметры молекул депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 269767).

Общая методика гликозилирования в системе “твердое тело-органический растворитель”

К раствору 500 мг (1,37 ммоль) 2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозилхлорида 1 [14] в 15 мл ацетонитрила прибавляли 1,37 ммоль соответствующего гетероароматического соединения, 189 мг (1,37 ммоль) мелкоизмельченного безводного K_2CO_3 , 60 мг (0,274 ммоль) 15K5 и перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии гликозил-донора (ТСХ). Реакционную смесь фильтровали от твердого остатка, осадок промывали на фильтре ацетонитрилом (2x5 мл), растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из пропанола-2 (гликозид 6) или очищали КХ (элюент: бензол \leq бензол — пропанол — 2, 25:1, гликозиды 5 и 7). 2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозилтио)-5-(этилсульфонил)-бензоксазол (5) — 463 мг (59%), аморфное вещество, $[\alpha]_{546}^{+30}$ (с 1,0; хлороформ); 2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозилтио)-3-этилхиназолин-4(3H)-он (6) — 550 мг (75%); Т. пл. — $174-176^\circ C$ (с разл.), $[\alpha]_{546}^{+31}$ (с 1,0; хлороформ); 2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-

2-дезоксид- β -D-глюкопиранозилтио)-бензтиазол (7) — 455 мг (67%); Т. пл. — $163-165^\circ C$, $[\alpha]_{546}^{+29}$ (с 1,0; хлороформ).

3-N-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид- β -D-глюкопиранозил)-бензтиазол-2-тион (11)

Способ А. Смесь 400 мг (1,09 ммоль) хлорида 1 и 464 мг (1,09 ммоль) ртутной соли бензотиазол-2-тиола 10 (получена обработкой 5 ммоль бензотиазол-2-тиола 2,5 ммоль ацетата ртути(II) в водном растворе карбоната натрия) в 15 мл ксилола кипятили при перемешивании до полной конверсии гликозил-донора (ТСХ). Растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток растворяли в хлороформе, органический слой промывали 30%-ным водным раствором иодида калия, затем 5%-ным раствором карбоната натрия и водой. Органический слой отделяли и после осушения безводным сульфатом натрия удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт выделяли КХ (элюент: бензол \leq бензол — пропанол-2, 25:1). Выход гликозида 11 — 152 мг (28%); Т. пл. — $218-220^\circ C$, $[\alpha]_{546}^{-6}$ (с 1,0; хлороформ).

Способ Б. 726 мг (2,01 ммоль) бромида ртути (II) суспендировали в 250 мл ксилола, удаляли 1/4 часть последнего при пониженном давлении, прибавляли 200 мг (0,4 ммоль) S- β -глюкозаминида 7 и кипятили до полной конверсии субстрата в превращении в N- β -гликозид 11 (ТСХ). Выделение продукта реакции проводили, как это описано выше. Выход соединения 11 — 43 мг (21%). Т.пл. — $217-219^\circ C$, $[\alpha]_{546}^{-6}$ (с 1,0; хлороформ).

Выводы

1. Глюкозаминилирование 5-этилсульфонил-бензоксазол-2-тиола, 2-меркапто-3-этилхиназолин-4-она, бензотиазол-2-тиола полным ацетатом α -D-глюкозаминилхлорида в условиях межфазного катализа (система “твердое тело-органический растворитель”) в присутствии 15K5 протекает региоселективно с образованием исключительно соответствующих S- β -гликозидов. Строение продуктов селективного гликозилирования доказано рентгеноструктурным анализом и ¹H-ЯМР-спектроскопией (с использованием синтезированных соединений-свидетелей).

2. Использование межфазного катализатора — краун-эфира позволяет сократить время процесса, увеличить выход целевых и исключить образование побочных продуктов (оксазолин 9).

3. Гликозилирование ртутной соли бензотиазол-2-тиола полным ацетатом α -D-глюкозаминилхлорида приводит к смеси S- β - и N- β -гликозидов.

Литература

1. Курьянов В.О., Земляков А.Е., Чупахина Т.А. и др. // Биоорг. химия. — 1998. — Т. 24, №4. — С. 319-320.
2. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // ХПС. — 2001. — №1. — С. 35-38.
3. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // Биоорг. химия. — 2001. — Т. 27, №6. — С. 385-389.
4. Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // Биоорг. химия. — 2004. — Т. 30, №3. — С. 334-336.
5. Abdel-Rahman A.A.-H., El Ashry E.S.H., Schmidt R.R. // Carbohydr. Res. — 2002. — Vol. 337, №3. — P. 195-206.

6. El din Awad O.M., Attia W.E., El Ashry E.S.H. // *Carbohydr. Res.* — 2004. — Vol. 339, №3. — P. 469-476.
7. Liu F., Austin D.J. // *J. Org. Chem.* — 2001. — №66. — P. 8643-8645.
8. Almerico A.M., Lauria A., Diana P. et al. // *ARKIVOC.* — 2000. — Vol. 1, Part 4. — P. 486-496.
9. Бовин Н.В., Зурабян С.Э., Хорлин А.Я. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1981. — №12. — С. 2806-2808
10. Патент США 5874548 // <http://patft.uspto.gov/netahtml/search-bool.html>.
11. Zinner H., Peseke K. // *Chem. Ber.* — 1965. — Vol. 98, №11. — P. 3508-3514.
12. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // *J. Phys. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 3. — P. 147-154.
13. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data.* — Rev.5.1. — 1998.
14. Хортон Д. / *Методы исследования углеводов / Пер. с англ. Ред. А.Я.Хорлин.* — М.: Мир, 1975. — С. 221-224.

Надійшла до редакції 29.06.2005 р.

УДК 616.831-005.4-08.039.71:615.27

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИРАКОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ 5-АРИЛ-6,6 α -ДИГІДРО-2Н-ПИРАЗОЛО[1,5-с]БЕНЗО[е]-1,3-ОКСАЗИНО-2-СПИРО-4'-ТІАЗОЛІДИН-2'-ОНІВ ТА ЇХ АРИЛІДЕНПОХІДНИХ

Д.Я.Гаврилюк, Р.Б.Лесик, В.С.Матійчук*, М.Д.Обушак*

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

* Львівський національний університет ім. Івана Франка

Ключові слова: піразолобензоксазини; тiazолідини; 4-тіазолідинони; спірогетероцикли; протиракова активність

Встановлено, що 5-(2-гідроксіарил)-3-арил-4,5-дигідро-1Н-піразоли при взаємодії з 4-тіоксо-2-тіазолідиноном циклізуються з утворенням нової гетероциклічної спіросистеми: 5-арил-6,6 α -дигідро-2Н-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-онів, які є метиленактивними гетероциклами, що дозволило одержати серію ариліденпохідних в умовах реакції Кньюенагеля. Виявлено протираковий потенціал синтезованих сполук, який характеризується неспецифічним антинеопластичним ефектом на лінії клітин лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку, меланоми, раку ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози.

SYNTHESIS AND ANTICANCER POTENTIAL STUDY OF 5-ARYL-6,6 α -DIHYDRO-2H-PYRAZOLO [1,5-c]BENZO[e]-1,3-OXAZINO-2-SPIRO-4'-THIAZOLIDINE-2'-ONES AND THEIR ARYLIDENE DERIVATIVES

D.Ya.Havrylyuk, R.B.Lesyk, V.S.Matiychuk, M.D.Obushak

The reaction of 5-(2-hydroxyaryl)-3-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles with 4-thioxothiazolidin-2-one has been shown to give 5-aryl-6,6 α -dihydro-2H-pyrazolo[1,5-c]benzo[e]-1,3-oxazino-2-spiro-4'-thiazolidine-2'-ones, which are methylene active heterocycles. A number of arylidene derivatives in the conditions of Knoevenagel reaction has been synthesized. An anticancer potential of the compounds synthesized and their non-specific antineoplastic effect on leukaemia cells lines, non-small-cell lung cancer, epithelial cancer, colon cancer, CNS cancer, melanoma, ovarian cancer, renal cancer, prostate cancer and mammary gland cancer cell lines have been determined.

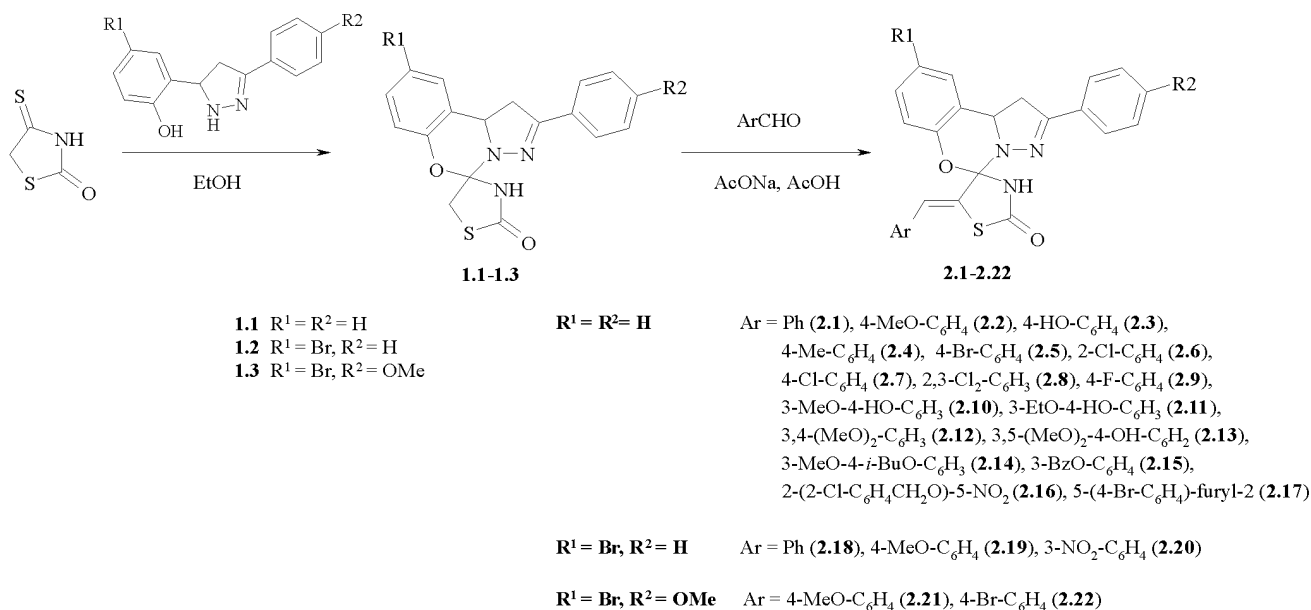
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОГО ПОТЕНЦИАЛА 5-АРИЛ-6,6 α -ДИГИДРО-2Н-ПИРАЗОЛО[1,5-с]БЕНЗО[е]-1,3-ОКСАЗИНО-2-СПИРО-4'-ТІАЗОЛІДИН-2'-ОНОВ И ИХ АРИЛІДЕНПРОИЗВОДНЫХ

Д.Я.Гаврилюк, Р.Б.Лесык, В.С.Матийчук, Н.Д.Обушак

Показано, что 5-(2-гидроксиарил)-3-арил-4,5-дигидро-1Н-піразоли при взаимодействии с 4-тиоксо-2-тіазолідиноном циклізуются с образованием новой гетероциклической системы: 5-арил-6,6 α -дигідро-2Н-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-онов, которые являются метиленактивными гетероциклами, что позволило синтезировать серию ариліденпроизводных в условиях реакции Кневенагеля. Установлен противораковый потенциал соединений, который характеризуется неспецифическим антинеопластическим эффектом на линии лейкемии, немелкоклеточного рака легких, эпителиального рака, меланомы, рака ЦНС, яичников, почек, простаты и молочной железы.

Тіазолідиновий каркас є одним з найбільш привабливих структурних фрагментів у сучасній медичній хімії, враховуючи характерний для сполук цього класу високий фармакологічний потенціал на фоні афінитету до різноманітних біомішеней [1, 2]. Як агоністи сімейства PPAR-ре-

цепторів похідні тіазолідину виявляють гіпоглікемічні, антинеопластичні та протизапальні властивості [3]; як інгібітори комплексу COX-2/5-LOX [4] або фосфоліпази A₂ (PLA₂) [5] — протизапальну дію; як інгібітори UDP-MurNAc/L-Ala-лігази — антимікробний ефект [6], а альдозоредуктази —



Схема

терапевтичний потенціал при ускладненнях діабету (ретинопатії, катаракті, нефропатії) [7-10]. Антинеопластичні властивості тіазолідинів та перспективу їхнього впровадження в онкологічну практику пов'язують з афінитетом до серії протиракових біомішеней, серед яких ензим JSP-1 [11], фактор ракового некрозу TNF α [12], біокомплекс VcI-X_L-ВНЗ [13] тощо. Наведений перелік, що репрезентує біологічний потенціал похідних тіазолідину, є далеко не завершеним.

Варто відзначити, що поєднання тіазолідинового каркасу з іншими гетероциклами є оправданим підходом до створення "лікоподібних" молекул з погляду стратегії і логіки сучасної медичної хімії, адже дозволяє досягати нового фармакологічного профілю, потенціювання дії чи зниження токсичності [2]. Такий підхід реалізовано у цій праці, метою якої є синтез та вивчення властивостей гетероциклічних сполук, що поєднують тіазолідиновий цикл з фармакологічно цікавим бензоксазинопіразоліновим фрагментом.

Відомо, що взаємодія 2-гідроксизаміщених азолів з карбонільними сполуками є зручним підходом до формування частково гідрованих азолобензоксазинових систем [14, 15]. Зокрема при конденсації 5-(2-гідроксифеніл)-3-арил-1Н-піразолінів з карбонільними сполуками одержують 6,6 α -дигідро-2Н-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазини [16, 17]. У нашій роботі ми адаптували наведений підхід для тіокарбонільних сполук на прикладі 4-тіоксо-2-тіазолідину (ізороданіну), який характерний високореакційноздатним атомом сірки у положенні 4. При вивченні взаємодії ізороданіну з 5-(2-окси-5- R^1 -феніл)-3-(4- R^2 -феніл)-2-піразолінами в етанолі ми встановили, що реакція проходить з утворенням гетероциклічної спіросистеми (сполуки 1.1-1.3), яка поєднує тіазолідиновий

та бензоксазинопіразоліновий цикли. Одержані похідні 1.1-1.3 є метиленактивними гетероциклами, що дозволило одержати серію ариліденопохідних 2.1-2.22 в умовах реакції Кньовенагеля (середовище — оцтова кислота, каталізатор — безводний ацетат натрію) (схема).

Структура синтезованих сполук підтверджена методами ПМР- та хроматомас-спектроскопії. У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаємо характерний субспектр бензоксазинопіразолінового циклу з АМХ-системою фрагменту СН₂СН, кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів, хоча часто сигнал метинового протону (H^X) погано розділений. Варто відзначити, що сигнал метиліденового протону сполук 2.1-2.22 суттєво зміщений у слабке магнітне поле (9,0 м.ч.), що, правдоподібно, можна пояснити утворенням віртуального п'ятичленного кільця через внутрішньомолекулярний водневий зв'язок цього атома з атомом кисню оксазинового циклу. Крім того, таке розташування сигналу свідчить про Z-конфігурацію [2] синтезованих 5-арил-6,6 α -дигідро-2Н-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-ариліден-4'-тіазолідин-2'-онів.

Вивчення протиракової активності сполук проводилось в декілька етапів у Національному Інституті Раку США (NCI, Bethesda, Maryland, USA). На I етапі (табл.) вивчали вплив сполук 2.6, 2.16, 2.17, 2.21 та 2.22 у концентрації 10⁻⁴ М на мітотичну активність лінії MCF7 (рак молочної залози), NCI-H460 (рак легень), SF-268 (рак ЦНС) за стандартною процедурою NCI методом флуоресцентного зафарбовування (барвник — сульфородамін Б, еталони — 5-фторурацил та андріаміцин) [18-20]. Серед тестованих сполук найвищу активність виявив 5-феніл-6,6 α -дигідро-2Н-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-(2'-хлор-

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 / lgTGI) | Кількість "активних" ліній (а/3 ⁴ , %) |
| | NCI-H460 | MCF7 | SF-268 | lgGI ₅₀ | lgTGI | lgLC ₅₀ | | |
| 1.3 | сполука не вивчалась | | | -4,43 | -4,10 | -4,01 | L: CCRF-CEM (- 5,77/-5,16) | 53/57, 93,0% |
| 2.1 | сполука не вивчалась | | | -5,41 | -4,90 | -4,38 | ColC: HCT-115 (- 5,82/-5,53) | 54/54, 100% |
| 2.2 | сполука не вивчалась | | | -4,55 | -4,18 | -4,04 | L: SR (-5,08/- 4,39) | 54/57, 94,7% |
| 2.6 | 1 | 11 | 13 | -5,32 | -4,77 | -4,40 | L: SR (-6,04/-5,37) CNCS: SF- 539 (-6,11/-5,58) | 52/53, 98,1% |
| 2.7 | сполука не вивчалась | | | -4,97 | -4,57 | -4,21 | M: LOX IMVI (-5,73/-5,45) | 56/56, 100% |
| 2.8 | сполука не вивчалась | | | -4,67 | -4,29 | -4,08 | BC: MCF7 (-5,04/-4,32) | 56/56, 100% |
| 2.9 | сполука не вивчалась | | | -4,38 | -4,10 | -4,02 | nscLC: HOP-92 (-5,22/-4,27) | 45/56, 80,4% |
| 2.11 | сполука не вивчалась | | | -4,77 | -4,41 | -4,12 | L: SR (-5,78/-4,73) | 57/57, 100% |
| 2.12 | сполука не вивчалась | | | -4,50 | -4,16 | -4,03 | M: M14 (-5,46/-4,90) | 51/57, 89,5% |
| 2.13 | сполука не вивчалась | | | -5,08 | -4,66 | -4,26 | L: CCRF-CEM (-6,66/-6,33) | 53/53, 100% |
| 2.16 | 113 | 64 | 144 | сполука не вивчалась на II етапі досліджень | | | | |
| 2.17 | 101 | 72 | 146 | сполука не вивчалась на II етапі досліджень | | | | |
| 2.21 | 107 | 98 | 115 | сполука не вивчалась на II етапі досліджень | | | | |
| 2.22 | 107 | 93 | 111 | сполука не вивчалась на II етапі досліджень | | | | |

¹Середні значення дозозалежних параметрів на 60 лініях раку;

²Лінії, що характеризуються найвищою чутливістю до сполуки із всіх тестованих;

³ColC - рак товстої кишки (colon cancer); M - меланома (melanoma); nscLC - недрібноклітинний рак легень (non-small cell lung cancer); RC - рак нирок (renal cancer); CNCS - 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

феніметиліден)-4'-тіазолідин-2'-он (2.6), на фоні якого тотальна мітотична активність на лініях раку легень, молочної залози та ЦНС становила 1%, 11% та 13% відповідно. Цікаво відзначити, що на підставі претестування можна зробити попередній висновок про вплив характеру ариліденового радикалу на протимітотичну активність, причому його ускладнення призводить до повної втрати активності, яка у деяких випадках переростає у цитостимулюючий ефект (2.16, 2.17, 2.21, 2.22). Одним з пояснень такого явища може бути підвищення молекулярної маси сполук, яке веде до втрати "лікоподібних" властивостей (зменшення ліофільності та розчинності, зростання "жорсткості структури" тощо).

Сполука 2.6 була відібрана для II етапу досліджень (грунтового in vitro скринінгу), на якому, крім того, вивчались ще 9 сполук без попереднього претестування (табл.). Цей етап полягав у тестуванні сполук в мінімум п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні на 53-57 лініях людських ракових клітин, в тому числі лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального раку (COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (LOX IMVI,

MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3), нирок (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF-393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (PC-3, Du-145) та молочної залози (MCF-7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D) [17-19]. У результаті експерименту одержані 3 дозозалежні параметри: GI₅₀ — концентрація, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії, TGI — концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту, LC₅₀ — концентрація речовини, що дає 50% зменшення забарвлення сульфородаміну Б після експозиції речовиною відносно початкового стану. Якщо логарифмічні значення параметрів (lgGI₅₀, lgTGI та lgLC₅₀) становлять менше -4,00, сполуки трактуються як активні. При аналізі результатів грунтового in vitro скринінгу тестовані сполуки, в основному, виявляли помітний цитотоксичний ефект на всі лінії клітин (частка "активних ліній" знаходиться в межах 80,4-100%) без яскравої вираженості специфічності дії на окремі види раку (табл.). У площині взаємозв'язку "структура-активність" для досліджуваних сполук спостерігаємо виразний вплив природи ариліденового фрагменту на антинеопластичну активність, що корелює з нашими попередніми результатами для 5-ариліден-4-тіазолідонів [21, 22] і, правдоподібно, має загальний

характер для такого класу сполук. Найбільш активними у протипухлинному рейтингу спіросистем з тіазолідиновим та бензоксазипіразоліновим фрагментами виявились сполуки 2.1 та 2.6, які вміщують фенільний та 2-хлорфенільний радикали у положенні 5' відповідно. Крім того, 2-хлорфенільний субституент (2.6) забезпечує високий специфічний ефект на клітини лейкемії та раку ЦНС, причому показники IgG150 на окремих лініях становлять менше -6,00. Варто відзначити, що відносну специфічність дії майже всі тестовані сполуки виявляють на клітини лейкемії, причому 3,5-диметокси-4-гідроксибензиліденопохідне 2.13 проявило найвищий із всіх сполук рівень активності (IgG150 -6,66), який випав на лінію лейкемії CCRF-CEM. 4-Хлорфенілметиліденовий радикал (2.7) сприяє появі специфічної цитоксичності до ліній меланоми (IgG150 (LOX IMVI) -5,73), а заміна атома хлору на фтор (2.9) — до недрібноклітинного раку легень (IgG150 (HOP-92) -5,22). У той же час достатньо несподіваним був факт слабшої сумарної активності фторпохідного 2.9 (середнє значення IgG150 -4,36) порівняно з хлорзаміщеним аналогом 2.7 (середнє значення IgG150 -4,97). Відносну специфічність до раку молочної залози, на нашу думку, можна пов'язати з 2,3-дихлорфенілметиліденовим замісником (2.8, IgG150 (MCF7) -5,07).

Експериментальна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian VXR-300", "Mercury-400", "Bruker-DRX 500"; розчинник DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри вивчалися на приладі "Agilent 1100". Температури плавлення речовин не виправлені. Ізороданін [23] та 5-(2-гідроксиарил)-3-арил-4,5-дигідро-1Н-піразоли [24] синтезовані за відомими методами.

8-R¹-5-(4-R²-Феніл)-6,6-дигідро-2Н-піразоло [1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-он (1.1-1.3). У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0,02 Моль ізороданіну та відповідного 5-(2-гідроксиарил)-3-арил-4,5-дигідро-1Н-піразоліну у 150 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1 год, потім охолоджують. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують з бутанолу.

Сполука 1.1. Вихід — 67%, Т.пл. — 181-183°C. Знайдено, %: S — 9,23, N — 12,57. C₁₈H₁₅N₃O₂S. Вирахувано, % S — 9,50, N — 12,45. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,35дд, 4,00дд (2Н, CH₂СН, J_{AM} = 18,4 Гц, J_{AX} = 4,0 Гц, J_{MX} = 10,6 Гц), 4,58д (1Н, СН₂, J = 18,2 Гц), 4,70д (1Н, СН₂, J = 18,2 Гц), 5,95дд (1Н, СН); 6,75т, 6,88д, 6,98д, 7,10т (4Н, С₆H₄); 7,43-7,52м, 7,86д (5Н, С₆H₅), 9,65с (1Н, NH).

Сполука 1.2. Вихід — 59%, Т.пл. — 239-241°C. Знайдено, %: S — 7,85, N — 9,88. C₁₈H₁₄BrN₃O₂S. Вирахувано, % S — 7,70, N — 10,09. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,35дд, 4,00дд (2Н, CH₂СН, J_{AM} = 18,0 Гц, J_{AX} = 3,6 Гц, J_{MX} = 10,4 Гц), 4,62д (1Н,

СН₂, J = 18,4 Гц), 4,88д (1Н, СН₂, J = 18,4 Гц), 5,75дд (1Н, СН); 6,82д, 7,10д, 7,22д (3Н, 8-Br-C₆H₃, J_{9,10} = 8,6 Гц, J_{7,9} = 2,4 Гц); 7,46-7,55м, 7,86д (5Н, С₆H₅), 10,10с (1Н, NH).

Сполука 1.3. Вихід — 71%, Т.пл. — 239-240°C. Знайдено, %: S — 7,02, N — 9,29. C₁₉H₁₆BrN₃O₃S. Вирахувано, % S — 7,18, N — 9,41. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,22дд, 3,94дд (2Н, CH₂СН, J_{AM} = 18,3 Гц, J_{AX} = 3,8 Гц, J_{MX} = 10,8 Гц), 3,84с (3Н, ОСН₃), 4,60д (1Н, СН₂, J = 18,0 Гц), 4,80д (1Н, СН₂, J = 18,0 Гц), 5,73дд (1Н, СН); 6,82д, 7,04д, 7,21дд (3Н, 8-Br-C₆H₃, J_{9,10} = 8,8 Гц, J_{7,9} = 2,4 Гц); 7,00д, 7,77д (4Н, 4-ОСН₃-С₆H₄, J = 8,4 Гц), 10,09с (1Н, NH).

8-R¹-5-(4-R²-Феніл)-6,6α-дигідро-2Н-піразоло [1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-ариліден-4'-тіазолідин-2'-он (2.1-2.17). У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0,01 Моль сполуки 1.1-1.3, 0,004 Моль відповідного альдегіду, 0,003 Моль безводного ацетату натрію та 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 год. Продукт реакції відфільтровують після повного охолодження. Перекристалізують із суміші ДМФА-АсОН (1:2) або ДМФА-ЕтОН (1:2).

Сполука 2.1. Вихід — 63%, Т.пл. — 204-206°C. Знайдено, %: S — 7,68, N — 10,19. C₂₅H₁₉N₃O₂S. Вирахувано, % S — 7,54, N — 9,88. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,94дд (2Н, CH₂СН, J_{AM} = 18,2 Гц, J_{AX} = 3,4 Гц, J_{MX} = 11,0 Гц), 6,13дд (1Н, СН); 6,70т, 6,85-6,95м, 7,07т, 7,40д, 7,46-7,54м, 7,65д, 7,86д (14Н, аром.); 9,20с (1Н, СН), 9,80с (1Н, NH). Мас-спектр: m/z 426 (96%, M⁺).

Сполука 2.2. Вихід — 72%, Т.пл. >240°C. Знайдено, %: S — 7,22, N — 9,08. C₂₆H₂₁N₃O₃S. Вирахувано, % S — 7,04, N — 9,22. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,92дд (2Н, CH₂СН, J_{AM} = 18,2 Гц, J_{AX} = 3,6 Гц, J_{MX} = 10,6 Гц), 3,88с (3Н, ОСН₃), 6,11дд (1Н, СН); 6,72т, 6,88д, 6,93д, 7,08т (4Н, С₆H₄), 7,04д, 7,62д (4Н, 4-ОСН₃-С₆H₄, J = 8,6 Гц); 7,43-7,53м, 7,88д (5Н, С₆H₅), 9,08с (1Н, СН), 9,60с (1Н, NH). Мас-спектр: m/z 455 (40%, M⁺).

Сполука 2.3. Вихід — 64%, Т.пл. >240°C. Знайдено, %: S — 7,09, N — 9,71. C₂₅H₁₉N₃O₃S. Вирахувано, % S — 7,26, N — 9,52. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,99дд (2Н, CH₂СН, J_{AM} = 18,3 Гц, J_{AX} = 3,8 Гц, J_{MX} = 11,4 Гц), 6,00дд (1Н, СН); 6,74т, 6,86д, 6,93д, 7,08т (4Н, С₆H₄), 6,98д, 7,60д (4Н, 4-ОН-С₆H₄, J = 8,8 Гц); 7,50-7,60м, 7,92д (5Н, С₆H₅); 9,07с (1Н, СН), 9,82с (1Н, ОН), 10,27с (1Н, NH).

Сполука 2.4. Вихід — 69%, Т.пл. — 242-244°C. Знайдено, %: S — 7,44, N — 9,41. C₂₆H₂₁N₃O₂S. Вирахувано, % S — 7,29, N — 9,56. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,43с (3Н, СН₃), 3,32дд, 3,96дд (2Н, CH₂СН, J_{AM} = 18,0 Гц, J_{AX} = 4,2 Гц, J_{MX} = 12,0 Гц), 6,04дд (1Н, СН); 6,72т, 6,88д, 6,92д, 7,09т (4Н, С₆H₄); 7,36д, 7,58д (4Н, 4-СН₃-С₆H₄, J = 8,6 Гц); 7,50-7,56м, 7,91д (5Н, С₆H₅); 9,09с (1Н, СН), 9,79с (1Н, NH).

Сполука 2.5. Вихід — 52%, Т.пл. — 212-215°C. Знайдено, %: S — 6,25, N — 8,56. C₂₅H₁₈BrN₃O₂S.

Вирахувано, % S — 6,36, N — 8,33. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,98дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,2 Гц, J_{AX} = 3,2 Гц, J_{MX} = 10,6 Гц), 6,07дд (1H, CH); 6,72т, 6,88д, 6,94д, 7,11т (4H, C₆H₄); 7,62д, 7,68д (4H, 4-Br-C₆H₄, J = 8,8 Гц); 7,48-7,56м, 7,91д (5H, C₆H₅), 9,06с (1H, CH), 9,79с (1H, NH).

Сполука 2.6. Вихід — 57%, Т.пл. — 238-239°C. Знайдено, %: S — 7,12, N — 8,97. C₂₅H₁₈ClN₃O₂S. Вирахувано, % S — 6,97, N — 9,14. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,99дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,0 Гц, J_{AX} = 3,6 Гц, J_{MX} = 10,8 Гц), 6,05дд (1H, CH); 6,73т, 6,86д, 6,94д, 7,09т (4H, C₆H₄); 7,45-7,55м, 7,60д, 7,81д, 7,95д (9H, 2-Cl-C₆H₄, C₆H₅); 9,44с (1H, CH), 9,80с (1H, NH).

Сполука 2.7. Вихід — 64%, Т.пл. — 225-227°C. Знайдено, %: S — 7,18, N — 9,32. C₂₅H₁₈ClN₃O₂S. Вирахувано, % S — 6,97, N — 9,14. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,96дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,4 Гц, J_{AX} = 4,0 Гц, J_{MX} = 10,4 Гц), 6,10дд (1H, CH); 6,74т, 6,86д, 6,94д, 7,08т (4H, C₆H₄); 7,48д, 7,65д (4H, 4-Cl-C₆H₄, J = 9,0 Гц); 7,45-7,55м, 7,88д (5H, C₆H₅); 9,10с (1H, CH), 9,80с (1H, NH). Мас-спектр: m/z 460 (94%, M⁺).

Сполука 2.8. Вихід — 68%, Т.пл. — 180-182°C. Знайдено, %: S — 6,63, N — 8,73. C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₂S. Вирахувано, % S — 6,49, N — 8,50. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,98дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,4 Гц, J_{AX} = 4,0 Гц, J_{MX} = 10,4 Гц), 6,25дд (1H, CH); 6,72т, 6,86д, 6,94д, 7,08т (4H, C₆H₄); 7,20-7,28м, 7,74д (3H, 2,3-Cl₂-C₆H₃); 7,45-7,55м, 7,86д (5H, C₆H₅); 9,35с (1H, CH), 9,75с (1H, NH).

Сполука 2.9. Вихід — 68%, Т.пл. >250°C. Знайдено, %: C — 67,48, H — 4,01, N — 9,64, S — 7,08. C₂₅H₁₈FN₃O₂S. Вирахувано, % C — 67,71, H — 4,09, N — 9,47, S — 7,23.

Сполука 2.10. Вихід — 57%, Т.пл. — 282-283°C. Знайдено, %: S — 6,94, N — 9,13. C₂₆H₂₁N₃O₄S. Вирахувано, % S — 6,80, N — 8,91. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,22дд, 3,92дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,4 Гц, J_{AX} = 4,0 Гц, J_{MX} = 10,4 Гц), 3,90с (3H, OCH₃), 6,10дд (1H, CH); 6,70т, 6,84д, 6,94д, 7,07т (4H, C₆H₄); 6,90д, 7,12д, 7,20с (3H, 3-CH₃O-4-NO-C₆H₃); 7,46-7,55м, 7,88д (5H, C₆H₅); 9,02с (1H, CH), 9,35с (1H, OH), 9,65с (1H, NH). Мас-спектр: m/z 472 (90%, M⁺).

Сполука 2.11. Вихід — 62%, Т.пл. — 248-250°C. Знайдено, %: C — 66,51, H — 4,65, N — 8,52, S — 6,78. C₂₇H₂₃N₃O₄S. Вирахувано, % C — 66,79, H — 4,77, N — 8,65, S — 6,60.

Сполука 2.12. Вихід — 65%, Т.пл. — 270-271°C. Знайдено, %: C — 66,88, H — 4,70, N — 8,63, S — 6,71. C₂₇H₂₃N₃O₄S. Вирахувано, % C — 66,79, H — 4,77, N — 8,65, S — 6,60.

Сполука 2.13. Вихід — 59%, Т.пл. >260°C. Знайдено, %: C — 64,32, H — 4,65, N — 8,54, S — 6,28. C₂₇H₂₃N₃O₅S. Вирахувано, % C — 64,66, H — 4,62, N — 8,38, S — 6,39.

Сполука 2.14. Вихід — 54%, Т.пл. — 268-269°C. Знайдено, %: S — 5,91, N — 7,82. C₃₀H₂₉N₃O₄S. Вирахувано, % S — 6,08, N — 7,96. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 1,05д, 2,50м, 3,80д (7H, (CH₃)₂CHCH₂),

3,28дд, 3,92дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,4 Гц, J_{AX} = 4,0 Гц, J_{MX} = 10,4 Гц), 3,89с (3H, OCH₃), 6,12дд (1H, CH); 6,70т, 6,84д, 6,95д, 7,06т (4H, C₆H₄), 6,90д, 7,16д, 7,20с (3H, 3-CH₃O-4-i-BuO-C₆H₃), 7,46-7,55м, 7,86д (5H, C₆H₅); 9,04с (1H, CH), 9,58с (1H, NH). Мас-спектр: m/z 528 (91%, M⁺).

Сполука 2.15. Вихід — 52%, Т.пл. — 180-182°C. Знайдено, %: S — 6,21, N — 8,11. C₃₂H₂₅N₃O₃S. Вирахувано, % S — 6,03, N — 7,90. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,94дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,4 Гц, J_{AX} = 4,0 Гц, J_{MX} = 10,4 Гц), 5,15с (2H, OCH₂), 6,12дд (1H, CH); 6,71т, 6,86д, 6,92д, 7,02д, 7,08т, 7,20-7,55м, 7,86д (18H, аром.); 9,02с (1H, CH), 9,65с (1H, NH). Хромато-мас-спектр: m/z 532 (94,53%, M⁺).

Сполука 2.16. Вихід — 63%, Т.пл. >240°C. Знайдено, %: C — 62,63, H — 3,69, N — 8,92, S — 5,39. C₃₂H₂₃ClN₄O₅S. Вирахувано, % C — 62,90, H — 3,79, N — 9,17, S — 5,25.

Сполука 2.17. Вихід — 67%, Т.пл. >240°C. Знайдено, %: C — 61,02, H — 3,44, N — 7,49, S — 5,80. C₂₉H₂₀BrN₃O₃S. Вирахувано, % C — 61,06, H — 3,53, N — 7,37, S — 5,62.

Сполука 2.18. Вихід — 62%, Т.пл. — 247-248°C. Знайдено, %: S — 6,54, N — 8,21. C₂₅H₁₈BrN₃O₂S. Вирахувано, % S — 6,36, N — 8,33. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,30дд, 3,95дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,1 Гц, J_{AX} = 3,8 Гц, J_{MX} = 10,4 Гц), 6,05дд (1H, CH); 6,84д, 7,06с, 7,20д (3H, 8-Br-C₆H₃); 7,43т, 7,48-5,55м, 7,66д, 7,88д (10H, 2°-C₆H₅), 9,10с (1H, CH), 9,90с (1H, NH).

Сполука 2.19. Вихід — 68%, Т.пл. >250°C. Знайдено, %: S — 6,06, N — 7,71. C₂₆H₂₀BrN₃O₃S. Вирахувано, % S — 6,00, N — 7,86. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,95дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,0 Гц, J_{AX} = 4,0 Гц, J_{MX} = 11,0 Гц), 3,90с (3H, OCH₃), 6,05дд (1H, CH), 6,84д, 7,05с, 7,18д (3H, 8-Br-C₆H₃), 7,05д, 7,64д (4H, 4-CH₃O-C₆H₄, J = 8,8 Гц), 7,04д, 7,62д (4H, 4-CH₃O-C₆H₄, J = 8,6 Гц), 7,50-7,55м, 7,90д (5H, C₆H₅), 9,08с (1H, CH), 9,90с (1H, NH).

Сполука 2.20. Вихід — 66%, Т.пл. >250°C. Знайдено, %: S — 5,97, N — 10,03. C₂₅H₁₇BrN₄O₄S. Вирахувано, % S — 5,84, N — 10,20. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,39дд, 4,01дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,3 Гц, J_{AX} = 4,2 Гц, J_{MX} = 10,8 Гц), 6,02дд (1H, CH); 6,84д, 7,20с, 7,32д (3H, 8-Br-C₆H₃); 7,50-7,63м, 7,96-8,03м, 8,45д (9H, C₆H₅, 3-NO₂-C₆H₄); 9,16с (1H, CH), 10,30с (1H, NH).

Сполука 2.21. Вихід — 69%, Т.пл. — 231-233°C. Знайдено, %: S — 5,82, N — 7,58. C₂₇H₂₂BrN₃O₄S. Вирахувано, % S — 5,68, N — 7,44. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,95дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,0 Гц, J_{AX} = 3,8 Гц, J_{MX} = 11,2 Гц), 3,86с, 3,87с (6H, 2CH₃O), 5,98дд (1H, CH); 6,30д, 6,99с, 7,20д (3H, 8-Br-C₆H₃); 7,05д, 7,12д, 7,60д, 7,86д (8H, 2C₆H₄OCH₃-4); 9,10с (1H, CH), 10,13с (1H, NH).

Сполука 2.22. Вихід — 60%, Т.пл. — 232-235°C. Знайдено, %: S — 5,45, N — 6,62. C₂₆H₁₉Br₂N₃O₃S. Вирахувано, % S — 5,23, N — 6,85. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,92дд (2H, CH₂CH, J_{AM} = 18,4 Гц,

$J_{\text{AX}} = 3,8$ Гц, $J_{\text{MX}} = 11,4$ Гц), 3,86с (3H, OCH₃), 5,98дд (1H, CH); 6,83д, 7,02с, 7,21д (3H, 8-Br-C₆H₃); 7,05д, 7,86д (4H, 4-CH₃O-C₆H₄, J = 8,8 Гц); 7,62д, 7,69д (4H, 4-Br-C₆H₄, J = 8,8 Гц), 9,07с (1H, CH), 10,11с (1H, NH).

Висновки

1. Встановлено, що 5-(2-гідроксіарил)-3-арил-4,5-дигідро-1H-піразоли при взаємодії з 4-тіоксо-2-тіазолідиноном циклізуються з утворенням нової гетероциклічної спіросистеми: 5-арил-6,6α-ди-

гідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-онів, які є метиленактивними гетероциклами, що дозволило одержати серію ариліденопохідних в умовах реакції Кньюенагеля.

2. Виявлено протираковий потенціал синтезованих сполук, характерний неспецифічним анти-неопластичним ефектом на лінії клітин лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку, меланоми, раку ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози.

Література

1. Lesyk R., Zimenkovsky B. // *Curr. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 8, №16. — P. 1547-1578.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 106 с.
3. Murphy G.J., Holder J.C. // *Trends in Pharmacological Sciences.* — 2000. — Vol. 21. — P. 469-474.
4. Charlier C., Mishaux C. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 38. — P. 645-659.
5. Kaoru Seno, Takayuki Okuno, Koishi Nishi et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №6. — P. 1040-1044.
6. Mui Mui Sim, Siew Bee Ng, Buss A.D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — №12. — P. 679-699.
7. Kador P.F., Kinoshita J.H., Sharpless N.E. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28, №7. — P. 841-849.
8. Lee Y.S., Zhou Chen, Kador P.F. // *Bioorg. Med. Chem.* — 1998. — №6. — P. 1811-1819.
9. Fresneau P., Cussac M., Morand J.-M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 41. — P. 4706-4715.
10. Bruno G., Constantino L., Curinga L. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — №10. — P. 1077-1084.
11. Neil S. Cutshall, Christine O'Day, Marina Prerzhdo // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — №15. — P. 3374-3379.
12. Capter P.H., Scherle P.A., Muchelbauer J.A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 11879-11884.
13. Degterev A., Lugovskoy A., Cardone M. et al. // *Nature Cell Biology.* — 2001. — №3. — P. 173-182.
14. Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Оксеніч І.А., Іксанова С.В. // *ХГС.* — 1991. — №8. — С. 1131-1136.
15. Jurd L. // *Tetrahedron.* — 1975. — Vol. 31, №23. — P. 2884-2888.
16. Десенко С.М., Гетманский Н.В., Черненко В.Н. и др. // *ХГС.* — 1999. — №6. — С. 805-810.
17. Десенко С.М., Черненко В.Н., Орлов В.Д., Мусатов В.И. // *Вестник Харьк. нац. у-та. Химия.* — 2000. — №495, Вып. 6 (29). — С. 46-49.
18. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // *Cancer Research.* — 1988. — №48. — С. 589-601.
19. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner V.A. // *Seminars in Oncology.* — 1992. — Vol. 19, №6. — P. 622-638.
20. Boyd M.R., Paull K.D. // *Drug Development Res.* — 1995. — №34. — P. 91-109.
21. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — Львів, 2005. — С. 39-77.
22. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Піняжко О.Р. та ін. // *Ліки.* — 2004. — №3-4. — С. 52-62.
23. Гришук А.П., Комарица И.Д., Баранов С.Н. // *ХГС.* — 1966. — №5. — С. 706-709.
24. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. — Х.: Фолио, 1998. — 148 с.

Надійшла до редакції 28.04.2006 р.

Автори статті висловлюють щирю подяку д-ру В.Л.Нарайанану (Dr. V.L.Narayanan, Drug Synt hesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведене in vitro тестування протирак ової активності синтезованих сполук.

УДК 54.057:547.73:542.953

СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ 2-АРОЇЛ-3-АМІНО-4-АРИЛ(АЛКІЛ)СУЛЬФОНІЛ-5-АРИЛАМІНОТІОФЕНІВ

Ю.Д.Власенко, О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко

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

Ключові слова: комбінаторний синтез; 2-ароїл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламінотіофени; циклізація Торпа; паралельний рідиннофазний синтез

Методом паралельного рідиннофазного синтезу отримані комбінаторні бібліотеки заміщених 3-амінотіофенів з використанням конденсації метиленактивних нітрילів з арилізотіоціанатами та наступною взаємодією з фенацилбромідами і циклізацією за Торпом. Будову отриманих сполук доведено даними ІЧ-, УФ- та ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрією.

SYNTHESIS OF THE SUBSTITUTED 2-AROYL-3-AMINO-4-ARYL(ALKYL)SULFONYL-5-ARYLAMINO THIOPHENES

Yu.D.Vlasenko, O.O.Parkhomenko, S.M.Kovalenko

Combinatorial libraries of the substituted 3-aminothiophenes have been obtained by the method of parallel liquid-phase synthesis using the Thorpe cyclization of the products of condensation of methylene active nitriles with arylisothiocyanates and phenacil bromides. The structure of the compounds obtained has been proven by the data of IR-, UV- and PMR-spectroscopy and mass-spectrometry.

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АРОИЛ-3-АМИНО-4-АРИЛ(АЛКИЛ)СУЛЬФОНИЛ-5-АРИЛАМИНО-ТИОФЕНОВ

Ю.Д.Власенко, О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко

Методом паралельного жидкофазного синтеза получены комбинаторные библиотеки замещенных 3-аминотиофенов с использованием конденсации метиленактивных нитрилов с арилизотиоцианатами и последующим взаимодействием с фенацилбромидами и циклизацией по Торпу. Структуру полученных соединений доказано данными ИК-, УФ- и ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрией.

Останнім часом суттєво збільшилось число робіт щодо синтезу комбінаторних бібліотек похідних гетероциклічних сполук [1-3]. Перспективними об'єктами для пошуку біологічно активних речовин є заміщені 3-амінотіофени як сполуки з широким спектром фармакологічної дії. Серед них впроваджено в медичну практику як місцевий анестетик артикаїн (метил 4-метил-3-[2-(н-пропіламіно)пропіонаміно]-тіофен-2-карбоксилату гідрохлорид) [4]. Запатентовано використання амінотіофенів для лікування інсулінорезистентності та гіперглікемії [5]. Дані про протипухлинну активність амінотіофенів наведені в патенті [6]. Доведена протизапальна та жарознижуюча активність тіофеновмісних сполук та їх фізіологічно активних солей [7, 8].

У літературі є відомості про методи, які дозволяють отримувати похідні 3-амінотіофенів як рідиннофазним синтезом з виділенням напівпродуктів, так і паралельним синтезом на твердому носії.

Наприклад, 3-амінотіофени були отримані конденсацією похідних ціаноацетаміду та ізотіоціанату в присутності основи (DBU) з наступним алкілюванням відповідним галоїдалкілом та циклізацією за Торпом. Як розчинник використовували DMF, THF, толуол, етиловий спирт або ацетонітрил. Методика має своє застосування у твердофазному синтезі. До атому азоту в ізотіоціанаті ковалентно приєднується зв'язуюча речовина (linker), яка, у свою чергу, фіксується на твердому носії (substrate) [9-11] (схема 1).

За аналогічною методикою [12] 3-амінотіофени були отримані взаємодією фенілсульфонілацетонітрилу та фенілізотіоціанату в сухому DMF при кімнатній температурі з подальшим алкілюванням та конденсацією в киплячому DMF (схема 2).

Є відомості про твердофазний синтез заміщених 3-амінотіофенів [13, 14], де вихідною речовиною є ціаноацетилпіперазин. Кінцеві продукти були отримані S-алкілюванням у середовищі третинних амінів або алкоголятів в DMF з наступ-

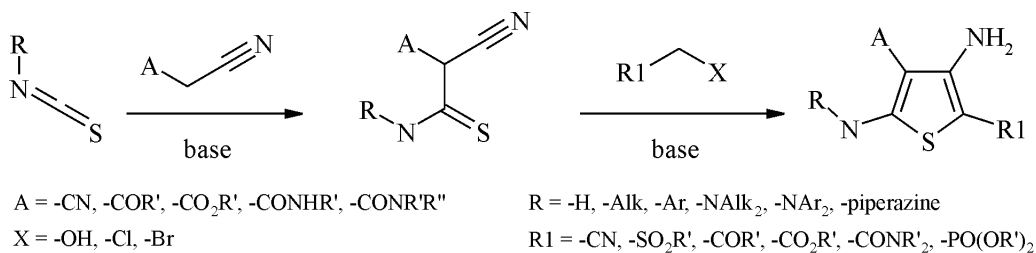


Схема 1

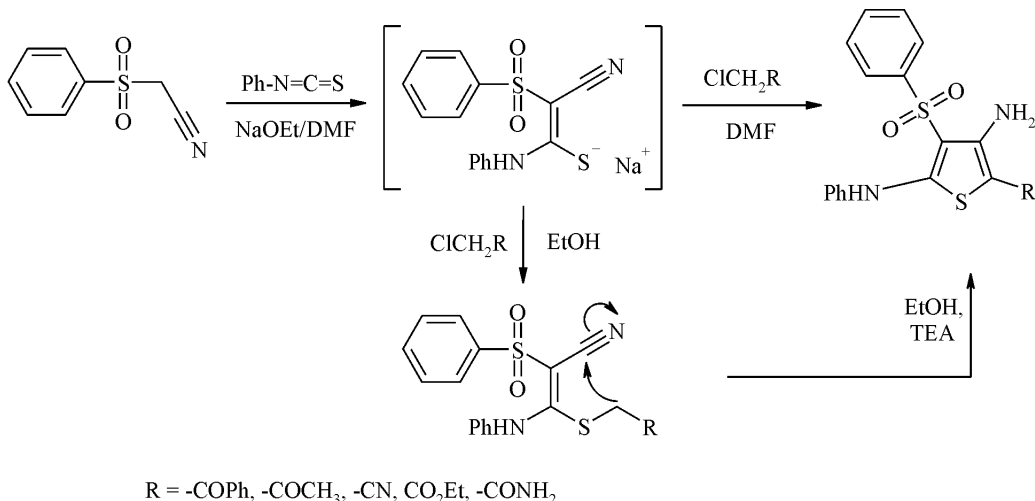


Схема 2

ним ацидолітичним відщепленням зв'язуючої речовини за допомогою TFA.

Рідиннофазний синтез 3-амінотіофенів наведено у роботах [15-17]. За цією методикою алкіл-3-аміно-4-арил(метил)-сульфонілітіофен-2-карбоксилати, які не містять гетероциклічний атом у замісниках у положенні 5, були отримані взаємодією акрилонітрилів з метил(етил)тіогліколятом у присутності основи (триетиламіну) (схема 3).

Недоліками зазначених методик є необхідність попередньої підготовки розчинників, використання дорогих реагентів і тривалість синтезу.

Нами було поставлено за мету створення комбінаторних бібліотек заміщених 3-амінотіофенів з подальшим цілеспрямованим пошуком серед них біологічно активних речовин. Для створення комбінаторних бібліотек 3-амінотіофенів нами був розроблена методика паралельного рідиннофазного синтезу з використанням реакторів "Combi-Syn-012-3000", яка дозволяє отримувати похідні 3-амінотіофену швидко з достатньою чистотою, помірними виходами та мінімальними працезатратами.

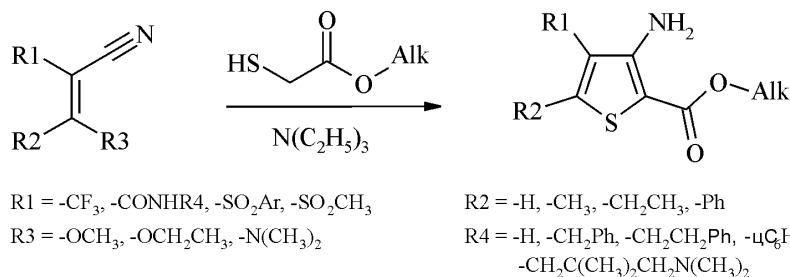
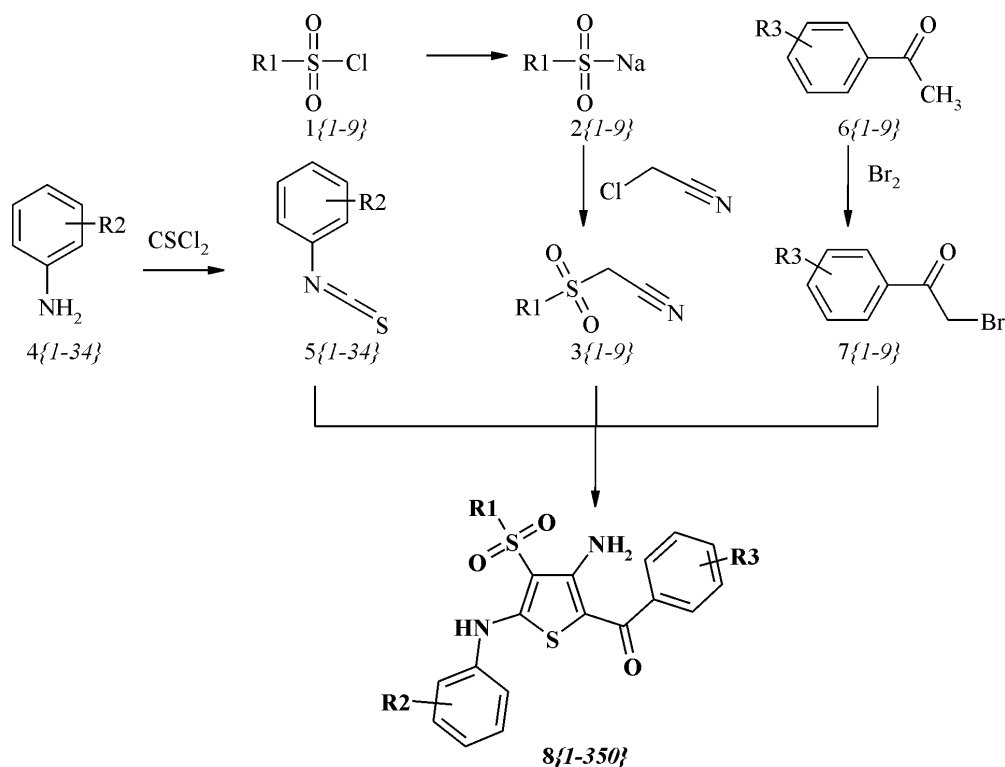


Схема 3

Ключовою реакцією запропонованого методу є конденсація заміщених нітрилів з арилізоціанатами та наступною взаємодією з фенацільбромідами й подальшою циклізацією за Торпом. Ця методика дозволяє отримувати амінотіофени, що містять у положенні 2 аромільну групу, в положенні 4 — арил(алкіл)сульфонільну групу та в положенні 5 — ариламіногрупу.

Вихідні R-сульфонілацетонітрили 3{1-9} були синтезовані з відповідних заміщених сульфохлоридів 1{1-9}. Реакцію проводили у водному розчині натрію сульфату та натрію гідрокарбонату з отриманням сульфінових солей 2{1-9}. Взаємодія сульфінатів з хлорацетонітрилами відбувалася в DMF при нагріванні. Алкілпохідні ацетонітрилів 3{1-9} завдяки своїй високій розчинності у воді потребували іншої методики виділення, за якою була проведена екстракція органічними розчинниками. Арилпохідні ацетонітрили 3{1-6} були отримані з виходами близько 85%, алкілсульфонілацетонітрили 3{7-9} мали значно менші виходи — 35-50%. Додаткового очищення отримані сполуки не потребували.



- R1 = Ph, 4-CH₃Ph, 4-OCH₃Ph, 4-ClPh, 4-BrPh, 2,4,6-(CH₃)₃Ph, CH₃, C₂H₅, C₃H₇
 R2 = H, 2,4-(CH₃)₂, 2,5-(CH₃)₂, 2,6-(CH₃)₂, 3,4-(CH₃)₂, 2-Cl, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 4-OC₂H₅, 2,5-(F)₂,
 3,4-F₂, 2,5-(OCH₃)₂, 2-F, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 4-C₂H₅, 4-C₃H₇, 2-C₂H₅, 3,5-(CH₃)₂
 R3 = H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-Cl, 4-Br, 2,4,6-(CH₃)₃, 3-OCH₃, 2,4-(CH₃)₂, 3,4-O₂CH₂

Схема 4

Фенацилброміди 7{1-9} були отримані бромуванням заміщених ацетофенонів 6{1-9} [18]. Ізотіоціанати 5{1-34} отримані взаємодією амінів 4{1-34} з тіофосгеном згідно з методикою [19] (схема 4).

Найбільш придатними умовами отримання заміщених тіофенів є використання метанольного розчину калію або натрію гідроксиду як основи. При проведенні синтезу в середовищі триетиламіну чисті кінцеві 3-амінотіофени отримані не були. Надлишковий еквівалент лугу, необхідний для циклізації за Торпом, вводили в реакцію після алкілювання фенацилбромідом 7{1-9}. Спроби додавання подвійного еквіваленту основи на стадії конденсації ізотіоціанату 5{1-34} з метиленактивним нітрилом 3{1-9} приводили до утворення суміші речовин.

У результаті досліджень нами було синтезовано комбінаторну бібліотеку 2-арил-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламінотіофенів, яка включає понад 350 сполук (рис. 1). Структура всіх отриманих сполук підтверджена методами елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

На ПМР-спектрах мультиплетний сигнал ароматичних протонів спостерігається в межах 6,9-8,6 м.д., сигнал протона аміно-групи анілінового протона в положенні 5 — у вигляді синглету в області 9,3-9,6 м.д. Протони первинної NH₂-групи тіофенів з алкілсульфонілгрупою в положенні

4 мають вигляд уширеного синглету в області 7,8-7,9 м.д. У арилсульфонілзаміщених тіофенів протони NH₂-групи знаходяться в обміні, тому дані ПМР-спектроскопії були додатково підтверджені мас-спектрометриєю (табл. 2) [20].

Експериментальна частина

Температури плавлення (°C) синтезованих речовин визначили за допомогою приладу Buchi (Швейцарія) модель В-520. ¹H NMR спектри були записані на приладі фірми “Varian WXR-400” в DMSO-d₆, використовуючи TMS як внутрішній стандарт. ІЧ-спектри записані на приладі “Bruker Tensor 27” в таблетках калію броміду. Мас-спектри отримані на приладі “PE SCIEX API ISO EX”. ЕСП зняті на спектрофотометрі “Specord M40” в діоксані.

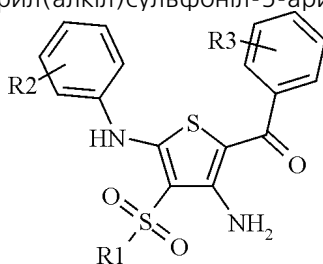
При створенні бібліотеки були використані комерційні розчинники та реактиви або отримані за основними методиками. Паралельний рідинно-фазний синтез сполук 8{1-350} був виконаний з використанням лабораторного синтезатора CombiSyn-012-3000 з 50-100 мг наважками. Синтез бібліотек 3{1-9}, 7{1-9}, 5{1-34} виконаний на стандартному лабораторному обладнанні.

Загальна методика синтезу заміщених ацетонітрилів 3{1-9}

До водного розчину натрію гідрокарбонату (0,15 Моль) та натрію сульфату (0,15 Моль) дода-

Таблиця 1

2-Ароїл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламініотіофени 8{1-350}



| № | R ¹ | R ² | R ³ | Т.пл, °С | УФ-спектри ν, см ⁻¹ (log ε, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹) | Вихід, % |
|--------|-------------------------------|--|-------------------------------------|----------|---|----------|
| 8 {1} | Ph | 2-OCH ₃ | 4-F | 182-184 | 43100 (1,10) 32600 (0,91) 26900 (1,12) | 60 |
| 8 {2} | 4-Cl-Ph | 2-F | H | 215-217 | 43700 (1,59) 34800 (1,22) 27500 (1,07) | 69 |
| 8 {3} | Ph | 2,6-(CH ₃) ₂ | 3-OCH ₃ | 220-222 | 35800 (1,09) 28100 (0,94) | 60 |
| 8 {4} | 4-Cl-Ph | 2-CH ₃ | H | 232-234 | 43800 (1,48) 35300 (1,19) 27900 (1,05) | 71 |
| 8 {5} | CH ₃ | 2-CH ₃ -6-C ₂ H ₅ | 4-CH ₃ | 208-210 | 41800 (1,12) 36500 (1,11) 28100 (1,24) | 59 |
| 8 {6} | C ₂ H ₅ | 4-C ₂ H ₅ | 4-F | 152-154 | 41300 (1,45) 34500 (1,54) 27300 (1,67) | 57 |
| 8 {7} | C ₂ H ₅ | 2-CH ₃ -5-Cl | H | 197-199 | 35600 (1,04) 27700 (1,23) | 86 |
| 8 {8} | C ₂ H ₅ | 2-CH ₃ -5-CH ₃ | H | 193-195 | 41800 (1,42) 35600 (1,12) 27800 (1,38) | 82 |
| 8 {9} | C ₂ H ₅ | 4-OC ₂ H ₅ | 4-Cl | 199-201 | 40900 (1,31) 34500 (1,01) 27300 (1,19) | 54 |
| 8 {10} | C ₃ H ₇ | 4-C ₂ H ₅ | H | 168-169 | 41400 (0,95) 34400 (0,96) 27200 (1,03) | 56 |
| 8 {11} | Ph | 2-CH ₃ | 3,4-CH ₂ | 204-206 | 35600 (0,98) 27600 (0,92) | 56 |
| 8 {12} | 4-CH ₃ Ph | 4-OC ₂ H ₅ | 3,4-CH ₂ | 176-178 | 44300 (1,52) 34900 (1,04) 27300 (0,92) | 55 |
| 8 {13} | 4-CH ₃ Ph | 2,4,6-(CH ₃) ₃ | 4-Cl | 250-252 | 35600 (1,41) 27900 (1,22) | 55 |
| 8 {14} | 4-CH ₃ Ph | 3,4-(CH ₃) ₂ | 4-CH ₃ | 183-185 | 34400 (1,40) 27200 (1,32) | 62 |
| 8 {15} | 4-OCH ₃ Ph | 4-OC ₂ H ₅ | 2,4-(CH ₃) ₂ | 229-231 | 35200 (1,16) 28100 (0,93) | 58 |
| 8 {16} | 4-OCH ₃ Ph | 2,4,6-(CH ₃) ₃ | 2,4-(CH ₃) ₂ | 273-275 | 36100 (1,50) 28600 (1,10) | 62 |
| 8 {17} | 4-OCH ₃ Ph | 2,6-(CH ₃) ₂ | 4-Cl | 243-245 | 41900 (1,30) 36400 (1,58) 27900 (1,16) | 57 |
| 8 {18} | Ph | 2,6-(CH ₃) ₂ | 4-Br | 227-229 | 35800 (1,19) 27800 (1,04) | 53 |
| 8 {19} | 4-BrPh | 2-OC ₂ H ₅ | H | 182-184 | 41500 (1,94) 32600 (1,28) 26700 (1,49) | 59 |
| 8 {20} | 3-Cl-4-F | 2,6-(CH ₃) ₂ | 4-Br | 237-239 | 36000 (1,25) 28000 (1,06) | 57 |

Таблиця 2

ІЧ- та ПМР-спектри 2-ароїл-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламініотіофени 8{1-350}

| № | ІЧ | ПМР |
|--------|--|---|
| 8 {1} | 3461 (с), 3324 (с), 3064 (сл), 3008 (сл), 2965 (сл), 2839 (сл), 2170 (сл), 1536 (с), 1458 (с), 1347 (с), 1283 (с), 1251 (с), 1139 (с), 1085 (сеп). | 3,84 (с, 3H) 6,96 (t, 1H) 7,09-7,31 (m, 4H) 7,37 (d, 1H J = 7,6 Гц) 7,56 (q, 2H) 7,62-7,79 (m, 3H) 8,12 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,62 (s, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {2} | 3406 (с), 3274 (с), 3081 (сл), 3056 (сл), 2170 (с), 1560 (с), 1448 (с), 1347 (с), 1296 (с), 1241 (с), 1137 (с), 1087 (с). | 7,15-7,30 (m, 1H) 7,30-7,54 (m, 7H) 7,77 (d, 2H J = 7,5 Гц) 8,19 (d, 2H J = 7,5 Гц) 9,55 (s, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {3} | 3441 (с), 3292 (с), 3065 (сл), 2954 (сл), 2914 (сл), 2835 (сл), 2170 (с), 1568 (с), 1540 (с), 1462 (с), 1343 (с), 1274 (с), 1134 (с), 1085 (с). | 2,04 (с, 6H) 3,64 (с, 3H) 6,88-6,94 (m, 3H) 7,06-7,28 (m, 4H) 7,60-7,82 (m, 3H) 8,22 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,87 (s, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {4} | 3462 (сеп), 3319 (с), 3062 (сл), 3031 (сл), 2170 (сл), 1531 (с), 1461 (с), 1353 (сеп), 1272 (с), 1140 (с), 1090 (сеп). | 2,06 (с, 3H) 7,13-7,52 (m, 8H) 7,76 (d, 2H J = 7,4 Гц) 8,22 (d, 2H J = 7,4 Гц) 9,48 (s, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {5} | 3419 (с), 3311 (с), 3029 (сл), 2966 (сеп), 2919 (сл), 2874 (сл), 2170 (с), 1580 (с), 1543 (с), 1459 (с), 1347 (с), 1274 (с), 1120 (с). | 1,10 (t, 3H) 2,21 (d, 6H J = 7,4 Гц) 2,48-2,63 (m, 2H) 3,35 (с, 3H) 7,09-7,26 (m, 5H) 7,31 (d, 2H J = 7,4 Гц) 7,84 (с, 2H, шир.) 9,09 (s, 1H) |
| 8 {6} | 3453 (с), 3298 (с), 3036 (сл), 2965 (сл), 2933 (сл), 2871 (сл), 2170 (с), 1570 (с), 1547 (с), 1461 (с), 1357 (с), 1285 (с), 1222 (с), 1120 (с), 1050 (сл). | 1,13 (t, 3H) 1,24 (t, 3H) 2,59 (q, 2H) 3,40 (q, 2H) 7,18-7,33 (m, 6H) 7,58 (dd, 2H J = 7,4 Гц) 7,90 (с, 2H, шир.) 9,29 (s, 1H) |
| 8 {7} | 3431 (с), 3305 (с), 3028 (сл), 2966 (сл), 2929 (сл), 2170 (с), 1586 (с), 1528 (с), 1461 (с), 1354 (с), 1292 (с), 1118 (с). | 1,29 (t, 3H) 2,16 (с, 3H) 3,40 (q, 2H) 7,19- 7,58 (m, 8H) 7,86 (с, 2H, шир.) 9,26 (s, 1H) |
| 8 {8} | 3435 (с), 3328 (с), 3290 (с), 3033 (сл), 2937 (сл), 2917 (сл), 2876 (сл), 2170 (с), 1584 (с), 1531 (с), 1451 (с), 1352 (с), 1269 (с), 1120 (с), 1047 (с). | 1,30 (t, 3H) 2,30 (с, 3H) 2,44 (с, 3H) {2,18 (d, 6H)} 3,39 (q, 2H) 6,98- 7,24 (m, 3H) 7,31-7,53 (m, 5H) 7,87 (с, 2H, шир.) 9,18 (s, 1H) |
| 8 {9} | 3455 (с), 3296 (с), 3066 (сл), 2976 (сл), 2875 (сл), 2170 (с), 1580 (с), 1539 (с), 1460 (с), 1345 (с), 1240 (с), 1170 (сл), 1116 (с). | 1,30 (tt, 6H) 3,40 (q, 2H) 3,99 (q, 2H) 6,93 (d, 2H J = 7,6 Гц) 7,26 (d, 2H J = 7,4 Гц) 7,50 (dd, 4H) {7,40-7,60 (m, 4H)} 7,92 (с, 2H, шир.) 9,34 (с, 1H) |
| 8 {10} | 3439 (с), 3301 (с), 3266 (с), 3039 (сл), 2965 (сл), 2930 (сл), 2867 (сл), 2170 (с), 1585 (с), 1547 (с), 1454 (с), 1347 (с), 1288 (с), 1115 (с). | 0,98 (t, 3H) 1,14 (t, 3H) 1,75 (q, 2H) 2,58 (q, 2H) 3,39 (с, 2H) 7,24 (dd, 4H) 7,37-7,53 (m, 5H) 7,87 (с, 2H, шир.) 9,28 (с, 1H) |
| 8 {11} | 3445 (с), 3295 (с), 3064 (сл), 3025 (сл), 2975 (сл), 2886 (сл), 2170 (с), 1559 (с), 1445 (с), 1328 (с), 1288 (с), 1136 (с), 1037 (с). | 2,06 (с, 3H) 6,00 (с, 2H) 6,83-6,97 (m, 3H) 7,19-7,34 (m, 4H) 7,63-7,77 (m, 3H) 8,20 (d, 2H J = 7,5 Гц) 9,43 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {12} | 3436 (с), 3338 (с), 3260 (с), 3061 (сл), 2983 (сл), 2881 (сеп), 2170 (с), 1544 (с), 1459 (с), 1335 (с), 1239 (с), 1139 (с), 1036 (с). | 1,30 (t, 3H) 2,36 (с, 3H) 4,00 (q, 2H) 6,00 (с, 2H) 6,83-6,99 (m, 5H) 7,22 (d, 2H J = 7,6 Гц) 7,46 (d, 2H J = 7,5 Гц) 8,05 (d, 2H J = 7,5 Гц) 9,39 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {13} | 3461 (с), 3307 (с), 3050 (сл), 2979 (сл), 2915 (сеп), 2170 (с), 1579 (с), 1530 (с), 1461 (с), 1349 (с), 1280 (с), 1138 (с), 1089 (с). | 1,99 (с, 3H) 2,21 (с, 3H) 2,36 (с, 3H) 6,92 (с, 2H) 7,34-7,48 (sd, 6H) 8,09 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,09 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {14} | 3424 (с), 3330 (с), 3291 (с), 3025 (сл), 2946 (сл), 2916 (сл), 2170 (с), 1556 (с), 1453 (с), 1342 (с), 1274 (с), 1136 (с), 1084 (с). | 2,21 (ss, 9H) 2,39 (с, 3H) 6,97-7,23 (m, 5H) 7,40 (dd, 4H) 7,92 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,42 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {15} | 3401 (с), 3293 (с), 3049 (сл), 2979 (сл), 2908 (сл), 2840 (сл), 2170 (с), 1581 (с), 1541 (с), 1461 (с), 1347 (с), 1258 (с), 1133 (с), 1084 (с). | 1,27 (t, 3H) 2,15 (d, 6H) 3,84-3,99 (m, 5H) 6,83-6,99 (m, 5H) 7,18 (d, 4H J = 7,4 Гц) 8,10 (d, 2H J = 7,4 Гц) 9,36 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {16} | 3448 (с), 3318 (с), 2997 (сл), 2964 (сл), 2917 (сл), 2838 (сл), 2170 (с), 1574 (с), 1534 (с), 1463 (с), 1353 (с), 1260 (с), 1134 (с), 1085 (сеп). | 1,85-2,28 (m, 15H) 3,86 (с, 3H) 6,70-7,06 (m, 5H) 7,20 (d, 2H J = 7,6 Гц) 8,15 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,19 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {17} | 3438 (с), 3299 (с), 3074 (сл), 2962 (сл), 2902 (сл), 2836 (сл), 2170 (с), 1581 (с), 1531 (с), 1463 (с), 1350 (с), 1255 (с), 1140 (с), 1088 (с). | 2,07 (с, 6H) 3,83 (с, 3H) 7,01-7,29 (m, 5H) 7,40 (d, 4H J = 7,6 Гц) 8,15 (d, 2H J = 7,6 Гц) 9,34 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {18} | 3462 (с), 3322 (с), 3063 (сл), 3028 (сл), 2913 (сл), 2170 (с), 1578 (с), 1458 (с), 1345 (с), 1292 (с), 1139 (с), 1086 (сеп). | 2,03 (с, 6H) 7,04-7,24 (m, 3H) 7,32 (d, 2H J = 7,5 Гц) 7,51 (d, 2H J = 7,5 Гц) 7,58-7,83 (m, 4H) 8,22 (d, 2H J = 7,5 Гц) 9,42 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {19} | 3442 (с), 3245 (с), 3060 (сл), 2983 (сл), 2892 (сл), 2170 (с), 1553 (с), 1452 (с), 1344 (с), 1242 (с), 1134 (с), 1066 (сеп). | 1,29 (t, 3H) 4,09 (q, 2H) 6,95 (t, 1H) 7,06-7,25 (m, td, 2H) 7,31-7,55 (m, 6H) 7,88 (d, 2H J = 7,4 Гц) 8,03 (d, 2H J = 7,4 Гц) 9,74 (с, 1H) NH ₂ -exch. |
| 8 {20} | 3462 (с), 3351 (с), 3321 (с), 3018 (сл), 2170 (с), 1579 (с), 1460 (с), 1348 (с), 1264 (с), 1133 (с), 1094 (с). | 2,02 (с, 6H) 7,05-7,24 (m, 3H) 7,33 (d, 2H J = 7,5 Гц) 7,51 (d, 2H, J = 7,5 Гц) 7,77 (t, 1H) 8,15-8,33 (m, 1H) 8,64 (d, 2H J = 7,4 Гц) 9,48 (с, 1H) NH ₂ -exch. |

ють невеликими кількостями сульфохлорид 1{1-9} (0,11 Моль). Інтенсивно перемішують протягом 1,5-2 год. Отриманий напівпродукт (сульфінат натрію) висушують. Після цього додають до сульфінату DMF та при ретельному перемішуванні в реакційну суміш частками вводять хлорацетонітрил (0,16 Моль). При 70-100°C суміш перемішують протягом 1,5-2 год. Кінцевий продукт 3{1-9} вливають у колбу з водою, після цього фільтрують, ретельно промиваючи водою.

Загальна методика синтезу ізотіоціанатів 5{1-34}

У колбу з водним розчином натрію карбонату (0,40 Моль) вливають хлороформний розчин тіофосгену (0,24 Моль). При перемішуванні на магнітній мішалці невеликими кількостями додають амін 4{1-34} (0,20 Моль). Після закінчення реакції органічний шар відділяють від водного. З кінцевого продукту 5{1-34} відганяють хлороформ; при необхідності отриманий ізотіоціанат може бути очищений перегонкою.

Загальна методика синтезу фенацилбромідів 7{1-9}

У колбі в оцтовій кислоті розчиняють ацетофенон 6{1-9}. При ретельному перемішуванні невеликими частками додають Br_2 . Після знебарвлення реакційної суміші розчин вливають у воду і продовжують перемішувати. Кінцевий продукт 7{1-9} відфільтровують.

Загальна методика синтезу похідних 3-амінотіофенів 8{1-350}

До розчину калію гідроксиду (1,99 ммоль) у метанолі додають при перемішуванні ацетонітрил 3{1-9} (1,66 ммоль) і еквімолярну кількість арилізотіоціанату 5{1-34}. Інтенсивно перемішують на магнітній мішалці при 50-70°C протягом 1-2 год. Потім у колбу з реакційною сумішшю додають (1,99 ммоль) фенацилбромід 3{1-9} та продовжують перемішувати при температурі 50-70°C 1 год. До реакційної суміші додають (1,99 ммоль) калію гідроксиду в 3 мл метанолу та перемішують протягом 1-2 год. У кінці синтезу суміш нейтралізують оцтовою кислотою до $\text{pH} = 7$ і вливають у колбу з водою. Кінцевий продукт 8{1-350} у вигляді осаду фільтрують та кристалізують із суміші метанол-диметилформамід.

Висновки

1. Розроблена методика паралельного рідинно-фазного синтезу похідних 3-амінотіофену, ключовою реакцією якої є конденсація заміщених нітрилів з арилізотіоціанатами та наступною взаємодією з фенацилбромідами та подальшою циклізацією за Торпом.

2. Синтезовано комбінаторну бібліотеку 2-арил-3-аміно-4-арил(алкіл)сульфоніл-5-ариламінотіофенів, яка включає 350 сполук.

Література

1. *Solid-Phase Organic Syntheses: Volume One* / Ed. Anthony W. Czarnik — John Wiley & Sons, Inc, 2001. — 157 p.
2. Franzen R.G. // *J. Comb. Chem.* — 2000. — Vol. 2. — P. 195-214.
3. Ivashchenko A., Kovalenko S., Tkachenko O., Parkhomenko O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6. — P. 573- 583.
4. Пат. России № 2184730, МКИ С 07 D 333/36, А 61 К 31/381, А 61 Р 23/00. Способ получения гидрохлорида метилового эфира 4-метил-3-[2-(n-пропиламино)пропиониламино]тиофен-2- карбоновой кислоты // А.В.Кадушкин, Ю.И.Трофимкин, В.Г.Граник. — Заявл.: 16.05.2001. Оpubл.: 10.07.2002.
5. Пат. США № 6103708, МКИ А 61 К 31/19. Furans, benzofurans and thiophenes useful in the treatment of insulin resistance and hyperglycemia. // Paul J. Dollings, McDevitt Robert E., Adebayo Folake O. — Заявл.: 10.05.1999. Оpubл.: 15.08.2000.
6. Пат. Німеччини № 10163426 МКИ С 07 D 333/06. Pharmakologisch wirksame Iden-Derivate // Karaguni Joanna-Maria, Herter Peter, Courzoulidou Eleni, Carpintero Mercedes, Muller Oliver, Waidmann Herbert. — Заявл.: 21.12.2001. Оpubл.: 03.07.2003.
7. Пат. Німеччини № 29686 МКИ С 07 D 63/12. Amino thiophene derivatives // HOECHST AG. — Заявл.: 10.04.1955. Оpubл.: 12.04.1966.
8. Пат. США № 3445473 МКИ С 07 D 63/16, 99/06, А 61 К 27/00. 3-Anilino-thiophene-4-carboxylic acids, esters and amids // Heinrich Ruschig, Bad Soden, Willi Meixner. — Заявл.: 10.04.1965. Оpubл.: 20.05.1969.
9. Пат. США № 6136984 С 07 D 331/02, 333/36, А 01 N 43/02. Solid phase and combinatorial synthesis of substituted thiophenes and of arrays of substituted thiophenes // Florencio Zaragoza. — Заявл.: 16.04.1997. Оpubл.: 24.10.2000.
10. Пат. WO 9837078 С 07 D 333/38, 333/30, А 61 К 31/38, 31/495. Solid phase and combinatorial synthesis of substituted thiophenes and of arrays of substituted thiophenes // Florencio Zaragoza. — Заявл.: 29.01.1998. Оpubл.: 27.08.1998.
11. Пат. WO 9740034 С 07 D 331/02, 333/02, 333/36, А 01 N 43/02. Solid phase and combinatorial synthesis of substituted thiophenes and of arrays of substituted thiophenes // Florencio Zaragoza. — Заявл.: 22.04.1997. Оpubл.: 30.10.1997.
12. Fadda A.A., Refat Hala M., Zaki M.E.A. // *Molecules.* — 2000. — Vol. 5. — P. 701-709.
13. Florencio Zaragoza // Pergamon. — 1996. — Vol. 37. — P. 6213-6216.
14. Nefzi Adel, Ostresh John M., Houghten Richard A. // *Chem. Rev.* — 1997. — Vol. 97. — P. 449-472.
15. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г. // *Org. Chem.* — 2002. — Vol. 5. — P. 789-793.
16. Kovregin A.N., Sizov A.Yu., Ermolov A.F. // *Org. Chem.* — 2002. — Vol. 6. — P. 1028.
17. Stephens Chad E., Price Matthew B. Sowell J. Walter // *J. Heterocyclic Chem.* — 1999. — Vol. 36. — P. 659.
18. Langley W.D. // *Organic Syntheses.* — CV 1, 127.
19. Пат. США № 5962457 Chenard B.L., Elliot M.L., Welch W.M. — 1999; *Chem. Abstr.* 1998, 128, 034776j.
20. Власенко Ю.Д., Пархоменко О.О., Коваленко С.М., Гриценко І.С. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вип. 4 (12). — С. 43-49.

Надійшла до редакції 14.03.2006 р.

УДК 547.217:541.28

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ЭНДИКОВОГО АНГИДРИДА

И.Н.Тарабара, Е.Т.Зленко*, Я.С.Бондаренко, О.В.Крищик, Л.И.Касьян

Днепропетровский национальный университет,
49050, г. Днепропетровск, пер. Научный, 13, E-mail: cf@ff.dsu.dp.ua

* Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: эндиковый ангидрид; имид; гидразид; нейротропная активность

Взаимодействием ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоновой (эндиковой) кислоты с азотсодержащими нуклеофильными реагентами получены соединения с амидными, имидными, гидразидными фрагментами. Приведены результаты изучения нейротропной (анальгетической, противосудорожной, антигипоксической, транквилизирующей) активности каркасных соединений.

THE SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF THE ENDIC ANHYDRIDE DERIVATIVES

I.N.Tarabara, Ye.T.Zlenko, Ya.S.Bondarenko, O.V.Krishchik, L.I.Kasyan

The products of interaction of anhydride of the bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo, endo-2,3-dicarboxylic (endic) acid with nitrogen containing nucleophilic reagents have been obtained. The results of studying the neurotropic (analgesic, anticonvulsive, antihypoxic, tranquilizing) activity of the compounds have been given.

СИНТЕЗ І НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ЕНДИКОВОГО АНГІДРИДУ

І.М.Тарабара, О.Т.Зленко, Я.С.Бондаренко, О.В.Крищик, Л.І.Касьян

Взаємодією ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо, эндо-2,3-дикарбонової (ендикової) кислоти з нітрогеновмісними нуклеофільними реагентами отримані сполуки з амідними, імідними, гідразидними фрагментами. Наведені результати вивчення нейротропної (анальгетичної, протисудомної, антигіпоксичної, транквілізуючої) активності каркасних сполук.

Развитие научно-технического прогресса связано с нарушением экологического равновесия и как следствие — с возникновением различных патологических отклонений в состоянии живых организмов, появлением новых и трансформацией известных видов заболеваний. В связи с этим поиск новых эффективных нейротропных агентов является актуальной задачей современной органической и фармацевтической химии. Безусловно, важно также установление новых закономерностей “структура-активность”, позволяющих в конечном итоге прогнозировать и осуществлять целенаправленный синтез соединений с заранее заданными свойствами.

В качестве объектов исследования выбраны азотсодержащие производные ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоновой кислоты 1 (эндикового ангидрида), промышленно доступного соединения, высокая реакционная способность которого легко трансформировать его в различные производные, например, в амидокислоты и имиды в реакциях с азотсодержащими нуклеофильными реагентами [1].

Исследованию биологической активности амидокислот и особенно имидов посвящено значи-

тельное количество работ. Среди имидов найдены объекты с психотропным [2], антидепрессантным [3] действием, антиаритмические агенты [4] и т.д. Исследованию нейротропного действия этих препаратов посвящены немногочисленные публикации [5], определившие направление настоящего исследования.

В изучаемую группу соединений включены карбоксимид 2, его эпоксидное производное 3 и амидокислота 4. Вопреки обычаю амидокислота 4 была получена щелочным гидролизом имида 2; ее синтез аминолизом ангидрида 1 оказался невозможен из-за низкой нуклеофильной реакционной способности п-нитроанилина. Эпоксидирование имида 2 осуществлено пероксимуравьиной кислотой (ПМК) в момент ее образования из 98%-ной муравьиной кислоты и 30%-ного раствора пероксида водорода.

Взаимодействием эндикового ангидрида с п-нитрофенилгидразином (бензол, 20°C) получен гидразид 5, в реакции с п-нитробензоилгидразидом (этанол, 2-3 капли концентрированной серной кислоты, кипячение под контролем ТСХ) выделен ацилгидразид 6, причем свойства соединений соответствуют данным работы [6]. Ацилгидразид

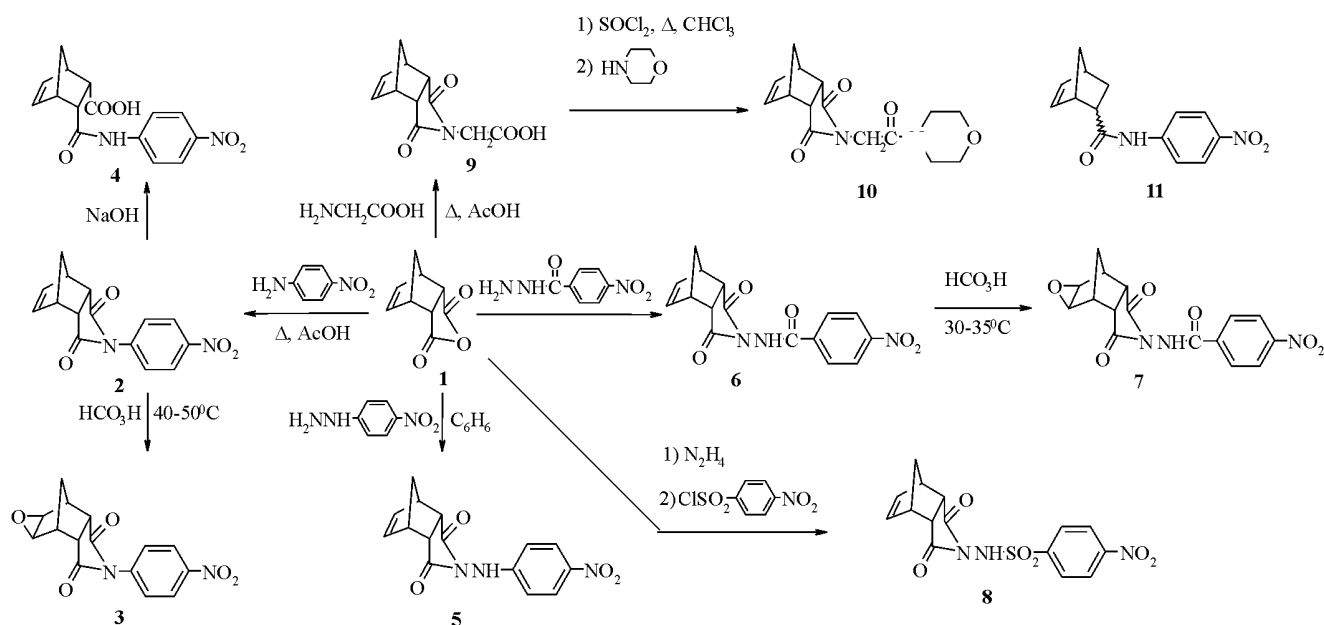


Схема синтеза и превращений производных ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоновой кислоты 1 (2-10).

6 трансформирован в эпоксидное производное 7 действием ПМК. Для получения сульфонилгидрида 8 — аналога соединения 6 проведено взаимодействие N-аминобицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбосимида [7] с p-нитрофенилсульфонилхлоридом. Выбор в качестве заместителя p-нитрофенильной группы не случаен. В наших ранних исследованиях было показано, что именно этот фрагмент обеспечивал максимальный нейротропный эффект в группе сульфонильных производных каркасных аминов [8, 9].

Для сравнения с имидами различных групп взаимодействием ангидрида 1 с глицином синтезирована имидокислота 9 [10] и на ее основе амид 10, не содержащий в своей структуре электроноакцепторной нитрогруппы, а для сравнения с ами-

докислотой 4 — ранее не описанный амид 11, полученный по методике [11]. Свойства соединений приведены в табл. 1.

В ИК-спектре амидокислоты 4 амидная группа проявляется в виде полос “амид I, II, III” в областях 1662 , 1552 и 1278 см^{-1} , относящихся соответственно к валентным колебаниям карбонильной группы, деформационным колебаниям связи N-H и валентным колебаниям связи C-N [12]. В спектре проявляются валентные колебания связи N-H (3320 см^{-1}) и карбонильного фрагмента карбоксильной группы (1710 см^{-1}). Аналогичные полосы карбоксамидных групп наблюдаются в ИК-спектрах соединений 10, 11. В спектрах имидов 2, 3 при отсутствии полос колебаний групп NH наблюдается поглощение в области симметрич-

Таблица 1

Свойства синтезированных соединений (2-4, 7, 8, 10, 11)

| Соединение | Выход, % | Т.пл., °C | Параметры ИК-спектра, см^{-1} | Данные элементного анализа | | | | | | |
|------------|----------|----------------------|---|----------------------------|------|-------|--|--------------|------|-------|
| | | | | найдено, % | | | Брутто-формула | вычислено, % | | |
| | | | | C | H | N | | C | H | N |
| 2 | 70,8 | 190-192 (бензол) | 3095, 1780, 1720, 1360, 718 | 63,42 | 4,26 | 9,78 | $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ | 63,38 | 4,25 | 9,85 |
| 3 | 74,2 | 249-251 (2-пропанол) | 3040, 1775, 1707, 1523, 1495, 1346, 852 | 59,93 | 4,06 | 9,39 | $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ | 60,00 | 4,03 | 9,33 |
| 4 | 60,1 | 147-149 (этанол) | 3320, 3010, 1710, 1662, 1552, 1278, 712 | 59,67 | 4,59 | 9,33 | $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ | 59,60 | 4,67 | 9,27 |
| 7 | 79,5 | 265 (разл.) (этанол) | 3225, 1730, 1680, 1610, 1600, 1540, 1275, 1200, 855 | 56,07 | 3,94 | 12,20 | $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ | 55,98 | 3,82 | 12,24 |
| 8 | 61,4 | 115-116 (2-пропанол) | 3280, 3060, 1775, 1720, 1610, 1550, 1365, 1190, 730 | 49,72 | 4,01 | 11,65 | $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ | 49,58 | 3,61 | 11,56 |
| 10 | 76,8 | 165-166 (2-пропанол) | 3450, 3073, 2985, 1750, 1700, 1660, 1460, 1240, 738 | 61,98 | 6,15 | 9,58 | $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ | 62,06 | 6,25 | 9,65 |
| 11 | 73,4 | 126-127 (этанол) | 3320, 3080, 1685, 1640, 1610, 1560, 1530, 1260, 725 | 65,20 | 5,42 | 10,79 | $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ | 65,11 | 5,46 | 10,85 |

Таблица 2

Параметры спектра ЯМР ^1H соединений (2, 3, 7), δ , м.д., КССВ, Гц

| Соединение | $\text{H}^{1,4}$ | $\text{H}^{2,3}$ | $\text{H}^{5,6}$ | H^{7s} H^{7a} | Заместители |
|------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|--|
| 2 | 3,53 | 3,48 | 6,27 | 1,84 1,64 $^2\text{J}_{7s,7a}$ 9,4 | 8,25 д (2H, Наром.), 7,41 д (2H, Наром.) |
| 3 | 3,13 | 3,23 | 3,33 | 1,76 1,59 $^2\text{J}_{7s,7a}$ 10,0 | 8,20 д (2H, Наром.), 7,35 д (2H, Наром.) |
| 7 | 3,19 | 3,32 | 3,43 | 1,40 1,08 $\text{J}_{7s,7a}$ 9,6 | 11,46 с (1H, NH), 8,37 д (2H, Наром.) |

ных и асимметричных колебаний имидных групп (1760-1775, 1720-1710 cm^{-1}). В ИК-спектрах производных гидразина 7, 8 наблюдается поглощение как имидного фрагмента, так и связей групп NH.

Напряженная двойная связь норборненового каркаса не проявляется в виде полос валентных колебаний связи $\text{C}=\text{C}$, однако в спектрах появляются полосы деформационных колебаний связи $=\text{C}-\text{H}$ (730-710 cm^{-1}) [13], нитрогруппа характеризуется поглощением в областях 1552-1518 и 1365-1336 cm^{-1} , а сульфонильная — в соединении 8 в областях 1365 и 1190 cm^{-1} [12]. В ИК-спектрах эпоксидных соединений 3, 7 содержатся характерные полосы (852, 855 cm^{-1}), появление которых вызвано валентными колебаниями связей $\text{C}-\text{O}$ эпоксинорборнанового фрагмента [14, 15].

В табл. 2 приведены параметры спектров ЯМР ^1H имидов 2, 3, 7. Для отнесения сигналов использованы приведенные в работе [6] результаты квантово-химических расчетов химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C одного из имидов, проведенных методами GIAO [10] и IGAIM [11] в приближении RBE1PBE. Данные расчетов свидетельствуют о характерной особенности экранирования протонов в молекулах имидов данной группы — слабом полном размещении сигналов ядер H^1 и H^4 и соответствующих углеродных ядер по сравнению с сигналами H^2 и H^3 , C^2 и C^3 . Появление фрагмента [N-NHC(O)] (соединение 6) по сравнению с имидным (соединение 2) существенно сказалось на положении сигналов протонов олефинового фрагмента и предмостиковых ядер (H^5 , H^6 и H^1 , H^4). Появление эпоксидного цикла (соединения 3, 7) сдвигает сигналы ядер H^5 , H^6 в область 3,10-3,20 м.д. и сигнал H^{7s} — в область сильного поля, причем последнее смещение связывают с анизотропным воздействием трехчленного цикла на ядро, размещенное непосредственно над его плоскостью [14].

В табл. 3 отражены параметры спектров ЯМР ^{13}C соединений 2, 3, подтверждающие присутствие необходимых структурных фрагментов в молекулах имидов. В соответствии с упомянутым ранее расчетом [6] изменяется взаимное располо-

жение сигналов C^2 , C^3 и C^1 , C^4 в молекулах соединения 2 и соответствующего эпоксидного производного 3. Соответствует литературным данным существенный сдвиг в сильное поле сигнала ядра C^7 в спектре эпоксиды 3 по сравнению с непредельным аналогом 2 [16, 17].

Изучение фармакологической активности соединений 2-7, 10, 11 включало исследование острой токсичности, оценку анальгетического, противосудорожного, антигипоксического и транквилизирующего действия. Опыты по изучению острой токсичности проводили по методу Литчфильда и Вилкоксона в модификации Прозоровского [18]. Значения ЛД₅₀ изменялись в пределах 105-471 мг/кг, наиболее токсичным был эпоксид 3. Анальгетическую активность изучали методом термического раздражения [19], противосудорожную — по тесту коразоловых судорог [20], антигипоксическую — с использованием модели нормобарической артериально-гипоксической гипоксии в замкнутом пространстве [21]. Для изучения указанных эффектов опытным животным вводили испытуемые соединения в дозе 1/10 ЛД₅₀. Данные опытной серии сопоставляли с результатами изучения контрольной группы животных, получивших изотонический раствор хлорида натрия в том же объеме. К растворам обеих серий в качестве стабилизатора добавляли твин-40. Результаты испытаний представлены в табл. 4.

Как видно из приведенных данных, для некоторых соединений данной группы характерны достаточно высокие показатели острой токсичности. Низкая токсичность характерна только для соединений 7, 8, 10, в том числе содержащих сульфонамидный фрагмент. Подобные факты отмечены ранее при изучении арилсульфонил- и бензоилсодержащих производных аминов ряда норборнена [22, 23]. Наименьшая токсичность определена для амидоимида 10.

Из девяти исследованных соединений анальгетическое действие характерно для семи, противосудорожное для четырех, антигипоксическое — для шести и транквилизирующее — для шести соединений. В исследуемой группе соединение 10

Таблица 3

Параметры спектров ЯМР ^{13}C соединений (2, 3), δ , м.д.

| Соединение | $\text{C}^{1,4}$ | $\text{C}^{2,3}$ | $\text{C}^{5,6}$ | C^7 | Заместители |
|------------|------------------|------------------|------------------|--------------|--|
| 2 | 46,89 | 46,65 | 135,84 | 53,34 | 177,11 ($\text{C}=\text{O}$), 148,12 (Саром.), 138,44 (Саром.), 128,16 (Саром.), 125,37 (Саром.) |
| 3 | 40,72 | 46,76 | 48,30 | 30,41 | 175,98 ($\text{C}=\text{O}$), 148,31 (Саром.), 138,05 (Саром.), 128,09 (Саром.), 125,45 (Саром.) |

Таблица 4

Нейротропная активность соединений (2-8, 10, 11)

| Соединение | ЛД ₅₀ , мг/кг | Активность, % к контролю | | | |
|------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | анальгетическая | противосудорожная | антигипоксическая | транквилизирующая |
| 2 | 169 | -45,0 | 0 | +21,8 | +35,1 |
| 3 | 105 | +44,0 | 0 | +66,0 | +23,9 |
| 4 | 199 | -55,5 | 0 | +87,1 | -15,0 |
| 5 | 270 | +85,9 | 0 | +55,6 | +28,5 |
| 6 | 471 | +40,5 | +82,3 | +10,0 | +193,3 |
| 7 | 1722,2 | +52,8 | +82,9 | +27,1 | 0 |
| 8 | 1434,1 | +148,7 | 0 | 0 | +32,2 |
| 10 | 2005,0 | +130,3 | +20,0 | +45,3 | +224,1 |
| 11 | 235 | +23,5 | +371,4 | 0 | 0 |

проявило нейротропную активность по всем изученным направлениям.

Сравнение соединений 2-4 свидетельствует о решающем влиянии эпоксидного цикла на характер анальгетического действия препаратов. В отсутствие эпоксидного цикла при изучении непредельных амидокислоты 4 и имида 2 был замечен четкий альгетический эффект, который изменился на противоположный в результате введения эпоксидного цикла. Включение группы NH в молекулу имида 2, приводящее к гидразину 5, также сопровождается появлением анальгетического действия (+85,9%), при этом для всех соединений 2-5 характерно отсутствие противосудорожного действия.

Как и ожидалось, достаточно высокие показатели анальгетика (148,7% по отношению к контролю) продемонстрировал сульфанилгидразид 8, на втором месте — амидоимид 10.

Ранее на примере одного из представителей ряда N-(арилсульфонил)-эндо-2-аминотетрагидропиридина [2.2.1]гепт-5-енов с использованием налоксона было показано, что механизм действия вовлекает в анальгетический эффект опиатную систему [22], однако проведенное в настоящей работе изучение противовоспалительного действия эпоксида 3 показало его противовоспалительную активность (+13,4%).

Известно, что одним из существенных недостатков большинства наркотических анальгетиков является их проконвульсантный эффект, который ограничивает возможности применения лекарственных средств в состоянии повышенной судорожной готовности. В связи с этим наличие противосудорожной активности в разработанных нами препаратах 6, 7, 10 является важным дополнением к ценным анальгетическим характеристикам соединений.

Для выявления вклада карбоксильной и амидной групп в нейротропную активность амидокислоты 4 мы исследовали ее ближайший аналог — амид 11, для которого обнаружили в согласии с литературными данными [24] максимальное проявление противосудорожного действия (+371,4%),

сопровождающегося полной потерей антигипоксической и транквилизирующей активности.

Наивысшую в группе антигипоксическую активность проявили амидокислота 4 и эпоксид 3 (соответственно 87,1 и 66,0%), а транквилизирующие свойства — аминоксид 10 и гидразид 6 — 224,1 и 193,3%, соответственно. Для соединений, содержащих амидную группу возле углеродного каркаса 4, 11, этот вид активности не характерен.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений измеряли на спектрометре Specord 75-IR для пар $\nu_{\text{C-N}}$ соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ^1H записывали на радиоспектрометре Varian VXR-300 с рабочей частотой генератора 300 МГц для растворов соединений в дейтерохлороформе или дейтеродиметилсульфоксиде с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", элюент — эфир, проявитель — пары иода. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

N-(п-нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (2). К раствору 4,92 г (0,03 Моль) эндикового ангидрида 1 в 30 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 4,14 г (0,03 Моль) п-нитроанилина. Реакционную смесь кипятили в течении 6-8 часов до окончания реакции (данные ТСХ). Уксусную кислоту удаляли в вакууме, к остатку добавляли воду, выпавший осадок имида отфильтровывали, высушивали и очищали перекристаллизацией из спирта. Выход — 6,03 г (70,8%).

N-(п-нитрофенил)-экзо-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (3). К раствору 4,26 г (0,015 Моль) имида 2 в 30 мл 98%-ной муравьиной кислоты добавляли по каплям при перемешивании 4,5 мл (0,045 Моль) 35%-ного водного раствора пероксида водорода и продолжали перемешивание при температуре 40-50°C в течении 2 ч. Летучие продукты удаляли в вакууме, к твердому остатку добавляли воду, выпавший продукт

отфильтровывали, высушивали и очищали перекристаллизацией из спирта. Выход — 3,34 г (74,2%).

Эндо-3-(п-нитрофенилкарбамоил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-карбоновая кислота (4). К раствору 2,84 г (0,01 Моль) имида 2 в 20 мл 1,4-диоксана добавляли при перемешивании по каплям 40 мл 1N раствора гидроксида натрия и продолжали перемешивание в течение 3-4 ч при температуре 50-60°C. После охлаждения реакционную смесь осторожно подкисляли разбавленной соляной кислотой, выпавший осадок амидокислоты отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из спирта. Выход — 1,82 г (60,3%).

N-(п-Нитрофениламино)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (5). Получен по методике, приведенной в работе [6]. Выход — 2,01 г (70,1%), Т.пл. — 231-232°C, согласно [6] Т.пл. — 230-232°C.

N-(п-Нитробензоиламино)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (6). Получен по методике, приведенной в работе [6]. Выход — 5,02 г (51,2%), Т.пл. — 137-138°C (2-пропанол), согласно [6] Т.пл. — 137-138°C.

N-(п-нитробензоиламино)-экзо-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (7). К раствору 3,27 г (0,01 Моль) соединения 6 в 15 мл 98%-ной муравьиной кислоты добавляли при перемешивании 1,36 г (1,18 мл, 0,02 Моль) 50%-ного водного раствора пероксида водорода при комнатной температуре, поднимали температуру до 30-35°C и продолжали перемешивание при этой температуре до окончания реакции (данные ТСХ). После удаления муравьиной кислоты твердый остаток промывали насыщенным раствором карбоната натрия, продукт высушивали на воздухе и очищали перекристаллизацией из смеси 2-пропанола и воды. Выход — 2,73 г (79,5%).

N-(п-нитрофенилсульфониламино)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимид (8). К раствору 1,78 г (0,01 Моль) 2-аминобицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо, эндо-2,3-дикарбоксимида в 10 мл абсолютного пиридина добавляли при перемешивании 2,21 г (0,01 Моль) п-нитрофенилсульфонилхлорида. Перемешивание продолжали до окончания реакции по данным ТСХ. Растворитель удаляли в вакууме, твердый остаток растворяли в

20 мл смеси (1:1) хлороформа и насыщенного водного раствора карбоната натрия, органический слой отделяли, высушивали над прокаленным сульфатом магния, хлороформ удаляли, остаток кристаллизовали из 2-пропанола. Выход — 2,23 г (61,4%).

3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил-уксусная кислота (9). Получена по методике, приведенной в работе [10]. Выход продукта — 10,0 г (74,2%), Т. пл. — 152-153°C, Т.пл. согласно [10] — 152-153°C; [25] 154-155°C; [26] 147-148°C.

Морфолиламид 3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил-уксусной кислоты (10). К перемешиваемой смеси 0,17 мл (2 ммоль) морфолина и 0,16 мл (2 ммоль) сухого пиридина в 5 мл безводного хлороформа добавляли в течение 30 минут по каплям 0,5 г (2 ммоль) хлорангидрида 3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил-уксусной кислоты, растворенного в 5 мл сухого хлороформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции (данные ТСХ), летучие вещества удаляли в вакууме, твердый остаток промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход — 0,45 г (77,6%).

N-(п-Нитрофенил)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксимид (11). К смеси 0,69 г (5 ммоль) п-нитроанилина и 0,70 мл (5 ммоль) триэтиламина в 10 мл диэтилового эфира добавляли по каплям раствор 0,78 г (5 ммоль) хлорангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты в 10 мл диэтилового эфира, перемешивание продолжали до окончания реакции по данным ТСХ. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре небольшим количеством диэтилового эфира, высушивали на воздухе и подвергали перекристаллизации. Выход — 0,95 г (73,6%).

Выводы

1. Осуществлен синтез группы имидов и гидразидов ряда норборнена и их эпоксидных производных.

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

Литература

1. Касьян Л.І., Крищик О.В., Пальчиков В.А., Тарабара І.М. // Вісник ДНУ. Хімія. — 2004. — Вип. 10. — С. 10-23.
2. Заявка 63-132887 (1988) Япония // РЖХим. — 1990. — 70108П.
3. Пат. 5011841 (1991) США // РЖХим. — 1992. — 90245П.
4. Заявка 228/53 (1990) Япония // РЖХим. — 1992. — 120111П.
5. Заявка 62-123179 (1987) Япония // РЖХим. — 1989. — 10153П.
6. Крищик О.В., Касьян А.О., Тарабара І.М. та ін. // ЖОрХ. — 2004. — Т. 40, вип. 8. — С. 1188-1193.
7. Касьян Л.І., Бондаренко Я.С., Тарабара І.М. та ін. // Вісник ДНУ. Хімія. — 2004. — Вип. 10. — С. 3-9.
8. Пат. 10504 А (1996) Україна // Б.В. — 1996. — №4.
9. Пат. 46836 (2002) Україна // Б.В. — 2002. — №6.
10. Тарабара І.М., Яровой М.Ю., Ісаєв А.К., Касьян Л.І. // Вісник ДНУ. Хімія. — 2002. — Вип. 8. — С. 36-41.
11. Малиновський М.С., Касьян Л.І., Овсяник В.Д. // ЖОрХ. — 1971. — Т. 36, вип. 10. — С. 2139-2143.
12. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. — М.: Мир, 1965. — 209 с.

13. Зефіров Н.С., Соколов В.И. // Усп. хим. — 1967. — Т. 36, вып. 2. — С. 243-268.
14. Касьян Л.И., Крищик О.В., Умрихіна Л.К., Касьян А.О. // Вісник ДДУ. Хімія. — 1998. — Вип. 3. — С. 87-91.
15. Касьян Л.И., Касьян А.О., Оковитый С.И., Тарабара И.Н. Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность. — Днепропетровск: Вид-во ДДУ, 2003. — 516 с.
16. Zefirov N.S., Kasyan L.I., Gnedenkov L.Y. et al. // Tetrahedron Lett. — 1979. — №11. — P. 949-950.
17. Шашков А.С., Черепанова Е.Г., Касьян Л.И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1980. — №3. — С. 564-569.
18. Прозоровский В.Б. // Фармакол. и токсикол. — 1962. — Т. 25, №1. — С. 115-119.
19. Rodgers R.J., Randall J., Pittock F. // Neurofarmacol. — 1985. — Vol. 24. — P. 333-336.
20. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 38-44.
21. Лукьянова Л.Д. // Итоги науки и технологии. Фармакология. Химиотерапевтические средства. — 1991. — Т. 27. — С. 4-26.
22. Касьян Л.И., Зленко О.Т., Мамчур В.Й. та ін. // Фармац. журн. — 2002. — №2. — С. 59-62.
23. Зленко Е.Т., Касьян А.О., Тарабара И.Н. и др. // Вопр. химии и хим. технол. — 2004. — №4. — С. 85-89.
24. Boehme W.R., Siegmund E.A., Scharpf W.G., Schipper E. // Med. Pharm. Chem. — 1962. — P. 451-464.
25. Koch H., Kotlan J., Farkouh E., Linder M. // Mh. Chem. — 1971. — Bd.102. — P. 609-621.
26. Biagini S.C.G., Bush S.M., Gibson V.C. et al. // Tetrahedron Lett. — 1995. — Vol. 51, №26. — P. 7247-7262.

Надійшла до редакції 31.10.2005 р.

УДК 547.752:547.569.1

СИНТЕЗ 6-АЛКИЛМЕРКАПТО-1,2-ДИГИДРОБЕНЗО [cd]ИНДОЛ-2-ОНОВ И ИХ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА

А.Д.Исак, И.П.Погорелова, Е.А.Науменко

Восточно-Украинский национальный университет им. В.Даля (Рубежанский филиал), 93009, г. Рубежное Луганской области, ул. Ленина, 31. E-mail: isak@rfvnu.lg.ua.

Ключевые слова: синтез; 1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он; 1,2-дигидробензо-[cd]индол-2-он-6-тиол; алкилирование; люминесценция; квантовый выход

Предложен оптимальный способ синтеза 6-меркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она. Взаимодействием 6-меркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она с галоген-алкилами в присутствии оснований получены неописанные 6-алкилмеркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-оны. Изучены их спектры поглощения и люминесценции. Рассчитан квантовый выход полученных соединений.

SYNTHESIS OF 6-ALKYLSULFANYL-1,2-DIHYDROBENZO[CD]INDOL-2-ONE AND THEIR LUMINESCENT PROPERTIES

A.D.Isak, I.P.Pogorelova, Ye.A.Naumenko

A convenient synthetic method for 6-mercaptanaphthostyryl has been offered. 6-alkylmercapto-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-2-ones not described earlier have been obtained as a result of the interaction of 6-mercapto naphthostyryl with halogen alkyls in the presence of the bases. Their spectra of luminescence and absorption have been studied and quantum yield of alkylmercapto 1,2-dihydrobenzo[cd]indol-2-ones obtained has been calculated.

СИНТЕЗ 6-АЛКІЛМЕРКАПТО-1,2-ДИГІДРОБЕНЗО[CD]ІНДОЛ-2-ОНІВ ТА ЇХ ЛЮМІНЕСЦЕНТНІ ВЛАСТИВОСТІ

О.Д.Исак, І.П.Погорелова, О.О.Науменко

Запропоновано зручний метод синтезу 6-меркапто-1,2-дигідробензо[cd]індол-2-ону. Взаємодією 6-меркапто-1,2-дигідробензо[cd]індол-2-ону з галогеналкілами в присутності основ отримані не описані 6-алкілмеркапто-1,2-дигідробензо[cd]індол-2-они. Вивчені їх спектри поглинання і люмінесценції та розраховано квантовий вихід отриманих алкілмеркапто-1,2-дигідробензо[cd]індол-2-онів.

1,2-Дигидробензо[cd]индол-2-он (нафтостирил) в последнее время находит все более широкое применение как полупродукт в различных отраслях химической промышленности. На его основе синтезированы многие классы красителей: катионные, полиметиновые, азометиновые, дисперсные и др., используемые для крашения химических и синтетических волокон, для изготовления паст для печати и шариковых ручек, в лазерной технике как модуляторы для считывания информации, в дефектоскопии и как метки при многих биологических исследованиях [1-3]. По этой причине поиск новых соединений и методик их получения в этом направлении всегда является актуальной проблемой. К таким соединениям можно отнести и 6-меркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он.

В данной работе нами изучены различные способы синтеза этого соединения. Восстановление сульфокислот этого ряда до меркаптосоединений

идет с трудом [4, 5]. Более легко восстанавливаются сульфохлориды [4, 6, 7]. С целью выбора оптимального восстановителя для получения 6-меркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она (2) было изучено восстановление 1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он-6-сульфохлорида (1) оловом, хлоридом олова (II), цинком и литийалюминийгидридом. Максимальный выход (2) 80-90% был получен при восстановлении (1) хлоридом олова (II) в уксусной кислоте, насыщенной сухим хлороводородом [8, 9] (схема 1).

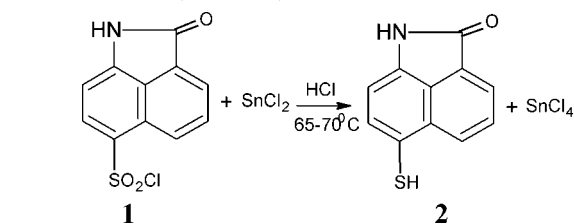


Схема 1

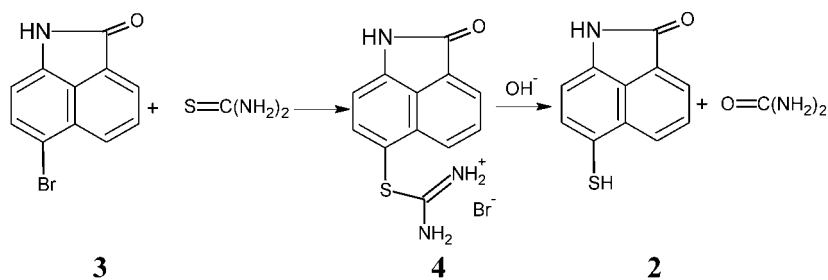


Схема 2

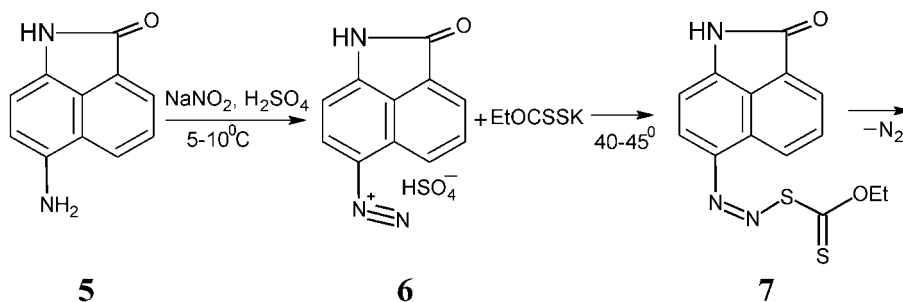


Схема 3

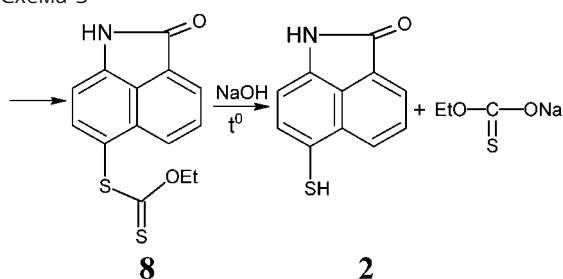


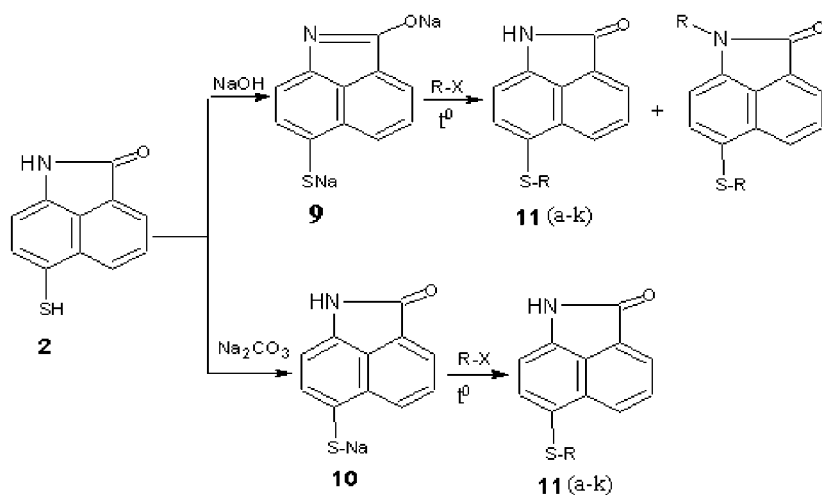
Схема 4

Бромирование 1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она в уксусной кислоте приводит к образованию 6-бром-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она (3) с хорошим выходом. Атом брома в этом положении обладает сравнительно высокой подвижностью и легко вступает в реакции нуклеофильного замещения. При взаимодействии (3) с тиомочевинной в изопропиловом спирте образуется изотиоурониевая соль 1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она (4), кото-

рая при кипячении в водно-спиртовом растворе щелочи переходит в (2) (схема 2).

Недостаток этого метода получения (2) в том, что тиомочевина является слабым нуклеофилом, и образование (4) идет сравнительно медленно и с низким выходом, не превышающим 55–65%. Невысокий выход (4) и наличие побочных примесей в соединении (2) требует дополнительной очистки конечного продукта, что принципиально важно при использовании (2) в качестве полупродукта для синтеза красителей, особенно красителей для лазеров.

Диазотированием 6-амино-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она (5) получена соль диазония (6), которая при взаимодействии с О-этилдитиокарбаматом калия промежуточно образует дитиокарбамат диазония (7). При нагревании соединение (7) разлагается с выделением азота и образованием 6-(О-этилтиокарбамат)-1,2-дигидробензо[cd]ин-



где: $\text{R} = \text{CH}_3$ (11a); C_2H_5 (11b); C_3H_7 (11c); $i\text{-C}_3\text{H}_7$ (11d); C_4H_9 (11e); $i\text{-C}_4\text{H}_9$ (11f); C_5H_{11} (11g); C_6H_{11} (11h); C_6H_{13} (11i); C_7H_{15} (11j); C_8H_{17} (11k)

Схема 5

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений 2, 11(а-к)

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °С | Найдено, % | | | | Формула | Вычислено, % | | | |
|------------|----------|-------------|------------|------|------|-------|-------------------------------------|--------------|------|------|-------|
| | | | С | Н | N | S | | С | Н | N | S |
| 2 | 92,1 | 314,5-315,0 | 65,49 | 3,62 | 7,11 | 16,24 | C ₁₁ H ₇ NOS | 65,69 | 3,51 | 6,96 | 15,94 |
| 11a | 91,4 | 182,0-182,5 | 67,12 | 4,16 | 6,41 | 15,09 | C ₁₂ H ₉ NOS | 66,95 | 4,21 | 6,51 | 14,89 |
| 11b | 68,5 | 166,0-166,5 | 68,02 | 4,88 | 6,02 | 14,14 | C ₁₃ H ₁₁ NOS | 68,10 | 4,83 | 6,11 | 13,98 |
| 11c | 59,2 | 168,0-169,0 | 69,03 | 5,47 | 5,62 | 13,41 | C ₁₄ H ₁₃ NOS | 69,11 | 5,38 | 5,76 | 13,18 |
| 11d | 76,3 | 206-207 | 69,19 | 5,31 | 5,88 | 13,29 | C ₁₄ H ₁₃ NOS | 69,11 | 5,38 | 5,76 | 13,18 |
| 11e | 87,6 | 145-146 | 69,89 | 5,90 | 5,31 | 12,71 | C ₁₅ H ₁₅ NOS | 70,01 | 5,87 | 5,44 | 12,46 |
| 11f | 66,3 | 164-165 | 70,09 | 5,81 | 5,39 | 12,63 | C ₁₅ H ₁₅ NOS | 70,01 | 5,87 | 5,44 | 12,46 |
| 11h | 62,1 | 147-148 | 70,92 | 6,24 | 5,31 | 12,10 | C ₁₆ H ₁₇ NOS | 70,81 | 6,31 | 5,16 | 11,81 |
| 11g | 52,7 | 269-271 | 72,00 | 6,11 | 5,12 | 13,56 | C ₁₇ H ₁₇ NOS | 72,05 | 6,05 | 4,94 | 11,31 |
| 11i | 75,3 | 139,5-140,5 | 71,48 | 6,81 | 5,08 | 11,03 | C ₁₇ H ₁₉ NOS | 71,54 | 6,71 | 4,91 | 11,23 |
| 11j | 79,8 | 146-147 | 72,11 | 7,00 | 4,79 | 11,02 | C ₁₈ H ₂₁ NOS | 72,20 | 7,07 | 4,68 | 10,71 |
| 11k | 84,5 | 141-142,5 | 72,69 | 7,45 | 4,34 | 10,44 | C ₁₉ H ₂₃ NOS | 72,80 | 7,39 | 4,47 | 10,23 |

дол-2-она (8), нагреванием которого в щелочном растворе получен (2) (схемы 3, 4).

Для синтеза S-алкилзамещенных соединения (2) использовали галогеналкилы, содержащие подвижный атом галогена. Нами установлено, что наиболее высокие выходы получены при использовании алкилиодидов. Для введения СН₃- и С₂Н₅-группы в качестве алкилирующих агентов можно использовать диметил- или диэтилсульфат. Связывание образующегося галогеноводорода осуществляли растворами щелочи, карбоната натрия, поташа, а также третичными аминами. При проведении реакции в присутствии раствора гидроксида натрия образуется смесь продуктов S- и S,N-алкилирования, разделить которую очень трудно. Алкилирование в присутствии более слабых оснований, например, в растворе карбоната натрия, приводит к образованию только S-алкилпроизводных (11а-к), не содержащих примесей S,N-диалкилзамещенных, что, по-видимому, связано с

отсутствием в этих условиях эффекта кетоенольной таутомерии, наблюдаемой в присутствии гидроксида натрия (схема 5).

Строение соединения (11) подтверждено данными ИК- и ПМР-спектров. В ИК-спектрах соединений обнаружены характерные валентные колебания NH- и СО-групп. В ПМР-спектре (2) и (11b) сохраняется химический сдвиг NH- группы, равный 7,65 м.д. [10, 11]. Это свидетельствует о том, что при алкилировании (2) галогеналкилами в присутствии слабых оснований идет только S-алкилирование. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1. Спектральные характеристики полученных соединений приведены в табл. 2.

Нами были сняты спектры поглощения толуольного раствора (концентрация $5 \cdot 10^{-5}$ г-моль/л) на приборе СФ-8 и изучены спектры люминесценции, а также рассчитан квантовый выход полученных 6-алкилмеркапто-1,2-дигидробензо

Таблица 2

Спектры поглощения и люминесценции соединений 11(а-к)

| Соединение | R | УФ-спектры | | Спектры люминесценции | |
|------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------|
| | | λ_{\max} , нм | $\epsilon \cdot 10^{-3}$ | λ_{\max} , нм | Квантовый выход |
| 11a | СН ₃ | 386 | 5,25 | 511,7 | 0,078 |
| 11b | С ₂ Н ₅ | 380 | 5,64 | 507,9 | 0,057 |
| 11c | С ₃ Н ₇ | 381 | 5,40 | 519,0 | 0,094 |
| 11d | i-С ₃ Н ₇ | 376 | 5,82 | 507,9 | 0,074 |
| 11e | n-С ₄ Н ₉ | 385 | 5,58 | 507,9 | 0,069 |
| 11f | i-С ₄ Н ₉ | 390 | 5,45 | 507,9 | 0,070 |
| 11h | С ₅ Н ₁₁ | 385 | 5,28 | 511,7 | 0,076 |
| 11g | цикл-С ₆ Н ₁₁ | 380 | 5,35 | 510,0 | 0,085 |
| 11i | n-С ₆ Н ₁₃ | 385 | 5,30 | 507,9 | 0,080 |
| 11j | n-С ₇ Н ₁₅ | 384 | 4,95 | 510,5 | 0,070 |
| 11k | n-С ₈ Н ₁₇ | 385 | 5,47 | 509,8 | 0,072 |

[cd]индол-2-онов. Из полученных экспериментальных данных видно, что введение электронодонорных групп приводит к тушению люминесценции и снижению квантового выхода (табл. 2).

Экспериментальная часть

Спектры ^1H -ПМР записаны на приборе “Tesla BS 487c” (рабочая частота 80 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Электронные спектры поглощения измерены на спектрофотометре “Spectord M40” в изопропиловом спирте. Для измерения спектров люминесценции и квантового выхода использовали установку, сконструированную на базе спектрометра ДФС-12, снабженную ртутной лампой ДРШ-250 и набором светофильтров. Измерения проводили в толуоле, который предварительно несколько раз перегоняли из кварцевой колбы. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли методом бумажной и тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 (этилацетате, этилацетат: СС14-10:1). Вещества обнаруживали УФ (254 нм). Очистку проводили на колонке с силикагелем Мегек 230-400 меш.

Данные элементного анализа полученных соединений приведены в табл. 1 и соответствуют расчетным значениям.

Исходный нафтостирил-6-сульфохлорид нарабатывали по методике [5, 6].

6-Меркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он (2)

а) 13,4 г (0,05 Моль) 1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он-6-сульфохлорида (1) растворяли в 325 мл раствора двухлористого олова (0,195 Моль), содержащего 115 г/л SnCl_2 в уксусной кислоте, насыщенной сухим хлороводородом. Реакционную массу при размешивании в течение 30 минут нагревали на водяной бане при 65-70°C и разбавляли водой до помутнения раствора. После охлаждения осадок отфильтровали, промывали водой, перекристаллизовывали из 50%-ной уксусной кислоты. Получено — 9,27 г (92,1%). Т. пл. — 314,5-315,0°C (из $\text{AcOH} + \text{H}_2\text{O}$).

б) Смесь 14,4 г (0,050 Моль) соединения (3) и 4,2 г (0,054 Моль) тиомочевины кипятили в течение 5 часов в 35 мл изопропилового спирта (до отсутствия (3) по хроматограмме). Затем к реакционной массе небольшими порциями прибавляли 3,1 г (0,075 Моль) едкого натра в 25 мл воды и кипятили 3 часа. Полученный раствор в течение часа нагревали с 0,1 г активированного угля. Раствор горячим фильтровали, фильтрат подкисляли разбавленной серной кислотой (1:50) до кислой реакции по реакции Конго. Осадок (2) фильтровали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали. Получено 8,15 г (88,5%) соединения (2), Т. пл. — 313-313,6°C (из $\text{AcOH} + \text{H}_2\text{O}$).

Спектр ПМР ^1H , δ , м.д.: 2,85 с (1H, SH); 7,60 с (1H, NH).

Найдено, %: С — 65,48; Н — 3,54; N — 6,88; S — 16,21. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NOS}$. Вычислено, %: С — 65,69; Н — 3,51; N — 6,96; S — 15,94.

с) В 10 мл конц. соляной кислоты растворяли 4,61 г (0,025 Моль) (5). К охлажденному раствору прибавляли 10 г тонко измельченного льда. Полученный раствор охлаждали до 3-5°C и медленно прибавляли раствор 1,77 г (0,0257 Моль) нитрита натрия в 5 мл воды, поддерживая температуру реакционной массы ниже 5°C. В колбе объемом 75 мл растворяли 5,5 г (0,0342 Моль) этилксантогената калия и 0,1 г хлорида никеля (II). Полученный раствор нагревали до 45-50°C и медленно прибавляли при интенсивном размешивании охлажденный раствор соли диазония (6), а затем выдерживали при 50°C в течение одного часа. Образовавшийся осадок (7) отфильтровывали, промывали сначала 10%-ным раствором гидроксида натрия, затем водой до нейтральной реакции (по Конго красному). Выделенный (8) растворяли в 25 мл изопропилового спирта, нагревали до кипения и, отставив обогреть, к горячему раствору медленно при размешивании прибавляли 5,6 г (0,10 Моль) гранулированного гидроксида калия с такой скоростью, чтобы реакционная масса все время слегка кипела. Полученный раствор кипятили до тех пор (4-6 часов), пока взятая проба не будет полностью растворяться в воде. Отгоняли спирт, осадок растворяли в минимальном количестве воды, обрабатывали 0,25 г активированного угля, фильтрат подкисляли 5н. серной кислотой до кислой реакции по реакции Конго. Осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Выделено — 4,15 г (82,6%) соединения (2), Т. пл. — 315-316°C (из $\text{AcOH} + \text{H}_2\text{O}$).

Спектр ПМР ^1H , δ , м.д.: 2,85 с (1H, SH); 7,60 с (1H, NH).

Найдено, %: С — 65,54; Н — 3,46; N — 7,11; S — 16,17. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NOS}$.

Вычислено, %: С — 65,69; Н — 3,51; N — 6,96; S — 15,94.

6-Метилмеркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он (12a)

5,1 г (0,025 Моль) соединения (3) растворяли в 125 мл ацетона. К полученному раствору приливали 125 мл 10%-ного раствора карбоната натрия (0,13 Моль). При размешивании прибавляли 7,5 мл (0,120 Моль) йодистого метила. Нагревали при слабом кипении 25 минут (до исчезновения исходного соединения по хроматограмме). Отгоняли ацетон. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Выход соединения (12a) составлял 4,9 г (91,4%). Т. пл. — 182,0-182,5°C (из водного этанола).

Аналогично получены и остальные 6-алкилмеркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-оны (12с-к), строение и свойства которых приведены в табл. 1 и 2.

6-Этилмеркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он (12b)

В 100 мл бензола растворяли 5,1 г (0,025 Моль) соединения (2) и 4,5 мл триэтиламина. К полученному раствору небольшими порциями добавляли раствор 2,1 мл (0,016 Моль) диэтилсульфата

в 25 мл бензола. Содержимое колбы при перемешивании нагревали на водяной бане в течение 45 мин. (до исчезновения (2)) и отгоняли бензол. Остаток кристаллизовали из смеси бензол:гексан — 1:1.

Получено 5,1 г (88,1%) соединения (12b), Т.пл. — 169,5-170,0°C.

Выводы

1. Разработаны препаративные методы получения 6-меркапто-1,2-дигидробензо[cd]-индол-2-она из 1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он-6-сульфохлорида, 6-бром-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она и 6-амино-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она. Максимальный выход 6-меркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она 80-90% получен при восстановлении 1,2-дигидробензо[cd]индол-2-он-6-сульфо-

хлорида хлоридом олова (II) в уксусной кислоте, насыщенной сухим хлороводородом.

2. Взаимодействием 6-меркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-она с галогеналкилами (C₁-C₈) в присутствии слабых оснований синтезированы новые 6-алкилмеркапто-1,2-дигидробензо[cd]индол-2-оны.

3. Для полученных соединений изучены спектры люминесценции и рассчитаны квантовые выходы. При этом показано, что введение электронодонорных алкилмеркаптогруппы в пара-положение по отношению к NH-группе приводит к тушению люминесценции и снижению квантового выхода по сравнению с незамещенным 1,2-дигидробензо[cd]индол-2-оном (квантовый выход составлял 0,27).

Литература

1. Качковский А.Д. *Строение и цвет полиметиновых красителей*. — К.: Наукова думка, 1989. — 232 с.
2. Михайленко Ф.А., Василенко Н.П., Качковский А.Д., Рожинский Ю.И. // *ЖОрХ*. — 1982. — Т. 18, вып. 2. — С. 435-441.
3. Красовицкий Б.М., Болотин Б.М. *Органические люминофоры*. — Л.: Химия, 1976. — 344 с.
4. Oae S., Togo H. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. — 1983. — Vol. 56, №12. — P. 3802.
5. Марч. Дж. *Органическая химия / Пер. с англ.* — М.: Мир, 1988. — Т. 4. — С. 311.
6. *Синтез органических препаратов / Пер. с англ.* — М.: Госиздатинлит, 1949. — Сб. 1. — С. 381.
7. Мостославский М.А., Георгиева Е.Б. *Авт. свид. СССР №282328*. // *РЖХим*. — 1970.
8. Isak A.D., Pogorelova I.P. // *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*. — М.: Iridium-Pres, 2001. — Vol. 1. — P. 282.
9. Ісак О.Д., Погорелова І.П., Бібік Т.С. // *XIX Укр. конф. з орган. хімії(Львів, 10-14 вер. 2001р.):Тез. доп.* — Львів, 2001. — С. 75.
10. Ионин Б.И., Еришов Б.А. *ЯМР-спектроскопия в органической химии*. — М.: Химия, 1967. — 326 с.
11. *Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами / Пер. с англ.* — М.: Химия, 1967. — Кн. 1.

Надійшла до редакції 14.02.2005 р.

УДК 547.856.1:547.792].057

СИНТЕЗ 2-R-ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІНІВ. Повідомлення 3

О.В.Карпенко, С.І.Коваленко

Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26. E-mail: zsmu@zpu.ua

Ключові слова: гідразиди 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти;
2-[(E)-2-(гет)арилетеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни; перегрупування Дімрота; дериватографія

Розроблені методи синтезу 2-[(E)-2-(гет)арилетеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів циклоконденсацією відповідних гідразидів 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти в оцтовій кислоті, хлорокису фосфору та термолізом, а також окиснювальною циклізацією 2-(3-фенілаліліден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину. Взаємодія 4-гідразинохіназоліну з коричними кислотами у середовищі хлорокису фосфору супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Дімрота та приводить до цільових сполук.

SYNTHESIS OF 2-R-TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINES. Message 3

A.V.Karpenko, S.I.Kovalenko

The methods for synthesis of 2-[(E)-2-(het)arylethenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines by the cyclic condensation of the appropriate 3-(het)aryl-N'-(quinazolin-4-yl) acrylic acid hydrazides in the acetic acid, phosphorus oxychloride or by the thermolysis, as well as by the oxidative cyclisation of 2-(3-phenylallylyden)-1-(quinazolin-4-yl)hydrazine have been worked out. The interaction of 4-hydrazinoquinazoline with the cinnamic acids in phosphorus oxychloride via Dimroth-like rearrangement led to the target compounds.

СИНТЕЗ 2-R-ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛИНІВ. Сообщение 3

А.В.Карпенко, С.И.Коваленко

Разработаны методы синтеза 2-[(E)-2-(гет)арилэтеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолинов циклоконденсацией соответствующих гідразидов 3-(гет)арил-N'-(хіназолин-4-ил)акрилової кислоти в уксусной кислоте, хлорокиси фосфора и термолизом, а также окислительной циклізацією 2-(3-фенілаліліліден)-1-(хіназолин-4-ил)гідразина. Взаимодействие 4-гідразинохіназолина с коричними кислотами в хлорокиси фосфора сопровождается рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Дімрота и приводит к целевым соединениям.

Інтенсивні дослідження триазолохіназолінів в останні роки пов'язані насамперед з їх біологічними властивостями. Серед них особливе місце посідають маловивчені похідні із стирильним замісником в триазольному фрагменті молекули, які проявляють значну протизапальну та аналгетичну, а також низьку ульцерогенну активність [1].

В продовження досліджень по синтезу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [2, 3], а також враховуючи вищенаведене, ми поставили за мету вивчити можливості перебігу рециклізаційної ізомеризації при одержанні сполук із стирильним замісником у триазольному кільці, виходячи з 4-гідразинохіназоліну в умовах кислотного каталізу та термолізу.

На початку дослідження нами був одержаний ряд раніше невідомих гідразидів 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти (2a- 2e, схема, табл. 1) ацилюванням 4-гідразинохіназоліну (1)

хлорангідридами (метод А) або імідазолідами (метод Б) (E)-3-(гет)арилакрилової кислоти. Як було показано в попередніх роботах [2, 3], ацилювання 4-гідразинохіназоліну (1) за даними методами перебігає регіоселективно по термінальній NH₂-групі.

В ІЧ-спектрі сполуки 2б спостерігається широка смуга в області 3400 см⁻¹, що відповідає валентним коливанням азометинових зв'язків. Чітка смуга при 3310 см⁻¹, а також високоінтенсивні смуги при 1630 та 1600 см⁻¹ вказують на наявність асоційованої гідразидної групи. Поглинання в області 3100-2800 см⁻¹ зумовлене валентними коливаннями С-Н зв'язків як ароматичної, так і аліфатичної природи. Ароматичні фрагменти молекули можна ідентифікувати по скелетних коливаннях С-С зв'язків в області 1600-1500 см⁻¹. Цікаво відзначити, що смуги поглинання при 1170 та 1150 см⁻¹, які з'являються у спектрі завдяки деформаційним коливанням С-С зв'язків, дозволя-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

| № сполуки | R | Т.пл., °С | Вихід, % | | | | | Емпірична формула | Аналіз | |
|-----------|---|-----------|----------|------|------|------|------|---|-----------------|---------------|
| | | | А | Б | В | Г | Д | | вираховано N, % | знайдено N, % |
| 2а | Ph | 218-220 | 78,4 | - | - | - | - | C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O | 19,30 | 19,28 |
| 2б | C ₆ H ₄ -Pr-i(4) | 228 | 97,8 | - | - | - | - | C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O | 16,85 | 16,95 |
| 2в | C ₆ H ₄ -Br-(4) | 222-223 | 92,1 | - | - | - | - | C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ O | 15,17 | 15,23 |
| 2г | C ₆ H ₄ -NO ₂ -(4) | >300 | 93,7 | - | - | - | - | C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₃ *H ₂ O | 18,17 | 18,43 |
| 2д | C ₆ H ₂ (OMe) ₃ -3,4,5 | 210-212 | 72,3 | 74,2 | - | - | - | C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ | 14,73 | 14,73 |
| 2е | фуран-2-іл | 224-226 | 59,7 | 50,0 | - | - | - | C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ | 19,99 | 20,05 |
| 3а | Ph | 216-218 | 22,0 | 35,5 | 66,1 | 61,0 | - | C ₁₇ H ₁₂ N ₄ | 20,57 | 20,54 |
| 3б | C ₆ H ₄ -Pr-i(4) | 214-216 | 33,4 | - | - | - | - | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ | 17,82 | 17,96 |
| 3в | C ₆ H ₄ -Br-(4) | 272-274 | 40,5 | 61,3 | - | - | 78,0 | C ₁₇ H ₁₁ BrN ₄ | 15,95 | 16,03 |
| 3г | C ₆ H ₄ -NO ₂ -(4) | >300 | 67,1 | 52,8 | - | - | 54,8 | C ₁₇ H ₁₁ N ₅ O ₂ | 22,07 | 22,35 |
| 3д | C ₆ H ₂ (OMe) ₃ -3,4,5 | 180-182 | 24,8 | - | - | - | - | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ | 15,46 | 15,38 |
| 3е | фуран-2-іл | 212-214 | 87,7 | - | - | - | - | C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O | 21,36 | 21,23 |

ють встановити наявність ізопропільного замісника [4].

У спектрах ПМР синтезованих сполук (2а-2е) спостерігаються уширені синглети NH-протонів в області 11,78-11,67 та 10,66-10,61 м.ч., а також сильноповерхні сигнали метоксильних та ізопропільної групи сполук 2д та 2б відповідно. Сигнали ароматичних протонів характеризуються складною мультиплетністю внаслідок особливостей будови (табл. 2).

Хроматомаспектральне дослідження в умовах "м'якої" іонізації (хімічна іонізація при атмосферному тиску) дозволило в кожному випадку зареєструвати пік квазімолекулярного іона [MH]⁺, який має високу інтенсивність (табл. 2).

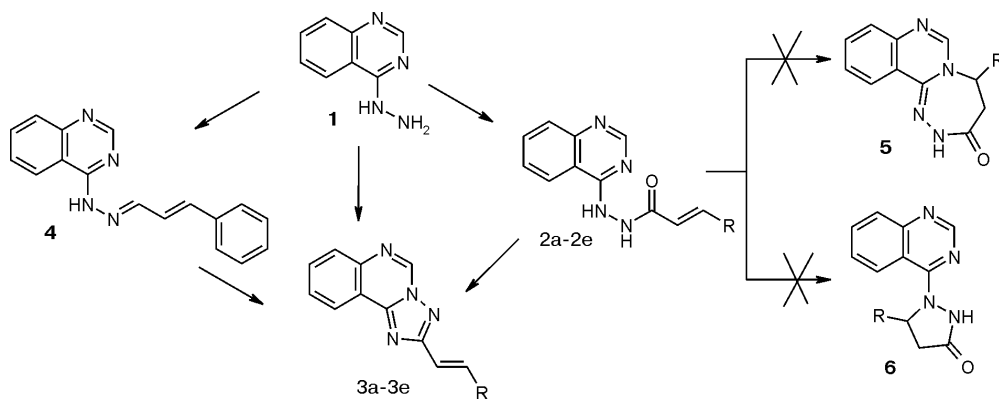
Циклоконденсацію сполук 2а-2е проводили кип'ятінням у льодяній оцтовій кислоті, яка є "м'яким" циклізуючим агентом (схема). При цьому були одержані триазолохіназоліни 3а-3е, будову яких було доведено за допомогою фізико-хімічних та спектральних методів. Необхідно відзначити, що на відміну від N²-(хіназолін-4-іл) гідразида п-нітробензойної кислоти [3] сполука 2г у вказаних умовах піддавалася циклізації та утворювала відповідне триазолохіназолінове похідне 3г. Отже, необхідність використовувати в даній реакції більш жорсткі циклізуючі агенти, такі як хлорокис фосфору, не виникала.

Теоретично циклізація синтезованих сполук (2а-2е) може перебігати за трьома напрямками,

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук

| № сполуки | ПМР, δ, м.ч. (J, Гц) | (MH) ⁺ , m/z |
|-----------|--|-------------------------|
| 2а | 11,67с (1H, NH), 10,63с (1H, NH), 7,92-7,16м (12H, Наром.) | 291 |
| 2б | 11,68с (1H, NH), 10,61с (1H, NH), 8,08-7,06м (11H, Наром.), 2,93м (1H, CH), 1,21с (6H, CH(CH ₃) ₂) | 333 |
| 2в | 11,70с (1H, NH), 10,66с (1H, NH), 7,92-7,18м (11H, Наром.) | 369, 371 |
| 2г | - | 336 |
| 2д | 11,78с (1H, NH), 10,65с (1H, NH), 8,12-6,76м (9H, Наром.), 3,89, 3,72, 3,59с (9H, OCH ₃) | 381 |
| 2е | 11,72с (1H, NH), 10,61с (1H, NH), 8,16-6,46м (10H, Наром.) | 281 |
| 3а | 9,58с (1H, H-5), 8,48д (1H, H-10, J = 7,8), 8,07д (1H, H-7, J = 7,8), 7,95т (1H, H-8, J = 7,8), 7,88д (1H, CH=C _H -Ph, J = 16,4), 7,84т (1H, H-9), 7,81д (2H, H-2', H-6'), 7,48-7,35м (4H, H-3', H-5', C _H =CH-Ph) | 273 |
| 3б | 9,59с (1H, H-5), 8,49дд (1H, H-10, ³ J = 7,8, ⁴ J = 1,2), 8,08д (1H, H-7, J = 7,8), 7,96тд (1H, H-8, ³ J = 7,8, ⁴ J = 1,2), 7,86д (1H, CH=C _H -Ph, J = 16,4), 7,84тд (1H, H-9, ³ J = 7,8, ⁴ J = 1,2), 7,72д, 7,32д (4H, Ph, J = 8,3), 7,38д (1H, C _H =CH-Ph, J = 16,4), 2,95м (1H, CH), 1,22д (6H, CH(CH ₃) ₂) | 315 |
| 3в | - | 351, 353 |
| 3г | - | 318 |
| 3д | 9,57с (1H, H-5), 8,45д (1H, H-10, J = 7,8), 8,06д (1H, H-7, J = 7,9), 7,94т (1H, H-8, J = 7,8), 7,84т (1H, H-9, J = 7,7), 7,82д (1H, CH=C _H -Ph, J = 16,2), 7,44д (1H, C _H =CH-Ph, J = 16,2), 7,13с (2H, H-2', H-5'), 3,86с (6H, 3,5-(OCH ₃) ₂), 3,69с (3H, 4-OCH ₃) | 363 |
| 3е | 9,28с (1H, H-5), 8,48д (1H, H-10, J = 7,7), 8,02д (1H, H-7, J = 7,8), 7,86т (1H, H-8, J = 7,8), 7,76т (1H, H-9, J = 7,7), 7,67д (1H, CH=C _H -Ph, J = 16,0), 7,57д (1H, H-5', J ₅₄ = 1,75), 7,04д (1H, C _H =CH-Ph, J = 16,0), 6,63д (1H, H-3', J ₃₄ = 3,2), 6,50дд (1H, H-4', J ₄₃ = 3,2, J ₄₅ = 1,75) | 263 |



Схема

що обумовлено наявністю двох електрофільних центрів у цинамоїльному фрагменті. Гіпотетичні структури 5 та 6 були виключені на основі аналізу сукупності спектральних даних. Так, відсутність у спектрах ПМР сильнопольних сигналів, характерних для A_2B системи, а також втрата молекули води у процесі реакції згідно з хроматомас-спектрами свідчать про утворення триазолохіназолінової системи 3.

ІЧ-спектр сполуки 3б, як і сполуки 2б, характеризується широкою смугою $\nu_{C=N}=3400\text{ cm}^{-1}$. Проте у спектрі не проявляються смуга при 3310 cm^{-1} та високоінтенсивні смуги при 1630 та 1600 cm^{-1} , що вказує на відсутність гідразидної групи в молекулі. Натомість у спектрі з'являється смуга при 1675 cm^{-1} , яка виникає внаслідок валентних коливань вільної групи, що має транс-конфігурацію. На користь транс-розташування замісників навколо подвійного екзоциклічного зв'язку свідчить також середньоінтенсивна смуга $\delta_{C=C}=960\text{ cm}^{-1}$. Супряження подвійних зв'язків з арильним замісником викликає разом із збільшенням інтенсивності $\nu_{C=C}$ збільшення інтенсивності смуг поглинання скелетних коливань ароматичного кільця в області $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$. У спектрі сполуки також зберігаються смуги поглинання при 1170 та 1150 cm^{-1} , які характеризують наявність ізопропільної групи.

Спектри ПМР триазолохіназолінів 3в та 3г зареєструвати не вдалося внаслідок їх нерозчинності в ДМСО- d_6 . Спектри сполук 3 (табл. 2) відрізняються від спектрів 2 відсутністю сигналів протонів NH-груп у слабкому полі, а також парамагнітним зсувом протонів гетероциклу. Необхідно відзначити значний слабкопольний зсув синглету Н-5, який резонує в області $9,58\text{--}9,28$ м.ч. Інші протони гетероциклу проявляються в області $8,49\text{--}7,76$ м.ч. у вигляді послідовно розташованих дублетів Н-10 та Н-7 і триплетів Н-8 та Н-9, тобто положення сигналів та характер їх розщеплення подібний до таких у раніше синтезованих 2-алкіл- та 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [2, 3]. Цікаво відмітити, що у сполуки 3е сигнали протонів гетероциклу, а також подвійного екзоциклічного зв'язку спостерігаються в більш сильному полі у порівнянні з сигналами протонів інших

сполук. Це пов'язано із електрондонорними властивостями фурильного залишку, що передається через вільний фрагмент по супряженій системі на триазолохіназолінову систему. Зазначені сполуки зберігають транс-конфігурацію вихідних коричних кислот відносно подвійного етиленового зв'язку, на що вказує значення КССВ ($J = 16,0\text{--}16,2$ Гц). Отже, синтезовані речовини характеризуються достатньо чітким та специфічним набором сигналів, що дозволяє інтерпретувати їх будову.

Хроматомаспектральні дослідження (хімічна іонізація при атмосферному тиску) дозволили встановити будову та індивідуальність синтезованих речовин (3а-3е). При цьому у мас-спектрі реєструвався високоінтенсивний пік квазімолекулярного іона $[MH]^+$ (табл. 2).

У мас-спектрах (іонізація електронним ударом) 2-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (3а, 3в) найбільшу інтенсивність має пік молекулярного іона ($[M]^+$), що вказує на значну делокалізацію заряду внаслідок гетероароматичності вихідних структур. В той же час фрагментація молекулярного іона незначна, а її основним напрямком є розрив зв'язків N-1 — C-2 та N-3 — N-4, тобто відбувається деструкція триазольного циклу, що властиво також і для інших 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [2, 3]. Після елімінації екзоциклічного азоту відбувається фрагментація, типова для хіназоліну [5]. Особливістю мас-спектра сполуки 3в є наявність двох практично рівноінтенсивних піків молекулярних іонів (m/z 350 (56%), m/z 352 (59%)), що підтверджує наявність атомів бром. Необхідно відзначити, що з молекулярного $3m^+$ жодної з сполук не елінується вільний азот N_2 , як це мало б бути у випадку ізомерної [4,3-с] системи [6]. Отже, сукупність спектральних даних дозволяє говорити про наявність рециклізаційного процесу по типу перегрупування Дімрота, яке відбувається у процесі одержання зазначених похідних.

Термогравіметричне дослідження сполуки 2г дозволило виявити деякі закономірності термолітичного розкладення. Так, у процесі нагрівання сполуки 2г на кривій ДТА спостерігається екзотермічний максимум у точці 100°C . Після цього відбувається відщеплення кристалізаційної води,

що супроводжується ендотермічним мінімумом; найбільшої швидкості даний процес набуває при 115°C (мінімум на кривій ДТГ). Поява ендотермічних максимумів при 165° та 245°, а також мінімуму при 197°C, очевидно, пов'язана зі зміною структури кристалічної решітки та не супроводжується зміною маси зразка. Ендотермічний мінімум при 270°C в сукупності з даними про втрату ваги близько 6% дозволяє охарактеризувати даний процес як внутрішньомолекулярну циклодегідратацію. Максимальна швидкість розкладення спостерігається при температурі 285°. Крім того, на дериватограмі реєструються екзотермічні максимуми при 305° та 355°C, а також ендотермічні мінімуми при 320° та 370°C, що супроводжується деструкцією зразка.

Дані термогравіметричного аналізу були використані для синтезу похідних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну, виходячи з 4-(N-цинамоїл)гідразінохіназолінів, та встановлення перебігу рециклізаційного процесу. Термоліз сполук 2а, 2в та 2г (схема) супроводжувався утворенням речовин, які за фізико-хімічними та спектральними характеристиками аналогічні 3а, 3в та 3г відповідно, одержаним за методом А (табл. 1, 2). Таким чином, у процесі нагрівання відбувається циклодегідратація вихідних гідразидів 3-арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти 2а, 2в та 2г з наступною рециклізаційною ізомеризацією [4,3-с] системи у відповідну [1,5-с] систему, можливий механізм якої було розглянуто раніше [2].

У попередній роботі було показано, що окиснювальна циклізація 4-ариліденгідразінохіназолінів під дією бромів в середовищі льодяної оцтової кислоти приводить до відповідних 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [3]. У зв'язку з цим було цікаво поширити використання даного методу для одержання відповідних 2-стирилпохідних. Дійсно, окиснювальна циклізація 2-(3-фенілаліліден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину (4) в зазначених умовах приводить до очікуваного 2-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну (3а), спектральні характеристики якого аналогічні сполуці 3а, одержаній за методом А (схема). В подальшому було розроблено одностадійний метод синтезу 3а, виходячи з 4-гідразінохіназоліну (1) та коричневого альдегіду. При цьому на проміжному етапі утворювалася сполука 4, яка в подальшому під дією бромів перетворювалася на цільовий триазолохіназолін 3а. Отже, окиснювальна циклізація бромом в оцтовій кислоті супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Дімрота, як це спостерігалось і у випадку синтезу 2-арилпохідних триазолохіназолінів [3].

До сьогодення часу було тільки одне повідомлення, присвячене синтезу триазолохіназолінової системи шляхом взаємодії заміщеного 4-гідразінохіназоліну з коричневими кислотами в середовищі хлорокису фосфору. При цьому автори описували утворення [4,3-с] системи [1]. Врахо-

вуючи це, нами також було проведено таку взаємодію, виходячи з 4-гідразінохіназоліну (1) та відповідних коричневих кислот (схема). При цьому було встановлено, що синтезовані сполуки необхідно розглядати як 2-R-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (3в, 3г), що було доведено порівняльним аналізом фізико-хімічних та спектральних характеристик (табл. 1, 2). Таким чином, можна стверджувати, що процес перебігає через стадію утворення гідразидів 3-R-феніл-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти, які у даних умовах зазнають циклодегідратації з наступною ізомеризацією у цільові похідні 3в та 3г відповідно.

Отже, аелювання триазольного кільця до хіназолінового скелету в умовах кислотного каталізу та термолізу супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Дімрота, що приводить до 2-[(E)-2-(гет)арилентіл]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів 3а-3е.

Експериментальна частина

Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахуванням ($\pm 0,3\%$). ПМР-спектри знімалися на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Mercury 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Хроматомаспектральні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, хроматографічна колонка Eclipse XDB-C18 2,1 м x 30 мм (p/n 973700-932). Спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). ІЧ-спектри сполук 2б та 3б знімалися у таблетках калію броміду (концентрація речовини — 1%) на спектрофотометрі Specord M-80 в області 4000-500 см⁻¹ (умови сканування: щільова програма 3,0, постійна часу — $\tau=3$ с, час сканування 33 хв). Таблетки готувались спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням. Термогравіметричний аналіз N'-(хіназолін-4-іл)гідразиду п-нітрокоричної кислоти (2г) проводили на дериватографі Q-1000. Швидкість складала 10°/хв від 25 до 500°C на повітрі, швидкість самописця — 5 мм/хв. Еталоном служив прожарений оксид алюмінію. Вага зразка становила 28,5 мг. Записували криві Т, ТГ, ДТГ, ДТА. Крива Т — зміна температури, ТГ — зміна маси, ДТГ — диференційна крива зміни маси, ДТА — диференційна крива зміни теплових ефектів. Чутливість: ДТА — 1 мВ/мм, ДТГ — 4 мВ/мм, Т — 2°/мм. Мас-спектри 2-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (3а, 3в) зареєстровані на приладі "Varian 1200L", іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела — 200°C; нагрівання відбувається від 25°C до 390°C зі швидкістю 300°C/хв.

Синтез 4-гідразінохіназоліну (1) [7] та 2-(3-фенілаліліден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину (4) [8] здійснено за відомими методами з константами, які відповідають літературним даним.

Гідразиди 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти (2а-2е, табл. 1)

Метод А. До суміші 1,6 г (0,01 Моль) 4-гідразинохіназоліну (1) та 1,1 г (0,011 Моль) триетилламіну в 10 мл безводного діоксану по краплях при перемішуванні додають розчин 0,011 Моль хлорангідриду відповідної карбонової кислоти в 10 мл безводного діоксану, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Після цього реакційну суміш залишають при кімнатній температурі на 12 год при перемішуванні. Суміш вливають у воду, утворений осад відфільтровують, сушать.

Метод Б. До розчину 0,011 Моль відповідної карбонової кислоти в 10 мл безводного діоксану додають 1,95 г (0,011 Моль) карбонілдіімідазолу та нагрівають на водяній бані при 60–80°C протягом 1 год, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Після цього до реакційної суміші при перемішуванні додають 1,6 г (0,01 Моль) 4-гідразинохіназоліну (1) та залишають при кімнатній температурі на 8 год. Суміш вливають у воду, доводять оцтовою кислотою до рН 6–7. Утворений осад відфільтровують, сушать.

Сполуки (2а–2е, табл. 1) очищені кристалізацією з ізопропанолу — 2б, діоксану — 2д, 2е, ДМФА — 2г, сумішей ДМФА–вода — 2а, 2в.

Сполуки, отримані за різними методами, не давали депресії температури плавлення, а також мали однакові хроматомаспектральні дані.

2-[(Е)-2-(Гет)арилетеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (3а–3е, табл. 1)

Метод А. До 0,01 Моль гідразиду 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти (2а–2е) додають 10 мл льодяної оцтової кислоти і кип'ятять протягом 4–6 год. Реакційну суміш охолоджують та вливають у воду (сполука 3е). Утворений осад відфільтровують та сушать.

Метод Б. 0,01 Моль N'-(хіназолін-4-іл)гідразиду відповідної карбонової кислоти (2а, 2в, 2г) нагрівають протягом 10 хв при температурі, вищій за температуру плавлення на 5°C. Розплав розчиняють у ДМФА, охолоджують, вливають у воду. Утворений осад відфільтровують та сушать.

Метод В. До розчину 1,37 г (0,005 Моль) 2-(3-фенілаліліден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину (4) в 50 мл льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі і при перемішуванні додають 1,23 г (0,015 Моль) натрію ацетату. Після цього по краплях додають розчин 0,8 г бромиду (0,005 Моль) в 10 мл льодяної оцтової кислоти. Продовжують перемішувати на протязі 3 год, після чого суміш вливають у надлишок охолодженого 2 н. розчину гідроксиду натрію. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать.

Метод Г. До розчину 0,8 г (0,005 Моль) 4-гідразинохіназоліну (1) в 40 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,66 г (0,005 Моль) коричневого альдегіду та перемішують при кімнатній температурі протягом 45 хв. В утвореній реакційній суміші розчиняють 1,23 г (0,015 Моль) безводного нат-

рію ацетату. Після цього по краплях додають розчин 0,8 г бромиду (0,005 Моль) в 10 мл льодяної оцтової кислоти. Продовжують перемішувати протягом 3 год, після чого суміш вливають у надлишок охолодженого 2 н. розчину гідроксиду натрію. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать.

Метод Д. 0,005 Моль відповідної коричневої кислоти (п-бромкорична або п-нітрокорична кислота) розчиняють у 7 мл хлорокису фосфору та додають 0,8 г (0,005 Моль) 4-гідразинохіназоліну (1). Суміш кип'ятять протягом 5 год. Розчинник видаляють у вакуумі, а залишок розтирають з водою. Утворений осад відфільтровують, ретельно промивають на фільтрі водою та сушать.

Сполуки (3а–3е, табл. 1) очищені кристалізацією з ДМФА — 3г, діоксану — 3в, суміші діоксан–вода — 3а, 3б, 3д, 3е.

Мас-спектр сполуки 3а, m/z (I%): 273 (10), 272 (M⁺, 62), 271 (100), 246 (11), 245 (7), 143 (5), 130 (5), 129 (10), 128 (10), 123 (5), 116 (8), 115 (12), 103 (5), 102 (12).

Мас-спектр сполуки 3в, m/z (I%): 353 (10), 352 (59), 351 (100), 350 (56), 349 (99), 271 (10), 270 (12), 244 (2), 243 (4), 242 (7), 241 (4), 216 (12), 215 (5), 214 (14), 213 (4), 212 (4), 209 (3), 208 (9), 207 (5), 206 (16), 196 (8), 195 (42), 194 (10), 193 (36), 190 (3), 189 (10), 188 (6), 187 (4), 186 (3), 170 (5), 143 (4), 142 (6), 140 (16), 129 (20), 114 (17), 102 (7), 87 (8), 76 (6), 75 (10), 64 (6), 63 (7).

Сполуки, отримані за різними методами, не давали депресії температури плавлення, а також мали однакові ПМР- та хроматомаспектральні дані.

Висновки

1. Опрацьовані зручні методи синтезу раніше невідомих гідразидів 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти. Вивчено поведінку гідразидів при нагріванні за допомогою дериватографічного методу дослідження та обґрунтовано застосування термолізу для одержання триазолохіназолінів.

2. Розроблені методи синтезу 2-[(Е)-2-(гет)арилетеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів циклоконденсацією відповідних гідразидів 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти в оцтовій кислоті, хлорокису фосфору та при нагріванні, а також окиснювальною циклізацією 2-(3-фенілаліліден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину бромом у середовищі льодяної оцтової кислоти.

3. За допомогою фізико-хімічних та спектральних (ПМР-, хроматомас-спектри) методів показано, що зазначена гетероциклізація супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Діброта.

4. Розроблено одностадійний метод синтезу цільових триазолохіназолінів виходячи з 4-гідразинохіназоліну та коричневих кислот у середовищі хлорокису фосфору, а також однореакторний ме-

тод, що полягає у взаємодії вихідної сполуки з коричнею альдегідом з наступною окиснюваль-ною циклізацією проміжного продукту конденсації у 2-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін.

Література

1. Rajan K.S., Rao A.R.R., Mogilaiah K., Prasad M.R. // *J. Chem. Res. Synop.* — 2002. — Vol. 10. — P. 490-492.
2. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вып. 2 (10). — С. 47-54.
3. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вып. 4 (12). — С. 61-68.
4. Казицына Н.А., Куплетская Л.Б. *Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии.* — М.: Высш. шк., 1971. — С. 28.
5. Терентьев П.Б., Станкявичюс А.П. *Масс-спектрометрия биологически активных азотистых оснований.* — Вильнюс: "Мокслас", 1987. — С. 202-206.
6. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. *Основы масс-спектрометрии органических соединений.* — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 286 с.
7. Artarego W.L.F. *Quinazolines. The chemistry of heterocyclic compounds.* — N.Y.: Interscience Publ. Ltd, 1967. — 539 p.
8. Нестерова Н.О. *Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-гідразінохіназоліну: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.* — К., 2005. — 24 с.

Надійшла до редакції 10.10.2005 р.

УДК 615.015.11:047.8

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 5-АМІНО-N-ФЕНІЛ-АНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

О.М.Свечнікова, О.А.Бризицький, Т.А.Костіна, С.Г.Ісаєв

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова: N-фенілантранілова кислота; ліпофільні властивості; фрагментарні константи гідрофобності*

Вивчені ліпофільні властивості, визначені коефіцієнти розподілу та фрагментарні константи гідрофобності π для 5-аміно-N-фенілантранілових кислот. З'ясовано, що цим сполукам притаманні гідрофобні властивості, які залежать від природи та положення замісників у молекулі. Встановлено, що розраховані за методами Ханша та Реккера коефіцієнти розподілу не співпадають з експериментальними значеннями.

THE RESEARCH OF LIPOPHILIC PROPERTIES OF 5-AMINO-N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

Ye.N.Svechnikova, A.A.Brizitsky, T.A.Kostina, S.G.Isaev

The lipophylic properties have been investigated, the distribution coefficients and fragmentary constants of hydrophobicity for 5-amino-N-phenylanthranilic acids have been determined. These compounds have been proven to have hydrophobic properties, which depend on the nature and position of the substitutes in a molecule. It has been determined that distribution coefficients calculated by Hansch and Recker methods do not coincide with the experimental values.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ СВОЙСТВ 5-АМИНО-N-ФЕНИЛ-АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Е.Н.Свечникова, А.А.Бризицкий, Т.А.Костина, С.Г.Исаев

Изучены липофильные свойства, определены коэффициенты распределения и фрагментарные константы гидрофобности π для 5-амино-N-фенілантранілових кислот. Выяснено, что этим соединениям присущи гидрофобные свойства, которые зависят от природы и положения заместителей в молекуле. Установлено, что рассчитанные по методам Ханша и Реккера коэффициенты распределения не совпадают с экспериментальными значениями.

Для встановлення закономірностей зв'язку “структура — біологічна активність” важливе значення має знання ліпофільних властивостей біологічно активних речовин [1]. Вони визначають здатність молекул досліджуваної речовини проникати крізь ліпідні шари мембран та їх гідрофобну взаємодію з окремими ділянками рецептора. Як об'єкти дослідження обрані заміщені 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти, тому що відомості про їх ліпофільні властивості у літературі відсутні. Однак ці сполуки володіють широким спектром біологічної активності [2] та являють собою потенційно перспективні антифлогістики нестероїдного типу.

Визначення коефіцієнта розподілу проводили методом “струшування” з наступним визначенням концентрації досліджуваної речовини у водному та органічному шарах. Оскільки нами доведено [3], що 5-аміно-N-фенілантранілові кислоти є слабкими електролітами, коефіцієнти розподілу розраховувалися за формулою:

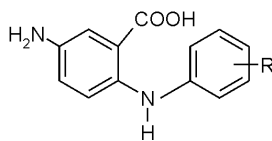
$$P = \frac{C_o}{C_b (1 - \alpha)}, \quad (1)$$

де: P — коефіцієнт розподілу речовини;

C_o — концентрація сполуки в органічному шарі, моль · дм⁻³;C_b — концентрація сполуки в водному шарі, моль · дм⁻³; α — ступінь дисоціації сполуки у воді.

Експериментально визначені коефіцієнти розподілу P 5-аміно-N-фенілантранілових кислот у системі октанол-вода наведені у табл. Як видно з даних цієї таблиці, заміщені 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти проявляють гідрофобні властивості, причому на ці властивості істотно впливає природа радикалів, розмішених у неантранілово-му фрагменті молекули. Так, введення у молекулу 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти замісників великого розміру, таких як -CH₃, -Br, -Cl, енергія гідратації яких невелика, викликає закономірне зменшення гідрофільності. Введення двох метильних радикалів у неантраніловий фрагмент молекули незалежно від їх положення приводить до практично однакових змін lg P, тобто дозволяє припустити адитивні властивості коефіцієнтів розподілу. Введення у молекулу 5-аміно-N-фенілан-

Коефіцієнти розподілу 5-аміно-N-фенілантранілових кислот у системі октанол-вода



| R | lg P _{експ.} | lg P _{розр.} [6] | $\Delta \lg P = \lg P_{\text{експ.}} - \lg P_{\text{розр.}} [6]$ | lg P _{розр.} [4] | $\Delta \lg P = \lg P_{\text{експ.}} - \lg P_{\text{розр.}} [4]$ | lg P _{розр.} [5] | $\Delta \lg P = \lg P_{\text{експ.}} - \lg P_{\text{розр.}} [5]$ |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--|---------------------------|--|---------------------------|--|
| H | 2,19 | - | - | 2,13 | 0,06 | 2,59 | -0,40 |
| 2'-CH ₃ | 2,68 | 2,67 | 0,01 | 2,63 | 0,05 | 3,48 | -0,80 |
| 3'-OCH ₃ | 2,35 | 2,35 | 0 | 2,29 | 0,06 | 2,91 | -0,56 |
| 4'-OCH ₃ | 2,36 | 2,37 | -0,01 | 2,11 | -0,39 | 2,91 | -0,55 |
| 2'-Cl | 2,56 | 2,59 | -0,03 | 2,84 | -0,28 | 3,53 | -0,97 |
| 2'-Br | 2,90 | 2,91 | -0,01 | 2,85 | 0,05 | 3,68 | -0,78 |
| 4'-CH ₃ | 2,75 | 2,75 | 0 | 2,69 | 0,06 | 3,48 | -0,73 |
| 3'-CH ₃ | 2,83 | 2,82 | 0,01 | 2,75 | 0,08 | 3,48 | -1,18 |
| 2',4'-(CH ₃) ₂ | 3,23 | 3,24 | -0,01 | 3,17 | 0,06 | 4,38 | -1,15 |
| 2'-OCH ₃ | 2,28 | 2,27 | 0,01 | 2,21 | 0,07 | 2,91 | -0,63 |
| 3',4'-(CH ₃) ₂ | 3,38 | 3,38 | 0 | 3,31 | 0,07 | 4,38 | -1,00 |
| 2'-OH | 1,65 | 1,65 | 0 | 1,59 | -0,06 | 2,37 | -0,72 |
| 3'-OH | 1,65 | 1,67 | -0,02 | 1,61 | 0,04 | 2,37 | -0,72 |

ранілової кислоти радикалів з сильною поляризуючою дією та, відповідно, великою енергією гідратації приводить до закономірного підвищення гідрофільних властивостей сполуки.

Цікаво відзначити, що значення коефіцієнта розподілу майже не залежить від природи полярного замісника, проте його положення у бензеновому кільці неантранілового фрагмента молекули змінює величину P.

Труднощі експериментального визначення коефіцієнтів розподілу стимулюють пошук методів теоретичного розрахунку цих величин для біологічно активних сполук. Для оцінки можливості теоретичного розрахунку lg P для дослідженого масиву сполук розраховані коефіцієнти розподілу заміснених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти методами Ханша та Реккера [4, 5], які засновані на принципі адитивності вільної енергії розподілу, із використанням літературних даних щодо значень інкрементів окремих фрагментів.

З табл. видно, що значення коефіцієнтів розподілу, розраховані за допомогою цих методів, виявляють систематичні відхилення від експериментальних.

Коефіцієнти розподілу (lg P) 5-аміно-N-фенілантранілових кислот, розраховані з використанням значень π_x (констант гідрофобності) [6], близько збігаються з експериментально визначеними (табл.).

Значення π_x (констант гідрофобності) [6] обчислені за формулою:

$$\pi_x = \lg P_{R-X} - \lg P_{R-H}, \quad (2)$$

де P_{R-X}, P_{R-H} — коефіцієнти розподілу у системі октанол-вода незаміщеної молекули та молекули із замісником X.

Визначення коефіцієнтів розподілу проведено також графічно вимірюванням tgA — кута нахилу прямої у координатах C₀ — f(C_B(1 — α)).

Одержані дані дозволяють оцінити ліпофільні властивості заміснених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти та використовуються для кореляційного аналізу залежності їх біологічної дії від структури молекули.

Експериментальна частина

Синтез 5-аміно-N-фенілантранілових кислот здійснювали за методикою [2].

Очистка розчинників. Октанол очищували перрегонкою під вакуумом. Чистоту октанолу контролювали методом ГРХ. Насичення октанолу водою проводили на протязі двох діб.

Коефіцієнти розподілу визначалися за методом [7], модифікованим авторами цієї роботи [6].

Оскільки похідні 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти є інтенсивно забарвленими речовинами, їх концентрації в октанольній фазі (C₀) визначали методом фотоелектроколориметрії.

Суть методу полягає в наступному:

— готують 4-6 розчинів сполуки, що аналізується, в октанолі, насиченому водою, з початковою концентрацією речовини в межах $7 \cdot 10^{-3}$ — $9,3 \cdot 10^{-3}$ моль · дм⁻³;

— експериментально за графіком залежності D — f(λ) підбирають світлофільтр, що відповідає λ_{max};

— певні об'єми вихідного октанольного розчину сполюки змішують з 500 см³ води, насиченої октанолом, та струшують суміш на протязі 45 хв, потім її центрифугують протягом 2 хв при 5000 об/хв для руйнування емульсії, яка утворюється;

— на фотоелектрофотометрі не менше трьох разів вимірюють оптичну густину октанольного екстракту;

— концентрацію досліджуваної сполюки (C_0) в октанолі визначають за графіком $D = f(c)$.

Концентрацію заміщеної N-фенілантранілової кислоти у водній фазі розраховували за рівнянням матеріального балансу. Ступінь дисоціації (α) розраховували за теорією іонних рівноваг, використовуючи визначені нами раніше [3] значення pK_a відповідних кислот. За формулою (1) методом найменших квадратів визначали коефіцієнти розподілу P .

Висновки

1. Визначені коефіцієнти розподілу в системі октанол-вода 13 заміщених 5-аміно-N-фенілантранілової кислоти.

2. Показано, що коефіцієнти розподілу залежать від природи та положення замісників у неантраніловому фрагменті молекули.

3. Теоретично розраховані коефіцієнти розподілу за методами Ханша та Реккера не співпадають з експериментально отриманими значеннями.

4. Отримані дані можуть бути використані для встановлення закономірностей кількісних співвідношень структура — біологічна активність у цьому ізоструктурному ряду.

Література

1. Doyle P., Fujita T. *Log P and Parameter Database: a Tool for Quantitative Prediction of Bioactivity*. — N.Y.: Wiley Interscience, 1983. — 242 p.
2. Бризицький О.А., Свечнікова О.М., Ісаєв С.Г. // *ЖОФХ*. — 2003. — Т. 1, вип. 3-4. — С. 59-64.
3. Свечнікова О.М., Бризицький О.А., Ісаєв С.Г. // *Фармац. журн.* — 2004. — №5. — С. 85-88.
4. Leo A., Hansch C., Elkins D. // *Chem. Rev.* — 1971. — Vol. 71, №6. — P. 525-616.
5. Nys G.G., Rekker R.F. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 9, №3. — P. 361-375.
6. Гайдукевич А.Н., Свечнікова Е.Н., Костина Т.А. // *Хим.-фармац. журн.* — 1992. — №1. — С. 87-88.
7. Коренман Я.И. *Экстракция в анализе органических веществ*. — М., 1977. — С. 101.

Надійшла до редакції 30.06.2005 р.

УДК 615.214.24:543.857.6

ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ В АНАЛІЗІ ДОНОРМІЛУ

В.В.Болотов, І.М.Іванчук

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

Ключові слова: донорміл; хіміко-токсикологічний аналіз; вискоєфективна рідинна хроматографія

Запропоновані умови якісного аналізу донормілу методом ВЕРХ, встановлені його основні хроматографічні параметри. Розроблено методику кількісного визначення донормілу методом ВЕРХ; відносна невизначеність середнього результату не перевищує $\pm 0,81\%$.

HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY APPLICATION IN THE ANALYSIS OF DONORMIL
V.V.Bolotov, I.M.Ivanchuk

The conditions for the qualitative analysis of donormil by HPLC method have been offered, its main chromatographic parameters have been determined. The method of the quantitative determination of donormil by HPLC method has been developed; a relative error of the method is $\pm 0,81\%$.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В АНАЛИЗЕ ДОНОРМИЛА

В.В.Болотов, И.М.Иванчук

Предложены условия качественного анализа донормила методом ВЭЖХ, установлены его основные хроматографические параметры. Разработана методика количественного определения донормила методом ВЭЖХ; относительная неопределенность среднего результата не превышает $\pm 0,81\%$.

Донорміл (доксиламін) — N,N-диметил-2-[1-феніл-1-(піридиніл)-етокси]етанамін — снодійний засіб, що в Україні належить до препаратів безрецептурного відпуску на відміну від інших препаратів, які застосовуються для лікування розладів сну, і тому вельми популярний серед усіх верств населення. Окрім цього донорміл виявляє антигістамінну та М-холінолітичну дію, а тому іноді входить до складу комплексних протизастудних препаратів [1, 2].

Препарат за даними наукової літератури викликає інтерес у хіміко-токсикологічному відношенні [3]. Описано 109 випадків отруєнь донормілом, також нерідко трапляються випадки суїцидів. Клінічна картина отруєнь донормілом та морфологічні зміни в організмі при цьому не є характерними та мають багато спільного з димедролом (димедрол та донорміл схожі як за фармакодинамікою, так і за хімічною структурою). Діагностика отруєнь цими препаратами, як і взагалі снодійними засобами, ускладнюється ще тим, що разом з ними застосовуються інші препарати [4-6].

На сьогодні для діагностики отруєнь у хіміко-токсикологічному аналізі широко використовують метод вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), який знайшов застосування і в аналізі донормілу [7-10].

Недоліком традиційного застосовування ВЕРХ є відсутність уніфікації, що призводить до розробки для кожної речовини своєї “унікальної методики” [11]. Альтернативним є підхід, сутність якого полягає в проведенні аналізу сполук із певного списку (від 20 до 500 речовин) з використанням однієї хроматографічної системи (колонка з оберненою фазою, градієнтне елюювання та УФ-детектування). При цьому складається “база даних” для масиву стандартних речовин, і в наступному ідентифікацію піків на хроматограмах досліджуваних зразків здійснюють шляхом порівняння їх часів утримування, а також спектральних відношень із зазначеною “базою даних” [12].

Як хроматографічну систему в роботі, що цитується, запропоновано використовувати хроматограф “Міліхром А-02” (Новосибірськ, ЗАТ “Еко-Нова”), колонку розміром $\varnothing 2 \times 75$ мм з оберненою фазою ProntoSIL — 120 — 5 — C18 AQ (“Bischoff Analysentechnik und Geraete GmbH”, Німеччина), що має ефективність не менше 5000 теоретичних тарілок. Градієнтне елюювання виконують змішуванням двох елюєнтів: елюєнт А — $[4M LiClO_4 - 0,1 M HClO_4] - H_2O (5:95)$, елюєнт Б — ацетонітрил “для ВЕРХ”. ВЕРХ-аналіз виконують за таких умов: швидкість потоку — 100 мкл/хв; елюювання — лінійний градієнт від 5% до 100%

Таблиця 1

Основні хроматографічні параметри донормілу при визначенні методом ВЕРХ

| t _R | V _R | R (S _λ / S ₂₁₀) | | | | | | | |
|----------------|----------------|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 210нм/210нм | 220нм/210нм | 230нм/210нм | 240нм/210нм | 250нм/210нм | 260нм/210нм | 280нм/210нм | 300нм/210нм |
| 11,849 | 1184,9 | 1,0000 | 0,4088 | 0,1750 | 0,1813 | 0,3783 | 0,7897 | 0,2977 | 0,0348 |

ацетонітрилу за 40 хв, потім 100% ацетонітрил протягом 3 хв; температура колонки — 40°C. УФ-детектування проводять одночасно при 8 довжинах хвиль: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 та 300 нм, тому кожній речовині на хроматограмі відповідає 8 піків з однаковим часом утримування, але з різними амплітудами, що прямо пропорційно абсорбції речовини. Для кожної речовини розраховують 7 характерних нормованих спектральних параметрів — відношення площ піків при довжинах хвиль $\lambda_2 - \lambda_8$ до площі піку при довжині хвилі $\lambda_1 = 210$ нм ($R = S_{\lambda} / S_{210}$). Сукупність цих спектральних відношень R разом з величиною об'єму утримування (V_R) використовують для ідентифікації піку речовини на хроматограмі.

Правильність методики аналізу періодично контролюють шляхом хроматографування спеціального контрольного багатокомпонентного розчину [12].

У роботі поставлено за мету спробувати використати зазначену хроматографічну систему для ідентифікації та кількісного визначення донормілу. Раніше [13] було показано можливість її використання для аналізу снодійного лікарського засобу зопіклону.

Основні хроматографічні параметри донормілу при визначенні методом ВЕРХ за зазначеною методикою наведені в табл. 1, а типова хроматограма — на рис. 1.

При цьому встановлено, що мінімальна концентрація донормілу в розчині, яку можна визна-

чити за допомогою наведеної методики, становить 1 мкг/мл, що відповідає вмісту речовин у введеному об'ємі проби 2 нг.

Можливості приладу “Міліхром А-02” дозволяють отримувати УФ-спектр речовини, що аналізується. УФ-спектр донормілу, отриманий таким чином, наведений на рис. 2.

Нами розроблено методику кількісного визначення донормілу методом ВЕРХ. З цією метою було виготовлено серію розчинів та проведено їх хроматографування за вказаних умов.

Для розрахунку вмісту донормілу в модельних розчинах використовували градувальний графік, використовуючи як робочу довжину хвилі 260 нм, якому відповідає рівняння прямої (1) виду $y = bx + a$, що має вигляд [14]:

$$S = 0,0003135 \cdot C + 0,0002224, \quad (1)$$

де: S — площа піку розчину донормілу;

C — концентрація розчину донормілу, мкг/мл.

Метрологічні характеристики отриманої градувальної залежності наведені в табл. 2.

Після перевірки значущості коефіцієнта а в рівнянні (1) був зроблений висновок про неможливість переходу до рівняння виду $y = b \cdot x$ [14].

Площа піку розчинів донормілу лінійно залежить від їх концентрації в діапазоні концентрацій від 1 мкг/мл до 400 мкг/мл, що відповідає вмісту речовин у пробі від 2 нг до 800 нг відповідно.

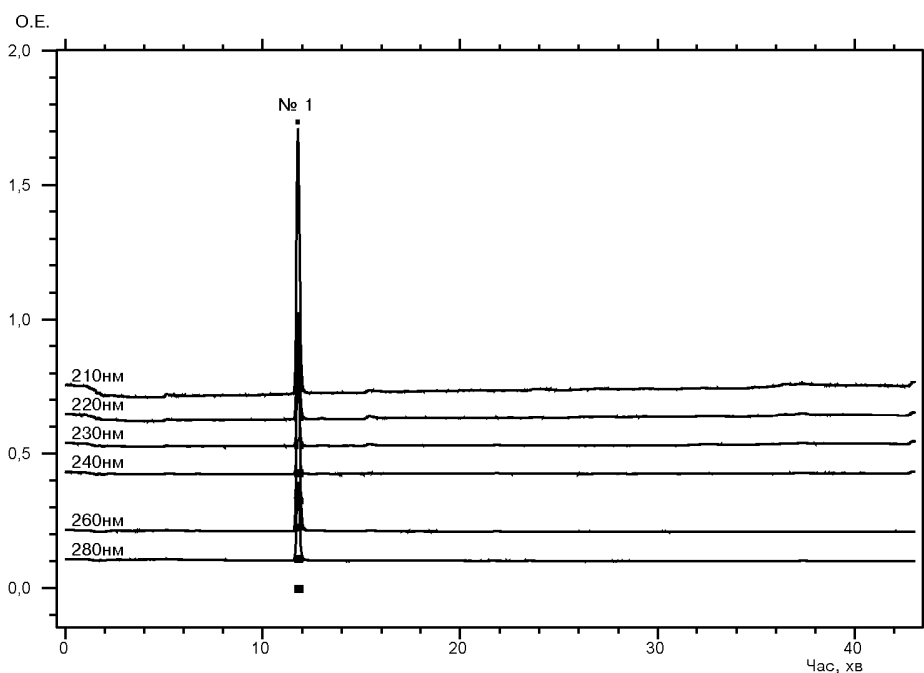


Рис. 1. Хроматограма розчину донормілу, отримана методом ВЕРХ.

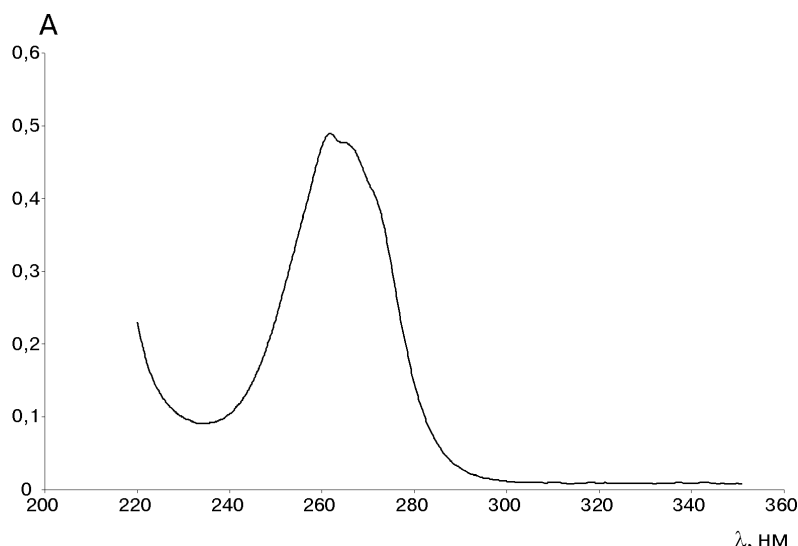


Рис. 2. УФ-спектр розчину дономілу (концентрація 10 мкг/мл).

Таблиця 2

Метрологічні характеристики градувальної залежності площі піку від вмісту дономілу ($y = bx + a$), отриманої методом ВЕРХ ($\lambda = 260$ нм; об'єм проби 2 мкл)

| R^2 | b | a | S^2 | Δb | Δa |
|--------|-----------|-----------|--------------|-------------|------------|
| 0,9999 | 0,0003135 | 0,0002224 | 0,0000002808 | 0,000004222 | 0,000714 |

Результати кількісного визначення дономілу в модельних розчинах за допомогою розробленої методики наведені в табл. 3.

З даних, наведених у табл. 3, випливає, що відносна невизначеність середнього результату при кількісному визначенні дономілу методом ВЕРХ не перевищує $\pm 0,81\%$.

Експериментальна частина

У роботі використовували дономілу фармакопейної чистоти. Як розчинник використовували воду очищену.

Роботу з хроматографом “Міліхром А-02” виконували на базі НВФ “Аналітика” (м. Харків). Обробку хроматограм проводили за допомогою програми “Аналітика — Chrom”, розробленої цією ж установою.

Побудова градувального графіка для кількісного визначення дономілу методом ВЕРХ. 100 мг дономілу вносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняли в невеликій кількості води очищеної та

доводили об'єм розчину водою очищеною до позначки (стандартний розчин 1, концентрація 1000 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 40,00 мл стандартного розчину 1 і доводили об'єм розчину водою очищеною до позначки (стандартний розчин 2, концентрація 400 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл стандартного розчину 1 і доводили об'єм розчину водою очищеною до позначки (стандартний розчин 3, концентрація 100 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл розчину 2 і доводили об'єм розчину водою очищеною до позначки (стандартний розчин 4, концентрація 40 мкг/мл). У дві мірні колби місткістю 100,0 мл вносили 10,00 та 5,00 мл стандартного розчину 4 відповідно і доводили об'єми розчинів до позначки водою очищеною (розчини 5 та 6 відповідно, концентрація 4 та 2 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 100,0 мл вносили 10,00 мл розчину 3 і доводили об'єм розчину до позначки водою очищеною (розчин 7, концентрація 1 мкг/мл).

Таблиця 3

Результати кількісного визначення дономілу методом ВЕРХ у модельних розчинах ($\lambda = 260$ нм; об'єм проби 2 мкл)

| Концентрація розчину дономілу, мкг/мл | Площа піку | Знайдено дономілу | | Метрологічні характеристики |
|---------------------------------------|------------|-------------------|--------|---|
| | | мкг/мл | % | |
| 2,0 | 0,0008500 | 1,99 | 99,50 | $\bar{X} = 100,39$ $S = 0,6529$ $S_{\bar{X}} = 0,292$ $\Delta X = 0,812$ $\varepsilon = 0,81 \pm \%$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 100,39 \pm 0,812$ |
| 4,0 | 0,001483 | 4,02 | 100,50 | |
| 40,0 | 0,01287 | 40,34 | 100,85 | |
| 200,0 | 0,06362 | 202,24 | 101,11 | |
| 400,0 | 0,1256 | 399,92 | 99,98 | |

Розчини донормілу 2, 3, 4, 5, 6 та 7 хроматографували за вищезазначених умов; об'єм проби для хроматографування становить 2 мкл. Хроматографування кожного розчину проводили тричі. За результатами експерименту будували градувальний графік.

Висновки

1. Встановлені основні хроматографічні параметри донормілу — час та об'єм утримування,

спектральні відношення. Встановлено, що для аналізу донормілу може бути застосована уніфікована методика з використанням ВЕРХ-аналізатора “Міліхром А-02”.

2. Розроблено методику кількісного визначення донормілу методом ВЕРХ, яку можна застосовувати в діапазоні концентрацій від 1 мкг/мл до 400 мкг/мл; відносна невизначеність середнього результату не перевищує $\pm 0,81\%$.

Література

1. Eccles R., Van Cauwenberge P., Tetzloff W. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1995. — Dec., №47 (12A). — P. 990-993.
2. Supiyaphun P., Kerekhanjanarong V., Saengpanich S. // *J. Med. Assos. Thaj.* — 2003. — Jun., №86 (2). — P. 362-372.
3. Siek T.J., Dunn W.A. // *J. Forensic Sci.* — 1993. — May, №38 (3). — P. 713-720.
4. Levine B., Klette K., Radentz S. // *Forensic Sci. Int.* — 1996. — Jul., 31, № 81 (1). — P. 73-76.
5. Koppel C., Tenczer J., Ibe K. // *Hum. Toxicol.* — 1987. — Sep., №37 (9). — P. 355-359.
6. Bockholdt B., Klug E., Schneider V. // *Forensic Sci. Int.* — 2001. — Jun., 1, № 119 (1). — P. 138-140.
7. Ganes D.A., Midha K.K. // *Xenobiotica.* — 1987. — Aug., №17 (8). — P. 993-999.
8. Lay J.O., Korfmacher W.A., Miller D.W. // *Biomed. Environ Mass Spectrom.* — 1986. — Nov., №13 (11). — P. 627-632.
9. Holder C.L., Korfmacher W.A., Slikker W.J. // *Biomed. Mass Spectrom.* — 1986. — Apr., №12 (4). — P. 151-158.
10. Gil-Agusti M., Monferrer-Pons L., Esteve-Romero J. // *J. AOAC Int.* — 2001. — Nov. — Dec., №84 (6). — P. 1687-1694.
11. *European Pharmacopea.* — 4 ed. — Council of Europe. — Strasbourg, 2002. — 2416 p.
12. Барам Г.И., Рейхарт Д.В., Гольдберг Е.Д. и др. // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* — 2003. — Т. 135, №1. — С. 75-79.
13. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, №4 (12). — С. 77-81.
14. Дорфель К. *Статистика в аналитической химии / Пер. с нем. под ред. В.В.Налимова.* — М.: Мир, 1969. — 223 с.

Надійшла до редакції 28.03.2006 р.

УДК 631.811.98

TRIAMELON — A NEW EFFECTIVE INDUCTOR OF ORGANOGENESIS IN PLANT TISSUE CULTURE IN VITRO

L.A.Galkina, V.A.Tsygankova, A.D.Synytsa*

Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Murmanska str., 1, Kiev, 02600, Ukraine

* Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine

Key words: Triamelon (Iodide tris (2,2-trimethylammoniummethyl phosphate)); plant tissue culture; organogenesis; Solanaceae family

It is set the first, that chemical compound Triamelon (Iodide tris (2,2-trimethylammoniummethyl phosphate)) showing before high growth regulatory activity on melons cultures can be used as an effective inductor of organogenesis in plant tissue culture of Solanaceae family in vitro.

ТРИАМЕЛОН — НОВИЙ ЕФЕКТИВНИЙ ІНДУКТОР ОРГАНОГЕНЕЗУ У КУЛЬТУРАХ ТКАНИН РОСЛИН IN VITRO

Л.О.Галкіна, В.А.Циганкова, А.Д.Синиця

Вперше встановлено, що хімічна сполука триамелон (йодид трис (2,2-триметиламоній-метилфосфат)), яка раніше показала високу рістрегулюючу активність на баштанних культурах, може використовуватись як ефективний індуктор органогенезу у культурах тканин рослин сімейства пасльонових in vitro.

ТРИАМЕЛОН — НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНДУКТОР ОРГАНОГЕНЕЗА В КУЛЬТУРАХ ТКАНЕЙ РАСТЕНИЙ IN VITRO

Л.А.Галкина, В.А.Цыганкова, А.Д.Синица

Впервые установлено, что химическое соединение триамелон (йодид трис (2,2-триметиламонийметилфосфат)), показавшее ранее высокую рострегулирующую активность на бахчевых культурах, может быть использовано как эффективный индуктор органогенеза в культуре тканей растений семейства пасленовых in vitro.

The most important problem of cell biology and biotechnology is the substitution of expensive natural plant growth regulators (phytohormones) by synthetic compounds [1-6]. The world-wide experiments in substitution of natural phytohormones with artificial preparations (2,4-D, NAA, NOAA, BAP) confirm a perspective this approach.

At the long time in the Institute of Organic Chemistry and Institute of Bioorganic and Petroleum Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine the synthesis and screening of plant growth regulators are the significant direction of scientific investigations.

For the biological screening of substances with growth-regulative activity synthesizing in these Institutes we proposed to use the cultures of isolated plant tissues of family Solanaceae as test-system for which conditions of induction callus tissue formation in vitro from differentiated cells, organogenesis and regeneration of plants from cells of callus tissues were determined in detail (i.e. compositions of nutrient media and which phytohormones or its combination produce each of these processes) [7-9].

Results of experiments. The influence of Triamelon concentrations (0,1-20 mg/l) on the induction of cell division (this test can be considered as specific one for

cytokinin activity [3, 7]) was investigated. With this aim indicated quantities of Triamelon instead of kinetin were added to Linsmaier and Skoog medium (LS₁) and callus culture of core parenchyma of tobacco stem was cultivated. The same media without kinetin and minimum enriched with kinetin (LS₂) served as control samples. The index efficiency of plant growth regulators was estimated by increase of callus biomass counted for dry and humid mass. Results of experiment testify that Triamelon evinces the cytokinin activity at concentration 2 mg/l in the best way and under this conditions it is more effective than kinetin on 23%.

In test experiments with mezophyll protoplasts of tobacco the possibility to use Triamelon (at concentration 1-5 mg/l) instead of kinetin on both W-5 medium (usually applied for formation of cells' colonies) and MS medium (for induction of callus tissues formation and producing of plants-regenerants) was also demonstrated.

The possibility to substitute of cytokinins by Triamelon was shown on 3 different media, that usually used for the formation and support of tobacco callus in regime of long term passing:

1) RMKU₁, where 0,1 mg/l of Triamelon mixed with 1 mg/l of NAA;

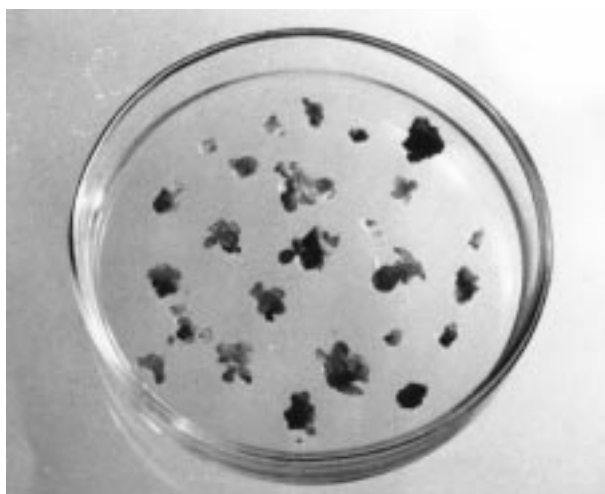


Figure 1. The stem bud formation and the appearance of leaves on the RMO₁ medium containing 1 mg/l of Triamelon and 2 mg/l of NAA.

2) RMP₁, where 0,1 mg/l of Triamelon mixed with 0,1 mg/l of 2,4-D;

3) RMNO₁, where 0,05 mg/l of Triamelon mixed with 3,0 mg/l of IAA and with 0,1 mg/l 2,4-D.

4) RMNO₂, where 0,05 mg/l of Triamelon mixed with 3,0 mg/l of NAA and with 0,1 mg/l 2,4-D.

At all combinations the growth and support of callus were observed. There has not been callus growth inhibition.

A next stage of researches was to test the action of synthetic compounds in the media using for induction of organogenesis. The root formation in cultured tobacco callus and at following passing — the formation of stem buds and then leaflets were observed on RMO₁ medium containing a mixture of 1 mg/l Triamelon and 2 mg/l NAA (figure 1).

The formation of buds was found on the RMOP₁ medium with 1,5 mg/l Triamelon and 0,1 mg/l NAA. When we used RMKU₂ medium with 2,5 mg/l Triamelon and 1 mg/l NAA plants-regenerants grew. Also it should be noticed that under the influence of light callus became green because indicated concentration of Triamelon induced the synthesis of chlorophyll and formation of chloroplasts.

The somatic embryogenesis on RMKU₃ medium at high concentrations (10-20 mg/l) of Triamelon and



Figure 2. Plant growth on the RMOP₂ medium containing 5 mg/l of Triamelon and 0,1 mg/l of NAA.



Figure 3. The regeneration of whole tobacco plant on the RMB₁ medium containing 5 mg/l of Triamelon

on RMP₂ medium at certain combination Triamelon with artificial auxin NAA was induced.

The good result for active growth of embryos and connecting with it further elongation of stem (i.e. transition from meristematic tissue to phase of active growth [7-14]) have been received at 2-4 consistent passages of embryogenic callus on the RMOP₂ medium, containing high concentrations (2,0-5,0 mg/l) of Triamelon. Then callus tissue was placed in the medium P without hormones (figure 2).

The appearance of plant-regenerant was observed on RMB₁ medium containing no auxin, but enriched with 5 mg/l Triamelon instead of 0,1-1,5 mg/l cytokinin BAP (figure 3). This test-tube plant-regenerant with the aim of root formation was placed in RM_{min1} medium (without phytohormones) or containing 0,01 mg/l Triamelon instead auxin NAA.

Screening of induction of callus formation and callus passing of wild species of tomato have been made on BK medium. In this medium to two auxins — NAA and 2,4-D we added 0,5 mg/l Triamelon instead of kinetin. The same procedure was investigated on RMOP medium containing 1 mg/l of Triamelon. To support the callus of cultural species of tomato we used RMKU medium with 0,2 mg/l Triamelon.

As a result of subsequent microclonal reproduction by shoots, the plants-regenerants grown in presence Triamelon possess more powerful development of vegetative and generative organs than the plants grown in presence cytokinin — kinetin. For example, biomass of elite sorts of tobacco is multiplied in 2-3 times; the width of leaf plate increases in 1,5 times and the distance between interbundles becomes short in 1,5 times; the content of nicotine in tobacco leafs increases on 10%; the plants grown using Triamelon are more steady to pathogens and unfavorable environmental factors.

Plant material. The plants of tobacco (*Nicotiana tabacum*, varieties R-1; SR-2, visconsinia), were used in test in vitro.

Before introducing in the culture the plant tissues (leaf or stem tissues) were sterilized with diacid (or hypochloride) and 70% ethanol and then washed with sterile distilled water.

Cultural media for plant tissues. Modified by us different nutrient media (RMKU, RMP, RMOP, RMO, RMNO) on the basis of elaborated by Murashige and Skoog (MS) medium, as well as Gamborg et al. (B5) medium and Linsmaier and Skoog (LS) medium were used*. Names and compositions of the media were taken from ref. [9]. To prepare the nutrient media the initial concentrated solutions were used:

1) 10 times solution of macrosalts; 2) 100 times solution of microsals (besides salt solutions of $\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ were prepared separately by a consistent dissolving of 25 mg of each salt in 10 ml of water. Then they were united with solution of other microsals. General volume was increased to 100 ml); 3) an initial solution of Fe-helat was prepared by a consistent dissolving 7,45 g of Na_2EDTA and 5,57 g of $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ in water (the final volume was led to 1 l and heated to 100°C). To prepare 1 l of an agar nutrient medium we mixed 100 ml of the initial solution of macrosalts, 10 ml of microsals, 5 ml of Fe-helat and corresponding quantities of agar, vitamins, hormones, hydrocarbons, etc.

Vitamin solutions were prepared just before experiments. Auxins were dissolved initially in a small

quantity of ethanol and brought to the necessary volume with water under heating; cytokinin solutions were prepared by a dissolving of a corresponding cytokinin in a small volume of 0,5N HCl under heating with the following mixing with necessary amount of water.

Agar nutrient media (6-8 g of agar / l) brought to certain pH were autoclaved.

Isolation and cultivation of mesophyll protoplasts from leaf discs of tobacco were realised by methods in detail described in protocol part of the book [9].

Summary

In our experiments we showed that Triamelon can be used as substitute of phytohormones auxins and cytokinins (such as kinetin and BAP), and can be combined both with natural auxin IAA (indole-3-acetic acid) and with synthetic analogues 2,4-D and NAA (naphthaleneacetic acid) in the media used for cultivation of callus and for induction of plants shoots from undifferentiated callus cells and in the media used for active growth of embryos and further development plants-regenerants from embryogenic tissue in vitro. The data of this work also confirm that Triamelon can be used for selection of elite sorts of tobacco and tomato plants with the improved economic qualities, including for the receipt of virusless material.

References

1. Гамбург К.З., Кулаева О.Н., Муромцев Г.С. и др. *Регуляторы роста растений*. — М.: Колос, 1979. — 246 с.
2. Dorffling K. *Das Hormonsystem der Pflanzen*. — Stuttgart: Springer, 1982. — 304 p.
3. Калинин Ф.Л. *Применение регуляторов роста в сельском хозяйстве*. — К.: Урожай, 1989. — 168 с.
4. *Регуляторы роста растений / Под ред. В.С.Шевелухи, В.П.Кухаря, А.А.Созинова*. — К., 1992. — 178 с.
5. Петренко В.С., Карабанов Ю.В., Лозинский М.О. и др. *Новые синтетические регуляторы роста растений. Регуляторы роста растений*. — К.: РДНТП, 1992. — С. 66-88.
6. *The Plant Growth Regulators in Agriculture and Horticulture. Role and Commercial Uses / Ed. Amarjit S. Basra*. — New York: Haworth Press, 2000. — 255 p.
7. Бутенко Р.Г. *Культура изолированных тканей и физиология морфогенеза растений*. — М.: Наука, 1964. — 272 с.
8. Полевой В.В. *Фитогормоны*. — Ленингр.: Изд. ун-та, 1982. — 249 с.
9. Сидоров В.А., Пивень Н.М., Глеба Ю.Ю., Сытник К.М. *Соматическая гибридизация семейства пасленовых*. — К.: Наукова думка, 1985. — 130 с.
10. Никелл Л.Д. *Регуляторы роста и развития растений*. — М.: Колос, 1984. — 191 с.
11. Khalafalla M.M., Hattori R. // *Plant Growth Regulation*. — 1999. — Vol. 27. — P. 145-148.
12. Калинин Ф.Л., Сарнацкая В.В., Полищук В.Е. *Методы культуры тканей в физиологии и биохимии растений*. — К.: Наукова думка, 1980. — 488 с.
13. Шевелуха В.С. *Рост растений и его регуляция в онтогенезе*. — М.: Колос, 1992. — 599 с.
14. *Nicotiana : Procedures for experimental use*. — Technical bulletin №586. — U.S. Department of Agriculture, 1979. — 124 p.

Надійшла до редакції 30.03.2005 р.

* Modified by us nutrient media designated through the text by figures index.



**До 90-річчя від дня народження
академіка НАН України
Костянтина Борисовича
Яцимирського
(1916-2005)**

4 квітня виповнилося дев'яносто років від дня народження видатного вченого в галузі фізико-неорганічної, аналітичної та біонеорганічної хімії академіка НАН України Костянтина Борисовича Яцимирського.

К.Б.Яцимирський народився 4 квітня 1916 р. в с. Пологи Тепликського району Вінницької області в родині вчителя. У 1936 р. К.Б.Яцимирський поступив на хімічний факультет Середньоазійського державного університету (м. Ташкент), де під керівництвом відомого вченого в галузі фізичної хімії М.І.Усановича виконав дипломну роботу по дослідженню кислотно-основних взаємодій в апротонних розчинниках, яка була покладена в основу дисертації на здобуття вченого ступеня кандидата хімічних наук, захищеної у серпні 1941 р.

Під час війни К.Б.Яцимирський служив викладачем військово-хімічної справи Подільського піхотного училища. Однак і в тяжкі роки війни у вільний від служби час він знаходив можливість займатися науковою діяльністю. Саме в цей час К.Б.Яцимирським проведено теоретичні дослідження в галузі термодинаміки гідратації іонів та енергії ґратки комплексних солей. Ці дослідження стали в подальшому фундаментом для введення в хімію поняття про термохімічні радіуси, які широко застосовуються разом з іонними радіусами Гольдшміда, Полінга і Шеннона і ввійшли в світову хімічну літературу як "термохімічні радіуси Яцимирського".

З 1945 по 1961 р. наукова і педагогічна діяльність К.Б.Яцимирського була пов'язана з Івановським хіміко-технологічним інститутом, де К.Б.Яцимирський виконав піонерські дослідження в перспективній, але практично не вивченій на той час галузі фізико-неорганічної хімії — термохімії комплексних сполук. Логічним продовженням цих робіт були ініційовані К.Б.Яцимирським дослідження стосовно визначення констант стійкості комплексних сполук, які разом із термохімічними даними дозволили вперше одержати повні термодинамічні характеристики процесів комплексоутворення. Аналіз і узагальнення термодинамічних характеристик комплексоутворення стали основою докторської дисертації К.Б.Яцимирського, захищеної в 1948 р.

Після переїзду до Києва в 1962 р. К.Б.Яцимирський працював завідувачем відділу в Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І.Вернадського АН УРСР. В 1969-2005 рр. наукова діяльність К.Б.Яцимирського пов'язана з Інститутом фізичної хімії ім. Л.В.Писаржевського АН УРСР, де він працював на посадах директора інституту (1969-1982 р.), завідувача відділу (1969-1987 р.), радника дирекції інституту (1987-2005 р.). Плідну наукову роботу К.Б.Яцимирський успішно поєднував з активною науково-організаційною та педагогічною діяльністю. У 1961 р. К.Б.Яцимирського було обрано членом-кореспондентом АН УРСР, у 1964 р. — дійсним членом (академіком) АН УРСР; в 1963-1978 рр. він обирався академіком-секретарем Відділення хімії та хімічної технології АН УРСР. Багатьом поколінням випускників хімічного факультету Київського державного університету ім. Т.Г.Шевченка запам'яталися яскраві лекції К.Б.Яцимирського з теорії хімічного зв'язку, а студентам Київського філіалу Московського фізико-хімічного факультету — курс К.Б.Яцимирського з біонеорганічної хімії, який, до речі, був першим курсом з цієї дисципліни, що читався у Східній Європі.

Через усю наукову творчість К.Б.Яцимирського проходить захоплення застосуванням положень фізичної хімії стосовно вирішення актуальних проблем неорганічної, аналітичної та біологічної хімії, а також можливістю широкого залучення сучасних фізичних і фізико-хімічних методів дослідження процесів за участю координаційних та природних сполук. Разом з численними учнями вчений сформулював основні положення і задачі фізико-неорганічної хімії, зробив багато для становлення цієї науки. К.Б.Яцимирським з учнями проведені фундаментальні дослідження особливостей спектральних властивостей комплексів 3d- і 4f- елементів у розчинах і розтопах, вивчені фізико-хімічні характеристики багатьох нових класів комплексів 3d-металів, зокрема з молекулярним азотом і киснем, макроциклічними лігандами, різноманітними біомолекулами.

Великий внесок К.Б.Яцимирський зробив у вивчення кінетики і механізмів реакцій за участю комплексних сполук, які дозволили закласти підвалини кінетичних методів аналізу, розробити високочутливі аналітичні методики визначення мікро- та ультрамікроконцентрацій іонів перехідних та благородних металів.

У 70-ті роки К.Б.Яцимирський ініціював перші в СРСР дослідження в галузі біонеорганічної хімії — науки про біологічні функції металів, будову та функції активних центрів металовмісних природних молекул. Під керівництвом К.Б.Яцимирського інтенсивно досліджувалась роль металів у біологічних системах, всебічно вивчалася взаємодія біомолекул (амінокислот, олігопептидів, нуклеотидів, вітамінів і коферментів, нейропептидів) з іонами металів. Значну роль у вирішенні цієї задачі К.Б.Яцимирський відводив біоміметиці — моделюванню фізико-хімічних властивостей і функцій металопротеїнів за допомогою більш простих низькомолекулярних модельних сполук, зокрема макроциклічних комплексів. Світове визнання здобули праці наукової школи К.Б.Яцимирського з дослідження синтетичних переносників молекулярного кисню, коливальних хімічних реакцій, які моделюють біохімічні коливальні процеси, переносників іонів через рідкі мембрани, що моделюють процес транспорту металів у біосистемах. Значну увагу К.Б.Яцимирський із співробітниками приділяв вивченню реакцій окиснення природних біосубстратів низькомолекулярними модельними комплексами. У результаті проведених досліджень каталітичних властивостей металоферментів і комплексів, закріплених на носіях, К.Б.Яцимирським із співробітниками було розроблено експресний метод визначення глюкози в крові (індикаторні смуги “Глюкозан”), який є необхідним для діагностики та лікування діабету. Монографія К.Б.Яцимирського “Введение в бионеорганическую химию” (1976) була першою монографією в Східній Європі у цій галузі, перекладеною на ряд іноземних мов. Роботи наукової школи К.Б.Яцимирського в галузі біонеорганічної хімії склали теоретичне підґрунтя для нового покоління лікарських засобів на основі координаційних сполук, зокрема ряду кардіо- і протипухлинних препаратів. Ці результати були узагальнені К.Б.Яцимирським з учнями в монографії “Координационные соединения металлов в медицине” (1986 р.).

Науковій творчості К.Б.Яцимирського були характерні постійний пошук нових перспективних галузей дослідження, нестандартний підхід до вирішення поставлених проблем, широка ерудиція та рідкісна інтуїція, а також вміння знаходити найбільш прогресивні тенденції в науці. Перу Костянтина Борисовича належить понад 1000 наукових праць, у тому числі понад 20 монографій і підручників, які увійшли до золотого фонду світової хімічної науки. Широке визнання здобула заснована К.Б.Яцимирським вітчизняна школа з фізико-неорганічної хімії, а серед його учнів понад 80 докторів і кандидатів наук.

Видатні роботи К.Б.Яцимирського в галузі фізико-неорганічної, аналітичної і біонеорганічної хімії були відзначені численними урядовими нагородами, Державною премією України в галузі науки і техніки (1992), преміями АН СРСР та НАН України. Його було нагороджено Золотою медаллю ім. Я.Гейровського Чехословацької АН, він обраний почесним доктором (*honoris causa*) Вроцлавського університету, почесним членом Польського хімічного товариства, членом-кореспондентом *Accademia Peloritana dei Pericolanti* (м. Месіна, Італія), заслуженим професором Міжнародного наукового фонду Сороса.

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| КОНДЕНСОВАНИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ АЗАГЕТЕРИЛОЦТОВИХ КИСЛОТ П.С.Лебедь, М.В.Вовк | 3 |
| ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ХИНАЗОЛИНТИОНОВ С ЭФИРАМИ ПРОПИОЛОВОЙ И АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТ О.Д.Буй, И.М.Гелла, С.В.Шишкина, О.В.Шишкин, В.И.Мусатов, В.Д.Орлов | 24 |
| ВИВЧЕННЯ ІЗОМЕРІЇ АЦИЛГІДРАЗОНІВ З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ О.В.Туров, Т.А.Воловненко, О.О.Туров, Ю.М.Воловенко | 30 |
| РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ S-β-ГЛЮКОЗАМИНИДОВ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, А.Е.Земляков, В.Я.Чирва, О.В.Шишкин, С.В.Шишкина, С.А.Котляр, Г.Л.Камалов | 37 |
| СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИРАКОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ 5-АРИЛ-6,6α-ДИГІДРО-2Н-ПІРАЗОЛО[1,5-с]БЕНЗО[е]-1,3-ОКСАЗИНО-2-СПІРО-4'-ТІАЗОЛІДИН-2'-ОНІВ ТА ЇХ АРИЛІДЕНПОХІДНИХ Д.Я.Гаврилюк, Р.Б.Лесик, В.С.Матійчук, М.Д.Обушак | 42 |
| СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ 2-АРОЇЛ-3-АМІНО-4-АРИЛ(АЛКІЛ) СУЛЬФОНІЛ-5-АРИЛАМІНОТІОФЕНІВ Ю.Д.Власенко, О.О.Пархоменко, С.М.Коваленко | 48 |
| СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ЭНДИКОВОГО АНГИДРИДА И.Н.Тарабара, Е.Т.Зленко, Я.С.Бондаренко, О.В.Крищик, Л.И.Касьян | 54 |
| СИНТЕЗ 6-АЛКИЛМЕРКАПТО-1,2-ДИГИДРОБЕНЗО[сd]ИНДОЛ-2-ОНОВ И ИХ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА А.Д.Исак, И.П.Погорелова, Е.А.Науменко | 60 |
| СИНТЕЗ 2-R-ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІНІВ. Повідомлення 3 О.В.Карпенко, С.І.Коваленко | 65 |
| ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 5-АМІНО-N-ФЕНІЛ-АНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ О.М.Свечнікова, О.А.Бризицький, Т.А.Костіна, С.Г.Ісаєв | 71 |
| ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ В АНАЛІЗІ ДОНОРМІЛУ В.В.Бологов, І.М.Іванчук | 74 |
| ТРИАМЕЛОН — НОВИЙ ЕФЕКТИВНИЙ ІНДУКТОР ОРГАНОГЕНЕЗУ У КУЛЬТУРАХ ТКАНИН РОСЛИН IN VITRO Л.О.Галкіна, В.А.Циганкова, А.Д.Синиця | 78 |
| До 90-річчя від дня народження академіка НАН України Костянтина Борисовича Яцимирського(1916-2005) | 81 |

CONTENTS

| | |
|--|----|
| THE CONDENSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON AZAHETERYLACETIC ACIDS DERIVATIVES P.S.Lebed, M.V.Vovk | 3 |
| INTERACTION OF PARTIALLY HYDROGENIZED QUINAZOLINETHIONES WITH THE ESTERS OF PROPIOLIC AND ACETYLENEDICARBOXYLIC ACIDS O.D.Buy, I.M.Gella, S.V.Shishkina, O.V.Shishkin, V.I.Musatov, V.D.Orlov | 24 |
| THE STUDY OF ACYLHYDRAZONES ISOMERISM WITH HETEROCYCLIC FRAGMENTS A.V.Turov, T.A.Volovenko, A.A.Turov, Yu.M.Volovenko | 30 |
| REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF HETEROAROMATIC S- β -GLUCOSAMINIDES UNDER THE PHASE TRANSFER CONDITIONS V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, A.E.Zemlyakov, V.Ya.Chirva, O.V.Shishkin, S.V.Shishkina, S.A.Kotlyar, G.L.Kamalov | 37 |
| SYNTHESIS AND ANTICANCER POTENTIAL STUDY OF 5-ARYL-6,6 α -DIHYDRO-2H-PYRAZOLO[1,5-c]BENZO[e]-1,3-OXAZINO-2-SPIRO- 4'-THIAZOLIDINE-2'-ONES AND THEIR ARYLIDENE DERIVATIVES D.Ya.Havrylyuk, R.B.Lesyk, V.S.Matiyчук, M.D.Obushak | 42 |
| SYNTHESIS OF THE SUBSTITUTED 2-AROYL-3-AMINO-4-ARYL(ALKYL) SULFONYL-5-ARYLAMINOTHIOPHENES Yu.D.Vlasenko, O.O.Parkhomenko, S.M.Kovalenko | 48 |
| THE SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF THE ENDIC ANHYDRIDE DERIVATIVES I.N.Tarabara, Ye.T.Zlenko, Ya.S.Bondarenko, O.V.Krishchik, L.I.Kasyan | 54 |
| SYNTHESIS OF 6-ALKYLSULFANYL-1,2-DIHYDROBENZO[CD]INDOL-2-ONE AND THEIR LUMINESCENT PROPERTIES A.D.Isak, I.P.Pogorelova, Ye.A.Naumenko | 60 |
| SYNTHESIS OF 2-R-TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINES. Message 3 A.V.Karpenko, S.I.Kovalenko | 65 |
| THE RESEARCH OF LIPOPHILIC PROPERTIES OF 5-AMINO-N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS Ye.N.Svechnikova, A.A.Brizitsky, T.A.Kostina, S.G.Isaev | 71 |
| HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY APPLICATION IN THE ANALYSIS OF DONORMIL V.V.Bolotov, I.M.Ivanchuk | 74 |
| TRIAMELON — A NEW EFFECTIVE INDUCTOR OF ORGANOGENESIS IN PLANT TISSUE CULTURE IN VITRO L.A.Galkina, V.A.Tsygankova, A.D.Synytса | 78 |