

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 4(16), 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.Бєлецька (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.Ільченко (Київ), В.І.Кальченко (Київ), С.М.Коваленко (Харків), В.М.Ковальов (Харків), В.О.Ковтуненко (Київ), Т.А.Костіна (*відповідальний секретар*), В.П.Кухар (Київ), В.Д.Орлов (Харків), О.М.Пінчук (Київ), А.Ф.Попов (Донецьк), Ю.О.Сергучов (Київ), А.Д.Синиця (Київ), В.І.Станінець (Київ), О.І.Толмачов (Київ), В.П.Хиля (Київ), О.О.Цуркан (Київ), О.П.Швайка (Донецьк), Ю.Г.Шермолович (Київ), О.М.Шиванюк (*секретар секції органічної та елементорганічної хімії*), Л.М.Ягупольський (Київ)

Редакційна рада:

М.В.Вовк (Київ), М.І.Ганущак (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.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 елемент-органічних 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). Бюлєтень ВАК України, №4, 2004 р.

Затверджено до друку Вченого радиою Інституту органічної хімії, протокол №20 від 20.11.2006 р.

Затверджено до друку Вченого радиою Національного фармацевтичного університету, протокол №4 від 27.11.2006 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 11.12.2006 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 4(16), 2006

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2006

ХІМІЯ КАЛІКСРЕЗОРЦИНОЛАРЕНІВ

О.М.Шиванюк

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

Ключові слова: молекулярні платформи; каліксрезорциноларени; функціоналізація

В огляді систематизовані та узагальнені дані літератури з методів функціоналізації каліксрезорциноларенів, які є перспективними молекулярними платформами для дизайну різноманітних супрамолекулярних структур.

CHEMISTRY OF CALIXRESORCINOLARENES

A.N.Shivanyuk

The review summarizes the literature data in synthetic chemistry of calixresorcinolarenes, which are promising molecular platforms for designing of various supramolecular structures.

ХІМІЯ КАЛІКСРЕЗОРЦИНОЛАРЕНОВ

А.Н.Шиванюк

В обзоре систематизированы и обобщены литературные данные по методам функционализации каликсрезорциноларенов, которые являются перспективными молекулярными платформами для дизайна различных супрамолекулярных структур.

Міжмолекулярні взаємодії, такі як водневі, іонні, координаційні зв'язки і сили Ван-дер-Ваальса [1], відіграють важливу роль в ензиматичному каталізі, утворенні активних конформацій протеїнів, реплікації ДНК [2-4], протеїн-протеїнових взаємодіях [5], зв'язуванні і транспорті кисню, імунному відгуку, а також в організації та функціонуванні біологічних мембрани [6]. Оборотність утворення і відносна слабкість нековалентних взаємодій забезпечують необхідну для біологічних систем гнучкість та пристосуваність, що дозволяє виправлення молекулярних помилок при перебігу прецизійних біохімічних процесів. Останнім часом нековалентні взаємодії все частіше використовуються для створення функціональних наноструктур методом цілеспрямованої асоціації комплементарних і самокомплémentарних молекул. Більш глибоке розуміння міжмолекулярних сил досягається в результаті дослідження відносно простих синтетичних сполук, які моделюють окремі аспекти функціонування складних біомолекул [7-10]. Такі системи є об'єктами супрамолекулярної хімії [11-13] — відносно нового розділу хімічної науки, що вивчає умови утворення та структуру міжмолекулярних комплексів.

Кооперативність великої кількості асоціативних сил є необхідною умовою утворення стабільних молекулярних агрегатів [14]. Одним з найбільш ефективних методів досягнення такої кооперативності є передорганізація [15, 16] декількох функціональних груп високої спорідненості на молекулярній платформі [17]. Передорганізація зумовлює зменшення ентальпії і збільшення ент-

ропії комплексоутворення, що, як правило, приводить до утворення високостабільних молекулярних агрегатів.

Одними з найбільш перспективних молекулярних платформ є каліксарени 1 (схема 1) — вазоподібні молекули, які мають ліпофільну π-основну молекулярну порожнину, в яку можуть включатися комплементарні гости. Назва “каліксарен” походить від грецького “калікс” — “ваза-кратер”, а цифра у квадратних дужках показує кількість ароматичних кілець, що утворюють молекулярну базу [18-22]. Найбільш широкого використання в супрамолекулярній хімії набули калікс[4]арени завдяки легкості їх синтезу і можливості контролю структури та конформаційної динаміки. Калікс[4]арени 1 (схема 1) містять чотири гідроксильні групи (вузыкий вінець) і чотири активних пара-положення фенольних кілець (широкий вінець), до яких можуть приєднуватися різноманітні функціональні фрагменти за допомогою методів, як правило, добре розроблених для простіших монофункціональних сполук.

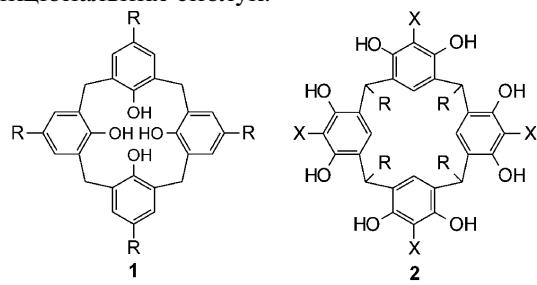


Схема 1

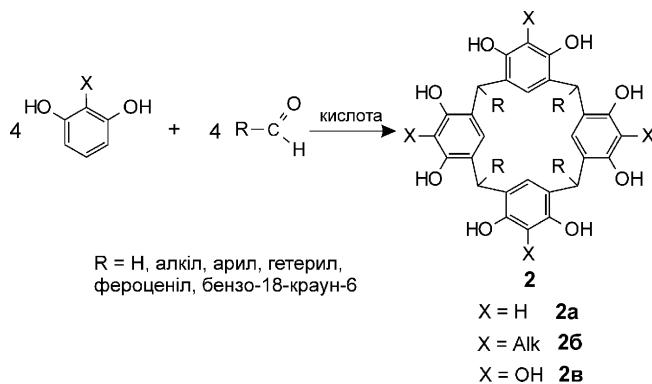


Схема 2

Калікс[4]резорциноларени 2 (схема 1) [23] — інший тип каліксаренів, які містять OH-групи на широкому вінці макроциклу і чотири функціональні фрагменти R на вузькому вінці. Цілеспрямована функціоналізація OH-груп, резорцинольних кілець та радикалів R сполук 2 є найбільш перспективним підходом до дизайну молекулярних контейнерів [24] — кавітандів [25], карцепрандів та гемікарцепрандів [26], а також катіонних та аніонних рецепторів.

Запропонований огляд присвячено відомим на сьогодні методам синтезу та функціоналізації калікс[4]резорциноларенів 2. Особлива увага приділяється частковим і селективним реакціям сполук і методам синтезу сполук, які містять різні функціональні групи на широкому і вузькому вінці макроциклу.

Синтез і структура каліксрезорциноларенів

Кислотнокatalізованна конденсація резорцину і його 2-заміщених похідних з еквімольними кількостями альдегідів (схема 2) або їх синтонів є загальним методом синтезу каліксрезорциноларенів [27, 28]. На сьогодні синтезована велика кількість сполук 2 з різноманітними замісниками при атомах вуглецю-зв'язок і на широкому вінці макроциклу.

В реакцію з резорцином і його 2-заміщеними похідними вступають: а) аліфатичні альдегіди від етаналю до ундеканалю [27]; б) функціоналізовані аліфатичні альдегіди, такі як 5-хлорпентаналь, 4-гідроксигексаналь [29], 2-сульфонатоетаналь [30],

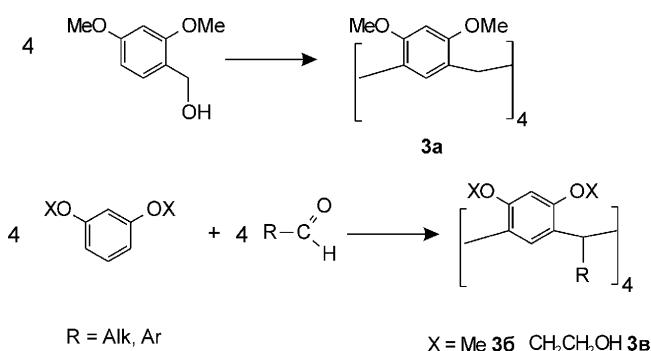


Схема 3

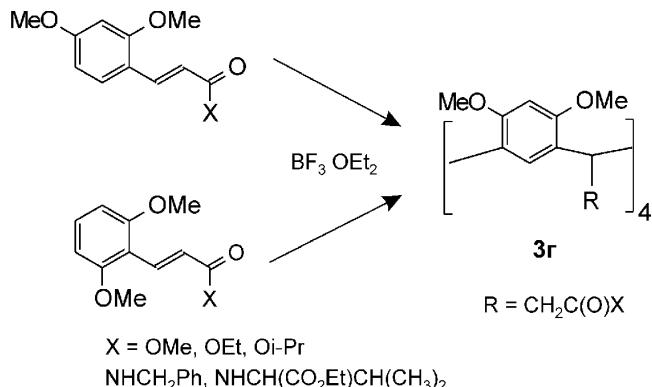


Схема 4

триметоксихоланаль [31]; в) аралкілальдегіди, такі як фенілметаналь і фенілетанааль; г) ненасичені аліфатичні альдегіди (9-деценаль) [32]; д) бензальдегіди, що містять OH [33, 34], CN [27], MeCO [27], B(OR)₂ [35], краунетер [36], глікозил [37]; е) гетероциклічні альдегіди [38]; е) фероценальдегід [39].

Високий вихід (70-90%) макроциклічних сполук 2 без використання умов високого розбавлення зумовлюється передорганізацією проміжного лінійного тетramerу внутрішньомолекулярними водневими зв'язками між гідроксильними групами [33]. У деяких випадках разом з тетрамерами утворюються циклічні пентамери та гексамери [40]. Було показано, що конденсація резорцину із стерично затрудненими альдегідами або альдегідами, що містять в α -положенні електроноакцепторні групи (ClCH_2CHO , глукоза) [27], не приводить до утворення циклічних тетramerів. Реакційно здатний формальдегід реагує як в положення 4 і 6, так і в положення 2 резорцинольного кільця, внаслідок чого утворюються нерозчинні фенол-формальдегідні полімери. Реакція 2-пропілрезорцину з формальдегідом приводить до утворення “материнського” калікс[4]резорциноларену, який не містить радикалів при атомах зв'язок [41].

Октаметиловий етер найпростішого калікс[4]резорциноларену За отримують кислотнокatalізованою циклоконденсацією диметилового етеру гідроксиметилрезорцину (схема 3) [42]. Октаметилові етери калікс[4]резорциноларенів 3b, в були синтезовані каталізованою SnCl_4 конденсацією 1,3-диметоксибензолу з аліфатичними альдегідами [43]. Було також показано, що каталізована HCl реакція β -дигідроксиетилового етеру резорцину з ароматичними альдегідами приводить з невисокими виходами до β -дигідроксиетилових етерів 3g [44].

Каталізована Et_2OBF_3 циклотетрамеризація естєрів або амідів (E)-2,4-диметоксицинамової чи (E)-2,6-диметоксицинамової кислоти (схема 4) дає октаметилові етери 3g [45, 46]. При цьому 2,6-ізомер зазнає перегрупування.

Структура калікс[4]резорциноларену характеризується конфігурацією, яка задається розташуванням радикалів зв'язок відносно площини атомів вуглецю зв'язок (головної площини макро-

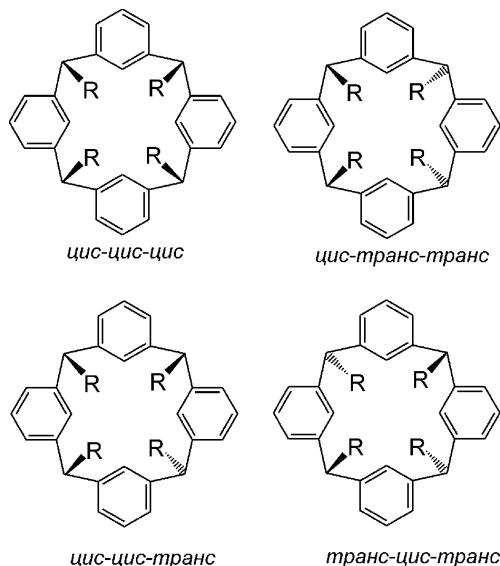


Рис. 1. Можливі конфігурації калікс[4]резорциноларенів.

циклу), а також конформацією, яка характеризується відносним розташуванням резорцинольних кілець. Для описання конфігурації один з радикалів R обирають відліковим і відносно нього та головної площини макроциклу визначають положення всіх інших радикалів. Якщо розглянути і відлікові радикали знаходяться по один бік цієї площини, то має місце цис-розташування, а якщо по різні — то транс-розташування. Напрямок розгляду вибирається так, щоб перший радикал знаходився в цис-положенні до відлікового радикалу. Варто зазначити, що конфігураційні ізомери калікс[4]резорциноларенів є діастереомерами, і перехід між ними може здійснюватися тільки при розриві ковалентних зв'язків макроциклу.

Теоретично можливими є чотири конфігурації: цис-цис-цис, цис-транс-транс, цис-цис-транс і транс-цис-транс (рис. 1). В умовах кінетичного контролю (кімнатна температура і короткий час реакції) конденсація резорцину з аліфатичними альдегідами приводить до утворення суміші ізомерів: корона цис-цис-цис, крісло цис-транс-транс і ромб цис-цис-транс (рис. 2 а,в,г). Тільки ці три ізомери, а також ізомер човен цис-цис-цис (рис. 2б) є повністю охарактеризованими методами ЯМР та рентгеноструктурного аналізу.

Підвищення температури і подовження часу реакції (термодинамічний контроль) приводить до утворення найбільш термодинамічно стійкого конформера корона цис-цис-цис. Цей ізомер має внутрішньомолекулярну порожнину, стабілізовану чотирма водневими зв'язками між найближчими гідроксильними групами сусідніх резорцинольних кілець і тому є цінним будівельним блоком для супрамолекулярної хімії.

Варто зазначити, що відносні кількості цис-цис-цис і цис-транс-транс ізомерів сильно залежать від природи альдегіду. Так, конденсація ароматичних і гетероароматичних альдегідів з резорцином в умовах кінетичного контролю дає на-

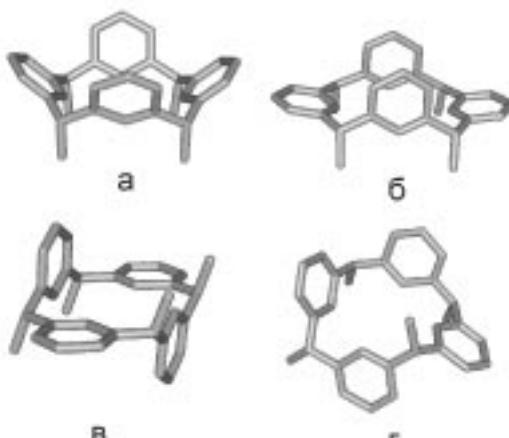


Рис. 2. Відомі конформації калікс[4]резорциноларенів:
а) корона цис-цис-цис;
б) човен цис-цис-цис;
в) крісло цис-транс-транс;
г) ромб (dimond) цис-цис-транс.

багато більше цис-транс-трансдіастереомеру, ніж реакція з аліфатичними альдегідами.

Було показано, що цис-цис-цис ізомери сполук 2 утворюють у кристалічному стані і розчинах гексамерні [47-49] тадимерні капсули [50-52], а також мономерні глибокі порожнини [53-55], здатні ефективно зв'язувати нейтральні молекули, катіони або (та) аніони. У випадку цис-транс-транс ізомерів спостерігалося утворення унікальних сильносольватованих кристалічних структур, які моделюють процеси сольватації в полярних аprotонних розчинниках [56].

Повна функціоналізація каліксрезорциноларенів

Ефективним методом цілеспрямованої зміни структури, гідрофільно-ліпофільного балансу, розчинності та рецепторних властивостей калікс[4]резорциноларенів є хімічні модифікації їх гідроксильних груп, резорцинольних кілець і радикалів біля метинових атомів вуглецю зв'язок [57]. Як правило, реакції повної функціоналізації передбігають з високими виходами і приводять до утворення одного продукту.

Реакції повного бромування [58], діазотування [59], тіо-[60], алкокси- [61], сульфонато- [62] і амінометилювання [63-65] в положення 2 резорцинольних кілець цис-цис-цис калікс[4]резорциноларенів 2 приводять до утворення сполук 4 (схема 5).

Сполуки 4 існують у кристалічному стані і у розчинах у конформації корона, стабілізованій чотирма внутрішньомолекулярними водневими зв'язками. Було показано, що р-основні порожнини молекул 4 можуть селективно включати молекули ацетонітрилу та ацетальдегіду [66].

З'єднання сусідніх гідроксильних груп цис-цис-цис ізомерів октанолів 2а використовувалося для синтезу кавітандів 5 [67-74], які в залежності від природи містка і групи R¹ є конформаційно жорсткими або мобільними. Повне ацилювання або алкілювання сполук 2 приводить до естерів і

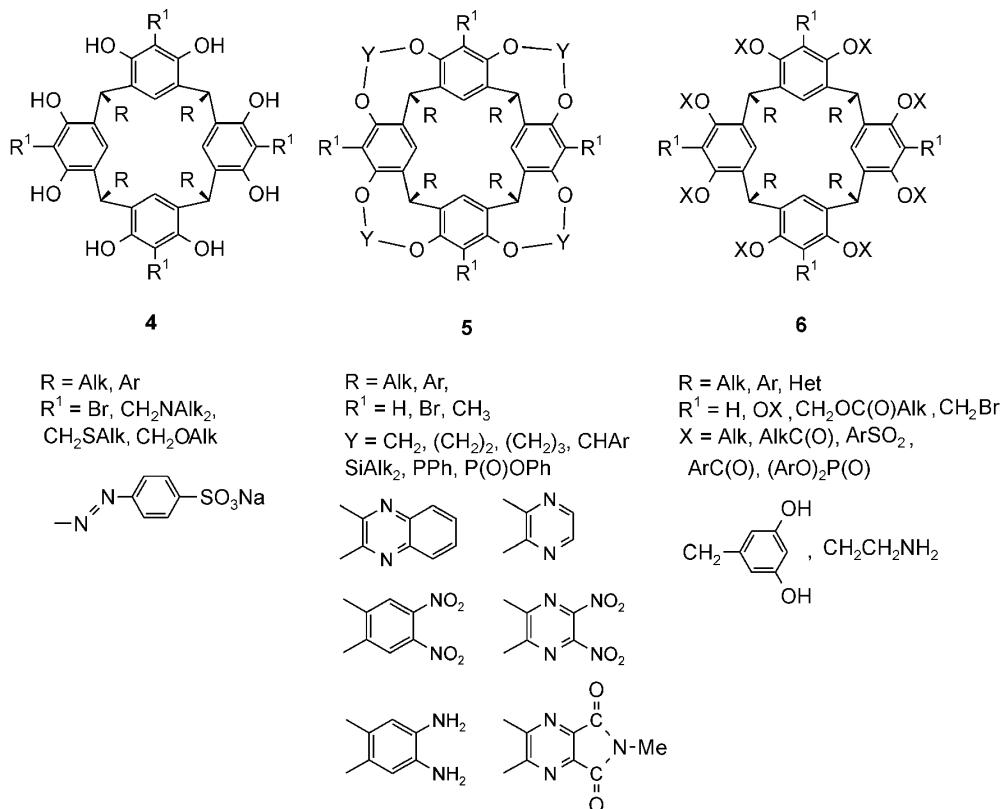


Схема 5

етерів типу 6 (R¹ = H, OX) [75–85] (схема 5), які є конформаційно мобільними у розчинах, а в кристалічному стані існують у конформації човен цис-цис-цис. Аналогічні реакції описані також для цис-транс-транс ізомерів сполук 2 [86].

Ацилювання тетраамінів 4 ангідридами аліфатичних кислот при підвищених температурах дає ацил-оксиметильні сполуки 6 (R=Alk, R¹=CH₂OC(O)Alk, X=C(O)Alk), обробка яких НBr в оцтовій кислоті дає відповідні тетрабромометильні сполуки [61].

Реакція антимарковніковського приєднання алкілтіолів до подвійних зв'язків сполуки 2a (R=(CH₂)₉CH=CH₂) приводить до тетрасульфіду 7a (схема 6). Photoхімічне приєднання AcSH до подвійних зв'язків 2a (R=(CH₂)₉CH=CH₂) і наступний гідроліз дають тетramerкаптан 7b [87].

Сполуку 7b, аміногрупи якої захищені трет-бутилоксикарбонільними (BOC) групами, було син-

тезовано з октаолу 2a (R=(CH₂)₃OH) селективним бензилюванням фенольних гідроксилів (схема 6), ацилюванням пропіленольних фрагментів з утворенням трифлатів, нуклеофільним заміщенням трифлатних груп на азидні, відновленням тетразиду до відповідного тетраміну, *in situ* ацилюванням тетрааміну BOC-ангідридом і зняттям бензильних груп гідруванням [88, 89]. Сполуки 7a, b використовувалися для отримання самоорганізованих моно- і полімолекулярних шарів на поверхні золота [90], а також для створення хемосенсорів на нейтральні молекули.

Селективна функціоналізація калікс[4]резорциноларенів

Селективні хімічні модифікації молекулярних платформ дозволяють передорганізовувати різні функціональні групи на певних відстанях і у пев-

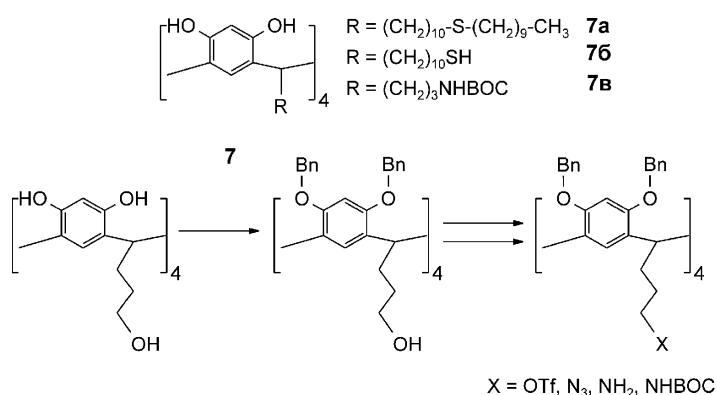


Схема 6

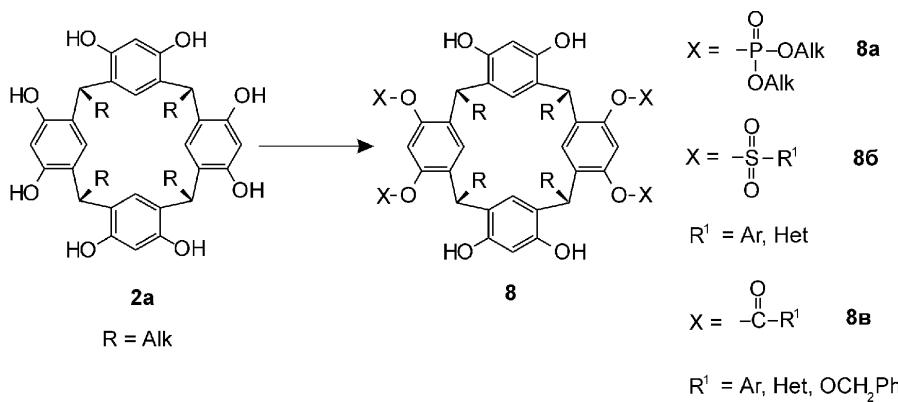


Схема 7

них взаємних розташуваннях, що дає змогу отримувати різноманітні поліфункціональні супрамолекулярні структури, політопні та алостеричні рецептори. Багатофункціональність сполук 2 зумовлює синтетичні труднощі при проведенні часткових і селективних реакцій, оскільки можливим є утворення великої кількості частково заміщених сполук.

Першим прикладом регіоселективного О-ацілювання октаолів 2 є тетрафосфорилювання діалкілхлорофосфатами у присутності триетиламіну або трикомпонентним фосфорилиючим агентом Аттертона-Тодда $((\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})\text{H})/\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$, яке дає C_{2v} -симетричні тетрафосфати 8a (схема 7) з виходами 25–40% [81, 91]. Селективне тетраацілювання сполук 2 чотирма еквівалентами арилсульфохлоридів [92, 93], ароїлхлоридів, гетароїлхлоридів і бензилхлороформіату [94, 95] приводить відповідно до C_{2v} -симетричних тетрасульфонатів 8b і тетраестерів 8b з виходами 15–50%. Варто зазначити, що сполуки 8 є мезоформами, оскільки їх молекули містять дві пари хіральних метинових атомів вуглецю зв'язок R і S конфігурації. Було показано, що молекули сполук 8 існують у кристалічному стані і в розчинах у конформації човен. Відносне розташування ацильованих і неацільованих резорцинових кілець у конформаціях чо-

вен і утворення внутрішньо-молекулярних водневих зв'язків залежать від характеру ацильних груп і від природи розчинника.

Метод селективного тетраацілювання має певні обмеження. Так, ацілювання октаолів 2 діарилхлорофосфатами, алкілсульфохлоридами, пара-нітрофенілсульфохлоридом, сульфохлоридом бензо-15-краун-5, хлороангіридами і ангіридами аліфатичних кислот та ВОС-ангіридом перебігають неселективно. Селективність реакції тетраацілювання значною мірою зумовлюється природою основи та розчинника.

Оскільки статистично розрахований вихід сполуки 8 становить менше 1%, висока селективність тетраацілювання повинна зумовлюватися хімічними чинниками. Одним з таких чинників є реакційна здатність резорцину в реакціях часткового ацильовання. Так, було встановлено, що модельна реакція резорцину з одним мольним еквівалентом тозилхлориду та триетиламіну приводить до утворення еквімольної суміші вихідного резорцину та дитозилату резорцину [96]. Це пояснюється підвищеннем кислотності, а отже, і реакційної здатності другої OH-групи резорцину внаслідок ацильовання першої OH-групи. Іншим важливим чинником є кристалізація сполук 8 з реакційної суміші, що приводить до запобігання подальшого ацильовання OH-груп.

Сполуки 8 утворюють водневозв'язані молекулярні агрегати і димерні капсули, здатні включати катіони тропілію і амонію [97–100], а також вони є перспективними молекулярними платформами для дизайну різноманітних макроциклічних сполук і супрамолекулярних структур. Так, реакція тетрафосфатів 8a з Me_3SiBr і наступний метаноліз нестійких триметилсилілфосфатів кількісно дає відповідні водорозчинні тетрафосфорні кислоти [101, 102].

Повне ацильовання та алкілювання чотирьох гідроксилів молекул 8 приводить до октаестерів 9 (схема 8), які містять два типи функціональних груп на широкому вінці макроциклу [103–106]. Було показано, що сполуки 9, які містять краун-етерні фрагменти, є ефективними рецепторами катіонів лужних металів, а фосфоромісні сполуки утворюють різноманітні комплекси з катіонами переходних та благородних металів.

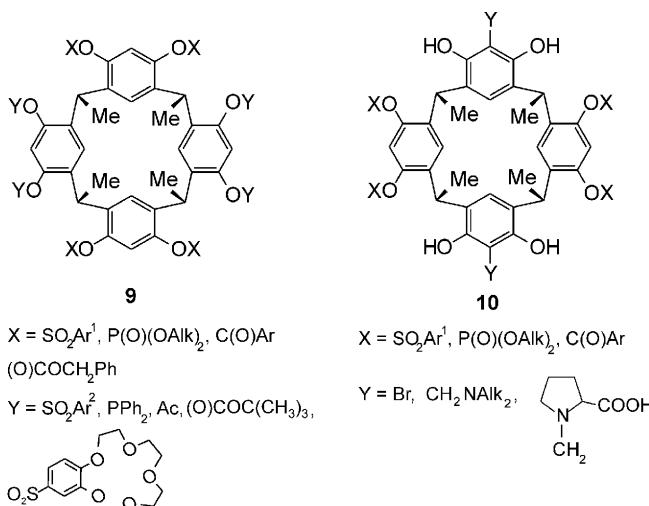


Схема 8

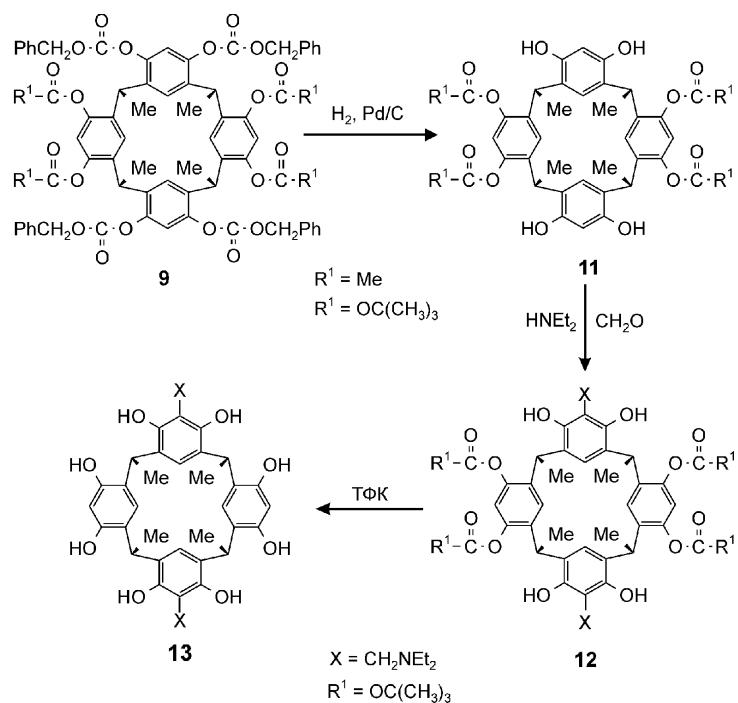


Схема 9

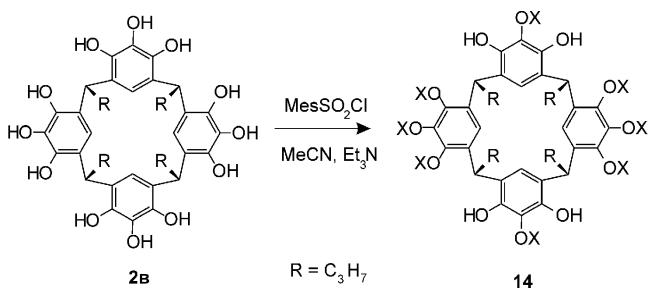


Схема 10

Амінометилювання сполук 8 вторинними амінами і CH_2O або бромування N-бромосукцинімідом перебігають регіоселективно в положення 2 неацильованих резорцинових кілець і приводять з високими виходами до дистально заміщених сполук 10. Очевидно, що причиною такої селективності є електроноакцепторні і стеричні ефекти ацильних груп, які суттєво знижують реакційну здатність положень 2 діацильованих резорцинових кілець.

Селективне зняття бензилкарбонатних захисних груп (Pd/C , H_2) сполук 9 дає тетра-естери 11 (схема 9), які неможливо отримати прямим тетра-

ацилюванням октаолів 2а. Таким методом було захищено чотири гідроксили сполук 2а ВОС-групами, які є стійкими в умовах подальшої функціоналізації і легко відщеплюються в кислому середовищі. Амінометилування сполуки 11б дієтиламіном і CH_2O приводить до утворення сполуки 12, яка зняттям ВОС- груп кількісно переводиться в дистально заміщений октаол 13. Очевидно, що така методологія раціонального синтезу відкриває доступ до практично необмеженого структурного і функціонального різномайданчиків калікс[4]резорциноларенів, селективно заміщених по OH-групах і положеннях 2 резорциновильних кілець.

Нещодавно було показано, що ацилювання калікс[4]пірогалоларену 2в мезитилсульфохлоридом приводить з препаративними виходами до тетраолів 14 (схема 10), які містять чотири OH-групи на широкому вінці макроцикулу [107]. Можливо, причиною такої селективності є утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між OH-групами і сусідніми сульфонільними фрагментами, а також стеричні ефекти мезитильних фрагментів

Реакція тетраолів 8б і 8в з двома молями 1, 3-дифторо-4,6-динітробензолу приводить до міст-

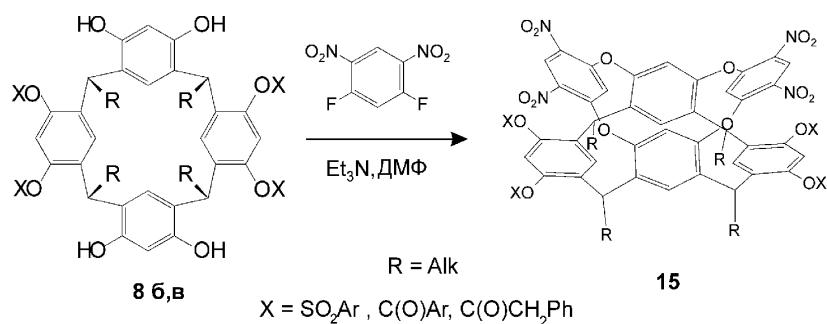


Схема 11

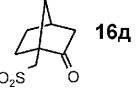
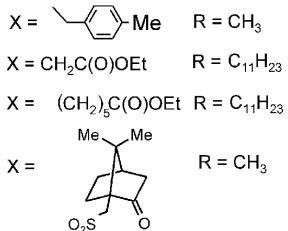
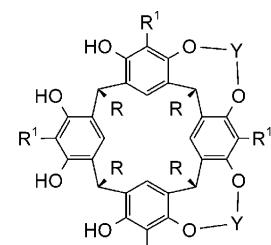
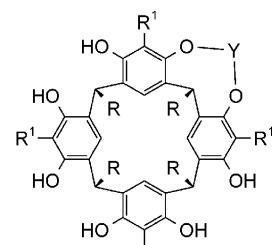
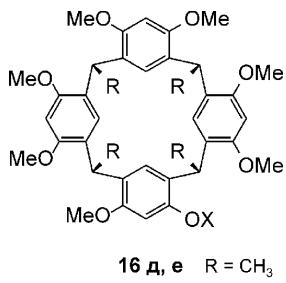
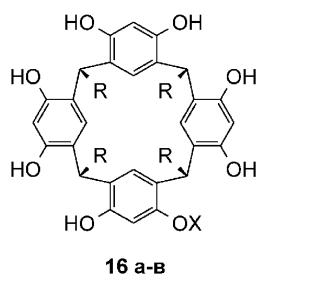


Схема 12

кових тетранітросполук 15 з виходами 66–89% (схема 11) [108]. Високі виходи макроциклів 15 без використання умов високого розбавлення зумовлюються ідеальним розташуванням чотирьох OH-груп сполук 8 для попарного з'єднання мета-феніленовими містками.

Реакція октаолів 2а з еквімольною кількістю пара-метилбензилброміду [109] або естерів бромо-аліфатичних кислот [110] приводить до хіральних монозаміщених похідних 16а-в (схема 12), які використовувалися в синтезі молекулярних рецепторів і біскалікс-[4]резорциноларенів.

Ацилювання октаолу 2а (R = Me) одним мольним еквівалентом S-(+)-10-камфорсульфохлориду приводить до утворення суміші діастереомерів 16г (схема 12) [111], які розділялися хроматографічно. Метилювання OH-груп сполук 16г діазометаном дає гептаметилові етери 16д, які подальшим відщепленням камфорсульфонільного фрагменту легко перетворюються на похідні 16е.

Часткове заміщення OH-груп сполук 2 найчастіше відбувається під час синтезу місткових сполук 5 (кавітандів). На сьогодні відомі гексаоли 17а, тетраоли 17б, в та діоли 17г (схема 13), молекули яких закріплюються аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними містковими групами [112–114]. Було показано, що найлегше отримуються сполуки 17г внаслідок стерично зумовленого уповільнення реакції утворення четвертого містка.

Вища реакційна здатність моно-O-алкільованих резорцинольних кілець кавітандів 17 використовувалась для отримання сполук 18 (схема 14), які містять різні замісники в положеннях 2 сусідніх ароматичних кілець [115, 116]. Сполуки 17 є також вихідними для синтезу кавітандів 19 і 20 з двома типами містків [117–120], серед яких є хіральні молекулярні контейнери, а також ефективні дитопні рецептори і супрамолекулярні каталізатори.

Хіральний C₄-симетричний калікс[4]резорциноларен 21 отримується у вигляді рацемічної суміші кислотнокatalізованою дегідр-

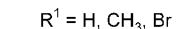
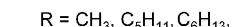
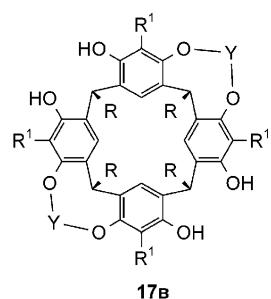


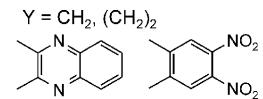
Схема 13

тацією тетракарбонової кислоти 22 [121]. При цьому відбувається розкриття чотирьох ацетальних фрагментів і замкнення чотирьох більш стійких кетопіранільних циклів. Найвища стабільність C₄-симетричного ізомеру зумовлюється утворенням максимально можливої кількості (чотирьох) внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між гідроксильними групами і атомами кисню кетопіранільних фрагментів. Варто зазначити, що метинові атоми вуглецю зв'язок у молекулах 21 є хіральними і мають однакову конфігурацію.

Амінометилювання октаолів 2 первинними амінами і формальдегідом (реакція Манніха) передбігає в положення 2 резорцинольних кілець (схема 16), а подальша конденсація з формальдегідом приводить до регіоселективного алкілювання чотирьох OH-груп, яке дає рацемічні суміші C₄-симетричних тетраоксазинів 23а [122–125], серед яких — порожнинні рецептори катіонів і аніонів [126], парамагнітні молекулярні контейнери [127] та дендримери [128].

Амінометилювання хіральним 1- α -фенілетиламіном і його пара-заміщеними похідними приводить до утворення одного з двох можливих діастереомерів [129–131]. Ця реакція є оборотною, а її висока діастереоселективність зумовлюється різною розчинністю ізомерів в реакційні суміші [132]. Як і у випадку сполуки 21 вища стабільність C₄-симетричної структури тетраоксазинів 23а є результатом утворення чотирьох внутрішньомолекулярних водневих зв'язків O—H—O.

Амінометилювання октаолів 2 аміноетанолом також передбігає з утворенням тетраоксазинів 23а (R=CH₂CH₂OH), в той час як реакція з заміщеними аміноетанолами дає переважно тетраоксазо-



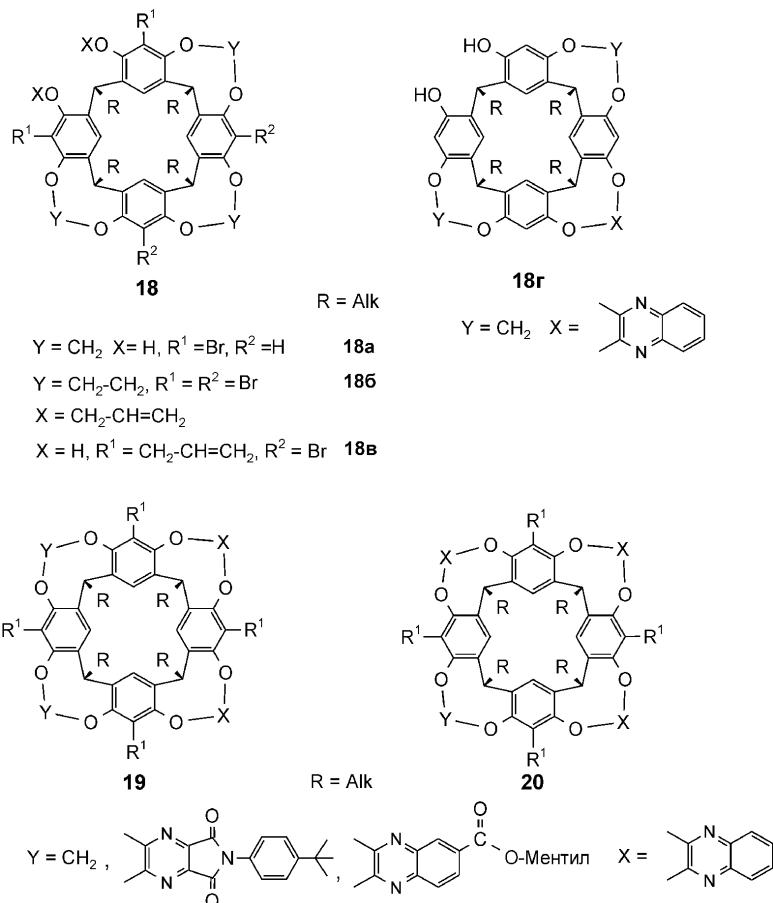


Схема 14

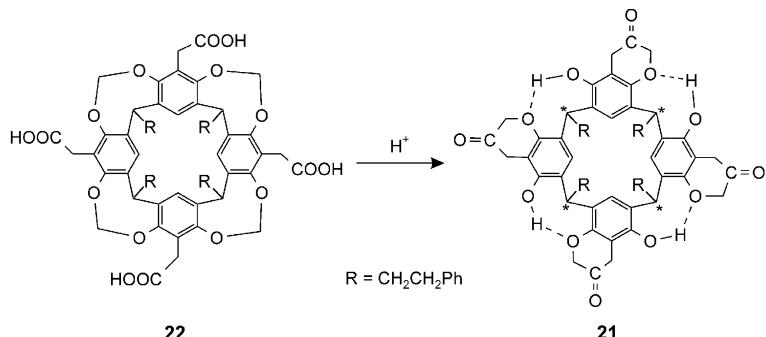


Схема 15

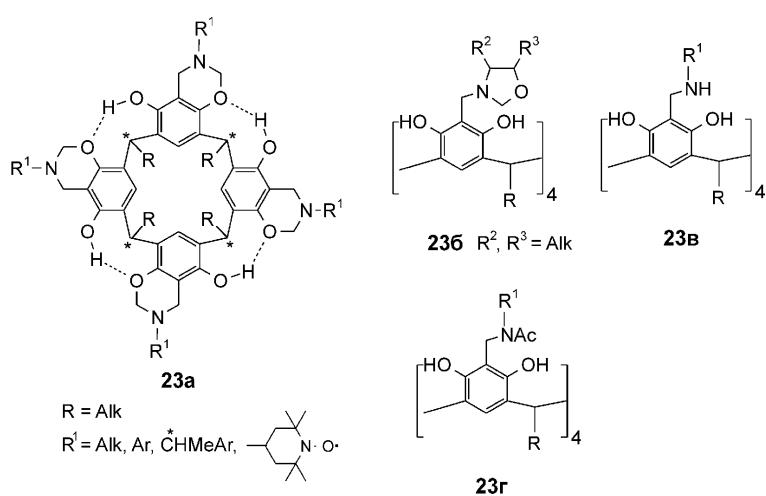


Схема 16

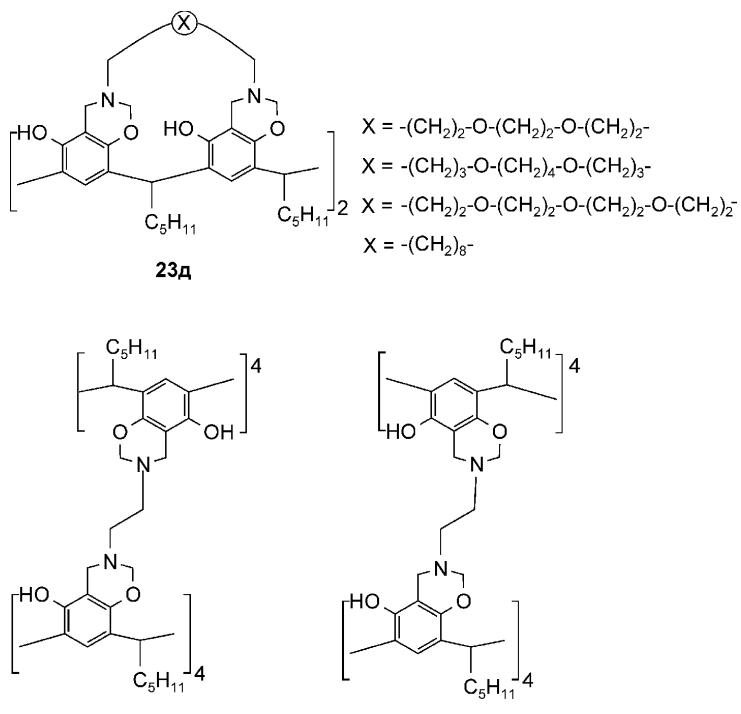


Схема 17

ли 23б [133]. Реакція сполук 23а з HCl або HBr і H₂O приводить до розкриття оксазинових циклів і утворення солей тетраамінів 23в [134]. Ацилювання оцтовим ангідридом передбігає по атомах азоту, а подальше розкриття оксазинових гетероциклів дає з низькими выходами тетрааміди 23г [135].

Реакції октаолів 2а з відповідними діамінами і CH₂O в умовах високого розбавлення дають біс-місткові тетраоксазини 23д [136] (схема 17), а у випадку етилендіаміну приводять до капсульного біскалікс[4]резорциноларену 23е [137]. У резуль-

таті з'єднання двох С4-симетричних тетраоксазинів можливим є утворення двох діастереомерних димерів 23г з однаковою чи протилежною орієнтацією оксазинових фрагментів, однак авторам не вдалося однозначно встановити структуру отриманого продукту.

Методами рентгеноструктурного аналізу і спектроскопії ЯМР було показано, що сполуки 23а-д існують у конформації корона (рис. 1), стабілізованій чотирма внутрішньомолекулярними водневими зв'язками.

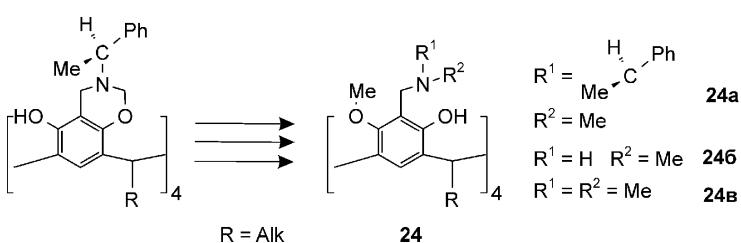


Схема 18

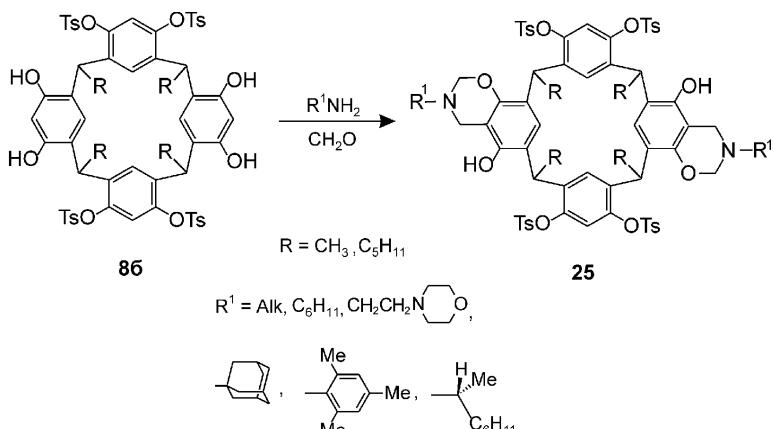


Схема 19

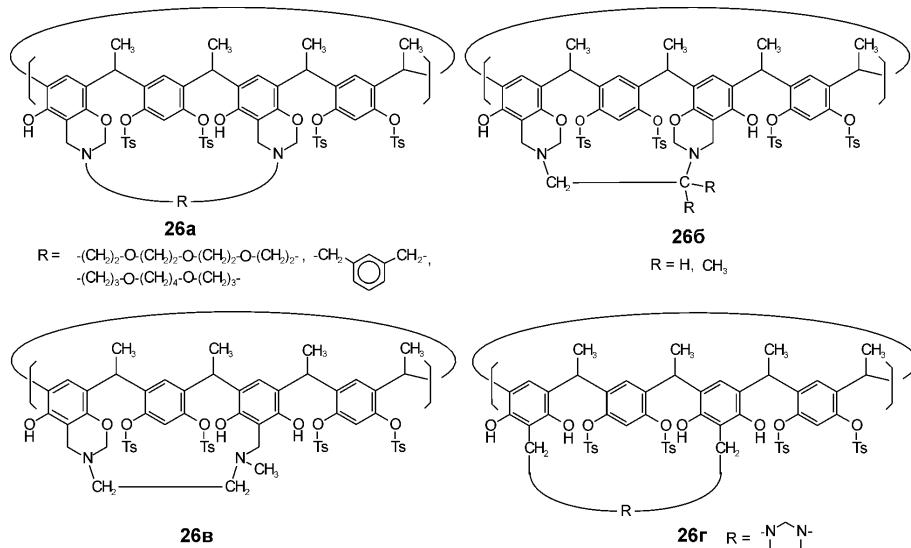


Схема 20

Метилювання OH-груп хіральних тетраоксазинів 23а диметилсульфатом при -78°C приводить до одного енантіомеру тетраметилового етеру 24а (схема 18). Подальші ретрореакції Манніха з амінами дають сполуки 24 б-г, які є хіральними внаслідок C₄-симетричного розташування метокси- і гідроксигруп на широкому вінці макроциклу і наявності в молекулі чотирьох хіральних метинових атомів вуглецю зв'язок [138, 139].

Амінометилювання C_{2v}-симетричних тетратозилатів 8б первинними амінами і CH₂O приводить до регіоселективного амінометилювання неацильованих резорцинових кілець і стереоселективного утворення C₂-симетричних білоксазинів 25 з виходами 65-74% (схема 19) [140]. Селективність цієї реакції зумовлюється мінімальними відштовхуваннями між радикалами R¹ оксаузинових фрагментів. Реакція з хіральним циклогексилетиламіном приводить до суміші обох можливих діастереомерів у співвідношенні 6:4.

Реакції тетрасульфонатів 8б з відповідними діамінами і CH₂O в умовах високого розбавлення приводить до C₂-симетричних місткових білоксазинів 26а. Аналогічна реакція з етилендіаміном, N-метилендіаміном дає C_S-симетричні місткові сполуки 26б, в, оскільки утворення C₂-симетричних ізомерів є геометрично неможливим. Аналогічні сполуки були отримані з хіральними діамінами [141]. Конденсація сполуки з пропілендіаміном приводить до замкнення пергідропіримідинового циклу і утворення місткової сполуки 26г.

Було встановлено, що сполуки 25 і 26 існують у кристалічному стані в конформації човен, в якій

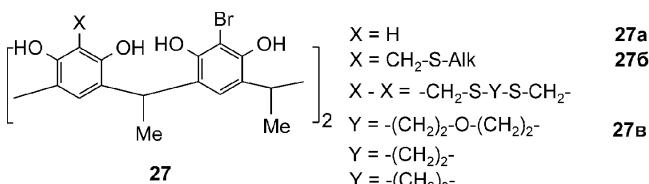


Схема 21

тозильовані резорцинові кільця є квазікопланарними.

Реакція октаолу 2 (R=Me) з N-бромусукцинімідом у мольних співвідношеннях від 1:1 до 1:3 приводить до утворення суміші всіх можливих частково бромованих по положеннях 2 резорцинових кілець калікс[4]резорциноларенів [142]. За всіх умов вихід дистального C_{2v}-симетричного дібромопохідного 27а (схема 21) є вищим, ніж статистично передбачуваний, що свідчить про певну регіоселективність часткового бромування.

Кислотнокatalізованою реакцією сполуки 27а з CH₂O і тіолами було синтезовано C_{2v}-симетричне похідне 27б, яке містить два типи функціональних груп на широкому вінці макроциклу. Analogічною реакцією з дітіолами отримувалися дистально заміщені місткові сполуки 27в [143].

Часткове амінометилювання октаолу 2а (R=Me) діїзопропіламіном і CH₂O дає триамін 28 з виходом 41% (схема 22) [144]. Analogічна реакція тетрасульфонату 8 дає амін 29 з виходом 28%. Було показано, що однією з причин утворення сполуки

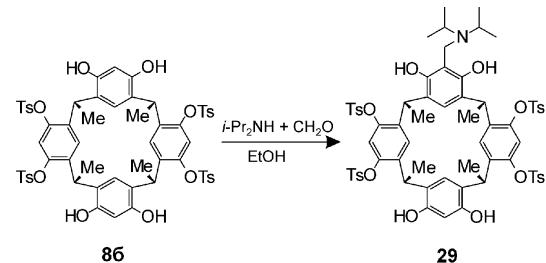
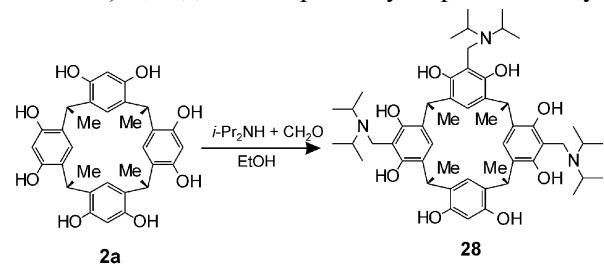


Схема 22

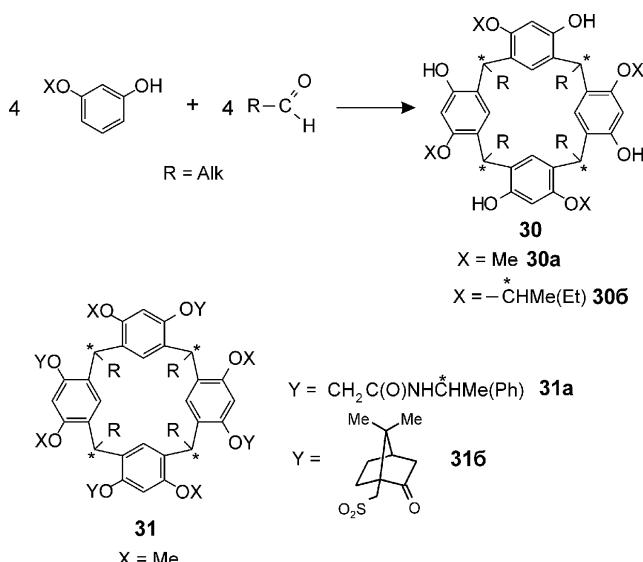


Схема 23

28 є стеричні ефекти ізопропільних груп діизопропіламіну.

Альтернативним методом синтезу частково заміщених по OH-групах калікс[4]-резорциноларенів є конденсація моноестерів резорцину з альдегідами, яка в умовах каталізу кислотами Люїса приводить до регіоселективного утворення C₄-симетричних етерів калікс[4]резорциноларенів 30 (схема 23) [145, 146], у молекулах яких метинові атоми вуглецю зв'язок є хіральними і мають однакову конфігурацію.

У випадку метилового етеру резорцину утворюється рацемічна суміш продуктів, в той час як конденсація з хіральними ізо-бутиловими етерами (R або S) дає індивідуальні діастереомери. Висока селективність зумовлюється утворенням максимально можливої кількості (четирьох) внутрішньомолекулярних зв'язків у молекулі 30 порівняно з іншими можливими ізомерами.

Ацилювання OH-груп рацемічної суміші сполук 30a S-(+)-10-камфорсульфохлоридом приводить до діастереомерних тетрасульфонатів 31a, які після хроматографічного розділення і лужного гід-

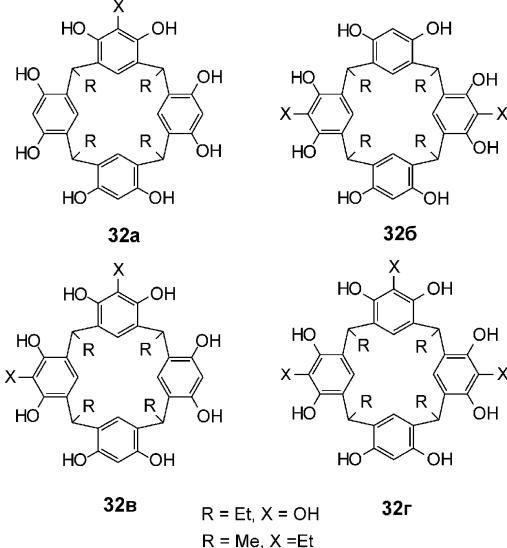


Схема 24

ролізу дають з препаративними виходами енантиомерно чисті тетраолі 30a. Алкілювання OH-груп рацемічної суміші тетраолів 30 метилбромо-ацетатом і подальший аміноліз тетраметилацетатних похідних R- α -фенілетиламіном приводить до суміші діастереомерних амідів 31b, які легко розділяються простою кристалізацією.

Конденсація еквімольних кількостей резорцину і пірогалолу з альдегідами дає суміші сполук 32 (схема 24) [147], молекули яких містять резорцинольні і пірогалольні кільця у різних співвідношеннях. Сполука 32b виділялася простою кристалізацією і була охарактеризована рентгеноструктурним аналізом. Аналогічні продукти утворюються в результаті конденсації суміші резорцину і 2-етилрезорцину з ацетальдегідом [148].

Калікс[4]резорциноларени 33, які містять два типи радикалів біля атомів вуглецю зв'язок, були синтезовані з низькими виходами кислотнокатализованою 2+2 циклоконденсацією заміщених трифенілметанів з альдегідами (схема 25) [149].

Епоксидування одного подвійного зв'язку октаолу 2a ($\text{R}=(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}_2$) дає епоксид 34a,

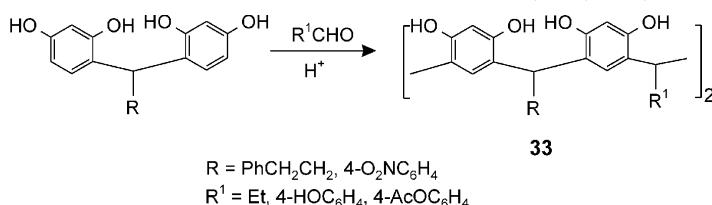
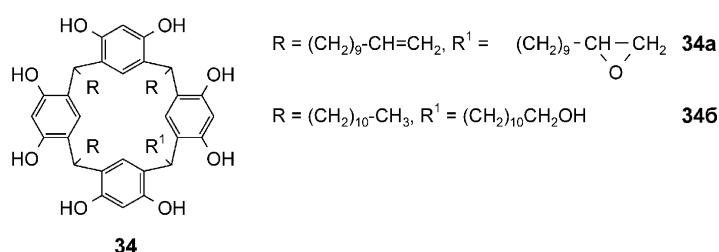


Схема 25



кatalітичне гідрогенування якого приводить до спирту 346 [150], що використовувався для синтезу самокомплементарних кавітандів. Нещодавно було показано, що калікс[4]резорциноларени, які містять різні радикали біля атомів вуглецю зв'язок, можна також отримати каталізованою кислотою конденсацією резорцину і його 2-заміщених похідних із сумішшю двох альдегідів [151, 152].

Висновки

1. Синтетична хімія каліксрезорциноларенів інтенсивно розвивається. Основними її напрямками є:

а) модифікація OH-груп різноманітними функціональними фрагментами з метою створення рецепторів, молекулярних контейнерів, капсул та наноструктур;

б) функціоналізація положень 2 реакційноздатних резорцинових кілець, яка дозволяє в широких межах варіювати розчинність та реакційну здатність калікс[4]резорциноларенів, а також дає можливість легко створювати хіральні, водорозчинні та забарвлені сполуки;

в) введення функціональних груп у радикали біля метинових атомів зв'язок.

2. Вищезазначені хімічні перетворення можуть здійснюватись як функціоналізацією калікс[4]резорцинолареноктаолів, так і конденсацією резорцину або його похідних з відповідними альдегідами.

3. Однією з найбільш актуальних проблем синтетичної хімії каліксрезорциноларенів є розробка методів селективної функціоналізації, які відкривають можливість створення поліфункціональних супрамолекулярних структур, таких як кавітанди з різними центрами зв'язування та політопні рецептори.

4. Найбільш дослідженими є хімічні властивості цис-цис-цис ізомерів калікс[4]резорциноларенів, в той час як хімія інших діастереомерів, а також калікс[5]- і калікс[6]резорциноларенів практично не вивчалась. Тому доцільним вважається проведення систематичних досліджень за цими напрямками з метою створення нових функціональних макроциклів і супрамолекулярних систем.

Література

1. *Molecular Interactions.* / Ed. H.Ratajczak, W.Orville-Thomas, J.Willey and Sons: Chichester New York, Brisbane, Toronto, 1980.
2. Mathews C.K., van Holde K.E., Ahern K.G. *Biochemistry*. — San Francisco: Addison Wesley Longman, Inc., 2000. — 1186 p.
3. Stryer L. *Biochemistry*. — New York: W.H. Freeman and Co., 1995. — 1064 p.
4. Рубин А.Б. *Теоретическая биофизика. Биофизика*. Кн. 1. — М.: Высш. шк., 1987. — С. 130-143.
5. Stites W.E. // *Chem. Rev.* — 1997. — Vol. 97, №5. — P. 1233-1250.
6. Рубин А.Б. *Биофизика клеточных процессов. Биофизика*. Кн. 2. — М.: Высш. шк., 1987. — С. 5-186.
7. Collman J., Brauman J., Rose E., Susslick K.S. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1978. — Vol. 75, №3. — P. 1052-1055.
8. Lee D.H., Granja J.R., Martinez J.A. et al. // *Nature*. — 1996. — Vol. 382. — P. 525-528.
9. Collman J.P., Boulatov R., Shiryaeva I.M., Sunderland C.J. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2002. — Vol. 41, №21. — P. 4139-4142.
10. Wintner E.J., Rebek Jr. // *Acta Chem. Scand.* — 1996. — Vol. 50, №2. — P. 469-485.
11. Lehn J.M. *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*. — Weinheim.: VCH, 1996. — 281 p.
12. Vogtle F. *Supramolekulare Chemie. Die Einfuehrung*. — Stuttgart.: B.G.Taubner, 1992. — 595 S.
13. Steed J.W., Atwood J.L. *Supramolecular chemistry*. — Wiley & Sons, 2000.
14. Prins L.J., Reinhoudt D.N., Timmerman P. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2001. — Vol. 40, №13. — P. 2382-2426.
15. Cram D.J. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1986. — Vol. 25, №12. — P. 1039-1057.
16. Cram D.J. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1988. — Vol. 27, №8. — P. 1009-1020.
17. Higler I., Timmerman P., Verboom V., Reinhoudt D.N. // *Eur. J. Org. Chem.* — 1998. — №12. — P. 2689-2702.
18. Gutsche C.D. *Calixarenes a versatile class of macrocyclic compounds*. — Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1991.
19. *Calixarenes 2001*, P. 26-54. / Ed. Z. Asfari, V.Bohmer, J.Harrowfield, J.Vicens. — Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2001.
20. *Calixarenes in Action*. Ed. L. Mandolini, R. Ungaro. — Imperial College Press, World Scientific, 2000.
21. Bohmer V. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* — 1995. — Vol. 34, №7. — P. 713-745.
22. Bohmer V. // *Liebigs Ann. Recueil*. — 1997. — № 4. — P. 2019-2030.
23. Timmerman P., Verboom W., Reinhoudt D.N. // *Tetrahedron*. — 1996. — Vol. 52, №8. — P. 2663-2704.
24. Cram D.J., Cram J.M. *Container molecules and their guests* — Cambridge.: Royal society of chemistry, 1994.
25. Rudkevich D.M., Rebek J.Jr. // *Eur. J. Org. Chem.* — 1999. — №9. — P. 1991-2005.
26. Jasat A., Sherman J.C. // *Chem. Rev.* — 1999. — Vol. 99, №4. — P. 931-968.
27. Tunstad L.M., Tucker J.A., Dalcanale E. et al. // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54, №6. — P. 1305-1312.
28. Morikawa O., Ueno R., Nakajima K. et al. // *Synthesis*. — 2002. — №4. — P. 761-765.
29. Gibb B.C., Chapman R.G., Sherman J.C. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №4. — P. 1505-1509.
30. Kobayashi K., Asakawa Y., Kato Y., Aoyama Y. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №24. — P. 10307-10313.
31. Yoshino N., Satake A., Kobuke Y. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2001. — Vol. 40, №2. — P. 457-459.
32. van Velzen T.E.U., Engbersen J.F.J., Reinhoudt D.N. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1994. — Vol. 116, №8. — P. 3597-3598.
33. Weinelt F., Schneider H.-J. // *J. Org. Chem.* — 1991. — Vol. 56, №19. — P. 5527-5535.
34. Shivanuk A., Paulus E.F., Bohmer V. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1997. — Vol. 127. — P. 741-747.
35. Lewis P.T., Davis C.J., Saraiva M.C. et al. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №18. — P. 6110-6111.
36. Beer P.D., Tite E.L., Ibbotson A. // *Chem. Commun.* — 1989. — №24. — P. 1874-1876.

37. Curtis A.D.M. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 38, №24. — P. 4295-4296.
38. Egberink R.J.M., Cobben P.L.H.M., Verboom W. et al. // *J. Incl. Phenom.* — 1992. — Vol. 12, №1. — P. 151-158.
39. Beer P.D., Tite E.L., Ibbotson A. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* — 1991. — №7. — P. 1691-1698.
40. Purse B., Shivanyuk A., Rebek J.Jr. // *Chem. Commun.* — 2002. — №22. — P. 2612-2613.
41. Konishi H., Nakamura T., Ohata K. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №41. — P. 7383-7386.
42. Konishi H., Sakakibara H., Kobayashi K., Morikawa O. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1999. — №18. — P. 2583-2584.
43. Iwanek W. // *Tetrahedron.* — 1998. — Vol. 54, №46. — P. 14089-14094.
44. Шиванюк А.Н., Тимошенко В.М., Рудкевич Д.М. і др. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, Вып.6. — С. 837-839.
45. Botta B., Iacomacci P., Giovanni C.D. et al. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57, №12. — P. 3259-3261.
46. Botta B., Iacomacci P., Giovanni C.D. et al. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №6. — P. 1534-1542.
47. MacGillivray L.R., Atwood J.L. // *Nature.* — 1997. — Vol. 389. — P. 469-472.
48. Gerkensmeier T., Iwanek W., Agena C. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 1999. — №9. — P. 2257-2262.
49. Shivanyuk A., Rebek J.Jr. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98, №14. — P. 7662-7665.
50. Shivanyuk A., Rissanen K., Kolehmainen E. // *Chem. Commun.* — 2000. — №13. — P. 1107-1108.
51. Mansikkamaki H., Nissinen M., Schalley C.A., Rissanen K. // *New J. Chem.* — 2003. — №1. — P. 88-97.
52. Shivanyuk A., Friesse J., Doring S., Rebek J.Jr. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №17. — P. 6489-6496.
53. MacGillivray L.R., Spinney H.A., Reid J.L., Ripmeester J.A. // *Chem. Commun.* — 2000. — №6. — P. 517-518.
54. MacGillivray L.R., Atwood J.L. // *Chem. Commun.* — 1999. — №2. — P. 181-182.
55. MacGillivray L.R., Atwood J.L. // *Supramol. Chem.* — 2000. — Vol. 11, №4. — P. 293-299.
56. Shivanyuk A., Paulus E.F., Bohmer V., Vogt W. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1997. — Vol. 36, №4. — P. 1301-1303.
57. Thondorf I., Shivanyuk A., Bohmer V. *Calixarenes 2001 / Eds. Z.Asfari, V.Bohmer, J.Harrowfield, J.Vicens.* — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 26-53.
58. Cram D.J., Karbach S., Kim H.E. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №7. — P. 2229-2237.
59. Manabe O., Asakura K., Nishi T., Shinkai S. // *Chem. Lett.* — 1990. — №7. — P. 1219-1222.
60. Konishi H., Yamaguchi H., Miyashiro M. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №47. — P. 8547-8548.
61. Nummelin S., Falabu D., Shivanyuk A., Rissanen K. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №17. — P. 2869-2872.
62. Mustafina A.R., Skripacheva V.V., Kazakova E. Kh. et al. // *J. Incl. Phen. Macr. Chem.* — 2002. — Vol. 42, №1. — P. 77-81.
63. Schneider U., Schneider H.-J. // *Chem. Ber.* — 1994. — Vol. 127, №11. — P. 2455-2459.
64. Leigh D.A., Linnane P., Pitchard R.G., Jackson G. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1994. — №4. — P. 389-390.
65. Linnane P., Shinkai S. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №22. — P. 3865-3866.
66. Falabu D., Shivanyuk A., Nissinen M., Rissanen K. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №18. — P. 3019-3022.
67. Tucker J.A., Knobler C.B., Trueblood K.N., Cram D.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1989. — Vol. 111, №10. — P. 3688-3699.
68. Moran J.R., Ericson J.L., Dalcanale E. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1991. — Vol. 113, №15. — P. 5707-5714.
69. Moran, J.R., Karbach S., Cram D.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1982. — Vol. 104, №24. — P. 5826-5828.
70. Hu W., Vital J.J., Puddephatt R.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1993. — Vol. 115, №14. — P. 6456-6457.
71. Xu W., Rourke J.P., Vital J.J., Puddephatt R.J. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1993. — №2. — P. 145-147.
72. Delangle P., Dutasta J.-P. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №51. — P. 9325-9328.
73. Lippmann T., Wilde H., Dalcanale E. et al. // *J. Org. Chem.* — 1995. — Vol. 60, №1. — P. 235-242.
74. Cram D.J., Choi H.-J., Bryant J.A., Knobler C.B. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №20. — P. 7748-7765.
75. Hogberg A.G.S. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1980. — Vol. 102, №19. — P. 6046-6050.
76. Hogberg A.G.S. // *J. Org. Chem.* — 1980. — Vol. 45, №22. — P. 4498-4500.
77. Abis L., Dalcanale E., Du Vosel A., Spera S. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* — 1990. — №12. — P. 2075-2080.
78. Abis L., Dalcanale E., Du Vosel A., Spera S. J. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №23. — P. 5475-5479.
79. Beer P.D., Tite E.L. // *Tetrahedron Lett.* — 1988. — Vol. 29, №19. — P. 2349-2352.
80. Cometti G., Dalcanale E., Du Vosel A., Levelut A.-M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1990. — №2. — P. 163-165.
81. Кальченко В.І., Рудкевич Д.М., Шиванюк А.Н. і др. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, вып. 5. — С. 731-742.
82. Xu W., Rourke J.P., Vital J.J., Puddephatt R.J. // *Inorg. Chem.* — 1995. — Vol. 34, №1. — P. 323-329.
83. Kalchenko V.I., Solov'yov A.V., Gladun N.R. et al. // *Supramol. Chem.* — 1997. — Vol. 8. — P. 269-297.
84. Neda I., Siedentop T., Vollbrecht A. et al. // *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* — 1998. — Vol. 53, №8. — P. 841-848.
85. Vollbrecht A., Neda I., Schmutzler R. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* — 1995. — Vol. 107, №1. — P. 173-179.
86. Middel O., Verboom W., Hulst R. et. al. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №23. — P. 8259-8265.
87. Davis F., Stirling C. // *Langmuir.* — 1996. — Vol. 63, №22. — P. 5365-5374.
88. Haino T., Rudkevich D.M., Rebek, J.Jr. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1999. — Vol. 121, №48. — P. 11253-11254.
89. Haino T., Rudkevich D.M., Shivanyuk A. et al. // *Chem. Eur. J.* — 2000. — Vol. 6, №20. — P. 3797-3805.
90. Schierbaum K.D., Weiss T., Thoden van Velzen E.U. et al. // *Science.* — 1994. — Vol. 265. — P. 1413-1415.
91. Lipkowski J., Kalchenko O.I., Slowikowska J. et al. // *J. Phys. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 11, №2. — P. 426-435.
92. Lukin O.V., Pirozhenko V.V., Shivanyuk A.N. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №42. — P. 7725-7728.
93. Lukin O., Shivanyuk A., Pirozhenko V.V. et al. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №25. — P. 9510-9516.
94. Shivanyuk A., Paulus E.F., Bohmer V., Vogt W. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №19. — P. 6448-6449.
95. Shivanyuk A., Falabu D., Rissanen K. // *Вісник Львів. унів.* — 2005. — №45. — С. 67-72.
96. Шиванюк О.М. Функціональні калікс[4]арени і калікс[4]резорциноларени в самоорганізації та молекулярному розпізнаванні: Автотеф. дис. ... д-ра хім. наук. 02.00.03 / Ін-т орг. хім. НАН України. — 2005. — С. 5.

97. Shivanyuk A. // *Chem. Comm.* — 2001. — №16. — P. 1472-1473.
98. Shivanyuk A., Paulus E.F., Buhmer V. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1999. — Vol. 38, №19. — P. 2906-2909.
99. Shivanyuk A. // *Tetrahedron*. — 2005. — Vol. 61, №2. — P. 349-352.
100. Shivanyuk A., Paulus E.F., Rissanen K. et al. // *Chem. Eur. J.* — 2001. — Vol. 7, №9. — P. 1944-1951.
101. Кальченко В.И., Шиванюк А.Н., Пироженко В.В., Марковский Л.Н. // ЖХХ. — 1994. — Т. 64, вип. 9. — С. 1562-1563.
102. Bazzanella A., Bachmann K., Milbradt R. et al. // *Electrophoresis*. — 1999. — Vol. 20, №1. — P. 92-99.
103. Шиванюк А.Н., Кальченко В.И., Пироженко В.В., Марковский Л.Н. // ЖХХ. — 1994. — Т. 64, вип. 9. — С. 1558-1559.
104. Eisler D.J., Puddephatt R.J. // *Inorg. Chem.* — 2003. — Vol. 42, №20. — P. 6352-6365.
105. Eisler D.J., Kirby C.W., Puddephatt R.J. // *Inorg. Chem.* — 2003. — Vol. 42, №23. — P. 7626-7634.
106. Eisler D.J., Puddephatt R.J. // *Inorg. Chem.* — 2003. — Vol. 42, №25. — P. 8192-8202.
107. Ahman A., Luostarinen M., Schalley C.A. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2005. — №5. — P. 2793-2801.
108. Shivanyuk A., Rafai Far A., Rebek J.Jr. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №9. — P. 1555-1558.
109. Konishi H., Tamura T., Ohkubo H. et al. // *Chem. Lett.* — 1996. — №3. — P. 685-686.
110. Menger F.M., Bian J., Sizova E. et al. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №2. — P. 261-264.
111. Agena C., Wolff C., Mattay J. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2001. — №12. — P. 2977-2981.
112. Cram D.J., Tunstad L.M., Knobler C.B. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57, №57. — P. 528-535.
113. Cram D.J., Choi H.J., Bryant J.A., Knobler C.B. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №20. — P. 7748-7765.
114. Suman M., Freddi M., Massera C. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125, №40. — P. 12068-12069.
115. Sorel T.N., Richards J.L. // *Synlett*. — 1992. — №1. — P. 155-156.
116. Timerman P., Mook M.G.A., Verboom W. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №23. — P. 3377-3380.
117. Soncini P., Bonsignore S., Dalcanale E., Ugozzoli F. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 67, №17. — P. 4608-4612.
118. Lucking U., Chen J., Rudkevich D.M., Rebek J.Jr. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, №41. — P. 9929-9934.
119. Starnes S.D., Rudkevich D.M., Rebek J.Jr. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, №20. — P. 4659-4669.
120. Azov V.A., Skinner P.J., Yamakoshi Y. et al. // *Helv. Chem. Act.* — 2003. — Vol. 86, №11. — P. 3648-3670.
121. Choi H.J., Buhring D., Quan M.L.C. et al. // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* — 1992. — №23. — P. 1733-1734.
122. Matsushita Y., Matsui T. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №46. — P. 7433-7437.
123. Arnecke R., Bohmer V., Paulus E.F., Vogt W. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1995. — Vol. 117, №11. — P. 3286-3288.
124. Airola K., Bohmer V., Paulus E.F. et al. // *Tetrahedron*. — 1997. — Vol. 53, №31. — P. 10709-10724.
125. Iwanek W., Wolf C., Mattay J. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №49. — P. 8969-8972.
126. Atwood J.L., Szumna A. // *Chem. Commun.* — 2003. — №8. — P. 940-941.
127. Krock L., Shivanyuk A., Goodin D.B., Rebek J.Jr. // *Chem. Commun.* — 2004. — №3. — P. 272-273.
128. Luostarinen M., Laitinen T., Schalley C.A., Rissanen K. // *Synthesis*. — 2004. — №2. — P. 255-262.
129. Iwanek W., Mathay J. // *Lieb. Ann.* — 1995. — №7. — P. 1463-1469.
130. El Gihani M.T., Heaney H., Slawin A.M.Z. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №27. — P. 4905-4908.
131. Arnecke R., Buhmer V., Fribe S. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №35. — P. 6221-6224.
132. Schmidt C., Paulus E.F., Bohmer V. et al. // *New J. Chem.* — 2001. — Vol. 25, №3. — P. 374-378.
133. Schmidt C., Straub T., Falabu D. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2000. — №23. — P. 3937-3944.
134. Shivanyuk A., Spaniol T.P., Rissanen K. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2000. — Vol. 39, №19. — P. 3497-3500.
135. Schmidt C., Paulus E.F., Bohmer V., Vogt W. // *New J. Chem.* — 2000. — Vol. 24, №3. — P. 123-125.
136. Schmidt C., Airola K., Bohmer V. et al. // *Tetrahedron*. — 1997. — Vol. 53, №52. — P. 17691-17698.
137. Schmidt C., Thondorf I., Kolehmainen E. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №48. — P. 8833-8836.
138. Bulman Page P.C., Heaney H., Sampler E.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1999. — Vol. 121, №28. — P. 6751-6752.
139. Bulman Page P.C., Heaney H., McGrath M.J. et al. // *Tetrahedron Lett.* — Vol. 44, №18. — P. 2965-2970.
140. Shivanyuk A., Schmidt C., Bohmer V. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1998. — Vol. 120, №18. — P. 4319-4326.
141. Arnott G., Page P.C., Heaney H. et al. // *Synlett*. — 2001. — №3. — P. 412-414.
142. Konishi H., Nakamaru H., Nakatani H. et al. // *Chem. Lett.* — 1997. — №1. — P. 185-186.
143. Morikawa O., Nakanishi K., Miyashiro M. et al. // *Synthesis*. — 2000. — №1. — P. 233-236.
144. Luostarinen M., Shivanyuk A., Rissanen K. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №26. — P. 4141-4144.
145. McIldowie M.J., Mocerino M., Skelton B.W., White A.H. // *Org. Lett.* — 2000. — Vol. 2, №24. — P. 3869-3871.
146. Klaes M., Agena C., Kohler M. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2003. — №10. — P. 1404-1409.
147. Atwood J.L., Barbour L.J., Jerga A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99, №8. — P. 4837-4841.
148. Cortes Lopez G., Tunstad L.M.G. // *Synlett*. — 1998. — Vol. 2, №1. — P. 139-140.
149. Rumboldt G., Bohmer V., Botta B., Paulus E.F. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №26. — P. 9618-9619.
150. Saito S., Rudkevich D.M., Rebek J.Jr. // *Org. Lett.* — 1999. — Vol. 1, №8. — P. 1241-1244.
151. Ihm H., Ahn J.-S., Lah M.S. et al. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №22. — P. 3893-3896.
152. Hauke F., Myles A.J., Rebek J.Jr. // *Chem. Commun.* — 2005. — №33. — P. 4164-4166.

Надійшла до редакції 06.02.2006 р.

УДК 547.541 + 547.654

SYNTHESIS AND X-RAY INVESTIGATION OF NITROCALIX[4]QUINONE

R.Rodik, V.Boyko, O.Danylyuk, K.Suwinska*, J.Lipkowski*, V.Kalchenko

Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,
Murmanska, 5, 02660, Kyiv, Ukraine. E-mail: vik@bpcl.kiev.ua

* Institute of Physical Chemistry, Polish Academy of Sciences

Keywords: calixarenes; calixquinones; nitration X-ray crystallography

The method of selective oxidation of simply accessible dihydroxy-dipropoxycalix[4]arene to nitrocalixmonoquinone by mixture of 75% nitric acid and glacial acetic acid was developed. The nitrocalixmonoquinone is prospective as synthon for design of optical sensors and redox-sensitive bio-active compounds. The nitrocalix[4]monoquinone exist a partial cone conformation.

СИНТЕЗ ТА РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НІТРОКАЛІКС[4]ХІНОНУ

Р.В.Родік, В.І.Бойко, О.Б.Данилюк, К.Сувінська, Я.Ліпковський, В.І.Кальченко

Розроблений метод селективного окиснення легкодоступного дигідроксидпропоксика-лікс[4]арену сумішшю 75% азотної та льодяної оцтової кислоти, яке приводить до утворення нітрокалікс[4]монохінону — синтону для отримання оптичних сенсорів та редокс-чутливих біологічно активних речовин. Молекула нітрокалікс[4]монохінону існує в конформації частковий конус.

СИНТЕЗ И РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НИТРОКАЛИКС[4]ХИНОНА

Р.В.Родик, В.И.Бойко, О.Б.Данилюк, К.Сувинская, Я.Липковский, В.И.Кальченко

Разработан метод селективного окисления легкодоступного дигидроксидпропоксика-лікс[4]арена смесью 75% азотной и ледяной уксусной кислот, которое приводит к нітрокалікс[4]монохінону — синтону для получения оптических сенсоров и редокс-чувствительных биологически активных веществ. Молекула нітрокалікс[4]монохінона существует в конформации частичный конус.

Introduction

Calixarenes containing benzoquinone chromophores (calixquinones) are promising building blocks for rational design of various bio-active compounds, chemosensors, NLO materials, etc [1, 2].

Calixquinones which change their color upon the complexation, are promising as ionophores and optical sensors [3, 4, 5]. For example, compounds 1 (Fig. 1) were used as redox-active ionophores for selective recognition of cesium and rubidium cations [6]. Absorption maximum in UV-spectra of calixdiquinone 2, functionalized with complexating amide groups at the lower rim of macrocycle, is significantly shifted in a process of selective anion binding [7]. Calixquinone derivative 3 containing macrocyclic crown-ether system change its coloration as a result of selective calcium complexation [8].

Synthesis and properties of calixarenes containing mainly two or four quinone groups were described in literature [9, 10]. But, there are only few work dedicated to synthesis of calix[4]monoquinones [11, 12, 13]. We report here the synthesis and spatial structure of calix[4]monoquinone 5 bearing reactive nitro-group at the wide rim capable to subsequent.

Results and discussion

Phenolic ring oxidation of dihydroxy- and tetrahydroxy-calix[4]arenes is principal method of calix[4]quinones synthesis. Products of total oxidation — diquinones and tetraquinones — are mainly obtained by these routes. Toxic and expensive tellium nitrate or triflate are usually used as oxidizing agents [14, 15]. It was described only few examples of the formation of nitrated calixquinones at the conditions of nitration reaction [16]. Oxidation of calixarenes to quinones by other reagents wasn't developed.

We have found conditions of selective oxidation of one phenolic fragment of dihydroxy-dipropoxycalix[4]arene 4 by the mixture of 75% nitric acid and glacial acetic acid. Calixmonoquinone 5 is afforded by this reaction (Scheme). The reaction was carried out at 0–5°C. Double change of reaction mixture color from yellow to dark purple and to orange is observed.

Simultaneously with oxidation, a nitration of para-position phenolic rings is occurred. As the result a mixture of nitrocalix[4]arene-monoquinone 5 and di-nitrocalix[4]arene 6 is formed. The compounds were separated by column chromatography (silica gel L 35/100, dry chloroform). Analogous technique of

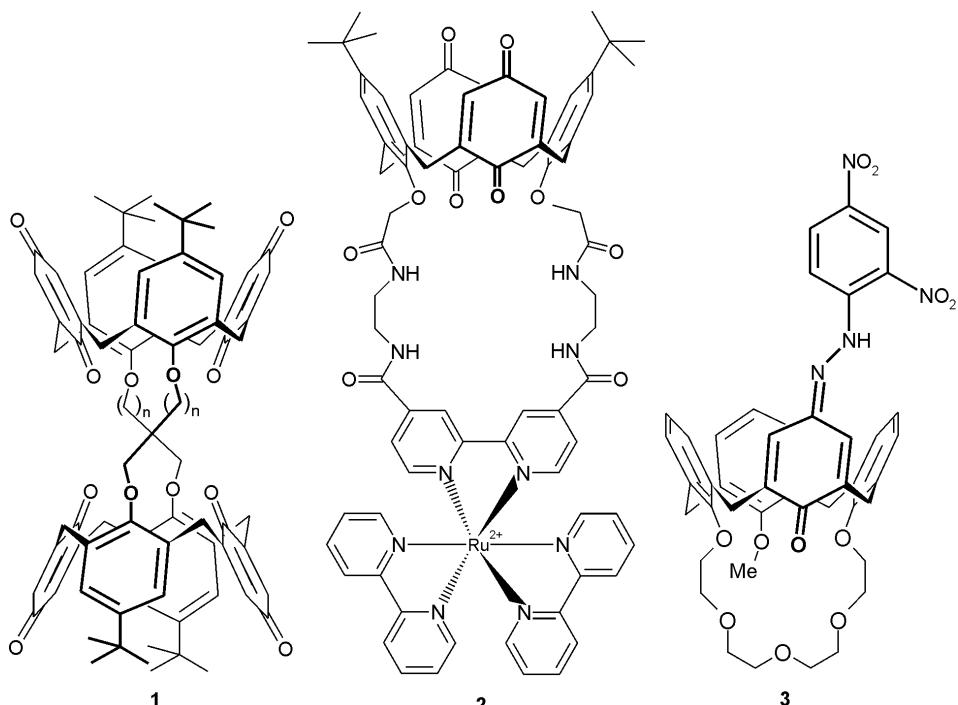


Figure 1

dinitrocalix[4]arene 6 obtaining was described in the literature, but any data about formation of calixquinone was not presented [17].

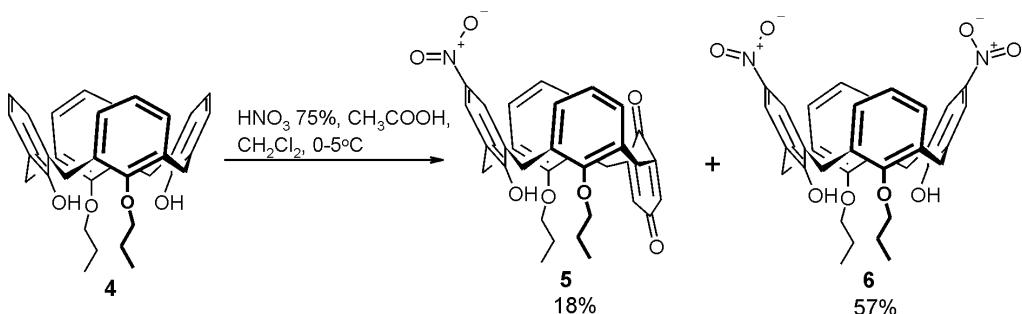
The structure of dinitro-dipropoxycalix[4]arene 6 with C_{2v} symmetry is proved by the ¹H NMR spectrum. It contains the characteristic signals: downfield singlet of hydroxyl groups (δ 9,46 ppm), which form intramolecular hydrogen bonds OHOPr, singlet (δ 8,05 ppm.), doublet (δ 6,99 ppm 7,6 Hz) and triplet (δ 6,85 ppm 7,6 Hz) of aromatic hydrogen atoms; pair of doublets spin system AB of axial (δ 4,28 ppm 13,3 Hz) and equatorial (δ 3,54 ppm 13,3 Hz) protons of methylene spacers. Like other dialkoxykalixarenes [18], dinitrocalixarene 6 adopts in solutions a pinched cone conformation. This is confirmed by the 0,74 ppm difference between axial and equatorial protons of the macrocyclic methylene groups [19].

¹H NMR spectrum of calixquinone 5, which adopt a partial cone conformation is more complicated (Fig. 2). Hydrogen atoms of nitrophenol and quinone rings are appeared as singlets at δ 8,07 and 6,69 ppm correspondingly. Protons of alkylated phenolic rings are revealed as pair of overlaing doublets at δ 6,70 ppm and triplet at δ 6,87 ppm. Equatorial and axial hydro-

gen atoms of methylene spacer are revealed as two pair of doublets at δ 3,43 and 3,45 ppm (13,4 and 13,8 Hz) and δ 3,88 and 4,20 ppm (13,4 and 13,8 Hz). It is suggested that three benzene rings are disposed oppositely to quinone fragment relatively to the plane of methylene groups. It is known [20], that quinone ring can easily rotate around Ar-CH₂-Quin bonds even at -60°C. Protons, of OCH₂ groups are diastereotopic and appeared as two multiplets at δ 3,75 and 3,86 ppm.

Difference in chemical shifts between axial and equatorial protons, which determines mutual orientation (syn or anti) of neighboring aromatic fragments of macrocyclic skeleton is 0,75 ppm in CDCl₃ solution and 0,34 ppm in more polar dimethylsulfoxide. It is shown that conformation of molecule is influenced by nature of solvent. Detailed spatial structure of calixquinone 5 was investigated by the X-ray analysis (Fig. 3).

Dihedral angles between methylene groups' plane and quasiparallel alkylated phenolic rings of macrocycle are equal 111,10° and 102,73° (Planes of these rings form angle of 33,87°). Quinone ring is turned and form an angle of 103,31°. Nitrophenolic ring forms more obtuse angle of 138,43°. Partial rotation of last ring is probably caused by intramolecular hydrogen bond



Scheme

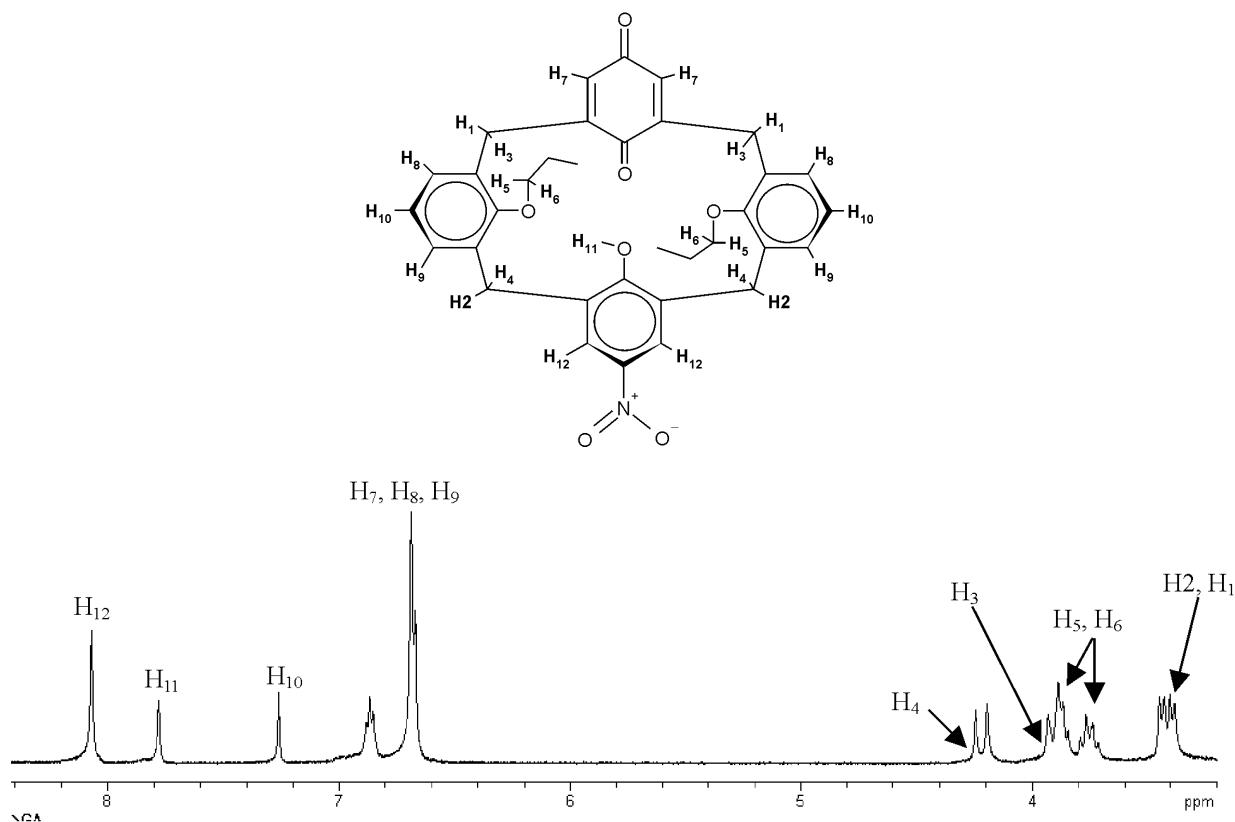


Figure 2. ^1H NMR spectrum of characteristic signals calixquinone 5 in CDCl_3 , 300 K.

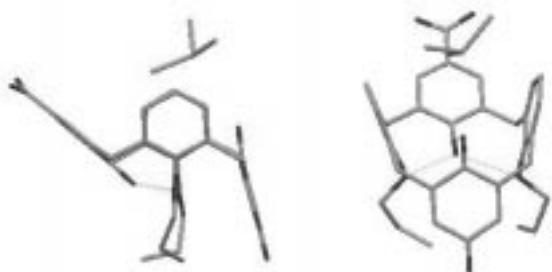


Figure 3. Molecular structure of calixquinone 5. (Two side projections. Hydrogen atoms aren't shown for clarity).

formation between the hydroxyl groups and propoxy fragments (distances $\text{O}\cdots\text{O}$ are equal 2,655 and 2,906 Å). A disordered on two position chloroform molecule is included into macrocyclic cavity. $\text{Cl}-\pi$ interactions are indicated by spatial orientation and short distances (3,510 and 3,424 Å) between chlorine atoms and benzene rings. The shortest distances between oxygen atom of the quinone ring and the carbon atom of the chloroform are 3,366 Å and indicate $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H-C}$ interaction (Fig. 4).

The electrostatic interaction between positively charged nitrogen of the nitro group and oxygen of

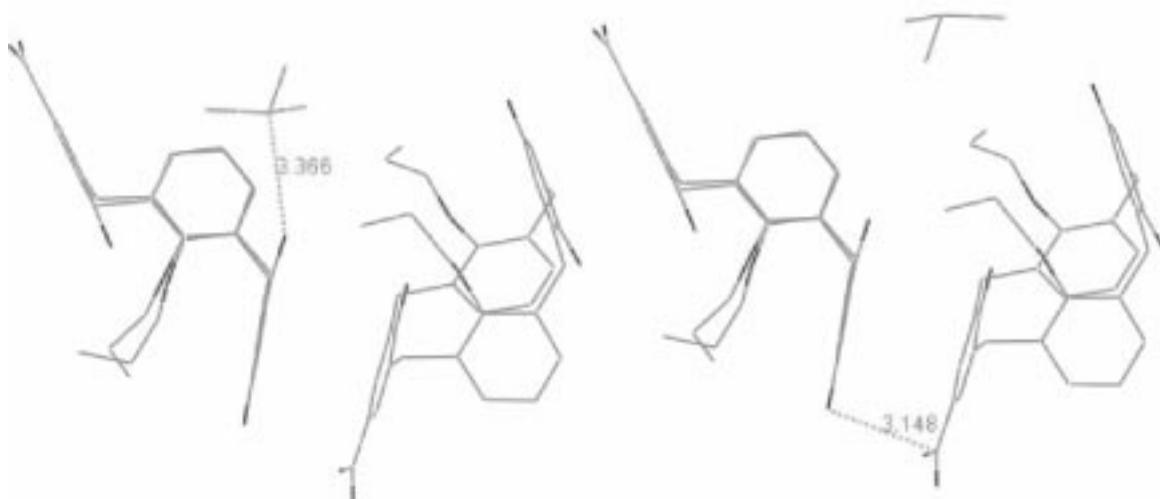


Figure 4. Crystal structure of calixquinone 5.

quinone ring (distance N · · · O is equal 3,148 Å) are the most strong interaction in the crystal state (Fig. 4). Rods are formed due to these interactions. Quinone and p-nitrophenolic rings of adjacent molecules are disposed almost parallel one to another (dihedral angle is 6,28°). But, despite on short distances between them (shortest distances C · · · C are equal 3,552 and 3,574 Å), π - π interactions are not observed, because rings are located not opposite one to another.

Nitrocalixquinone 5 is orange crystal compound, soluble in most organic solvents. UV-spectrum recorded in the tetrahydrofuran solution contains two intensive absorption bands with λ_{\max} 249 nm (ϵ 922 L/mol · sm) and λ_{\max} 327 nm (ϵ 922, 1500 L/mol · sm).

Summary

The method of selective oxidation of simply accessible dihydroxy-dypropoxycalix[4]arene to nitrocalix-monoquinone by mixture of 75% nitric acid and glacial acetic acid was developed. The nitrocalixmonoquinone is prospective as synthone for design of optical sensors and redox-sensitive bio-active compounds.

Acknowledgement

The work was supported by the National Academy of Sciences of Ukraine (The sensor system and technologies Program) and by the Polish Ministry of Science and Information Society Technologies (Grant 4 T09A 068 25).

Experimental part

IR spectra were recorded at Specord M-80 spectrometer; UV-spectra were recorded at a spectrophotometer Shimazu UV 3100; ^1H NMR spectra were recorded on "Varian-300" spectrometer at 299,943 MHz (TMS as internal standard). Dipropoxycalix[4]arene was obtained correspondingly the literature procedures [21]. Nitration reaction was carried out at anhydrous conditions.

Nitration of 25,27-dipropoxycalix[4]arene 4.

To a vigorously stirred cooled to 2°C solution of 25,27-dipropoxycalix[4]arene 4 (0,51 g, 1 mmol) in methylene chloride (25 ml) was added a mixture of 75% nitric acid (1,5 ml) and glacial acetic acid (1,5 ml). The colour of the reaction mixture turned to dark purple after 5-10 min. Over less than 1 minute the colour of the mixture changed to orange. The reaction mixture was diluted with water (100 ml) after 10 minutes. The water layer was washed with methylene chloride (2x15 ml). The combined organic layers were washed with 1% solution of sodium carbonate (15 ml) and twice with brine (2 x 20 ml). Then it was dried upon Na_2SO_4 over night. Solvent was removed in vacuum (10 mm, 50°C). Residue was refluxed in methanol during 3 hours. After cooling to room temperature, precipitate of mixture 5 and 6 was filtered and dried

on air. The mixture was separated by preparative column chromatography (silica gel, L 35/100, dry CHCl_3). R_f: 0,25 (5), 0,55 (6).

5-Nitro-17,18-dioxo-26-hydroxy-25,27-dipropoxy-calix[4]arene 5.

Orange-yellow crystal compound: yield 0,1 g (18%), melt. point 210–212°C. ^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1,81–1,92 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,43 (d, J = 13,4 Hz, 2H, ArCH_{eq}Quin), 3,45 (d, J = 13,8 Hz, 2H, ArCH_{eq}Ar-NO₂), 3,70–3,80 and 3,83–3,91 (two m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₃ diastereotopic), 3,88 (d, J = 13,4 Hz, 4H, ArCH_{ax}Quin), 4,20 (d, J = 13,8 Hz, 2H, ArCH_{ax}Ar-NO₂), 6,69 (brd, J = 5,0 Hz, 4H+2H, ArH, QuinH), 6,87 (t, J = 5,0 Hz, 2H, Ar), 7,78 (s, 1H, OH), 8,07 (s, 2H, ArH-NO₂). IR (KBr, cm^{-1}): ν_{symNO_2} 1332, ν_{asymNO_2} 1511, $\nu_{\text{C=O}}$ 1650, ν_{OH} 3205; IR (CHCl_3 , cm^{-1}): ν_{symNO_2} 1338, ν_{asymNO_2} 1522, $\nu_{\text{C=O}}$ 1658, ν_{OH} 3300. UV: λ_{\max} 249, 327 nm (ϵ 922, 1500 L/mol · cm). Calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NO}_7$, %: C – 71,94, H – 5,86, N – 2,47. Found, %: C – 71,27, H – 5,43, N – 2,50.

5,17-Dinitro-26,28-dihydroxy-26,27-dipropoxy-calix[4]arene 6.

Pale-yellow crystal compound: yield 0,34 g (57%), melt. point 328–330°C. ^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 2,03–2,16 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3,54 (d, J = 13,3 Hz, 4H, ArCH_{eq}Ar), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4,28 (d, J = 13,3 Hz, 4H, ArCH_{ax}Ar), 6,85 (t, J = 7,6 Hz, 2H, Ar), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 4H ArH), 8,05 (s, 4H, ArH-NO₂), 9,46 (s, 2H, OH). Physical constant and ^1H NMR spectrum are identical to literature referenced [17, 22].

X-Ray investigation.

Monocrystal of quinone 5 was obtained by slow evaporation of chloroform solution. Crystal data for 5: $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NO}_7 \cdot 0,5\text{CHCl}_3$: Mr = 627,37; orange-yellow, crystal size 0,80 x 0,46 x 0,1 mm, monoclinic P2₁/c, $a = 9,9900(3)$ Å, $b = 19,0300(8)$ Å, $c = 16,4390(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 98,446(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3091,32$ Å³, Z = 4, $\rho_{\text{calc}} = 1,126$ g/cm³; $2\theta_{\text{max}} = 46,5^\circ$. Intensity data were collected at 100(2)K on a Nonius KappaCCD diffractometer using Mo-K α radiation ($\lambda = 0,71073$ Å). Lorentz and polarization corrections were applied and diffracted data were not corrected for absorption [23]. Structure was solved and refined using SHELXS-97 [24] and SHELXL-97 [24] respectively. Hydrogen atoms were calculated to their idealized positions and were refined as riding atoms. The final values of R-factors are $R_1 = 0,0491$ for 4041 reflections [$I > 2\sigma(I)$] and 0,0858 for all 6298 data. Residual electron density was between 0,441 and -0,458 eÅ⁻³.

Spatial atom disposition shown at the pictures was created with Mercury program.

References

1. Biali S.E. // Calixarenes 2001. Z.Asfari, V.Boehmer, J.Harowfield, J.Vicens (eds.). — Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001. — P. 266–279.
2. Reddy P.A., Gutsche C.D. // J. Org. Chem. — 1993. — Vol. 58. — P. 3245–3251.

3. Diamond D., Nolan K. // *Analytical Chemistry*. — 2001. — Vol. 73. — P. 23-35.
4. For review on chromogenic calixarenes see: Ludwig R. // *Calixarenes 2001*. Z.Asfari, V.Boehmer, J.Harowfield, J.Vicens (eds.). — Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001. — P. 598-611.
5. Takahashi K., Gunji A., Guillaumont D. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 2000. — Vol. 39. — P. 2925-2928.
6. Weber P.R.A., Chen G.Z., Drew M.G.B., Beer P.D. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2001. — Vol. 40. — P. 2265-2268.
7. Beer P.D., Timoshenko V., Maestri M. et al. // *Chem. Commun.* — 1999. — P. 1755-1756.
8. Sandanayake K.R.A.S., Sutherland I.O. // *Sensors and Actuators B*. — 1993. — Vol. 11. — P. 331-340.
9. Morita Y., Agawa T., Kai Y. et al. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57. — P. 3658-3662.
10. Beer P.D., Chen Z., Gale P.A. // *Tetrahedron*. — 1994. — Vol. 50. — P. 931-940.
11. Gomez-Kaifer M., Reddy P.A., Gutsche C.D., Echegoyen L. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1994. — Vol. 116. — P. 3580-3586.
12. Gomez-Kaifer M., Reddy P.A., Gutsche C.D., Echegoyen L. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119. — P. 5222-5226.
13. Oh W.S., Chung T.D., Kim J. et al. // *Supramol. Chem.* — 1998. — Vol. 9. — P. 221-229.
14. Casnati A., Domiano L., Pochini A. et al. // *Tetrahedron*. — 1995. — Vol. 51. — P. 12699-12720.
15. Harriman A., Hissler M., Jost P. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1999. — Vol. 121. — P. 14-27.
16. Timmerman P., Harkema S., Van Hummel G.J. et al. // *J. Incl. Phenom.* — 1993. — Vol. 16. — P. 189-197.
17. Verboon W., Sumana D., Asfari Z. et al. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57. — P. 5394-5398.
18. Grootenhuis P.D.J., Kollman P.A., Groenen L.C. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112. — P. 4165-4176.
19. Scheerder J., Vreekamp R.H., Engbersen J.F.J. et al. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 3476-3481.
20. Matt D., Steyer S., Allouche L. et al. // *J. Mol. Structure*. — 2005. — Vol. 740. — P. 53-60.
21. Van Loon J.D., Arduini A., Coppi L. et al. // *J. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 55. — P. 5639-5645.
22. Struck O., Chrisstoffels L., Lysander A.J. et al. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62. — P. 2487-2493.
23. Otwinowski Z., Minor W. // *Macromolecular Crystallography*. — Part A / C.W.Carter; Jr.R.M.Sweet (eds.). — Academic Press, 1997. — P. 276, 307-326.
24. Sheldrick G.M. // *SHELX97 [SHELXS97, SHELXL97, CIFTAB] — Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2)*. Institut fur Anorganische Chemie der Universitat, Tammanstrasse 4, D-3400 Gottingen, Germany. — 1998.

Надійшла до редакції 28.11.2005 р.

УДК 547.587.51:577.15/17

СИНТЕЗ 5-ГІДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ-3-(5-АРИЛ-[1,3,4]ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ)-2Н-ПІРАНО[2,3-с]ПІРИДИН-2-ОНІВ

І.О.Журавель, С.М.Коваленко, В.П.Черних, П.Є.Шинкаренко

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

Ключові слова: піриодоксал; 2Н-пірано[2,3-с]піридини; [1,3,4]оксадіазоли; синтез

Досліджено термічну рециклізацію 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду з гідразидами аренкарбонових кислот, що веде до утворення заміщених 3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онів. Будову синтезованих сполук доведено спектральними даними.

SYNTHESIS OF 5-HYDROXYMETHYL-8-METHYL-3-(5-ARYL-[1,3,4]OXADIAZOL-2-YL)-2H-PYRANO[2,3-c]PYRIDIN-2-ONES

I.A.Zhuravel¹, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh, P.Ye.Shynkarenko

The thermal recyclization of 5-hydroxymethyl-2-imino-8-methyl-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-3-carboxamide with hydrazides of arenearboxylic acids leading to the formation of 5-hydroxymethyl-2-imino-8-methyl-3-(5-aryl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-2-ones substitutes has been investigated. The structure of the compounds obtained has been confirmed by the spectral data.

СИНТЕЗ 5-ГІДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ-3-(5-АРИЛ-[1,3,4]ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ)-2Н-ПІРАНО[2,3-с]ПІРИДИН-2-ОНІВ

І.А.Журавель, С.Н.Коваленко, В.П.Черных, П.Е.Шинкаренко

Изучена термическая рекомбинация 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]піридин-3-карбоксамида с гидразидами аренкарбоновых кислот, приводящая к образованию замещенных 3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онов. Структура синтезированных веществ подтверждено спектральными данными.

Раніше нами було запропоновано новий метод синтезу 3-гетерилкумаринів, що полягає в термічній рециклізації 2-імінокумарин-3-карбоксамідів під дією динуклеофільних реагентів [1-4]. Деякі з цих перетворень було здійснено і за участю похідних 2-іміно-7-азакумаринів. Так, з використанням реакції рециклізації нами було одержано 3-(5-аміно[1,3,4]гіадіазол-2-іл)- [5], 3-(4-арилхіназолін-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-они [6].

У цьому повідомленні наведено синтез 5-гідроксиметил-8-метил-3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онів взаємодією заміщеного 2-іміно-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду з гідразидами аренкарбонових кислот за умов термічної рециклізації.

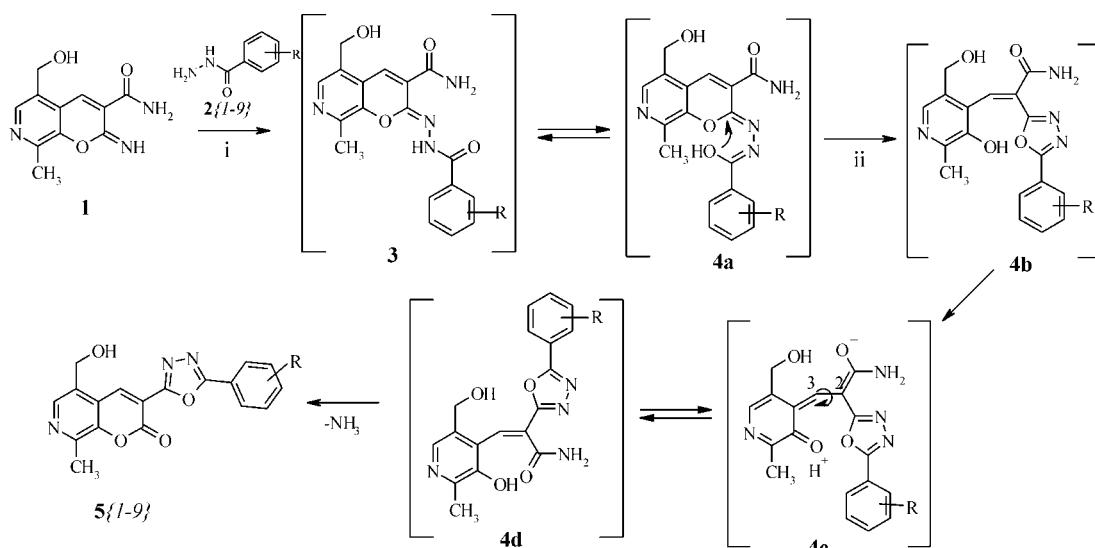
Нами встановлено, що при взаємодії 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду 1 з гідразидами аренкарбонових кислот 2{1-9} у середовищі льодяної оцтової кислоти за даними ТШХ (етилацетат — толуол 9:1) відбувається утворення суміші двох продуктів: 2-(N'-ароїл)гідрозоно-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамідів 3 і 3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онів 5. У випадку реакції карбоксаміду 1 з гідразидом 3-флюоробензойної кис-

лоти 2{3} нам вдалося виділити продукт 2-N'-заміщення у чистому вигляді. У спектрі ¹Н-ЯМР сполуки 3{3} відсутній сигнал протону 2-іміногрупи, але залишаються сигнали магнітно нееквівалентних протонів амідного замісника — уширені синглети при δ 7.91 і 10.10 м.д.

Цілком очевидно, що зазначена реакція передбігає за рециклізаційним механізмом і включає низку перетворень: утворення продукту 2-N'-заміщення 3, імідо-імідолінний таутомерний перехід 3 у структуру 4а, формування [1,3,4]-оксадіазольного циклу 4b за рахунок внутрішньомолекулярної нуклеофільної атаки гідроксигрупи на атом карбону імінолактонного циклу. Цис-транс-ізомеризація 4c і подальша циклізація в інтермедиаті 4d приводить до кінцевих продуктів 5{1-9}.

На наш погляд, за даних умов реакції досить легко відбувається заміщення по 2-іміногрупі і утворюються продукти 3, які мають високу здатність до розкриття імінолактонного циклу, але реакційні умови (гетерогенне середовище) значно ускладнюють подальші внутрішньомолекулярні перетворення.

Нами запропоновано використати технологічний прийом заміни розчинника, що дозволило спрямувати процес у бік утворення індивідуаль-



Реагенти та умови: (i) AcOH, 40–50°C, 30 хв; (ii) PhNO₂, кип'ятіння, 1,5 год.
R = H, 3-F, 4-F, 3-Br, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 3,5-диOMe, 4-NO₂

Схема

них речовин. Для цього вихідні реагенти протягом 30 хв нагрівали в оцтовій кислоті до 40–50°C, далі суміш охолоджували до кімнатної температури, осад відокремлювали і переносили в більш високо киплячий розчинник, наприклад, нітробензен. Такий підхід дозволив запобігти осмоленню продуктів при проведенні першої стадії реакції та забезпечити кількісний вихід кінцевих продуктів рециклізації (51–76%) (схема).

Будову всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу і ¹H-ЯМР-спектроскопії. Так, у спектрах ¹H-ЯМР речовин 5{1-9} присутні характерні синглетні сигнали протонів заміщеної системи 2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-ону: при δ 8.87–9.00 м.д. (s, 1H, H-4) і при δ 8.35–8.44 м.д. (s, 1H, H-6), сигнали протонів метиленового фрагменту (d, 2H при δ 4.76–4.87 м.д.), гідроксильної групи (t, 1H при δ 5.57–5.69 м.д.) і метильної групи (s, 3H при δ 2.55–2.62 м.д.), а також сигнали відповідної мультиплетності протонів ароматичного фрагменту.

Зважаючи на препаративність методу, легкість виділення і досить високі виходи кінцевих продуктів, запропонований метод синтезу 3-([1,3,4]оксадіазол-2-іл)-7-азааналогів кумарину представляє певний інтерес з точки зору одержання нових біологічно активних сполук молекул.

Експериментальна частина

Температури плавлення (Т.пл.) одержано на приладі фірми “Buchi” модель B-520. Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладі “Varian WXR-400”, “Varian Gemini-300” (робоча частота 200 MHz) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт — ТМС. Хімічні зсуви наведено у шкалі δ (м.д.). Аналітичну ТШХ проводили на силікагелі на алюмінієвих пластинах Silufol UV254 (5 см x 15 см) (Kavalier, Czech Republic) або на скляніх пласти-

нах з 0,25 мм шаром силікагелю 60 F254 (Merck, Germany).

5-Гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано-[2,3-с]піридин-3-карбоксамід 1 було одержано взаємодією пірідоксалю гідрохлориду з ціаноацетамідом згідно з методикою, наведеною раніше [5]. Гідразиди аренкарбонових кислот одержані за реакцією відповідних естерів з гідразин-гідратом.

5-Гідроксиметил-8-метил-2-[N'-({4-флюорофеніл})піразино]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамід 3{3}. До розчину 0,15 г (1 мімоль) гідразиду 4-флюоро-бензойної кислоти в 3 мл льодяної оцтової кислоти при температурі 40–50°C додають теплий розчин 0,23 г (1 мімоль) карбоксаміду (1) в 3 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш нагрівають до 40–50°C і витримують при цій температурі протягом 20 хв. Реакційну масу охолоджують, осад відокремлюють і промивають гарячим етанолом (3 x 5 мл). Вихід — 86%; Т.пл. — 283°C (p); ¹H-ЯМР, δ, м.д.: 2,63 (s, 3H, CH₃), 4,66 (s, 2H, CH₂), 5,50 (br.s, 1H, OH), 7,38 (m, 2H, Ar-H), 7,91 (m, 2H, Ar-H + NH), 8,13 (m, 2H, Ar-H), 8,20 (s, 1H, H-4), 9,02 (s, 1H, H-6), 10,10 (br.s, 1H, NH).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₅F₄N₄O₄: Н — 4,08; С — 58,38; N — 15,13. Експ.: Н — 4,09; С — 58,41; N — 15,12.

Загальна методика синтезу 5-гідроксиметил-8-метил-3-({5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл})-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-онів 5. До розчину 2 мімоль відповідного гідразиду аренкарбонової кислоти (2) в 3 мл льодяної оцтової кислоти додають теплий розчин 0,46 г (2 мімоль) карбоксаміду (1) в 5 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш нагрівають до 40–50°C протягом 30 хв. Далі реакційну масу охолоджують, осад відокремлюють і переносять у колбу з 10 мл нітробензену. Суміш нагрівають до 140–150°C протягом 1 години і охолоджують. Осад, що утворився, відокремлюють і кристалізують із ДМФА.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{1} одержано з виходом 54%; Т.пл. — 258°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,61 (s, 3H, CH₃), 4,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂), 5,65 (t, J = 2,7 Hz, 1H, OH), 7,66 (m, 3H, Ar-H), 8,10 (m, 2H, Ar-H), 8,42 (s, 1H, H-6), 8,97 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₃N₃O₄: H — 3,91; C — 64,48; N — 12,53. Експ.: H — 3,94; C — 64,49; N — 12,50.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(3-флюорофеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{2} одержано з виходом 62%; Т.пл. — 283°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,61 (s, 3H, CH₃), 4,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H, CH₂), 5,66 (t, J = 3,7 Hz, 1H, OH), 7,55 (m, 1H, Ar-H), 7,72 (m, 1H, Ar-H), 7,95 (t, J = 9,0 Hz, 2H, Ar-H), 8,43 (s, 1H, H-6), 8,98 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₂FN₃O₄: H — 3,77; C — 59,17; N — 13,80. Експ.: H — 3,75; C — 59,16; N — 13,82.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(4-флюорофеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{3} одержано з виходом 51%; Т.пл. > 300°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,60 (s, 3H, CH₃), 4,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 5,66 (t, J = 4,2 Hz, 1H, OH), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 8,18 (m, 2H, Ar-H), 8,44 (s, 1H, H-6), 9,00 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₂FN₃O₄: H — 3,77; C — 59,17; N — 13,80. Експ.: H — 3,78; C — 59,19; N — 13,78.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(3-бromoфеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{4} одержано з виходом 60%; Т.пл. — 251–252°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,60 (s, 3H, CH₃), 4,87 (d, J = 4,4 Hz, 2H, CH₂), 5,64 (t, J = 5,0 Hz, 1H, OH), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-5'), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-4'), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-6'), 8,24 (s, 1H, H-2'), 8,41 (s, 1H, H-6), 8,98 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₂BrN₃O₄: H — 3,65; C — 53,62; N — 11,83. Експ.: H — 3,63; C — 53,65; N — 11,80.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(2-метоксифеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{5} одержано з виходом 76%; Т.пл. — 276–277°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,55 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 4,77 (d, J = 4,5 Hz, 2H, CH₂), 5,57 (t, J = 4,2 Hz, 1H, OH), 7,12 (t, J = 6,4 Hz, 1H, H-4'), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-3'), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-5'), 7,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H, H-6'), 8,38 (s, 1H, H-6), 8,87 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₉H₁₅N₃O₅: H — 4,74; C — 61,01; N — 13,18. Експ.: H — 4,75; C — 61,02; N — 13,17.

Література

1. Коваленко С.Н., Зубков В.А., Черных В.П. и др. // ХГС. — 1996. — №2. — С. 186–193.
2. Bilokin Y.V., Kovalenko S.N., Bylov I.E., Chernykh V.P. // Heterocycl. Commun. — 1998. — Vol. 4 (3). — P. 257–259.
3. Коваленко С.Н., Васильев М.В., Сорокина И.В. и др. // ХГС. — 1998. — №12. — С. 1664–1667.
4. Рusanova С.В., Журавель И.А., Коваленко С.Н. и др. // ХГС. — 2004. — №10 (448). — С. 1533–1542.
5. Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivashchenko A.V. et al. // J. Heterocyclic Chem. — 2004. — Vol. 41. — P. 517–524.
6. Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Ivashchenko A.V. et al. // Synthetic Commun. — 2005. — Vol. 35. — P. 1641–1647.

Надійшла до редакції 14.09.2006 р.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(3-метоксифеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{6} одержано з виходом 66%; Т.пл. — 252–253°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,62 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂), 5,67 (t, J = 4,1 Hz, 1H, OH), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-4'), 7,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H, H-5'), 7,60 (s, 1H, H-2'), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-6'), 8,42 (s, 1H, H-6), 8,98 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₉H₁₅N₃O₅: H — 4,74; C — 61,01; N — 13,18. Експ.: H — 4,73; C — 61,03; N — 13,15.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(4-метоксифеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{7} одержано з виходом 71%; Т.пл. — 263°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,57 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,82 (d, J = 4,6 Hz, 2H, CH₂), 5,63 (t, J = 4,8 Hz, 1H, OH), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H-3',5'), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H-2',6'), 8,38 (s, 1H, H-6), 8,93 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₉H₁₅N₃O₅: H — 4,74; C — 61,01; N — 13,18. Експ.: H — 4,78; C — 61,05; N — 13,14.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(3,5-диметоксифеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{8} одержано з виходом 65%; Т.пл. — 290°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,59 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 6H, 2OCH₃), 4,84 (d, J = 4,0 Hz, 2H, CH₂), 5,68 (t, J = 3,4 Hz, 1H, OH), 6,77 (s, 1H, H-4'), 7,17 (s, 2H, H-2',6'), 8,40 (s, 1H, H-6), 8,94 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₂₀H₁₇N₃O₆: H — 4,40; C — 59,02; N — 12,74. Експ.: H — 4,42; C — 59,03; N — 12,70.

5-Гідроксиметил-8-метил-3-[5-(4-нітрофеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-он 5{9} одержано з виходом 62%; Т.пл. > 300°C; ^1H -ЯМР, δ, м.д.: 2,55 (s, 3H, CH₃), 4,80 (d, J = 2,7 Hz, 2H, CH₂), 5,62 (t, J = 4,0 Hz, 1H, OH), 8,30 (m, 4H, Ar-H), 8,32 (s, 1H, H-6), 8,95 (s, 1H, H-4).

Аналітичний розрахунок для C₁₈H₁₂N₄O₆: H — 3,18; C — 56,85; N — 14,73. Експ.: H — 3,16; C — 56,83; N — 14,76.

Висновки

Показано, що при взаємодії 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду з гідразидами аренкарбонових кислот за умов внутрішньомолекулярної рециклізації утворюються відповідні 3-(5-арил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-2Н-пірано[2,3-с]піридин-2-они. Будову синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу і ^1H -ЯМР-спектроскопії.

УДК 547.772 + 547.892

СИНТЕЗ 4-АРИЛ-1,4,5,10-ТЕТРАГІДРО-3-ФЕНИЛ-1-(2-ЦІАНОЕТИЛ)ПИРАЗОЛО[3,4-*b*][1,5]БЕНЗОДІАЗЕПІНОВ

І.Б.Дзвинчук, М.О.Лозинский

Інститут органіческої хімії НАН України,
02094, г. Київ, ул. Мурманська, 5. E-mail: Rostov@bpci.kiev.ua

Ключові слова: альдегиди; піразоло[3,4-*b*][1,5]бензодіазепіни; піразоли

Предложен удобный метод синтеза ранее неизвестных 4-арил-1,4,5,10-тетрагидро-3-фенил-1-(2-цианоэтил)піразоло[3,4-*b*][1,5]бензодіазепінов. Процесс основан на цикло-конденсации 5-(2-аминоанилино)-3-фенил-1-(2-цианоэтил)піразола с ароматическими альдегидами, активированными электроноакцепторными заместителями.

THE SYNTHESIS OF 4-ARYL-1,4,5,10-TETRAHYDRO-3-PHENYL-1-(2-CYANOETHYL)PYRAZOLO[3,4-*b*][1,5]BENZODIAZEPINES

I.B.Dzvinchuk, M.O.Lozinskiy

*A convenient method for synthesis of the previously unknown 4-aryl-1,4,5,10-tetrahydro-3-phenyl-1-(2-cyanoethyl) pyrazolo[3,4-*b*][1,5]benzodiazepines has been proposed. The process is based upon the cyclocondensation of 5-(2-aminoanilino)-3-phenyl-1-(2-cyanoethyl) pyrazole with aromatic aldehydes activated by electron-accepting substituents.*

СИНТЕЗ 4-АРИЛ-1,4,5,10-ТЕТРАГІДРО-3-ФЕНІЛ-1-ЦІАНОЕТИЛПІРАЗОЛО[3,4-*b*][1,5]БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

І.Б.Дзвінчук, М.О.Лозинський

*Запропоновано зручний метод синтезу раніше невідомих 4-арил-1,4,5,10-тетрагідро-3-феніл-1-(2-цианоетил)піразоло[3,4-*b*][1,5]бензодіазепінів. Процес ґрунтується на цикло-конденсації 5-(2-аміноаніліно)-3-феніл-1-(2-цианетил)піразолу з ароматичними альдегідами, активованими електроноакцепторними замісниками.*

Рециклизация — эффективный и нередко эффективный прием синтеза функционализированных гетероциклических соединений [1-6], которые могут быть использованы в разнообразных гетероциклизациях для получения новых соединений. Так, ранее нами было показано, что 2-цианоэтилгидразон 2-фенацил-1Н-бензимидазола (1) при действии трифтормуксусного ангидрида высококоизбирательно претерпевает перестройку исходного

гетерокольца с образованием 5-(o-трифторацетаминоанилино)піразола 2, который можно зациклізовать в 1-(5-піразолил)бензимидазол 3 или в піразолопirimидобензимидазол 4 [7], а при действии гидразина — дезацилировать до 5-(o-аминоанилино)піразола 5 [8] (схема 1). Соединение 5 содержит три выраженных нуклеофильных центра (две аминогруппы и π-электроноизбыточное положение 4 піразольного кольца), возмож-

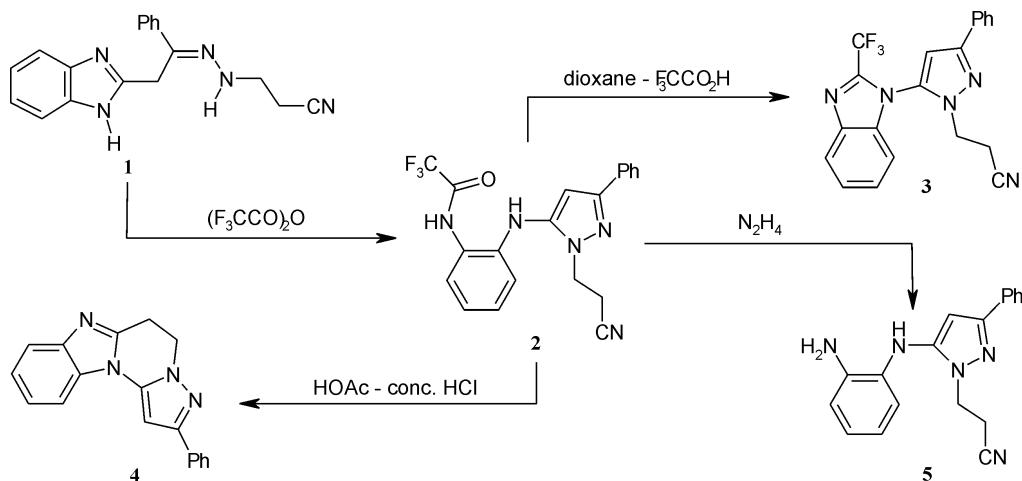


Схема 1

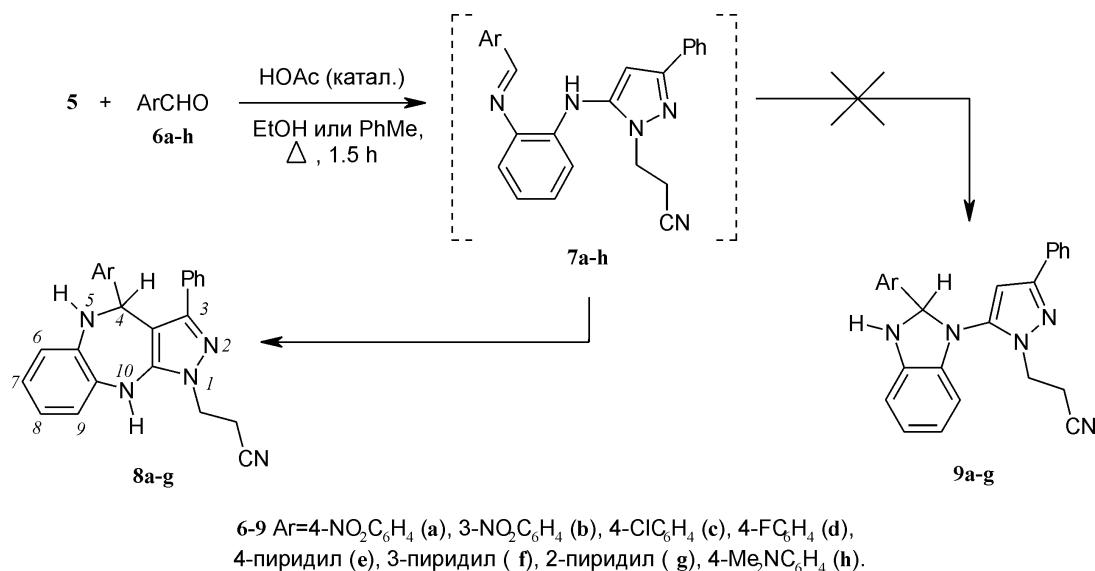


Схема 2

ность участия которых в реакции циклоконденсации с ароматическими альдегидами была непредсказуемой и изучена в представленной работе.

Нами найдено, что взаимодействие реагентов 5 и 6a-h приводит высокоизбирательно к продуктам, строение которых зависит от реакционной способности используемого альдегида. С п-диметиламинобензальдегидом 6h реакция останавливается на стадии образования достаточно устойчивого основания Шиффа 7h. С более реакционноспособными альдегидами 6a-g процесс сопровождается циклизацией в результате внутримолекулярного С-аминометилирования по пиразольному кольцу, что приводит к 4-арил-1,4,5,10-тетрагидро-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразоло[3,4-b][1,5]бензодиазепинам 8a-g. Продукты изомерного строения дигидробензимидазолов 9a-g не выявлены (схема 2). Впрочем их образование на промежуточных этапах процесса возможно, но при условии, что оно обратимо. Данное допущение естественно, поскольку образование амина из имина — типично обратимое превращение. Такие обстоятельства не могут препятствовать протеканию всей реакции циклизации по основному направлению (ведущему к продуктам 8a-g), которое предпочтительнее тем, что связано с формированием достаточно прочной углерод-углеродной связи. В случае взаимодействия с альдегидами, имеющими промежуточную реакционную способность (бензальдегидом, п-метоксибензальдегидом), образуются неидентифицированные смеси продуктов.

Реакция гладко протекает при кипячении в этаноле или толуоле в присутствии катализитических количеств уксусной кислоты и завершается за 1,5 ч. Выходы продуктов 7h составляют 83%, а 8a-g — 73–93%.

Состав и строение полученных соединений подтверждены элементным анализом (табл. 1) и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).

Спектры свидетельствуют, что все синтезированные соединения 8a-g имеют строение единого

типа, поскольку сигналы протонов фрагментов, имеющихся в каждом из них (фенильного и о-фениленового колец, амино-, неароматической метиновой и цианоэтильной группы), проявляются в узких интервалах значений химических сдвигов, причем изменяются вполне закономерно с изменением природы заместителя Ar. Группа N-CH₂ проявляется триплетным сигналом только в 4- и 3-пиридилизмененных соединениях 8e,f, а в остальных — в виде сложного мультиплета, что, вероятно, обусловлено существованием пространственных помех для свободного вращения вокруг связи C-N. Особо характерно, что почти во всех соединениях протоны С-фенильного кольца проявляются в виде общего узкого мультиплета в интервале 7.28–7.31 м. д. В данном случае причина отсутствия дифференциации о-, м- и п-протонов обусловлена невозможностью расположения фенильного и пиразольного колец в одной плоскости из-за пространственных помех со стороны соседней группы CHAr. Исключением из этих примеров является 2-пиридилизмененное соединение 8g, в котором пиридиновый атом азота оказывает дезэкранирующее влияние на о-протоны группы CPh. Очевидно, что такие пространственные влияния могут реализоваться только в структурах 8 и невозможны в структурах изомерного типа 7 и 9.

Очевидно также, что структуры типа 7 и 9 содержат одну группу NH, а типа 8 — две. Мы изучили дейтерообмен соединения 8a и выявили исчезновение в спектре двух однопротонных сигналов: одного дублетного и одного синглетного, что позволяет отнести их к аминогруппам положений 5 (рядом с фрагментом CHAr) и 10 соответственно. Кроме того, обнаружено и ожидаемое для структуры типа 8 превращение дублетного сигнала CHAr в синглет.

Спектр соединения 7h существенно отличается от вышеупомянутых. Раздельно резонируют о-, м-

Таблиця 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
7h	C ₂₇ H ₂₆ N ₆	74,45 74,63	6,27 6,03	19,25 19,34	182,5-184	83
8a	C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₂	68,72 68,80	4,51 4,62	19,16 19,25	229-230,5	93
8b	C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₂	68,78 68,80	4,47 4,62	19,19 19,25	186,5-188	82
8c	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₅	70,44 70,50	4,66 4,73	16,37 16,44	193,5-195	76
8d	C ₂₅ H ₂₀ FN ₅	73,27 73,33	4,81 4,92	16,98 17,10	183-184,5	73
8e	C ₂₄ H ₂₀ N ₆	73,53 73,45	5,15 5,14	21,31 21,41	226-227,5	86
8f	C ₂₄ H ₂₀ N ₆	73,39 73,45	5,07 5,14	21,29 21,41	216-218	85
8g	C ₂₄ H ₂₀ N ₆	73,36 73,45	5,00 5,14	21,28 21,41	215-216,5	73

и π-протоны группы C-Ph, что свидетельствует об отсутствии пространственных помех для копланарного расположения фенильного и пиразольного колец. Имеется три однопротонных синглета (соответствующие протонам азометинового, пиразольного и аминового фрагментов), лишь один из которых (NH) исчезает при обработке дейтерированной водой. Весьма характерно проявление

4-(диметиламино)бензилиденового фрагмента — разброс его двух дублетных сигналов достигает 1.14 м. д., что обусловлено расположением в π-фениленовом фрагменте мощного электронодонорного и электроноакцепторного заместителей. о-Фениленовый фрагмент представлен двумя однопротонными дублетами и находящимся в более сильном поле двухпротонным мультиплетом. Прояв-

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги (в ДМСО-D ₆), δ, м.д. (J, Гц)
7h	3,02 (6H, ³ C, NMe ₂), 3,08 (2H, τ, J=6,0, CH ₂ CN), 4,31 (2H, τ, J=6,6, CH ₂ N), 6,64 (1H, с, пиразол ^{4-H}), 6,78 (2H, д, J=8,7, 1,4-C ₆ H ₄ ^{3-, 5-H}), 6,81-6,85 (2H, м, 1,2-C ₆ H ₄ ^{4-, 5-H}), 7,05 (1H, τ, J=6,9, CPh ^{4-H}), 7,25-7,33 (2H, два д, J=8,1, 1,2-C ₆ H ₄ ^{3-, 6-H}), 7,40 (2H, τ, J=7,8, CPh ^{3-, 5-H}), 7,56 (1H, с, NH, обменивается с D ₂ O), 7,83 (2H, д, J=7,5, CPh ^{2-, 6-H}), 7,92 (2H, д, J=8,7, 1,4-C ₆ H ₄ ^{2-, 6-H}), 8,60 (1H, с, CH=N)
8a	3,09 (2H, τ, J=6,6, CH ₂ CN), 4,53 (2H, м, CH ₂ N), 5,51 (1H, д, J=5,1, 4-H, после дейтерообмена превращается в с), 6,04 (1H, д, J=5,4, 5-H, обменивается с D ₂ O), 6,42 (1H, д, J=7,5, 6-H), 6,52 (1H, τ, J=7,2, 7-H), 6,70 (1H, τ, J=8,1, 8-H), 7,03 (1H, д, J=7,5, 9-H), 7,29 (5H, м, CPh), 7,45 и 8,07 (2 + 2H, два д, J=8,7, 1,4-C ₆ H ₄), 8,41 (1H, с, 10-H, обменивается с D ₂ O)
8b	3,10 (2H, τ, J=6,3, CH ₂ CN), 4,53 (2H, м, CH ₂ N), 5,55 (1H, д, J=4,8, 4-H), 6,05 (1H, д, J=5,1, 5-H), 6,44 (1H, д, J=6,9, 6-H), 6,52 (1H, τ, J=6,9, 7-H), 6,70 (1H, τ, J=6,9, 8-H), 7,02 (1H, д, J=7,5, 9-H), 7,30 (5H, м, CPh), 7,48 (1H, τ, J=8,4, 1,3-C ₆ H ₄ ^{5-H}), 7,59 (1H, д, J=7,5, 1,3-C ₆ H ₄ ^{6-H}), 7,98 (1H, д, J=6,9, 1,3-C ₆ H ₄ ^{4-H}), 8,15 (1H, с, 1,3-C ₆ H ₄ ^{2-H}), 8,41 (1H, с, 10-H)
8c	3,09 (2H, τ, J=6,6, CH ₂ CN), 4,51 (2H, м, CH ₂ N), 5,39 (1H, д, J=4,5, 4-H), 5,90 (1H, д, J=4,8, 5-H), 6,43 (1H, д, J=7,8, 6-H), 6,52 (1H, τ, J=6,9, 7-H), 6,69 (1H, τ, J=7,2, 8-H), 7,00 (1H, д, J=7,1, 9-H), 7,20-7,24 (4H, м, 1,4-C ₆ H ₄), 7,28 (5H, м, CPh), 8,33 (1H, с, 10-H)
8d	3,09 (2H, τ, J=6,6, CH ₂ CN), 4,49 (2H, м, CH ₂ N), 5,41 (1H, д, J=5,1, 4-H), 5,85 (1H, д, J=5,1, 5-H), 6,42 (1H, д, J=7,8, 6-H), 6,51 (1H, τ, J=6,9, 7-H), 6,68 (1H, τ, J=6,9, 8-H), 6,98-7,04 (5H, м, 1,4-C ₆ H ₄ + 9-H), 7,31 (5H, м, CPh), 8,31 (1H, с, 10-H)
8e	3,09 (2H, τ, J=6,6, CH ₂ CN), 4,52 (2H, τ, J=6,3, CH ₂ N), 5,38 (1H, д, J=4,5, 4-H), 6,01 (1H, д, J=5,4, 5-H), 6,44 (1H, д, J=7,8, 6-H), 6,52 (1H, τ, J=7,2, 7-H), 6,70 (1H, τ, J=6,9, 8-H), 7,02 (1H, д, J=7,8, 9-H), 7,16 и 8,38 (2 + 2H, два д, J=4,8, 4-C ₅ H ₄ N), 7,30 (5H, м, CPh), 8,40 (1H, с, 10-H)
8f	3,09 (2H, τ, J=6,6, CH ₂ CN), 4,52 (2H, τ, J=6,6, CH ₂ N), 5,47 (1H, д, J=4,8, 4-H), 5,93 (1H, д, J=4,8, 5-H), 6,43 (1H, д, J=7,2, 6-H), 6,52 (1H, τ, J=7,2, 7-H), 6,70 (1H, τ, J=6,9, 8-H), 7,03 (1H, д, J=7,8, 9-H), 7,19 (1H, м, 3-C ₅ H ₄ N ^{5-H}), 7,31 (5H, м, C-Ph), 7,51 (1H, д, J=7,8, 3-C ₅ H ₄ N ^{6-H}), 8,30 (1H, д, J=4,2, 3-C ₅ H ₄ N ^{4-H}), 8,37 (1H, с, 10-H), 8,43 (1H, с, 3-C ₅ H ₄ N ^{2-H})
8g	3,08 (2H, τ, J=6,6, CH ₂ CN), 4,51 (2H, м, CH ₂ N), 5,43 (1H, д, J=5,1, 4-H), 5,82 (1H, д, J=4,8, 5-H), 6,41 (1H, д, J=6,9, 6-H), 6,49 (1H, τ, J=7,8, 7-H), 6,68 (1H, τ, J=8,4, 8-H), 6,97 (1H, д, J=6,9, 2-C ₅ H ₄ N ^{6-H}), 7,03 (1H, д, J=7,2, 9-H), 7,12 (1H, м, 2-C ₅ H ₄ N ^{4-H}), 7,27-7,29 (3H, м, CPh ^{3-, 4-, 5-H}), 7,32-7,35 (2H, м, CPh ^{2-, 6-H}), 7,52 (1H, м, 2-C ₅ H ₄ N ^{5-H}), 8,35 (1H, с, 10-H), 8,50 (1H, д, J=3,9, 2-C ₅ H ₄ N ^{3-H})

ление диметиламиновой и 2-цианоэтильной групп — обычное (шестипротонный синглет и два двухпротонных триплета).

Пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепины, согласно данным [9-11], проявляют действие на центральную нервную систему. Известны их 1,4,5,10-тетрагидропроизводные, которые не содержат в положении 4 заместителей и получаются восстановлением либо боргидридом натрия соответствующих 1,10-дигидросоединений [12], либо литийалюминийгидридом соответствующих 4-оксосоединений [13]. Поэтому представленную нами циклоконденсацию можно рассматривать как новый метод синтеза пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепинов. Его явные достоинства — возможность получения ранее неизвестных 4-замещенных соединений, а также относительно доступные исходные реагенты и несложная препаративная процедура.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе растворителей бензол — этанол, 9:1, проявление — в УФ-свете. Перед выполнением элементного анализа и спектральных исследований соединения сушили 6 ч при 115°C в вакууме водоструйного насоса. Спектры ЯМР ¹H соединений записывали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО-D₆, стандарт — ТМС.

5-[4-(Диметиламино)бензилиденамино]анилин о-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразол (7h). Смесь 0,303 г (1 ммоль) соединения 5 и 0,164 г (1,1 ммоль) альдегида 6h, 2 мл этанола и 1 капли ледяной уксусной кислоты кипятят при нагревании на масляной бане (100°C) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют 1 мл 2-пропанола. После остывания осадок продукта отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и кристаллизуют из хлорбензола.

аналогично из соединения 5 и альдегидов 6a,e синтезируют пиразолобензодиазепины 8a,e.

4-(3-Нитрофенил)-1,4,5,10-тетрагидро-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепин (8b). Смесь 0,303 г (1 ммоль) соединения 1 и 0,166 г (1,1 ммоль) альдегида 4b, 1 мл толуола и 1 капли ледяной уксусной кислоты кипятят при нагревании на масляной бане (100°C) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют 1 мл 2-пропанола. После остывания осадок продукта отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и кристаллизуют из хлорбензола.

аналогично из соединения 5 и альдегидов 6c,d,f,g синтезируют пиразолобензодиазепины 8c,d,f,g. Соединение 8d кристаллизуют из смеси этанол — вода (2:1).

Выводы

1. 5-(2-Аминоанилино)-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразол легко реагирует с высокореакционноспособными ароматическими альдегидами как 1,6-динуклеофил, в результате чего происходит замыкание семизвездного кольца и образование ранее неизвестных 4-арил-1,4,5,10-тетрагидро-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепинов.

2. Реакция с менее реакционноспособными альдегидами останавливается на стадии образования основания Шиффа либо протекает малоизбирательно.

Литература

1. Швайка О.П., Артемов В.Н. // ЖОХ. — 1972. — Т. 41, вып. 10. — С. 1788-1823.
2. Van der Plas H.C. Ring transformation of heterocycles. — New York etc.: John Wiley & Sons, 1972. — 2 Vol.
3. Vivona N., Buscemi S., Frenna V., Gusmano G. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1993. — Vol. 56. — P. 49-154.
4. Бабаев Е.В., Зефиров Н.С. // ХГС. — 1996. — №11/12. — С. 1564-1580.
5. Hajos G., Riedl Z., Kollenz G. // Eur. J. Org. Chem. — 2001. — Vol. 18. — P. 3405- 3414.
6. Журавель И.О., Коваленко С.М., Черных В.П., Русанова С.В. // ЖОФХ. — 2003. — Т. 1, вып. 3-4. — С. 21-25.
7. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. // ХГС. — 2005. — №11. — С. 1685-1690.
8. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, вып. 1 (13). — С. 32-38.
9. Chakrabarti J.K., Hotten T.M. // Pat. EP 27390 (1981); C. A. — 1981. — Vol. 95. — P. 169232 z.
10. Roma G., Balbi A., Ermili A., Vigevani E. // Farmaco. Ed. Sci. — 1983. — Vol. 38, №8. — P. 546-558.
11. Chakrabarti J.K., Hotten T.M., Pullar I.A., Tye N.C. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 2573-2582.
12. Lattrell R., Bartmann W., Jochum C. et al. // Ger. Offen. 270270 (1978); C.A. — 1979. — Vol. 90. — P. 54993.
13. Pitt G.R.W., Batt A.R., Haigh R.M. et al. // Bioorg. & Med. Chem. — 2004. — Vol. 14. — P. 4585-4590.

Надійшла до редакції 03.05.2006 р.

УДК 547.738 + 547.415.3 + 547.412.722 + 548.737

ВЗАЙМОДЕЙСТВИЕ β -ПОЛИФТОРАЛКИЛ- β -ИМИНОСУЛЬФОНОВ С АЛКИЛГАЛОГЕНИДАМИ И СЕРОУГЛЕРОДОМ

И.Н.Фесун, В.М.Тимошенко, Э.Б.Русанов, Ю.Г.Шермолович

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

Ключевые слова: β -иминосульфоны; сероуглерод; гетероциклизация; 1,2-дитиол-3-тионы

N-Алкил(арил)-2,2,3,3,4,4-гексафторпропил[арил(бензил)сульфонил]метилимины (β -иминосульфоны) с алкилгалогенидами дают продукты С-моноалкилирования. Реакция β -иминосульфонов и сероуглерода в щелочной среде с последующим алкилированием приводит к производным кетендиотиоациталь, а с последующим подкислением — к 1,2-дитиол-3-тионам.

TREATMENT OF β -POLYFLUOROALKYL- β -IMINOSULFONES WITH ALKYLHALOGENIDES AND CARBON DISULFIDE

I.M.Fesun, V.M.Timoshenko, E.B.Rusanov, Yu.G.Shermolovich

N-alkyl(aryl)-2,2,3,3,4,4-hexafluoropropyl[(aryl(benzyl)sulfonyl)methyl imines (β -imino-sulfones) provide the products of C-monoalkylation in reactions with alkylhalogenides. Treatment of β -iminosulfones with carbon disulfide in basic conditions affords after alkylation the keten-dithioacetal derivatives and after acidification — 1,2-dithiole-3-thiones.

ВЗАЄМОДІЯ β -ПОЛІФТОРАЛКІЛ- β -ІМІНОСУЛЬФОНІВ З АЛКІЛГАЛОГЕНІДАМИ ТА СІРКОВУГЛЕЦЕМ

I.M.Фесун, В.М.Тимошенко, Е.Б.Русанов, Ю.Г.Шермолович

N-Алкіл(арил) - 2,2,3,3,4,4 - гексафторпропіл[арил(бензил)сульфоніл]метиліміни (β -іміносульфоны) з алкілгалогенідами дають продукти С-моноалкілювання. Реакція β -іміносульфонів і сірковуглецю в лужному середовищі з наступним алкілюванням приводить до похідних кетендиотиоациталей, а з наступним підкисленням — до 1,2-дитіол-3-тионів.

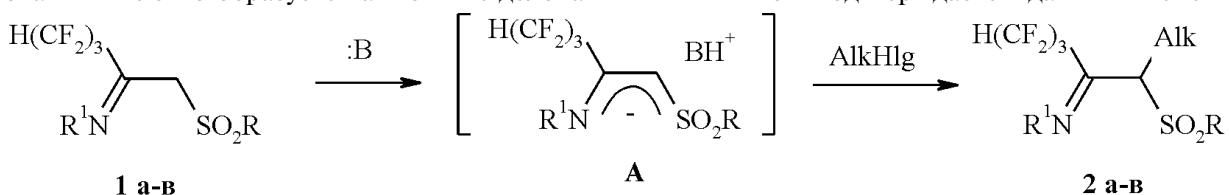
Ранее мы сообщали [1, 2], что взаимодействие 1,1-дигидрополифторалкил-сульфонов с первичными аминами легко приводит к β -полифторалкил- β -иминосульфонам типа 1. Наличие в производных 1 активной метиленовой группы может быть использовано для синтеза новых функционализированных полифторалкилзамещенных производных. В данной работе изучены реакции β -полифторалкил- β -иминосульфонов с алкилгалогенидами и сероуглеродом.

Мы нашли, что при обработке соединений 1 основаниями легко образуется анион А с делока-

лизованным зарядом, алкилирование которого избирательно приводит к образованию С-моноалкилированных продуктов 2а-в даже при наличии избытков алкилгалогенида и основания (схема 1).

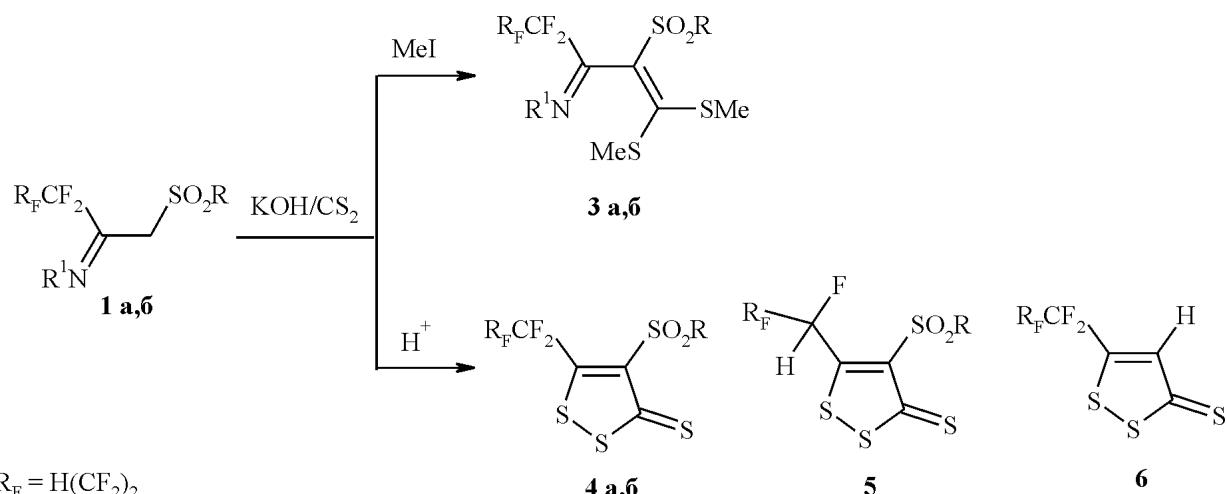
Как основания в данных реакциях мы изучали K_2CO_3 , KOH , трет- $BuOK$, NaH , а как растворители — CH_3CN , THF , DMF , $DMSO$. Для синтеза соединений 2 наиболее удобно применять систему K_2CO_3/CH_3CN . Выходы продуктов 2а-в в этих условиях достигают 80-92%.

Строение соединений 2 как С-алкилированных иминов подтверждается данными спектро-



- 1: R = 4- $CH_3C_6H_4$, $R^1 = m$ -*tert*- C_4H_9 (a); R = $CH_2C_6H_5$, $R^1 = 4$ - $CH_3C_6H_4$ (б); R = $R^1 = 4$ - $CH_3C_6H_4$ (в);
 2: R = 4- $CH_3C_6H_4$, $R^1 = m$ -*tert*- C_4H_9 , Alk = CH_3 (а); R = $CH_2C_6H_5$, $R^1 = 4$ - $CH_3C_6H_4$, Alk = CH_3 (б);
 R = $R^1 = 4$ - $CH_3C_6H_4$, Alk = $CH_2C_6H_5$ (в).

Схема 1



3: R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = *trans*-C₄H₉ (a); R = CH₂C₆H₅, R¹ = 4-CH₃C₆H₄ (б);

4: R = 4-CH₃C₆H₄ (a), R = CH₂C₆H₅ (б);

5: R = CH₂C₆H₅.

Схема 2

скопии ЯМР. Наличие хирального атома углерода приводит к неэквивалентности атомов фтора дифторметиленовых групп, которые в спектрах ЯМР ¹⁹F проявляются как АВ-системы. Аналогичная неэквивалентность наблюдается в спектрах ПМР для CH₂ протонов бензильной группы в соединениях 2б, в. Метиновый протон в α -положении к сульфонильной группе соединения 2в проявляется при 4,7 м.д. в виде дублета дублетов с константами ³J_{HH} 10,4 и 4,4 Гц на неэквивалентных протонах метиленовой группы, а аналогичные протоны соединений 2а,б — как квартеты при 4,6–4,7 м.д. с ³J_{HH} 7,4 Гц.

Учитывая наш интерес к фторсодержащим 1,2-дитиол-3-тионам [3], а также тот факт, что одним из

методов синтеза 1,2-дитиол-3-тионов является взаимодействие соединений, содержащих активную метиленовую группу (кетонов, β -дикарбонильных соединений, замещенных ацетальдегидов и ацетонитрилов [4, 5], β -иминосульфонов [6] и енаминонов [7, 8]) с сероуглеродом в щелочной среде, мы исследовали возможность применения β -иминосульфонов 1 для получения дитиолтионов.

В отличие от галоидных алкилов сероуглерод реагирует с соединениями 1а,б при использовании оснований, более сильных, чем поташ. Оптимальные условия реакции выбраны на основе контроля ее протекания методом спектроскопии ЯМР ¹⁹F. При использовании системы DMF/KOH/CS₂ сигналы исходного сульфона и промежуточного аниона А исчезают после выдерживания смеси при температуре 35–40°C в течение 2 часов. После добавления к этой смеси CH₃I образуются кетен-дитиоацетали 3а,б с выходами 72–77%, а после подкисления соляной кислотой — 1,2-дитиол-3-тионы 4а,б с выходами 44–53%. Из подкисленных реакционных смесей с незначительным выходом был выделен также 1,2-дитиол-3-тион 6 (4–9%), а при превращении иминосульфона 1б — также 1,2-дитиол-3-тион 5 (2%) (схема 2).

Состав соединений 4–6 подтверждается данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Строение 4-бензилсульфонил-5-(2,2,3,3,4,4-гексафторпропил)-1,2-дитиол-3-тиона 4б было определено с помощью рентгеноструктурного исследования. Общий вид молекулы 4б, а также основные длины связей и валентные углы приведены на рисунке.

Дитиолтионный фрагмент в молекуле имеет плоское строение, а максимальные отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0,013(3) Å°. В кольце длины связей C–C, C=C и C–S близки к таковым в тиофене, а длина

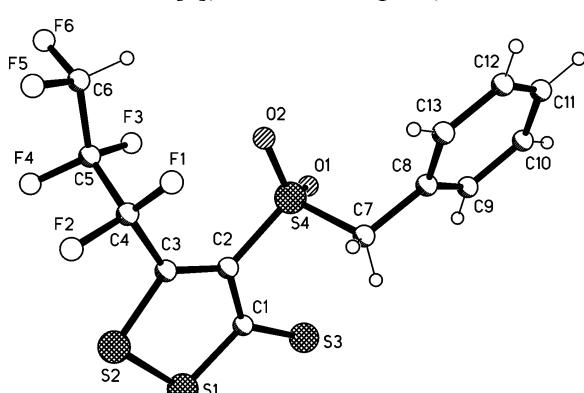


Рис. Общий вид молекулы 4б.

Основные длины связей (Å°) и валентные углы (град.): C(1)-C(2) 1,453(6), C(2)-C(3) 1,360(6), C(1)-S(3) 1,646(5), C(1)-S(1) 1,723(5), C(3)-S(2) 1,718(4), S(1)-S(2) 2,039(2), C(2)-S(4) 1,805(4), C(3)-C(4) 1,518(6); C(2)-C(1)-S(3) 131,5(4), C(2)-C(1)-S(1) 112,6(3), S(3)-C(1)-S(1) 115,9(3), C(3)-C(2)-C(1) 117,0(4), C(1)-S(1)-S(2) 97,95(16), C(3)-S(2)-S(1) 94,08(16), C(2)-C(3)-S(2) 118,4(3), C(4)-C(3)-S(2) 110,8(3), C(3)-C(2)-S(4) 125,1(3), C(1)-C(2)-S(4) 117,8(3), C(2)-C(3)-C(4) 130,8(4).

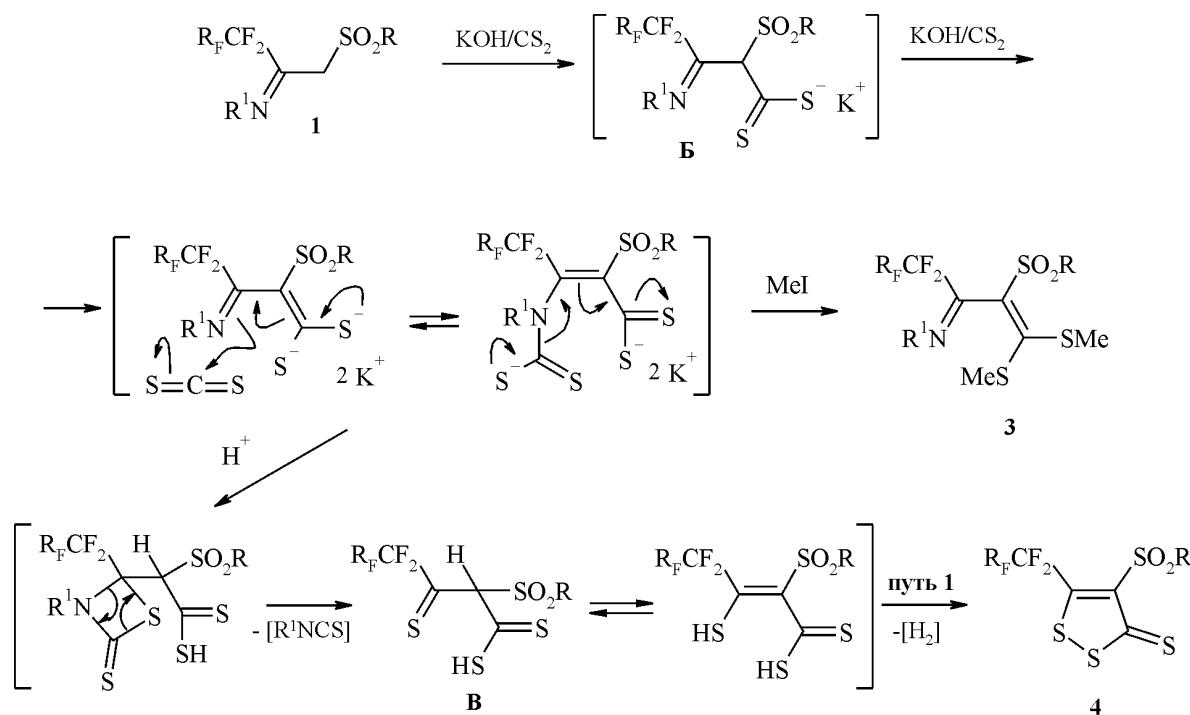


Схема 3

связи S-S ($2,039 \text{ \AA}$) близка к связям S-S в молекуле α -S₈ [9]. Длина связи C=S ($1,646 \text{ \AA}$) близка к соответствующим значениям, найденным для 4-фенил- [10], 5-фенил- [10] и 4-метилсульфанил-5-фенил- [11] 1,2-дитиол-3-тионов ($1,651\text{-}1,668 \text{ \AA}$), и практически не отличается от стандартной.

Выводы о строении соединений 5 и 6 как производных 1,2-дитиол-3-тиона сделаны из сравнения их спектральных данных с данными, полученными для соединения 4б — в спектрах ЯМР ^{13}C соединений 4-6 сигналы циклических ядер углерода имеют близкие химические сдвиги и одинаковую мультиплетность (константы J_{CF}).

В спектрах ЯМР ^{19}F неподкисленных реакционных смесей наблюдается два набора сигналов AB-систем дифторметиленовых групп, что свидетельствует об образовании двух основных промежуточных продуктов. При разбавлении этих реакционных смесей водой практически количественно выделяются исходные иминосульфоны 1, что свидетельствует об обратимости процессов. Увеличения выходов дитиолтионов 4 не происходило при подкислении реакционных смесей концентрированной серной, а также уксусной или трифтормукусной кислотами. Оптимальным является подкисление концентрированной соляной кислотой при $-5\text{-}0^\circ\text{C}$.

Пути образования соединений 3-6 мы предлагаем с учетом того факта, что добавление алкилирующего агента к реакционной смеси приводит к кетендитиоацеталим 3, а подкисление той же смеси — к дитиолтионам 4-6. Анион А, образование которого на начальной стадии мы подтвердили выше, присоединяет молекулу сероуглерода, давая анион Б, алкилирование которого йодистым

метилом в щелочной среде приводит к соединению 3 (схема 3). Следует отметить, что основными выделенными продуктами алкилирования смесей являются кетендитиоацетали 3 — образования продуктов моноалкилирования аниона Б (эфиры ди-тиокарбоновых кислот) мы не наблюдали. В литературе синтез таких дитиоэфиров был, например, описан для аналогичных реакций сероуглерода с β -дикарбонильными соединениями [12].

Присоединение к иминному атому азота интермедиата Б второй молекулы сероуглерода является, по-видимому, обратимым процессом. После подкисления часть образующегося дианиона может разлагаться с элиминированием сероуглерода до исходного иминосульфона, а часть через образование 3-азатиетанового цикла с последующим его разложением давать интермедиат В (образование аналогичного по строению тиокарбонильного интермедиата предлагалось для объяснения механизмов реакций сероуглерода с N-незамещенными алкил(арил)- β -иминосульфонами [6] и N-арил-енаминонами [8]). Уходящую при этом азотсодержащую компоненту нам зафиксировать не удалось.

Дальнейшие превращения интермедиата В могут проходить по трем направлениям. Поскольку дитиолтионы 4 являются основными продуктами этих реакций, то путь 1, приводящий к их образованию в результате окисления интермедиата В кислородом воздуха при подкислении реакционной смеси соляной кислотой, является, по-видимому, наиболее выгодным (схема 3).

Представляется затруднительным предложить однозначные пути образования в кислой среде соединений 5 и 6. До подкисления реакционной

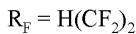
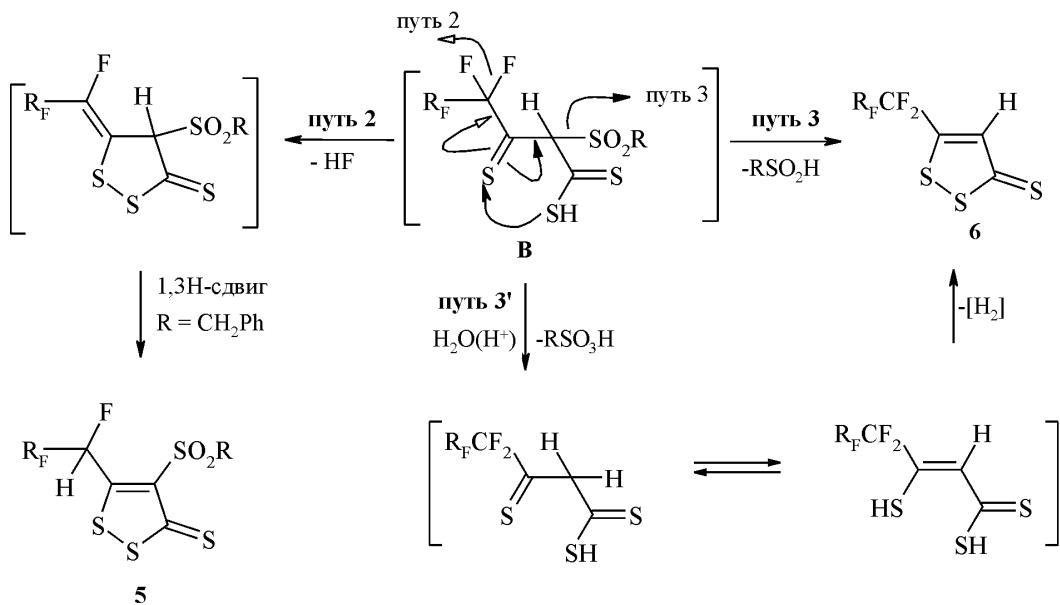


Схема 4

смеси сигналов этих продуктов в спектрах ЯМР ^{19}F не наблюдается. Можно предположить, что в данном случае протекают побочные процессы гетероциклизации с элиминированием HF (путь 2) или RSO_2H (путь 3) и образованием соответственно дитиолтионов 5 и 6 (схема 4). Однако образование соединения 6 также может быть результатом гидролиза триацилметана В с отщеплением сульфокислоты и окислением образующегося диацилметана в конечный продукт (путь 3').

Примечательно, что добавление к реакционной смеси кислоты и окислителя (перекиси водорода, йода, м-хлорнадбензойной кислоты, трет-бутилгидроперекиси) к изменению соотношения и увеличению выходов конечных продуктов 4-6 не привело.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 с рабочими частотами 299,943 (1H), 282,203 (^{19}F) и 75,429 (^{13}C) МГц в дейтерохлороформе. Внутренние стандарты — ТМС (δ_H и δ_C 0,00 м.д.) и гексафтобензол (δ_F — 162,9 м.д.). Масс-спектры получали на приборе MX-1321. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Merck 60 (40-63 мкм). ТСХ проводили на пластинах Silufol UV-254, проявление проводили парами йода. Контроль протекания реакций проводили методом спектроскопии ЯМР ^{19}F . β -Иминосульфоны 1а,в синтезировали по методике, описанной для соединения 1б [1].

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 4б с линейными размерами 0,37 x 0,19 x 0,16 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном ди-фрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (CuK α —

излучение, отношение скоростей сканирования $2\theta/\omega = 3,7$, $\theta_{\max} = 60^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 6$, $0 \leq k \leq 23$, $-16 \leq l \leq 16$). Всего было собрано 2756 отражений, из которых 2466 являются симметрически независимыми ($R_{\text{int}} = 0.0253$). Кристаллы соединения 4б моноклинные, $a = 5,4761(10)$, $b = 20,835(4)$, $c = 14,754(3)$ Å, $\beta = 98,09(2)^\circ$, $V = 1666,6(6)$ Å 3 , $M = 438,43$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1,75$ г/см 3 , $\mu = 5,916$ м $^{-1}$, $F(000) = 880$, пространственная группа P21/n. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ SHELX [13, 14]. В уточнении использовано 1965 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (226 уточняемых параметров, число отражений на параметр — 8,69). Все атомы водорода включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [15] (Т_{мин} 0,2004, Т_{макс} 0,3762). При уточнении использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0,0692P)^2 + 2,6654P]$, где $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$. Окончательные значения факторов расходности $R_1 = 0,0518$ и $wR_2 = 0,1325$, GOF = 1,065. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0,46 и -0,43 е/Å 3 . Полный набор рентгеноструктурных данных, включая таблицы координат, депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 286523).

N-(трет-Бутил)-N-(2,2,3,3,4,4-гексафтобензил)метиламин 1а. Выход — 91%, Т.пл. — 92-93°C. Спектр ЯМР 1H (CDCl $_3$), δ , м.д.: 7,81 д (2H, ArH), 7,38 д (2H, ArH), 6,40 т.т (1H, HCF $_2$, $^2J_{HF}$ 53,4, $^3J_{HF}$ 6,1 Гц), 4,42 с (2H, CH $_2$), 2,47 с (3H, CH $_3$), 1,47 с (9H, трет-C $_4H_9$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl $_3$), δ , м.д.: -112,80 м (2F,

CF_2), -133,39 м (2F, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$), -137,65 д.м (2F, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 53,4 Гц). Найдено, %: N — 3,43; S — 7,83. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N — 3,47; S — 7,95.

N-(4-Толил)-N-(2,2,3,3,4,4-гексафтор-1-[(4-толил)сульфонил]метил}бутилиден)амин 1в. Выход — 92%, Т.пл. — 81–82°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7,65 д (2H, ArH), 7,30 д (2H, ArH), 7,17 д (2H, ArH), 7,63 д (2H, ArH), 6,43 т.т (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,9, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 5,9 Гц), 4,36 с (2H, CH_2), 2,45 с (3H, CH_3), 2,36 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -113,63 м (2F, CF_2), -132,05 м (2F, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$), -137,83 д.м (2F, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,9 Гц). Найдено, %: N — 3,43; S — 7,83. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N — 3,47; S — 7,95.

N-(трет-Бутил)-N-{[1-(бензилсульфонил)этил]-2,2,3,3,4,4-гексафторбутилиден}амин 2а. Суспензию, содержащую 2,07 г (15 ммоль) прокаленного K_2CO_3 , 2,02 г (5 ммоль) иминосульфона 1а и 1,25 мл (20 ммоль) йодистого метила в 20 мл сухого ацетонитрила, кипятили 1,5 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в 75 мл холодной воды, осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из гексана. Выход — 2,03 г (80%), Т.пл. — 82–84°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7,78 д (2H, ArH), 7,37 д (2H, ArH), 6,47 т.т (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 53,6, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 6,3 Гц), 4,69 к (1H, CH , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7,4 Гц), 2,47 с (3H, ArCH_3), 1,58 д.д (3H, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7,4, $^5\text{J}_{\text{HF}}$ 2,3 Гц), 1,39 с (9H, трет- C_4H_9). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: δ_{A} -107,90 и δ_{B} -109,80 (AB, CF_2 , JAB 293,8 Гц), δ_{A} -132,25 и δ_{B} -133,37 (AB, $\text{CFAFB}\text{CF}_2\text{H}$, JAB 280,8 Гц), -137,49 д.м (2F, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 53,6 Гц). Найдено, %: N — 3,31; S — 7,53. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N — 3,36; S — 7,68.

N-(4-Толил)-N-{[1-(бензилсульфонил)этил]-2,2,3,3,4,4-гексафторбутилиден}амин 2б. Получали аналогично соединению 2а из 2,07 г (15 ммоль) прокаленного K_2CO_3 , 2,19 г (5 ммоль) иминосульфона 1б и 1,25 мл (20 ммоль) йодистого метила в 20 мл сухого ацетонитрила. Выход — 2,08 г (92%), Т.пл. — 95–97°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7,26 м (3H, Ph), 7,21 д (2H, ArH), 7,09 м (2H, Ph), 6,64 д (2H, ArH), 6,43 т.т (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 53,6, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 5,8 Гц), 4,56 к (1H, CH , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7,4 Гц), δ_{A} 4,17 и δ_{B} 4,00 (AB, CH_2 , JAB 14,0 Гц), 2,38 с (3H, ArCH_3), 1,35 д (3H, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7,4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: δ_{A} -108,86 и δ_{B} -112,71 (AB, CF_2 , JAB 306,0 Гц), δ_{A} -131,10 и δ_{B} -132,83 (AB, $\text{CFAFB}\text{CF}_2\text{H}$, JAB 282,9 Гц), -137,71 д.м (2F, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 53,6 Гц). Найдено, %: N 3,11; S 7,01. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N — 3,10; S — 7,10.

N-(4-Толил)-N-{1-[1-(4-толилсульфонил)-2-фенилэтил]-2,2,3,3,4,4-гексафторбутилиден}амин 2в. Получали аналогично соединению 2а из 2,07 г (15 ммоль) K_2CO_3 , 2,19 г (5 ммоль) иминосульфона 1в, 0,58 мл (5 ммоль) хлористого бензила и 0,09 г (0,05 ммоль) тетрабутиламмонийбромида в 20 мл сухого ацетонитрила. Выход — 2,21 г (84%), Т.пл. — 128–129°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3),

δ , м.д.: 7,53 д (2H, ArH), 7,26 м (2H, Ph), 7,19 м (3H, Ph), 7,11 д (2H, ArH), 6,75 д.д (2H, ArH), $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7,0, J_{HH} 1,4 Гц), 6,10 д (2H, ArH), 6,44 т.т (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 53,2, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 6,0 Гц), 4,68 д.д (1H, CH , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 10,4, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 4,4 Гц), δ_{A} 3,45 д.д.д (1H, CH_2N , JAB 14,7, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 10,4, J_{HH} 1,4 Гц), δ_{B} 3,27 д.д (1H, CH_2N , JAB 14,7, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 4,4 Гц), 2,43 с (3H, CH_3), 2,34 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: δ_{A} -106,54 и δ_{B} -109,91 (AB, CF_2 , JAB 305,2 Гц), -130,80 м (2F, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$), -136,54 д.м (2F, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 53,2 Гц). Найдено, %: N — 2,61; S — 5,92. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N — 2,66; S — 6,08.

Общая методика получения соединений 3-6. К раствору 5 ммоль иминосульфона 1 в 20 мл DMF прибавляли 0,84 г (15 ммоль) KOH и смесь нагревали до 35°C. К реакционной смеси при перемешивании и температуре 35–40°C при капывали 1,21 мл (20 ммоль) сероуглерода в течение 10 мин и выдерживали при этой температуре 2 ч. Добавление к этой смеси йодистого метила приводит к соединениям 3, а подкисление — к соединениям 4-6.

N-(трет-Бутил)-N-[1-(1,1,2,2,3,3-гексафторпропил)-2-(4-толилсульфонил)-3,3-бис(метилтио)проп-2-енилиден]амин 3а. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, приливали 1,25 мл (20 ммоль) йодистого метила и перемешивали 20 мин. Смесь выливали в 100 мл холодной воды, экстрагировали хлористым метиленом (2 x 75 мл), объединенные вытяжки сушили Na_2SO_4 и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в эфире и раствор пропускали через короткую колонку с силикагелем, собирая фракцию с R_f 0,95. Фильтрат концентрировали и соединение 3а осаждали гексаном. Выход — 1,83 г (72%), Т.пл. — 115–117°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 8,03 д (2H, ArH), 7,34 д (2H, ArH), 6,66 т.д.д (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 54,0, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 7,6, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 4,7 Гц), 2,45 с (3H, CH_3), 2,35 с (3H, CH_3), 2,25 с (3H, CH_3), 1,43 с (9H, трет- C_4H_9). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: δ_{A} -107,20 и δ_{B} -110,95 (AB, CF_2 , JAB 287,6 Гц), δ_{A} -130,68 и δ_{B} -133,94 (AB, $\text{CFAFB}\text{CF}_2\text{H}$, JAB 277,4 Гц), -137,48 м (2F, HCF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$): 507 (5) [$\text{M}]^+$, 492 (6) [$\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 436 (24) [$\text{M}-\text{CH}_3-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 356 (40) [$\text{M}-\text{H}(\text{CF}_2)_3]^+$, 300 (100) [$\text{M}-\text{H}(\text{CF}_2)_3-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 91 (72) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$. Найдено, %: N — 2,68; S — 18,82. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: N — 2,76; S — 18,96.

N-(4-Толил)-N-[1-(1,1,2,2,3,3-гексафторпропил)-2-бензилсульфонил-3,3-бис(метилтио)проп-2-енилиден]амин 3б. Выделение аналогично соединению 3а. Выход — 2,08 г (77%), Т.пл. — 132–134°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7,36–7,32 м (5H, Ph), 7,20 д (2H, ArH), 6,99 д (2H, ArH), 6,60 т.т (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,8, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 6,2 Гц), δ_{A} 4,45 и δ_{B} 3,83 (AB, CH_2 , JAB 12,7 Гц), 2,46 с (3H, CH_3), 2,33 с (3H, CH_3), 2,23 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 163,07 с (CS_2), 153,54 т ($\text{C}=\text{N}$, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 29,7 Гц), 144,45 с ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}$), 131,81, 129,52, 129,08, 128,74 и 120,21 с (5 CH_{Ar}), 137,11, 132,77 и 125,90 с ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CH}_3$, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CH}_2$, $\text{C}-\text{SO}_2$), 118,00–

103,00 м ($\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2$), 58,93 с (CH_2), 21,07 с (CH_3), 18,29 с (CH_3), 18,15 с (CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: δ_A -110,30 и δ_B -112,71 (AB, CF_2 , J_{AB} 289,2 Гц), δ_A -131,41 и δ_B -132,70 (AB, $\text{CFAFB}\text{CF}_2\text{H}$), -138,6 д.м (2F, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,8 Гц). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 541 (6) [M]⁺, 526 (5) [M-CH₃]⁺, 390 (19) [M-H(CF₂)₃]⁺, 91 (100) [C₆H₅CH₂]⁺. Найдено, %: N — 2,52; S — 17,52. C₂₂H₂₁F₆NO₂S₃. Вычислено, %: N — 2,59; S — 17,76.

4-(4-Толилсульфонил)-5-(1,1,2,2,3,3-гексафторпропил)-1,2-дитиол-3-тион 4а. Реакционную смесь охлаждали до -5°C, приливали 10 мл охлажденной концентрированной соляной кислоты, 50 мл ледяной воды и оставляли на ночь. Экстрагировали хлористым метиленом (2 x 75 мл), экстракты объединяли, сушили Na₂SO₄, растворитель выпаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (C₆H₆, R_f 0,53), красное масло. Выход — 53%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7,86 д (2H, ArH), 7,32 д (2H, ArH), 6,52 т.т (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,1, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 5,6 Гц), 2,44 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 207,56 с (C=S), 167,71 т (C⁵, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 28,9 Гц), 146,05 с (i-Ar), 134,58 с (п-Ar), 145,80 с (C⁴), 129,60 и 129,47 с (m-, o-Ar), 115,15 т.т (CF₂CF₂H, J_{CF} 262,3, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 34,4 Гц), 110,89 т.т (CF₂, J_{CF} 265,9, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 32,6 Гц), 108,15 т.т (HCF₂, J_{CF} 253,3, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 28,9 Гц), 21,87 с (CH₃). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -92,68 м (2F, CF₂), -120,39 м (2F, CF₂CF₂H), -138,10 д.м (2F, HCF₂, $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,1 Гц). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 438 (11) [M]⁺, 155 (21) [SO₂C₆H₄CH₃]⁺, 91 (100) [C₆H₄CH₃]⁺. Найдено, %: C 35,57; H 1,76; S 29,02. C₁₃H₈F₆O₂S₄. Вычислено, %: C — 35,61; H — 1,84; S — 29,25.

4-Бензилсульфонил-5-(1,1,2,2,3,3-гексафторпропил)-1,2-дитиол-3-тион 4б. Реакционную смесь охлаждали до -5°C, приливали 10 мл охлажденной концентрированной соляной кислоты, 50 мл ледяной воды и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством холодного этанола, сушили на воздухе и хроматографировали на колонке с силикагелем (C₆H₆, R_f 0,67). Для проведения рентгеноструктурного исследования кристаллы получали медленной кристаллизацией из хлороформа. Выход — 0,92 г (44%), Т. пл. — 179–181°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7,36 м (5H, Ph), 6,31 т.т (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,2, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 5,5 Гц), 4,89 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 211,03 с (C=S), 167,06 т (C⁵, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 28,1 Гц), 144,41 с (C⁴), 131,09 и 128,54 с (m-, o-Ar), 128,98 и 126,53 с (p-, i-Ar),

117,52–104,56 м ($\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$), 58,05 с (CH₂). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -94,71 м (2F, CF₂), -122,20 м (2F, CF₂CF₂H), -139,45 д.м (2F, HCF₂, $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,2 Гц). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 438 (8) [M]⁺, 91 (100) [C₆H₅CH₂]⁺. Найдено, %: C — 35,57; H — 1,76; S — 29,02. C₁₃H₈F₆O₂S₄. Вычислено, %: C — 35,61; H — 1,84; S — 29,25.

4-Бензилсульфонил-5-(1,2,2,3,3-пентафторпропил)-1,2-дитиол-3-тион 5. Собирали фракцию с R_f 0,49. Оранжевые кристаллы. Выход — 2%, Т.пл. — 205–208°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 7,41 м (3H, Ph), 7,34 м (2H, Ph), 6,97 д.д (1H, CHF, $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 43,9, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 17,4 Гц), 6,83 т.д.д (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,0, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 6,3, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 3,1 Гц), 5,05 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м.д.: 210,11 с (C=S), 172,99 д (C⁵, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 23,4 Гц), 142,13 с (C⁴), 130,94 и 128,61 с (m-, o-Ar), 129,02 и 126,64 с (p-, i-Ar), 111,26 т.м (CF₂, J_{CF} 259,2 Гц), 108,76 т.т (HCF₂, J_{CF} 249,8, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 33,2 Гц) 84,63 д.д.д (CFH, J_{CF} 180,0, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 32,0, $^2\text{J}_{\text{CF}}$ 22,5 Гц), 57,56 с (CH₂). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ , м.д.: δ_A -112,66 и δ_B -129,43 (AB, CF₂, J_{AB} 277,8 Гц), δ_A -137,24 и δ_B -139,81 д (AB, HCF₂, J_{AB} 305,3, $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,0 Гц), -189,23 д.м (1F, CFH, $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 43,9 Гц). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 420 (12) [M]⁺, 91 (100) [C₆H₅CH₂]⁺. Найдено, %: C — 37,07; H — 2,09; S — 30,36. C₁₃H₉F₅O₂S₄. Вычислено, %: C — 37,14; H — 2,16; S — 30,50.

5-(1,1,2,2,3,3-Гексафторпропил)-1,2-дитиол-3-тион 6. Собирали фракцию с R_f 0,85). Красные кристаллы. Выход из 1а — 9%, из 1б — 4%, Т.пл. — 46–47°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7,33 с (1H, CH), 6,12 т.т (1H, HCF_2 , $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,0, $^3\text{J}_{\text{HF}}$ 5,1 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: -107,11 м (2F, CF₂), -129,44 м (1F, CF), -137,18 д.м (2F, HCF₂, $^2\text{J}_{\text{HF}}$ 52,0 Гц). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 284 (61) [M]⁺, 219 (33) [M-S-S-H]⁺, 101 (5) [HCF₂CF₂]⁺. Найдено, %: C — 25,27; H — 0,76; S — 33,62. C₆H₂F₆S₃. Вычислено, %: C — 25,35; H — 0,71; S — 33,84.

Выводы

1. Алкилирование β-полифторалкил-β-иминосульфонов в присутствии оснований избирательно приводит к продуктам С-монозамещения.

2. β-Полифторалкил-β-иминосульфоны присоединяют сероуглерод в щелочной среде с образованием промежуточных соединений, алкилирование которых дает соответствующие β-иминокетендигоацетали, а подкисление — 1,2-дитиол-3-тионы.

Література

1. Тимошенко В.М., Листван В.В., Русанов Э.Б. и др. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33. — С. 70–76.
2. Тимошенко В.М., Николин Я.В., Колесник Н.П., Шермолович Ю.Г. // ЖОрХ. — 2001. — Т. 37. — С. 666–673.
3. Timoshenko V.M., Bouillon J.-P., Shermolovich Yu.G., Portella C. // Tetrahedron Lett. — 2002. — Vol. 43. — P. 5809–5812.
4. Pedersen C.T. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1982. — Vol. 31. — P. 63–113.
5. Pedersen C.T. // Sulfur Rep. — 1995. — Vol. 16. — С. 173–216.
6. Muraoka M., Yamamoto T., Ebisawa T. et al. // J. Chem. Soc., Perkin I. — 1978. — №9. — P. 1017–1022.
7. Mayer R., Gewald K. // Angew. Chem. — 1967. — Vol. 7. — P. 298–311.
8. Tominaga Y., Okuda H., Kohra S., Mazume H. // J. Heterocycl. Chem. — 1991. — Vol. 28. — P. 1245–1255.

9. Rettig S.J., Trotter J. // *Acta Cryst. (C)*. — 1987. — Vol. 43. — P. 2260-2270.
10. Wei C.H. // *Acta Crystallogr., Sect.C: Cryst. Struct. Commun.* — 1986. — Vol. 42. — P. 1836-1839.
11. Adams H., Chung L.-M., Morris M.J., Wright P.J. // *Tetrahedron Lett.* — 2004. — Vol. 45. — P. 7671-7674.
12. Zhang Q., Zhao Y.-I., Shi Y. et al. // *Synthetic Commun.* — 2002. — Vol. 32. — P. 2369-2376.
13. Sheldric G. M. *SHELXS-86. Program for the Solution of Crystal Structures*, University of Gottingen, Germany, 1986.
14. Sheldric G. M. *SHELXL-93. Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Gottingen, Germany, 1993.
15. North A.C.T., Phillips D.C., Scott F., Mathews F.S. // *Acta Cryst. (A)*, — 1968. — Vol. 24, №2. — P. 351-359.

Надійшла до редакції 06.02.06 р.

УДК 547.759.4

ВЗАЄМОДІЯ ЗАМІЩЕНИХ 6-МЕТИЛ-5,6-ДИГІДРОІЗОІНДОЛО[2,1-а]ХІНАЗОЛІН-5-ОНІВ З МАЛЕЇНІМІДАМИ ЗА УМОВ ТЕРМОДИНАМІЧНОГО КОНТРОЛЮ

З.В.Войтенко, А.І.Кисель, О.В.Туров, Ж.Ж.Вольф*

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

* Laboratoire SPCMIB, UMR 5068, Universite Paul Sabatier,
118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse cedex 4, France

Ключові слова: заміщені 6-метил-5,6-дигідроізоіндоло[2,1-а]хіназолін-5-они;
ендо-адукти Дільса-Альдера; 7-азабензонорборнени

Досліджено взаємодію похідних 6-метил-5,6-дигідроізоіндоло[2,1-а]хіназолін-5-онів, що мають різні замісники в хіназоліновому фрагменті, з похідними малеїніміду при співвідношенні вихідних сполук 1:1 та 1:2. За умов термодинамічного контролю синтезовано нові похідні стабільних трициклічних 7-азабензонорборненів, будову яких доведено за допомогою мас-спектрометрії та ЯМР-спектроскопії з використанням методик COSY та ^{13}C -DEPT.

THE INTERACTION OF 6-METHYL-5,6-DIHYDROISOINDOLO[2,1-a]QUINOZOLINE-5-ONES DERIVATIVES WITH MALEINIMIDES UNDER THE THERMODYNAMIC CONTROL CONDITIONS

Z.V. Voytenko, A.I.Kysil', O.V.Turov, J.G.Wolf

The interaction of 6-methyl-5,6-dihydroisoindolo[2,1-a]quinozoline-5-ones derivatives, which have different substituents in the quinozoline fragment, with maleinimide derivatives in the ratio of the initial compounds of 1:1 and 1:2 has been investigated. New derivatives of stable tricyclic 7-azabenzonorbornenes have been synthesized under the thermodynamic control conditions. Their structures have been proven by mass-spectrometry and NMR spectroscopy using the COSY and ^{13}C -DEPT methods.

ВЗАЙМОДЕЙСТВИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 6-МЕТИЛ-5,6-ДИГИДРОІЗОІНДОЛО[2,1-а] ХІНАЗОЛІН-5-ОНІВ С МАЛЕІНІМІДАМИ В УСЛОВІЯХ ТЕРМОДИНАМІЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

З.В.Войтенко, А.І.Кисель, А.В.Туров, Ж.Ж.Вольф

Изучено взаимодействие производных 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-а]хиназолин-5-онов, которые имеют разные заместители в хиназолиновом фрагменте, с производными малеинимида при соотношении исходных соединений 1:1 и 1:2. В условиях термодинамического контроля синтезированы новые производные устойчивых трициклических 7-азабензонорборненов, строение которых доказано при помощи масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии с использованием методик COSY и ^{13}C -DEPT.

Однією з цікавих властивостей ізоіндолів є їх здатність вступати в реакції з діенофілами [1-7]. Продуктами цих реакцій можуть бути як адукти Дільса-Альдера (складу 1:1) чи Міхаеля-Дільса-Альдера (складу 1:2), так і перегруповані продукти. Раніше було показано, що 6-метил-5,6-дигідроізоіндоло[2,1-а]хіназолін-5-он 1 взаємодіє з похідними малеїніміду 2 при співвідношенні 1:1 за умов термодинамічного контролю з утворенням перегрупованих продуктів 3, а за умов кінетичного контролю утворюються ендо-адукти Дільса-Альдера 4. Взаємодія 6-метил-5,6-дигідроізоіндоло[2,1-а]хіназолін-5-ону з малеїнімідами при співвідношенні 1:2 за умов термодинамічного контро-

лю відбувається з утворенням адуктів 5 складу 1:2, що мають екзо-конфігурацію [8-10] (схема 1).

Зважаючи на ці факти, цікавим було питання, як впливатиме на перебіг реакції введення замісників в ізоіндолохіназолон 1. Ця робота присвячена саме досліженню взаємодії похідних 6-метил-5,6-дигідроізоіндоло[2,1-а]хіназолін-5-ону 6a-d, що мають різні замісники в хіназоліновому фрагменті, з похідними малеїніміду при співвідношенні вихідних сполук 1:1 та 1:2.

У результаті взаємодії 6-метил-5,6-дигідроізоіндоло[2,1-а]хіназолін-5-ону 6a-d з похідними малеїніміду 2 при співвідношенні реагентів 1:1 та нагріванні в метанолі були одержані ізомерно

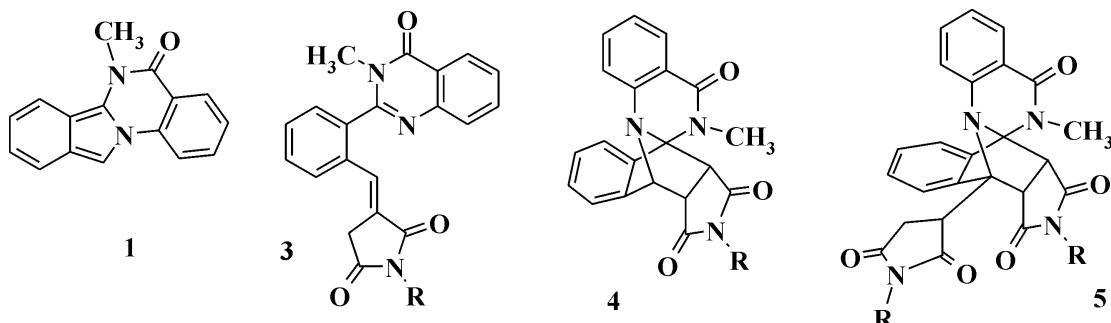


Схема 1

чисті сполуки, мас-спектри яких відповідали адуктам складу 1:1. Але на відміну від реакції, що описана для 1, де за умов термодинамічного контролю утворюються перегруповані адукти 3, ми отримали адукти Дільса-Альдера 7 (схема 2).

Будова цих сполук узгоджується з даними елементного аналізу та підтверджена спектральними дослідженнями.

У мас-спектрах ендо-адуктів Дільса-Альдера 7а-р знайдено інтенсивний пік, що відповідає іону MH^+ адукту. Деструкція молекул адуктів 7а-р відбувається шляхом ретро-реакції Дільса-Альдера, що підтверджується наявністю інтенсивних піків іонів MH^+ відповідного ізоіндолу 6 та малініміду 2.

^{13}C -спектри адуктів 7а-с однотипні та підтверджують запропоновану будову. В них спостерігаються дві смуги поглинання, характерні для валентних коливань 2,5-піролідиніонового фрагмента $\nu_{C=O}=1770...1775\text{ cm}^{-1}$ та $\nu_{C=O}=1705...1710\text{ cm}^{-1}$ та смуга поглинання, характерна для валентних коливань карбонільної групи хіазолонового фрагмента $\nu_{C=O}=1645...1650\text{ cm}^{-1}$, а також смуги скелетних коливань ароматичних зв'язків $\nu_{C=O}=1435...1615\text{ cm}^{-1}$. Їх інтенсивність коливається від середньої до сильної. Смуги валентних коливань C-H зв'язків спостерігаються в очікуваному діапазоні, а саме: $\nu_{Capom.-H}=3000...3090\text{ cm}^{-1}$ та $\nu_{Capif.-H}=2840...2990\text{ cm}^{-1}$. В області 3100 cm^{-1} немає поглинання, що вказує на відсутність у продукті реакції активних атомів гідрогену.

Остаточне віднесення сигналів атомів карбону у спектрах ^{13}C -ЯМР зроблено за допомогою методики реєстрації спектрів ^{13}C -ЯМР — DEPT. Так, у спектрі ^{13}C -ЯМР сполуки 7b спостерігається сигнал атома карбону метильної групи хіазолонового кільця при $37,58\text{ m.ch.}$, сигнал атома карбону метильної групи п-толільного замісника спостерігається при $26,07\text{ m.ch.}$ Сигнали місткових метинових атомів карбону піролідинового кільця спостерігаються при $52,37$ та $54,61\text{ m.ch.}$ Сигнал місткового метинового атома карбону C-11 знаходитьться при $67,61\text{ m.ch.}$, а сигнал іншого місткового атома карбону C-1 — при $92,44\text{ m.ch.}$ Сигнали ароматичних атомів карбону, не зв'язані безпосередньо з атомом окисигену, знаходяться у діапазоні $116,38...147,90\text{ m.ch.}$ На нашу думку, сигнал при $166,14\text{ m.ch.}$ можна віднести до атома карбону групи C=O хіазолонового фрагмента, а сигнали при $178,22$ та $178,24\text{ m.ch.}$ — до атомів карбону груп C=O піролідинового фрагмента.

Дослідження спектрів 1H -ЯМР отриманих сполук дозволяють встановити їх просторову будову. Сигнал від протонів метильної групи хіазолонового кільця спостерігається у вигляді трипротонного синглету при $3,69...3,75\text{ m.ch.}$ Сигнал місткового протону H_a виявляється у вигляді однопротонного дублету при $4,17...4,47\text{ m.ch.}$ (КССВ $8,0...8,8\text{ Гц}$). Сигнал місткового протону H_c спостерігається у вигляді однопротонного дублету при $5,91...6,71\text{ m.ch.}$ (КССВ $5,2...5,6\text{ Гц}$). Сигнал місткового протону

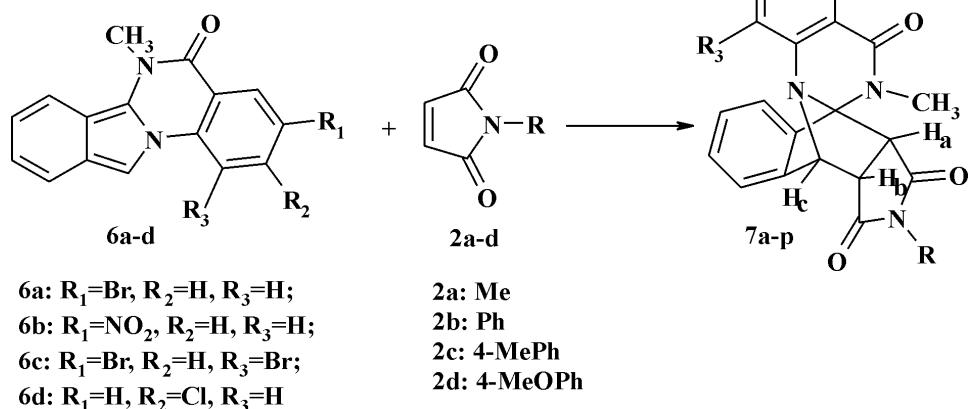


Схема 2

Н_b спостерігається у вигляді однопротонного дублету дублетів при 4,02...4,20 м.ч. (КССВ J_{NbNa} = 8,0-8,8 Гц та J_{NbNc}=5,2-5,6 Гц). Такий вигляд та положення сигналів місткових протонів Н_a, Н_b та Н_c співпадає із теоретично очікуваним саме для ендо-адуктів Дільса-Альдера та підпадає під критерії встановлення конфігурації ізомерних адуктів, які були опубліковані раніше [5-7]. Ці факти можна трактувати як переконливий доказ одержання саме ендо-адуктів Дільса-Альдера в досліджуваній реакції.

Двомірний спектр COSY також підтверджує запропоновану будову. У спектрі COSY наявні досить інтенсивні крос-піки між протонами Н_a при 4,40 м.ч. та Н_b при 4,25 м.ч., а також між Н_b та Н_c при 6,77 м.ч.

Ми спробували ввести ізоіндоли 6a-d в реакцію з малейнімідами 2 при співвідношенні 1:2 в умовах термодинамічного контролю з метою одержання адуктів типу 5, проте в цих умовах отримали знову ж таки сполуки 7. Їх спектри збігаються зі спектрами адуктів, виділених за попередньою методикою. Зміна розчинника (метанол, толуен, бенzen, диметилформамід) та варіювання температури не призводять до іншого результату, а впливають лише на вихід та легкість виділення продуктів реакції.

Можливим поясненням того, що реакція не йде з утворенням сполук типу 3 та 5, є те, що адукти 7 погано розчинні; вони майже кількісно кристалізуються з реакційної суміші, а отже не відбувається перегрупування з утворенням адуктів 3. Розчинення та нагрівання сполук 7 в діоксані, диметилсульфоксиді чи диметилформаміді не призводять до утворенням адуктів 3, тобто сполуки 7a-p є термічно стійкі та не здатні в таких умовах до перегрупування.

Експериментальна частина

Перебіг реакцій та індивідуальність отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Merk 60 F254. Як елюент використовували суміш хлороформ-метанол (9:1). Mac-спектри записані на спектрометрі Nermag R10. ІЧ-спектри вимірювали на спектрометрі Rue Unicam SP3-300 в таблетках КВг. Спектри ЯМР реєстрували на спектрометрі Mercury 400 (400 МГц) фірми "Varian" у розчині DMSO-d₆ відносно ТМС (внутрішній стандарт). Заміщені 6-метилізоіндоло[2,1-а]хіазолін-5(6H)-они 6a-d синтезовані за методикою [11].

Загальні методики синтезу сполук 7a-p.

А. Еквімольні кількості (по 0,0005 Моль) ізоіндолохіазолону 6a-d та відповідного малейніміду 2a-d розчиняли у 5 мл метанолу та нагрівали протягом двох годин. Осад відфільтровували, промивали теплим метанолом і кристалізували з нітрометану.

Б. Розчиняли 0,0005 Моль ізоіндолохіазолону 6a-d та 0,001 Моль відповідного малейніміду 2a-d у 5 мл метанолу та нагрівали протягом двох годин.

Осад відфільтровували, промивали теплим метанолом і кристалізували з нітрометану.

6,8-Дибромо-2,20-диметил-2,10,20-триазагексациклопроцен-3,19,21-тріон (7a). T_{пл.}=176°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 2,27 (с, 3Н, CH₃); 3,71 (с, 3Н, CH₃-N); 4,10 (дд, 1Н, H_b, J_{NbNa} = 8,4 Гц, J_{NbNc}=5,2 Гц); 4,25 (д, 1Н, J=8,0 Hz, H_a); 6,69 (д, 1Н, J=5,2 Hz, H_c); 7,21-7,26 (с, 3Н); 7,71 (д, 1Н, J=2,4 Hz); 7,81 (д, 1Н, J=2,0 Hz); ІЧ (см⁻¹): ν_{C=O}=1705; ν_{C=O}=1773; ν_{C=O}=1645; ν_{C=C}=1435...1595. Знайдено, %: C — 48,80; H — 2,95; N — 8,15. C₂₁H₁₅Br₂N₃O₃. Вираховано, %: C — 48,77; H — 2,92; N — 8,12. M — 517,18. [MH]⁺518. Вихід (A)/(B), %: 95/93.

6,8-Дибромо-2-метил-20-(4-метилфеніл)-2,10,20-триазагексациклопроцен-3,19,21-тріон (7b). T_{пл.}=182°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 2,92 (с, 3Н, CH₃); 3,72 (с, 3Н, CH₃-N); 4,25 (дд, 1Н, H_b, J_{NbNa} = 8,8 Гц, J_{NbNc}=5,2 Гц); 4,39 (д, 1Н, J=8,4 Hz, H_a); 6,26 (д, 2Н, J=8,4 Hz); 6,77 (д, 1Н, J=5,2 Hz, H_c); 7,06 (д, 2Н, J=8,4 Hz); 7,23-7,36 (м, 4Н); 7,74 (д, 1Н, J=2,4 Hz); 7,83 (д, 1Н, J=2,0 Hz); ¹³C NMR δ (DMSO-d₆) 26,07; 37,58; 52,37; 54,61; 67,61; 92,44; 116,38; 119,33; 127,26; 127,89; 128,05; 131,69; 134,04; 134,19; 134,73; 134,84; 135,78; 143,08; 143,77; 145,81; 146,58; 147,90; 166,14; 178,28; 178,24. ІЧ(см⁻¹): ν_{C=O}=1708; ν_{C=O}=1775; ν_{C=O}=1650; ν_{C=C}=1440...1590. Знайдено, %: C — 54,71; H — 3,28; N — 7,11. C₂₇H₁₉Br₂N₃O₃. Вираховано, %: C — 54,66; H — 3,23; N — 7,08. M — 593,28. [MH]⁺594. Вихід (A)/(B), %: 89/95.

6,8-Дибромо-20-(4-метоксифеніл)-2-метил-2,10,20-триазагексациклопроцен-3,19,21-тріон (7c). T_{пл.}=179°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,69 (с, 3Н, CH₃); 3,75 (с, 3Н, CH₃-N); 4,22 (дд, 1Н, H_b, J_{NbNa} = 8,4 Гц, J_{NbNc} = 5,3 Гц); 4,41 (д, 1Н, J=8,4 Hz, H_a); 6,34 (д, 2Н, J=8,9 Hz); 6,69 (д, 1Н, J=5,2 Hz, H_c); 6,79 (д, 2Н, J=8,9 Hz); 7,18-7,29 (м, 4Н); 7,76 (д, 1Н, J=2,4 Hz); 7,80 (д, 1Н, J=2,0 Hz). ІЧ(см⁻¹): ν_{C=O}=1708; ν_{C=O}=1775; ν_{C=O}=1650; ν_{C=C}=1435...1595. Знайдено, %: C — 53,30; H — 3,17; N — 6,93. C₂₇H₁₉Br₂N₃O₄. Вираховано, %: C — 53,23; H — 3,14; N — 6,90. M = 609,28. [MH]⁺610. Вихід (A)/(B), %: 87/90.

6,8-Дибромо-2-метил-20-феніл-2,10,20-триазагексациклопроцен-3,19,21-тріон (7d). T_{пл.} = 191°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,70 (с, 3Н, CH₃-N); 4,26 (дд, 1Н, H_b, J_{NbNa} = 8,8 Гц, J_{NbNc} = 5,2 Гц); 4,40 (д, 1Н, J=8,4 Hz, H_a); 6,63 (д, 1Н, J=5,2 Hz, H_c); 7,20-7,31 (м, 9Н); 7,72 (д, 1Н, J=2,4 Hz); 7,77 (д, 1Н, J=2,0 Hz); Знайдено, %: C — 53,94; H — 3,01; N — 7,27. C₂₆H₁₇Br₂N₃O₃. Вираховано, %: C — 53,91; H — 2,96; N — 7,25. M = 579,25. [MH]⁺580. Вихід (A)/(B), %: 87/92.

20-Бензил-6,8-дибромо-2-метил-2,10,20-триазагексациклопроцен-3,19,21-тріон (7e). T_{пл.} = 188°C;

¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,72 (с, 3H, CH₃-N); 4,09 (с, 2H, CH₂); 4,20 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc} = 5,2 Гц); 4,36 (д, 1H, J=8,4 Hz, H_a); 6,58 (д, 1H, J=5,2 Hz, H_c); 7,20-7,31 (м, 9H); 7,70 (д, 1H, J=2,4 Hz); 7,73 (д, 1H, J=2,0 Hz); Знайдено, %: C — 54,70; H — 3,24; N — 7,11. C₂₇H₁₉Br₂N₃O₃. Вирахувано, %: C — 54,66; H — 3,23; N — 7,08. M = 593,28. [MH]⁺594. Вихід (A)/(B), %: 85/97.

20-Бензил-2-метил-6-нітро-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7f). T_{пл.} = 186°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,74 (с, 3H, CH₃-N); 4,04 (с, 2H, CH₂); 4,15 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc} = 5,3 Гц); 4,30 (д, 1H, J=8,8 Hz, H_a); 6,11 (д, 1H, J=5,6 Hz, H_c); 6,71-6,72 (м, 2H); 6,95-6,98 (м, 2H); 7,11-7,19 (м, 5H); 7,24 (д, 1H, J=9,2 Hz); 8,09-8,12 (м, 1H,); 8,40-8,42 (м, 1H,); Знайдено, %: C — 67,51; H — 4,24; N — 11,68. C₂₇H₂₀N₄O₅. Вирахувано, %: C — 67,49; H — 4,20; N — 11,66. M = 480,48. [MH]⁺481. Вихід (A)/(B), %: 89/95.

2-Метил-6-нітро-20-феніл-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7g). T_{пл.} = 193°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,77 (с, 3H, CH₃-N); 4,25 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc} = 5,2 Гц); 4,39 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 6,22 (д, 1H, J=5,6 Hz, H_c); 6,40-6,42 (м, 2H); 7,22-7,39 (м, 8H); 8,13-8,14 (м, 1H,); 8,46-8,47 (м, 1H,); Знайдено, %: C — 67,00; H — 3,92; N — 12,03. C₂₆H₁₈N₄O₅. Вирахувано, %: C — 66,95; H — 3,89; N — 12,01. M = 466,46. [MH]⁺467. Вихід (A), %: 97.

2-Метил-20-(4-метилфеніл)-6-нітро-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7h). T_{пл.} = 195°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 2,95 (с, 3H, CH₃); 3,71 (с, 3H, CH₃-N); 4,23 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,8 Гц, J_{HbHc} = 5,2 Гц); 4,41 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 6,29 (д, 2H, J=8,4 Hz); 6,35 (д, 1H, J=5,6Hz, H_c); 7,06 (д, 2H, J=8,4 Hz); 7,22-7,55 (м, 5H); 8,10-8,12 (м, 1H,); 8,43- 8,44 (м, 1H,); Знайдено, %: C — 67,50; H — 4,25; N — 11,70. C₂₇H₂₀N₄O₅. Вирахувано, %: C — 67,49; H — 4,20; N — 11,66. M = 480,48. [MH]⁺481. Вихід (A), %: 97.

2,20-Диметил-6-нітро-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7i). T_{пл.} = 182°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 2,27 (с, 3H, CH₃); 3,75 (с, 3H, CH₃-N); 4,08 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,0 Гц, J_{HbHc} = 5,2 Гц); 4,23 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 6,15 (д, 1H, J=5,2 Hz, H_c); 7,19-7,35 (м, 5H); 8,11-8,13 (м, 1H,); 8,44 (с, 1H,); C₂₁H₁₆N₄O₅. M=404,39. [MH]⁺405. Вихід (A), %: 97.

6-Бромо-2,20-диметил-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7j). T_{пл.} = 178°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 2,22 (с, 3H, CH₃); 3,72 (с, 3H, CH₃-N); 4,22 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc} = 5,2 Гц); 4,42 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 6,05 (д, 1H, J=5,2 Hz, H_c); 7,22-7,30 (м, 4H); 7,35 (м, 1H); 7,50 (м, 1H); 7,76 (м, 1H); Знайдено, %: C — 57,62; H

— 3,72; N — 9,64. C₂₁H₁₆BrN₃O₃. Вирахувано, %: C — 57,55; H — 3,68; N — 9,59. M = 438,28. [MH]⁺439. Вихід (A)/(B), %: 95/93.

20-Бензил-6-бromo-2-метил-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7k). T_{пл.} = 183°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,76 (с, 3H, CH₃-N); 4,07 (с, 2H, CH₂) 4,25 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc} = 5,2 Гц); 4,48 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 6,10 (д, 1H, J=5,2 Hz, H_c); 7,12-7,18 (м, 4H); 7,24-7,32 (м, 5H); 7,34 (м, 1H); 7,53 (м, 1H); 7,68 (м, 1H); C₂₇H₂₀BrN₃O₃. M = 514,38. [MH]⁺515. Вихід (A), %: 95.

6-Бромо-2-метил-20-феніл-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7l). T_{пл.} = 187°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,75 (с, 3H, CH₃-N); 4,18 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc}=5,4 Гц); 4,40 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 6,00 (д, 1H, J=5,2 Hz, H_c); 7,16-7,25 (м, 4H); 7,28-7,33 (м, 5H); 7,35 (м, 1H); 7,50 (м, 1H); 7,76 (м, 1H). C₂₆H₁₈BrN₃O₃. M = 500,36. [MH]⁺501. Вихід (A)/(B), %: 95/93.

7-Хлоро-2-метил-20-феніл-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7m). T_{пл.} = 192°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,71 (с, 3H, CH₃-N); 4,10 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,8 Гц, J_{HbHc} = 5,4 Гц); 4,20 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 5,95 (д, 1H, J=5,6 Hz, H_c); 6,75-6,95 (м, 4H); 7,11-7,39 (м, 6H); 7,53-7,80 (м, 2H); Знайдено, %: C — 68,53; H — 4,00; N — 9,24. C₂₆H₁₈ClN₃O₃. Вирахувано, %: C — 68,50; H — 3,98; N — 9,22. M = 455,90. [MH]⁺456. Вихід (A), %: 93.

7-Хлоро-2-метил-20-(4-метилфеніл)-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7n). T_{пл.} = 199°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 2,91 (с, 3H, CH₃); 3,73 (с, 3H, CH₃-N); 4,05 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc} = 5,6 Гц); 4,21 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 5,91 (д, 1H, J=5,6 Hz, H_c); 6,29 (д, 2H, J=8,4 Hz); 6,83-6,95 (м, 3H); 7,06 (д, 2H, J=8,4 Hz); 7,15-7,40 (м, 4H); C₂₇H₂₀ClN₃O₃. M = 469,93. [MH]⁺470. Вихід (A), %: 97.

7-Хлоро-2,20-диметил-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7o). T_{пл.} = 175°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 2,25 (с, 3H, CH₃); 3,69 (с, 3H, CH₃-N); 4,00 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc} = 5,6 Гц); 4,15 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 5,92 (д, 1H, J=5,6 Hz, H_c); 6,80-6,95 (м, 3H); 7,11-7,39 (м, 4H). Знайдено, %: C — 64,07; H — 4,11; N — 10,70. C₂₁H₁₆ClN₃O₃. Вирахувано, %: C — 64,05; H — 4,10; N — 10,67. M = 393,83. [MH]⁺394. Вихід (A)/(B), %: 95/93.

20-Бензил-7-хлоро-2-метил-2,10,20-триазагексациклокло[9.6.5.0^{1,10}.⁰^{4,9}.⁰^{12,17}.⁰^{18,22}]докоза-4,6,8,12,14,16-гексан-3,19,21-тріон (7p). T_{пл.} = 182°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 3,70 (с, 3H, CH₃-N); 4,10 (с, 2H, CH₂) 4,03 (дд, 1H, H_b, J_{HbHa} = 8,4 Гц, J_{HbHc} = 5,6 Гц); 4,14 (д, 1H, J=8,0 Hz, H_a); 6,01 (д, 1H, J=5,2 Hz, H_c); 7,12-7,18 (м, 4H); 7,24-7,32 (м, 5H); 7,34 (м, 1H); 7,53 (м, 1H); 7,68 (м, 1H). C₂₇H₂₀ClN₃O₃. M = 469,93. [MH]⁺470. Вихід(A), %: 93.

Висновки

1. Синтезовані нові похідні трициклічних 7-азабензонорборненів 7 з заміщених 6-метил-5,6-дигідроізоіндоло[2,1-*a*]хіназолін-5-онів ба-д та N-заміщених малеїнімідів.

2. Показано, що на відміну від сполуки 1 заміщені 6-метил-5,6-дигідроізоіндоло[2,1-*a*]хіназолін-5-они ба-д незалежно від співвідношення реагентів (1:1 або 1:2) в умовах термодинамічного контролю реагують з N-заміщеними малеїнімідами з утворенням адуктів Дільса-Альдера складу 1:1.

Література

1. Bonnett R., North S.A. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 29. — P. 341-399.
2. Bonnett R., Brown R.F.C., Smith R.G. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1973. — P. 1432-1436.
3. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В. Тылтин А.К. и др. // Укр. хим. журн. — 1983. — №49 (12). — С. 1287-1293.
4. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Кучеренко Т.Т. // Укр. хим. журн. — 1988. — №54 (2). — С. 186-191.
5. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Кучеренко Т.Т. и др. // ХГС. — 1990. — №2. — С. 190-202.
6. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Кучеренко Т.Т. // Укр. хим. журн. — 1992. — №58 (11). — С. 1035-1037.
7. Kovtunenko V.A., Voitenko Z.V. // *Russ. Chem. Reviews.* — 1994. — Vol. 63. — (12). — P. 997-1018.
8. Войтенко З.В., Самойленко В.П., Ковтуненко В.А. и др. // ХГС. — 1999. — №5. — С. 669-677.
9. Voitenko Z.V., Samoylenko V.P., Donnadieu B., Bonnet J.-J. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58. — P. 6103-6110.
10. Войтенко З.В., Самойленко В.П. // ХГС. — 2002. — №2. — С. 219-227.
11. Бабичев Ф.С., Тылтин А.К. // Укр. хим. журн. — 1970. — Т. 36, №2. — С. 175-178.

Надійшла до редакції 03.05.2006 р.

УДК 54.02:547.831.6:43.541.28

СИНТЕЗ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОХИНАЗОЛИН-2-ТИОНОВ

А.В.Колесников, С.Н.Коваленко, А.Г.Друшляк, В.П.Черных

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

Ключевые слова: 2-изотиоцианатобензонитрил; 4-аминохиназолин-2-тион; хиназолин-2-тион

Взаимодействием 2-изотиоцианатобензонитрила с первичными аминами получены 4-аминохиназолин-2-тионы. По программе PASS проведен прогноз биологической активности синтезированных соединений. Показано, что в ряду производных 4-аминохиназолин-2-тионов можно ожидать проявления ингибиции фосфодиэстеразы V и циклинзависимой киназы 2.

THE SYNTHESIS AND THE VIRTUAL SCREENING OF 4-AMINOQUINAZOLIN-2-TIONE DERIVATIVES

A.V.Kolesnikov, S.N.Kovalenko, A.G.Drushlyak, V.P.Chernykh

4-Aminoquinazolin-2-thione derivatives have been obtained by the interaction of 2-isothiocyanato-benzonitrile with the primary amines. A possible biological activity of the compounds synthesized has been predicted using the PASS software. It has been shown that 4-aminoquinazolin-2-tione derivatives could inhibit phosphodiesterase V and cyclin-dependent kinase 2.

СИНТЕЗ І ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ПОХІДНИХ 4-АМІНОХІНАЗОЛІН-2-ТІОНІВ

О.В.Колесников, С.М.Коваленко, О.Г.Друшляк, В.П.Черних

Взаємодією 2-ізотіоціанатобензонітрилу з первинними амінами одержані 4-амінохіназолін-2-тіони. За програмою PASS проведений прогноз біологічної активності синтезованих сполук. Показано, що у ряді похідних 4-амінохіназолін-2-тіонів можна чекати прояву інгібування синтезованими сполуками фосфодіестерази V та циклінзалежної кінази 2.

Гетероциклические соединения, содержащие хиназолиновое ядро, широко используются как лекарственные препараты (метаквалон — снотворное средство, празозин — адренергическое средство и др.), как зооциды и гербициды [1-3].

Продолжая исследования в области химии хиназолин-2-тионов, мы осуществили синтез производных 4-аминохиназолин-2-тионов и с целью выяснения фармакологического потенциала синтезированных соединений провели виртуальный биологический скрининг соединений данного класса по программе PASS [4, 5].

Наиболее удобным способом синтеза хиназолин-2-тионов является взаимодействие 2-изотиоцианатобензонитрилов с аминами. Так, в работе [6] показано, что при взаимодействии 2-изотиоцианатобензонитрила с аминами первоначально образуются соответствующие тиомочевины, которые в дальнейшем циклизуются в 3-замещенные 4-имино-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-тионы (2).

Скорость циклизации зависит от природы заместителя в амине, и при проведении реакции со стерически затрудненными аминами, например, изопропиламином, циклогексиламином или трет-бутиламином при низких температурах были выделены тиомочевины [7].

Позднее, изучая циклизацию тиомочевин, содержащих объемные заместители R при повышен-

ных температурах, авторы пришли к выводу, что продукты реакции имеют строение 4-аминохиназолин-2-тионов (3) [7], предположив, что циклизация сопровождается перегруппировкой Димрота [8, 9].

Однако перегруппировка Димрота включает в себя стадию гидролитического раскрытия цикла [10, 11], а циклизация происходит при нагревании тиомочевин без растворителя или при кипячении в безводном диметилформамиде (т.е. в условиях, исключающих гидролиз).

Исследуя взаимодействие 2-изотиоцианатобензонитрила (1) с аминами, мы установили, что первичные амины общей формулы RCH_2NH_2 , например, бензиламины, быстро образуют хиназолин-2-тионы (4а-д). Реакция в растворе $CHCl_3$ происходит за несколько минут при комнатной температуре. Стерически затрудненные амины, например, циклогексиламин, в мягких условиях (в растворе $CHCl_3$ при температуре $-20^\circ C$) образуются хиназолин-2-тион (4в). При проведении реакции в кипящем $CHCl_3$ в течение 1 образуется хиназолин-2-тион (4в). Этот же продукт образуется и при кипячении в $CHCl_3$ смеси тиомочевины и хиназолин-2-тиона (4в), полученной при проведении реакции при низкой температуре. Ароматические амины образуют смесь тиомочевин и соответствующих хиназолин-2-тионов (4г,д) даже

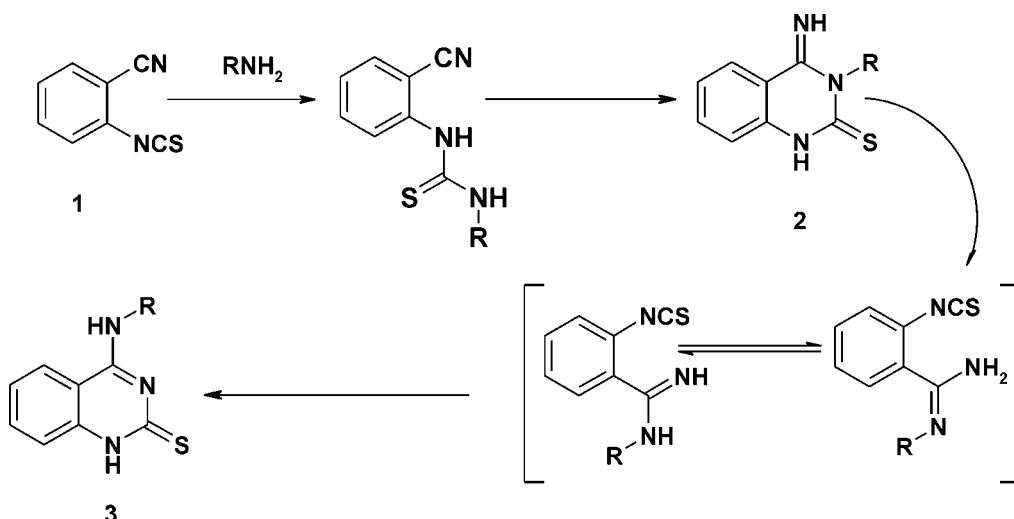


Схема 1

при проведении реакции в кипящем CHCl_3 . Циклизация в хиназолин-2-тионы (4г,д) происходит только при кипячении в ДМФА в течение 1-2 ч.

Положение 4-NH протона в спектрах ПМР полученных хиназолин-2-тионов (4а-д) зависит от природы заместителя R. Так, в циклогексиламинохиназолин-2-тионе (4в) этот сигнал расположен при 8,20 м.д., в бензиламинохиназолин-2-тионах (4а и 4б — при 9,4 м.д., а в фенилхиназолин-2-тионах (4г и 4д)) — при 9,8-10,0 м.д. Столь существенная зависимость положения сигнала NH протона от природы заместителя плохо согласуется со структурой 4-имино-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-тионов (3), но должна проявляться в спектрах 4-аминохиназолин-2-тионов (4). Кроме того, сигнал NH протона в циклогексиламинохиназолин-2-тионе (4в) проявляется в виде дублета, а не синглета, что является доказательством структуры 4-циклогексиламинохиназолин-2-тиона.

Поскольку 4-аминохиназолин-2-тионы (4) получаются при циклизации тиомочевин в безводных условиях, исключающих перегруппировку Димрота, мы предполагаем, что образование 4-амино-

хиназолин-2-тионов (4) происходит в результате перегруппировки нестабильных промежуточных 4-имино-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-тионов по следующей схеме (см. схему).

Программа PASS (Prediction Activity Spectra for Substances) [12] позволяет прогнозировать фармакологические эффекты, механизмы действия и специфическую токсичность соединения. По результатам прогноза биологической активности, проведенного по этой программе для базовой гетероциклической структуры — 4-амино-1Н-хиназолин-2-тиона, можно ожидать проявления противовоспалительных свойств (ингибитор циклин-зависимой киназы 2). Исходя из результатов прогноза, можно предположить наличие данного вида активности у 4-амино-1Н-хиназолин-2-тионов. Наличие циклогексильного или арильного заместителя у аминогруппы в 4-ом положении хиназолин-2-тиона приводит к появлению способности ингибировать фосфодиэстеразу V, (соединения 4а-д) подобно принципу действия такого известного лекарственного препарата, как “Вигагра”. Исходя из предсказанной биологической

Таблица 1

Физико-химические данные синтезированных 4-R-аминохиназолин-2-тионов

№	R	Молекулярная формула	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Спектрофотометрические характеристики	
				ИК-спектр	УФ-спектр
					$\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$
4а	Бензил	$C_{15}H_{13}N_3S$	218-20	3217 (NH) 1615-1583 (C=C, C=N)	295 330
4б	4-Хлор-бензил	$C_{15}H_{12}ClN_3S$	215-17	3218 (NH) 1611-1567 (C=C, C=N)	292 323
4в	Циклогексил	$C_{14}H_{17}N_3S$	>250	3222 (NH) 1610-15773 (C=C, C=N)	236 289 339
4г	4-Фторфенил	$C_{14}H_{10}FN_3S$	>250	3220 (NH) 1615-1588 (C=C, C=N)	291 337
4д	3,5-Диметоксифенил	$C_{16}H_{15}N_3O_2S$	221-23	3221 (NH) 1618-1580 (C=C, C=N)	238 294

Таблиця 2Химический сдвиг протонов δ , м.д. 4-R-аминохиназолин-2-тионов (4 а-д)

№	R	1-NH (1Н, с)	4-NH (1Н, т)	CH ₂ (2Н, д)	Ароматические протоны	R
4а	Бензил	12.20 (уш.)	9.41	5.85	7.18-7.30 (H ₈ , т), (H ₉ , д); 7.56 (H ₇ , т); 8.17 (H ₆ , д)	7.30-7.35 (H ₁ +H ₅ , д); (H ₄ +H ₅ , т); (H ₃ , т)
4б	4-Хлор-бензил	12.20 (уш.)	9.40	5.80	7.31 (H ₈ , д); 7.23 (H ₇ , т); 7.56 (H ₆ , т); 8.40 (H ₅ , д)	7.25-7.38 (H ₁ +H ₄ , д); (H ₂ +H ₃ , д);
4в	Циклогексил	12.25 (уш.)	8.20	-	7.83-7.85 (H ₈ , д); 7.66-7.78 (H ₇ , т); 7.8-7.82(H ₆ , т); 8.40 (H ₅ , д)	Циклогексил 1.10-1.45 (м, 5Н, CH ₃ (CH ₂) ₂); 1.60-1.87 (м, 5Н); 4.20 (м, 1Н)
4г	4-Фторфенил	12.65 (уш.)	10.01	-	7.82-7.86 (H ₈ , д); 7.6-7.7 (H ₇ , т); 7.78-7.82(H ₈ , т); 8.30 (H ₅ , д)	7.18-7.21 (H ₁ +H ₄ , т); 7.28-7.41 (H ₂ +H ₃ , т); -
4д	3,5-Диметоксифенил	12.70 (уш.)	9.80	-	8.37-8.4 (H ₄ , д); 7.71 (H ₅ , т); 7.38-7.42 (H ₆ , т); 7.33-7.38 (H ₅ , д)	7.18-7.22 (H ₁ +H ₂ +H ₃ т); 3.75 (6Н, с, OCH ₃)

активности, целесообразно будет продолжить биологические исследования синтезированных соединений более детально на живых объектах.

Экспериментальная часть

Получение 4-бензиламинохиназолин-2-тионов (4а, б, г, д)

Способ А. К раствору 50 ммоль соответствующего амина в 50 мл хлороформа добавляют при -20°C при перемешивании охлажденный раствор 8,0 г (50 ммоль) 2-изотиоцианатобензонитрила 1 в 100 мл хлороформа. Смесь выдерживают при -20°C в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают эфиром.

Способ Б. К кипящему раствору 50 ммоль соответствующего амина в 50 мл хлороформа прибавляют по каплям при перемешивании раствор 8,0 г (50 ммоль) 2-изотиоцианатобензонитрила 1 в 50 мл хлороформа. Смесь кипятят в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Выход продуктов и физико-химические характеристики приведены в табл. 1. Образцы, полученные по способам А и Б, идентичны по температурам плавления и спектрам ПМР.

Получение 4-циклогексиламинохиназолин-2-тиона (4в)

К кипящему раствору 4,95 г (50 ммоль) циклогексиламина в 50 мл хлороформа прибавляют по каплям при перемешивании раствор 8,0 г (50 ммоль) 2-изотиоцианатобензонитрила 1 в 50 мл хлоро-

форма. Смесь кипятят в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Выход продуктов и физико-химические характеристики приведены в табл. 1.

Общая методика получения 4-аминохиназолин-2-тионов (4а-д)

К раствору 50 ммоль соответствующего амина в 20 мл изопропанола добавляют при 40-50°C при перемешивании раствор 8,0 г (50 ммоль) 2-изотиоцианатобензонитрила 1 в 100 мл изопропанола. Смесь кипятят в течение 10-30 минут до образования осадка. После охлаждения осадок отфильтровывают, растворяют при нагревании в 50 мл диметилформамида и кипятят в течение 1-2 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают и промывают эфиром.

Выводы

- Изучено взаимодействие 2-изотиоцианатобензонитрила с аминами и разработана препаративная методика синтеза производных 4-аминохиназолин-2-тионов.

- Предложен механизм реакции образования 4-аминохиназолин-2-тионов.

- Прогноз биологической активности по программе PASS показал, что соединения данного класса могут проявлять активность в отношении ингибирования циклинзависимой киназы 2 и ингибирования фосфодиэстеразы V с вероятностью обнаружения Pa>50.

Литература

- Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — С. 27.
- El-Meligie S., El-Ansary A.K., Said M.M. et al. // Ind. J. Chem. B. — 2001. — Vol. 40, №1. — P. 62-69.
- Bedi M.S., Kumar V., Mahajan M.P. // Bioorganic & Med. Chemistry Lett. — 2004. — Vol. 14, №20. — P. 5211-5213.

4. Poroikov V., Filimonov D. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. *Rational Approaches to Drug Design* / Eds. H.-D.Holtje, W.Sippl. Prous Science. — Barcelona, 2001. — P. 403-407.
5. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V. et al. // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* — 2000. — Vol. 40, №6. — P. 1349-1355.
6. Pazdlera P., Ondracek D., Novacek E. // *Czech. Chem. Pap.* — 1989. — Vol. 43, №6. — P. 771-781.
7. Pazdlera P., Meindl J., Novacek E. // *Czech. Chem. Pap.* — 1992. — Vol. 46, №5. — P. 322-328.
8. Pazdlera P., Novacek E., Ondracek D. // *Chem. Papers.* — 1989. — Vol. 43. — P. 465.
9. Ivashchenko A., Kovalenko S., Tkachenko O. and Parkhomenko O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6, №11. — P. 573-583.
10. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. — М., Мир, 1996. — С. 315.
11. Ghorab M.M., Abdel-Hamid S.G., El-Sayed S.M. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1998. — №142. — P. 57-68.
12. Поройков В.В. // *Химия в России.* — №2. — С. 8-12.

Надійшла до редакції 15.06.2006 р.

УДК 547.854.83

АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТИОУРАЦИЛА И ЦИКЛИЗАЦИИ ЕГО N³-АМИДОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

С.В.Ключко, Б.М.Хутова, Л.П.Приказчикова, Б.С.Драч

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

Ключевые слова: 2-тиоурацил; амидоалкилирование; гетероциклизация продуктов амидоалкилирования

При взаимодействии 2-тиоурацила с N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)амидами карбоновых кислот или с бензоиламино(хлор)ацетофеноном в присутствии водного раствора гидроксида натрия получены соответствующие продукты N³-амидоалкилирования, пригодные для циклизаций с участием боковых фрагментов, что приводит к новым производным тиазоло[3,2-а]-пиримидина или N³-тиазол-4-ил-2,4-дитиоурацила.

AMIDOALKYLATION OF 2-THIOURACYLE AND CYCLISATIONS OF ITS N³-AMIDOALKYL DERIVATIVES

S.V.Klyuchko, B.M.Khutova, L.P.Prikazchikova, B.S.Drach

The products of the N³-amidoalkylation have been obtained by the interaction of 2-thiouracyle with N-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)carboxamides or with benzoylmino(chloro)acetophenone in the presence of the aqueous solution of sodium hydroxide. They are useful for cyclizations involving side fragments and resulting in new derivatives of thiasolo[3,2-a]pyrimidine or N³-thiasol-4-yl-2,4-dithiouracyle.

АМІДОАЛКІЛЮВАННЯ 2-ТІОУРАЦИЛУ ТА ЦИКЛІЗАЦІЇ ЙОГО N³-АМІДОАЛКІЛЬНИХ ПОХІДНИХ

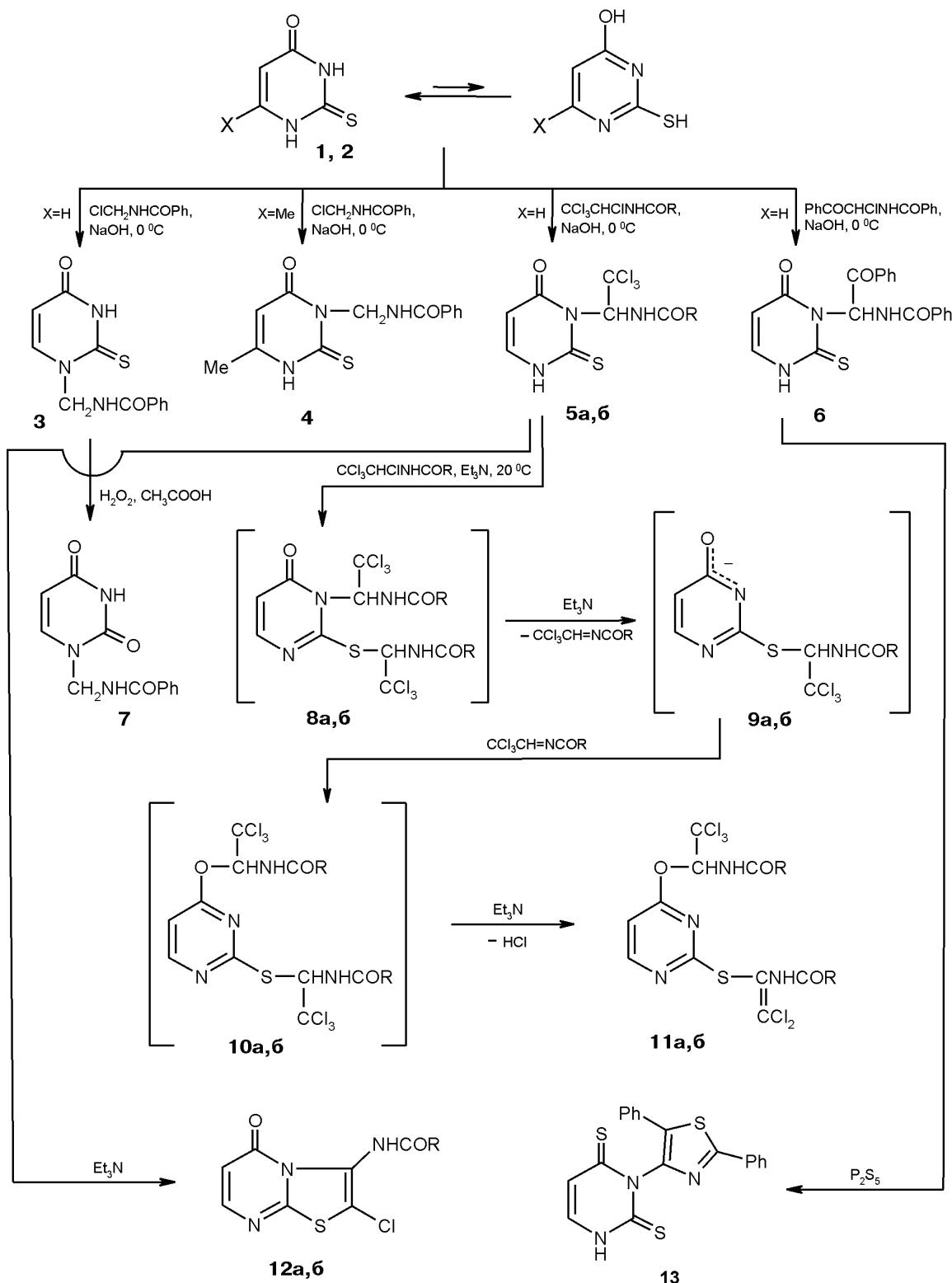
С.В.Ключко, Б.М.Хутова, Л.П.Приказчикова, Б.С.Драч

При взаємодії 2-тиоурацилу з N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)амідами карбонових кислот або з бензоїламіно(хлор)ацетофеноною у присутності водного розчину гідроксиду натрію одержані відповідні продукти N³-амідоалкілювання, придатні для циклізації за участию бокових фрагментів, що приводить до нових похідних тіазоло[3,2-а]піримідину або N³-тиазол-4-ил-2,4-дитіоурацилу.

Систематическое исследование амидоалкилирования 2-тиоурацила и его аналогов, начатое ранее [1] и продолженное в настоящей работе, показало, что региоселективность этого процесса существенно зависит от условий его проведения, а также определяется природой пиримидинового основания и амидоалкилирующего агента. Так, при обработке 2-тиоурацила электрофильными реагентами с характерной группой $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCO}_2-$ в присутствии водного раствора гидроксида натрия при 0°C получаются обычно продукты N-замещения, а в органических растворителях в присутствии триэтиламина нередко протекает S- и O-амидоалкилирование. Интересно, что близкие по строению 2-тиоурацил (1) и 6-метил-2-тиоурацил (2) в одних и тех же условиях в присутствии водного раствора гидроксида натрия взаимодействуют с N-(хлорметил)бензамидом по-разному и дают соответственно продукты N¹- и N³-амидо-метилирования (см. превращения 1→3 и 2→4 на схеме). Различие в региоселективности этих конденсаций обусловлено, очевидно, пространственным экранированием центра N¹ метильной группой, расположенной у соседнего атома углерода.

Вместе с тем, продукты N³-замещения получают-ся и при обработке 2-тиоурацила N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)амидами карбоновых кислот и бензоиламино(хлор)ацетофенононом в присутствии водного раствора гидроксида натрия (см. превращения 1→5 а,б и 1→6). При дальнейшем амидоалкилировании соединений 5 а,б в безводном ацетонитриле в присутствии триэтиламина протекает, вероятно, каскадный процесс 5→8→9→10→11, который включает миграцию амидоалкильного фрагмента от центра N³ к атому кислорода [1].

Таким образом, амидоалкилирование 2-тиоурацила можно использовать для получения целого ряда по-разному замещенных пиримидиновых оснований, строение которых установлено при помощи комплексного спектрального и химического исследования. Для определения направления амидоалкилирования 2-тиоурацила и его производных удобно использовать, в частности, УФ-спектроскопию, поскольку продукты N¹-замещения, в отличие от N³-изомеров, не дают батохромного смещения длинноволнового максимума поглощения в УФ-спектрах при прибавлении щелочи [2], что отличает, например, соеди-



$X = \text{H}(1), \text{Me}(2); R = \text{Ph}(a), \text{t-Bu}(\beta).$

Схема

нение 3 от родственных веществ 4, 5 а, б и 6. Кроме того, строение продукта N^1 -амидометилирования 3 согласуется не только с данными УФ-спектров, но и доказано превращением его в 1-бензоилами-

нометиурацил (7), полученный ранее независимым способом [3]. Отсутствие заместителя у атома серы в соединениях 3, 4, 5 а, б, 6 надежно подтверждено йодометрическим титрованием, что поз-

Таблиця 1

Характеристики соединений 3, 4, 6, 7, 11-13

Соеди- нение	Брутто-формула	Найдено, %					Вычислено, %					Т.пл., °C	Выход, %
		C	H	Cl	N	S	C	H	Cl	N	S		
3	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	55,2	4,2	-	16,1	12,3	54,8	4,1	-	16,2	11,9	208-210	61
4	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	56,7	4,8	-	15,3	11,6	56,3	4,7	-	15,2	12,2	238-240	20
6	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	61,4	4,1	-	11,5	8,7	61,7	3,7	-	11,5	8,7	167-170	71
7	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	58,5	4,5	-	17,0	-	58,8	4,5	-	17,1	-	178-179	53
11a	C ₂₂ H ₁₅ Cl ₅ N ₄ O ₃ S	44,3	2,8	29,9	9,7	5,4	44,6	2,6	29,9	9,5	5,4	169-170	33
116	C ₁₈ H ₂₃ Cl ₅ N ₄ O ₃ S	38,9	4,2	32,6	9,9	5,9	39,1	4,2	32,1	10,1	5,8	167-168	60
12a	C ₁₃ H ₈ ClN ₃ O ₂ S	-	-	11,3	-	10,2	-	-	11,6	-	10,5	136-138	10
126	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	46,3	4,1	12,9	14,7	11,2	46,2	4,2	12,4	14,7	11,2	233-234	35
13	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ S ₃	59,7	3,5	-	10,8	25,0	60,1	3,4	-	11,0	25,3	248-249	36

воляет легко отличить эти N-амидоалкильные производные от соединений 11 а,б и других более простых продуктов S-замещения. Строение соединений 11 а,б согласуется также с данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C, которые проанализированы ранее [1].

Продукты амидоалкилирования 2-тиоурацила представляют интерес для разработки удобных подходов к синтезу новых производных азотистых гетероциклов. Так, при обработке избытком триэтиламина доступных субстратов 5 а,б мы нашли интересную гетероциклизацию с участком меркаптогруппы в положении 2 кольца и образованием конденсированной системы тиазоло[3,2-а]пиримидина 12 а,б. Строение соединений 12 а,б согласуется с данными спектров ЯМР ¹H, в которых отсутствуют сигналы $\text{CH}-\text{NH}-$ группы. Кроме того, соединения 12 а,б, в отличие от исходных субстратов 5а,б, не реагируют с йодом, что согласуется с участием S-центра в циклизации. Последняя протекает вследствие отщепления двух молекул хлороводорода, что подтверждено масс-спектрометрическими данными. Границы применения и препартивное значение превращения

5→12 будут подробно рассмотрены в дальнейшем, а здесь укажем еще на одну циклоконденсацию 6→13 под действием пентасульфида фосфора. Наряду с тионированием соединения 6 проходит циклизация бокового фрагмента $+\text{CONHC(O)}-$ в тиазольное кольцо, что исследовано нами ранее на других примерах [4].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Varian VXP-300 в DMSO, внутренний стандарт TMC. УФ-спектры сняты на спектрометре Specord M 80. Масс-спектр записан на приборе Thermateam Mass Detector (70 эВ). Выходы и температуры плавления новых соединений приведены в табл. 1, а данные спектров ЯМР ¹H — в табл. 2.

N¹-Бензоиламинометил-2-тиоурацил (3). К раствору 0,8 г (0,02 Моль) гидроксида натрия в 20 мл воды прибавляют при перемешивании 1,28 г (0,01 Моль) 2-тиоурацила, охлаждают до 0°C и прибавляют по каплям раствор 1,7 г (0,01 Моль) N-хлорметилбензамида в 20 мл ацетона. Сразу выпадает осадок. Реакционную смесь перемешивают на протяжении 6 часов при 0°C и оставляют на ночь в

Таблица 2

Спектры ПМР соединений 3, 4, 6, 7, 11-13

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.						Другие сигналы
	5-Н (д)	6-Н (д)	CH-NH (д)	NH-CH	NH-тиоурацила (с)		
3	5,90	*	-	9,35 т	12,59	5,80 (д, 2H, CH ₂); 7,33-7,94 (м, 6H, C ₆ H ₅ + 6-Н)	
4	5,77	-	-	8,54 т	12,52	2,08 (с, 3H, CH ₃); 5,80 (д, 2H, CH ₂); 7,33-7,94 (м, 5H, C ₆ H ₅)	
6	6,12	8,57	*	10,12	12,86	7,33-7,94 (м, 11H, 2C ₆ H ₅ + CH)	
7	5,52	7,84	-	9,41 т	-	5,09 (д, 2H, CH ₂); 6,58-7,92 (м, 5H, C ₆ H ₅); 11,24 (с, 1H, NH-урацила)	
11a	6,90	8,52	*	9,97	-	7,33-7,94 (м, 10H, 2C ₆ H ₅)	
116	6,93	8,56	7,50	8,99	-	1,16 [с, 18H, 2(CH ₃) ₃ C]	
12a	6,23	7,98	-	-	-	7,54-7,96 (м, 6H, C ₆ H ₅); 10,71 (с, 1H, NH)	
126	6,24	7,84	-	-	-	1,26 [с, 9H, 2(CH ₃) ₃ C]; 9,96 (с, 1H, NH)	
13	6,56	*	-	-	-	6,58-8,12 (м, 11H, 2C ₆ H ₅ + 6-Н); 14,17 (с, 1H, SH)	

* Сигнал перекрывается мультиплетом ароматических протонов.

холодильнике. Отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из метанола.

N³-Бензоиламинометил-6-метил-2-тиоурацил (4) получают подобно соединению 3 и перекристаллизовывают из метанола.

N³-(1-Ациламино-2,2,2-трихлорэтил)-2-тиоурацилы (5a,б) получают, как описано ранее [1].

N¹-Бензоиламинофенацил-2-тиоурацил (6). Реакцию проводят по методике, описанной для получения соединения 3, и соединение 6 перекристаллизовывают из хлороформа.

N¹-Бензоиламинометиурацил (7). К смеси 1,6 г (0,006 Моль) соединения 3 в 20 мл уксусного ангидрида и 20 мл уксусной кислоты прибавляют при 20°C и перемешивании 19 мл 30% раствора пероксида водорода. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре на протяжении 20 часов. Полученный раствор упаривают в вакууме досуха. Осадок перекристаллизовывают из метанола.

2-(1-Ациламино-2,2-дихлорэтенил)тио-4-(1-ациламино-2,2,2-трихлорэтокси)пиримидин (11a,б). К раствору 0,004 Моль соединения 3 и 0,6 г (0,006 Моль) триэтиламина в 15 мл абсолютного ацетонитрила при 20°C и перемешивании прибавляют по каплям раствор 0,01 Моль 1,2,2,2-тетрахлорэтиламида соответствующей карбоновой кислоты в 25 мл абсолютного ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 15 часов. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают наполовину и снова фильтруют выпавший осадок, объединяют с первым, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают его из четыреххлористого углерода.

Література

1. Ключко С.В., Хутова Б.М., Роженко А.Б. и др. // ХГС. — 1992. — №1. — С. 95-100.
2. Shugar D., Fox J.J. // Biochem. et Biophys. Acta. — 1952. — Vol. 9. — P. 199-218.
3. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П. // ХГС. — 1991. — №4. — С. 512-515.
4. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П., Драч Б.С. // Укр. хим. журн. — 1993. — Т. 59, №10. — С. 1067-1070.

Надійшла до редакції 22.06.2005 р.

3-Ациламино-5-оксо-2-хлортиазоло[3,2-а]пиримидини (12a,б). К 0,005 Моль соединения 5a или 5b в 30 мл абсолютного ацетонитрила прибавляют раствор 0,01 Моль триэтиламина в 10 мл абсолютного ацетонитрила. Реакционный раствор перемешивают при 20°C в течение 30 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают соединение 12a из ацетонитрила, а соединение 12b — из ацетона.

Масс-спектр соединения 12a, m/z: 285,0 [M⁺].

N³-(2,5-Дифенилтиазол-4-ил)-2,4-дитиоурацил (13). Суспензию 1,8 г (0,005 Моль) соединения 6 и 2,13 г (0,0096 Моль) пентасульфида фосфора в 35 мл абсолютного диоксана кипятят в течение 2 часов. Отфильтровывают осадок и промывают 5 мл диоксана. Фильтрат упаривают до 10 мл и добавляют безводный изопропиловый спирт. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из хлороформа.

Выводы

1. Показано, что 2-тиоурацил реагирует с N-хлорметилбензамидом независимо от условий реакции с образованием продукта N¹-амидометилирования.

2. Установлено, что при взаимодействии 2-тиоурацила с бензоиламино(хлор)-ацетофеноном в присутствии гидроксида натрия при 0°C образуется продукт N³-замещения.

3. Найдено, что последовательная обработка 2-тиоурацила сначала N-1,2,2,2-тетрахлорэтиламида карбоновых кислот, а потом триэтиламином приводит к новым производным тиазоло[3,2-а]пиримидина.

УДК 547.57:547.78+547.79

УДОБНЫЙ ПОДХОД К ВВЕДЕНИЮ АЗОЛИЛЬНЫХ ФРАГМЕНТОВ В ПОЛОЖЕНИЕ 5 ТИАЗОЛЬНОГО КОЛЬЦА

А.Г.Баля, А.Г.Белюга, В.С.Броварец, Б.С.Драч

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

Ключевые слова: амидофенацилирующие реагенты; тиобензамид; 5-ациламино-1,3-тиазолы и родственные имидоилхлориды; замещенные 5-азолил-1,3-тиазолы

При последовательной обработке доступных амидофенацилирующих реагентов тиобензамидом, а затем пентахлоридом фосфора легко получаются производные 2,4-диарил-1,3-тиазолов с имидоилхлоридной группировкой в положении 5 гетероциклического кольца, которые оказались пригодными для синтеза ряда замещенных 5-азолил-1,3-тиазолов.

A SUITABLE METHOD OF AZOLYL FRAGMENTS ADDING TO THE POSITION 5 OF THIAZOL RING

A.G.Balya, A.G.Belyuga, V.S.Brovarets, B.S.Drach

While continuously treating the accessible amidophenacylating reagents by thiobenzamide and then with phosphorus pentachloride the derivatives of 2,4-diaryl-1,3-thiazole with imidoylchloride grouping in position 5 of heterocyclic ring, which appeared to be suitable for the synthesis of the substituted 5-azolyl-1,3-thiazoles, are easily obtained.

ЗРУЧНИЙ ПІДХІД ДО ВВЕДЕННЯ АЗОЛІЛЬНИХ ФРАГМЕНТІВ У ПОЛОЖЕННЯ 5 ТІАЗОЛЬНОГО КІЛЬЦЯ

А.Г.Баля, О.Г.Белюга, В.С.Броварець, Б.С.Драч

При послідовній обробці доступних амідофенацилюючих реагентів тіобензамідом, а потім пентахлоридом фосфору легко одержують похідні 2,4-діарил-1,3-тіазолів з імідоїлхлоридним угрупуванням у положенні 5 гетероциклічного кільця, які виявилися придатними для синтезу ряду заміщених 5-азоліл-1,3-тіазолів.

Доступные амидофенацилирующие реагенты 1, которые легко получаются из продуктов присоединения амидов карбоновых кислот к фенилглиоксалю [1, 2], вполне направленно вступают в реакцию Ганча [2, 3], что использовано, в частности, для препаративного получения 5-ациламино-2,4-дифенил-1,3-тиазолов (2). Последние, как показано на схеме, при обработке пентахлоридом фосфора превращаются в соответствующие тиазолы 3 с имидоилхлоридной группировкой в положении 5 кольца, которые оказались пригодными для синтезов ряда других 5-функционально замещенных тиазолов 4-6 и продуктов их дальнейших циклизаций 7-12. В результате несложных и вполне тривиальных превращений: (3)→(4)→(7), (3)→(4)→(10)→(11), (3)→(5)→(8) и (3)→(6)→(9)→(12) в положение 5 тиазольного кольца без особых затруднений удалось ввести ряд азолильных фрагментов, которые относятся к системам 1Н-имидазола, 1Н-тетразола и 2Н-5-имино-1,2,4-тиадиазола. Особый hmtgреер представляет циклоконденсация амидинов 4 с амилофенацилирующими реагентами, позволяющая получать такие производные 5-(имидазол-1-ил)-1,3-тиазола, которые содержат у центра C⁵ имидазолильного фрагмента

различные ациламинные остатки или первичную аминогруппу. Для осуществления деацелирования (10)→(11) особенно пригодны те представители соединений 10, которые содержат у эзокликлического атома азота ацетильный остаток или карбобензоксигруппу. В первом случае деацелирование протекает при нагревании с 10%-ным раствором хлороводорода в водном этаноле, а во втором — карбобензоксигруппа отщепляется уже при 20°C в присутствии насыщенного раствора бромоводорода в уксусной кислоте [4].

В заключение отметим, что строение всех типов соединений, приведенных на схеме и в табл. 1, не вызывает сомнения, поскольку подтверждено комплексным спектральным и химическим исследованием. Так, циклизация (4)→(7) сопровождается исчезновением первичной аминогруппы, а деацелирование (10)→(11) приводит к её появлению, что действительно удалось подтвердить при помощи ИК- и ЯМР-¹H спектров (см. табл. 2). Кроме того, в ИК-спектрах продуктов взаимодействия имидоилхлоридов 3 с азидом натрия отсутствуют интенсивные полосы в области 1900-2300 см⁻¹, что свидетельствует об участии азидогруппы в образовании тетразольного кольца.

Таблиця 1

Характеристики 5-ациламино-2,4-дифенил-1,3-тиазолов 2 и продуктов их превращений 3,4,6-12

Соединение	Ar	R	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)	Найдено, %		Вычислено, %	
						N	S	N	S
2a	C ₆ H ₅	-	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ OS	79	173-174 (бензол)	8,09	9,08	7,86	8,99
2б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ OS	85	199-200 (бензол)	7,30	8,35	7,56	8,65
3a*	C ₆ H ₅	-	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₂ S	89	152-154 (гексан)	7,26	8,40	7,47	8,55
3б**	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ S	84	146-148 (гексан)	7,00	8,02	7,20	8,24
4a	C ₆ H ₅	-	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ S	67	161-162 (CH ₃ CN)	11,20	8,50	11,82	9,02
4б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ S	87	159-160 (CH ₃ CN)	11,25	8,47	11,37	8,67
6a	C ₆ H ₅	-	C ₃₀ H ₂₄ N ₄ S ₂	73	152-154 (CH ₃ CN)	10,93	12,52	11,10	12,70
6б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₃₁ H ₂₆ N ₄ S ₂	75	162-163 (CH ₃ CN)	10,29	12,05	10,80	12,36
7a	C ₆ H ₅	-	C ₃₀ H ₂₁ N ₃ S	56	227-228 (ДМФА-CH ₃ CN)	9,03	6,93	9,22	7,03
7б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₃₁ H ₂₃ N ₃ S	63	216-217 (AcOH)	8,83	6,80	8,94	6,82
8a	C ₆ H ₅	-	C ₂₂ H ₁₅ N ₅ S	74	145-146 (этанол)	18,31	8,37	18,35	8,40
8б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ S	68	137-138 (этанол)	17,09	8,04	17,70	8,10
9a***	C ₆ H ₅	-	C ₃₀ H ₂₃ BrN ₄ S ₂	91	208-210 разл. (нитрометан)	9,48	10,92	9,60	10,99
9б****	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₃₁ H ₂₅ BrN ₄ S ₂	87	214-216 разл. (нитрометан)	9,58	10,97	9,37	10,73
10a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₃₇ H ₂₆ N ₄ OS	59	147-148 (этанол)	9,68	5,51	9,74	5,58
10б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₃₈ H ₂₈ N ₄ OS	65	160-161 (этанол)	9,29	5,36	9,51	5,44
10в	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₃₈ H ₂₈ N ₄ OS	51	>250 (ДМФА-CH ₃ CN)	9,45	5,33	9,51	5,44
10г	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₃₉ H ₃₀ N ₄ OS	53	191-192 (ДМФА-CH ₃ CN)	9,09	5,25	9,29	5,32
10д	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₂ H ₂₄ N ₄ OS	60	149-150 (этанол)	10,78	6,19	10,93	6,25
10е	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	C ₃₃ H ₂₆ N ₄ OS	57	151-152 (этанол)	10,58	5,95	10,62	6,00
10ж	C ₆ H ₅	CH ₃ O	C ₃₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	62	209-210 (этанол)	10,53	6,00	10,60	6,06
10з	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃ O	C ₃₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	53	202-203 (этанол)	10,23	5,85	10,32	5,90
10и	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ O	C ₃₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	58	162-163 (этанол)	9,15	5,24	9,26	5,30
10к	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂ O	C ₃₉ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	54	189-190 (этанол)	9,00	5,11	9,05	5,18
11а	C ₆ H ₅	-	C ₃₀ H ₂₂ N ₄ S	63*****	246-248 (этанол)	11,79	6,78	11,90	6,81
11б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ S	71*****	237-238 (этанол)	11,43	6,10	11,56	6,16
12а	C ₆ H ₅	-	C ₃₀ H ₂₂ N ₄ S ₂	83	225-227 разл.(ДМФА-CH ₃ CN)	11,05	12,65	11,14	12,75
12б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ S ₂	81	180-182 (ДМФА-CH ₃ N)	10,72	12,34	10,84	12,41

* Найдено, %: Cl - 9,40. Вычислено, %: Cl - 9,45.

** Найдено, %: Cl - 9,05. Вычислено, %: Cl - 9,11.

*** Найдено, %: Br - 14,54. Вычислено, %: Br - 13,69.

**** Найдено, %: Br - 14,68. Вычислено, %: Br - 13,37.

***** Выход по способу а.

К тому же превращения (4)→(7), (5)→(8) и (6)→(9) — частные случаи хорошо известных циклизаций, которые изучены ранее на многих других примерах, что существенно облегчает идентификацию ряда замещенных 5-азолил-1,3-тиазолов 7-12, представленных на схеме.

Экспериментальная часть

ИК-спектры новых соединений получали на спектрометре Specord M-80 в таблетках с KBr, а спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Varian VXR-300 в растворе DMSO-d₆ с TMC в качестве внутреннего стандарта. Константы, выходы и элементные анализы новых соединений

приведены в табл. 1, а данные спектров ЯМР ¹H — в табл. 2.

N-(1-Хлорфеницил)амиды карбоновых кислот (1а,б) были синтезированы по методике, описанной в работе [2].

5-Ациламино-2,4-дифенил-1,3-тиазолы (2а,б).

К теплому раствору 0,1 Моль одного из соединений 1а,б в 120 мл безводного тетрагидрофурана добавляли раствор 13,72 г (0,1 Моль) тиобензамида в 120 мл ТГФ, желтый раствор оставляли на 12 ч, растворитель упаривали в вакууме, добавляли 200 мл безводного метанола и кипятили 1 ч, метанол упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 300 мл насыщенного водного раствора би-

Таблиця 2

Данні ЯМР ^1H спектрів для синтезированих соединений

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (ДМСО-d ₆)
4a	7,18-8,14 м (17Н, 3C ₆ H ₅ , NH ₂)
4б	2,39 с (3Н, CH ₃), 7,19-8,13 м (16Н, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , NH ₂)
7a	7,24-8,03 м (21Н, CH, 4C ₆ H ₅)
7б	7,04-8,02 м (20Н, CH, 3C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
8a	7,11-8,09 м (15Н, 3C ₆ H ₅)
8б	2,30 с (3Н, CH ₃), 7,16-8,08 м (14Н, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
10a	7,18-8,00 (25Н, 5C ₆ H ₅), 10,71 ш.с (1Н, NH)
10б	2,23 с (3Н, CH ₃), 6,96-7,96 м (24Н, 4C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,56 ш.с (1Н, NH)
10в	2,34с (3Н, CH ₃), 7,17-8,00 м (24Н, 4C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,57 ш.с (1Н, NH)
10г	2,25 с, 2,35 с (6Н, 2CH ₃), 6,96-7,97 м (23Н, 3C ₆ H ₅ , 2C ₆ H ₄), 10,82 ш.с (1Н, NH)
10д	2,03 с (3Н, CH ₃), 7,14-8,04 м (20Н, 4C ₆ H ₅), 10,06 ш.с (1Н, NH)
10е	2,01 с (3Н, CH ₃), 2,23 с (3Н, CH ₃), 6,95-8,05 м (19Н, 3C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,01 ш.с (1Н, NH)
10ж*	3,44 с, 3,65 с (3Н, CH ₃), 7,15-8,05 м (20Н, 4C ₆ H ₅), 9,39 ш.с, 9,60 ш.с (1Н, NH)
10з*	2,23 с (3Н, CH ₃), 3,40 с, 3,63 с (3Н, CH ₃), 6,95-8,05 м (19Н, 3C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,36 ш.с, 9,57 ш.с (1Н, NH)
10и*	5,03-5,23 м (2Н, CH ₂), 7,16-8,03 м (25Н, 5C ₆ H ₅), 9,45 ш.с; 9,75 ш.с (1Н, NH)
10к*	2,22 с (3Н, CH ₃), 5,02-5,22 м (2Н, CH ₂), 6,95-8,02 м (24Н, 4C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 9,40 ш.с
11а	5,37 ш.с (2Н, NH ₂), 7,14-8,10 м (20Н, 4C ₆ H ₅)
11б	2,22 с (3Н, CH ₃), 5,17 ш.с (2Н, NH ₂), 6,98-8,06 м (19Н, 3C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
12а**	2,14 с, 2,43 с (3Н, CH ₃), 6,32-8,23 м (19Н, 3C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄)
12б**	2,12 с, 2,27 с, 2,33 с, 2,42 с (6Н, 2CH ₃), 6,31-8,21 м (18Н, 2C ₆ H ₅ , 2C ₆ H ₄)

* Удвоенность сигналов связана с заторможенностью вращения вокруг связи NH-C(O)OR в ациламинном остатке.

** Смесь син- и анти-изомеров ~ 1:1.

карбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакуум-экскаторе над пентаоксидом фосфора и соединение 2a или 2б перекристаллизовывали из бензола.

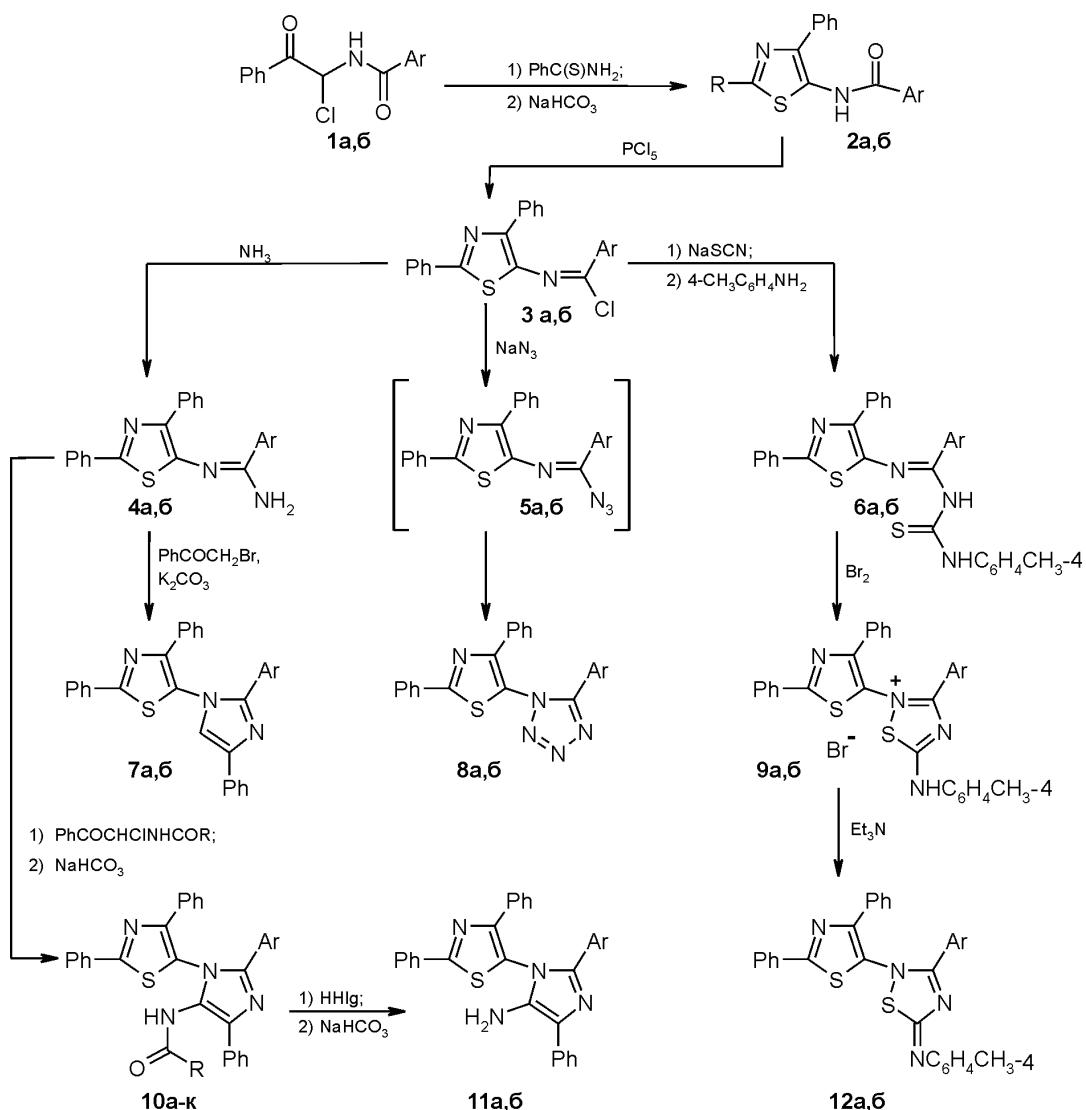
N-(2,4-Дифенил-1,3-тиазол-5-ил)бензимидоилхлорид (3а) и N-(2,4-дифенил-1,3-тиазол-5-ил)-4-метилбензимидоилхлорид (3б). Смесь 0,035 Моль одного из соединений 2a,б и 8,76 г (0,042 Моль) пентахлорида фосфора в 100 мл безводного бензола кипятили 0,5 ч до прекращения выделения хлороводорода. Полученный раствор охлаждали, насыщали безводным сернистым газом для удаления остатков пентахлорида фосфора, летучие вещества удаляли в вакууме, твердый остаток обрабатывали абсолютным гексаном, отфильтровывали, высушивали в вакууме и соединения 3а,б очищали кристаллизацией. Для дальнейших превращений соединения 3а,б использовали без дополнительной очистки.

N-(2,4-Дифенил-1,3-тиазол-5-ил)бензамидин (4а) и N-(2,4-дифенил-1,3-тиазол-5-ил)-4-метилбензамидин (4б). К суспензии 0,01 Моль имидоилхлорида 3а или 3б в 15 мл диоксана добавляли раствор 0,68 г (0,04 Моль) аммиака в 80 мл диоксана, смесь оставляли на 12 ч при 20-25°C, хлорид аммония отфильтровывали, к фильтрату добавляли 250 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и соединения 4а,б очищали кристаллизацией.

1-[(N-2,4-Дифенил-1,3-тиазол-5-ил)бензимидоил]-3-п-толилтиомочевина (6а) и 1-[(N-2,4-дифенил-1,3-тиазол-5-ил)-4-метилбензимидоил]-3-п-толилтиомочевина (6б). К суспензии 0,001 Моль имидоилхлорида 3а или 3б в 30 мл безводного ацетонитрила добавляли 0,08 г (0,001 Моль) безводного роданида натрия. Смесь перемешивали 8 ч при 20-25°C и 8 ч при 70°C, охлаждали, добавляли 100 мл воды, осадок отфильтровывали, высушивали, суспендировали в 30 мл безводного ацетонитрила и добавляли 0,11 г (0,001 Моль) п-толуидина. Смесь нагревали 8 ч при 70°C, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 6а,б очищали кристаллизацией.

2,4-Дифенил-5-(2-арил-4-фенилимидал-1-ил)-1,3-тиазолы (7а,б). Смесь 0,0025 Моль одного из соединений 4а,б, 0,41 г (0,003 Моль) безводного карбоната калия и 0,55 г (0,00275 Моль) бромацетофенона в 20 мл абсолютного диоксана кипятили 10 ч. Смесь охлаждали, обрабатывали 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 7а,б очищали кристаллизацией.

1-(2,4-Дифенил-1,3-тиазол-5-ил)-5-арил-1Н-тетразолы (8а,б). Суспензию 0,0035 Моль соответствующего имидоилхлорида 3а или 3б и 0,27 г (0,0042 Моль) азіда натрія в 50 мл безводного



В соединениях 1-9, 11, 12: Ar = C₆H₅(а), 4-CH₃C₆H₄(б);

в соединениях 10: Ar = C₆H₅(а,в,д,ж,и), 4-CH₃C₆H₄(б,г,е,з,к);

R = C₆H₅(а,б), 4-CH₃C₆H₄(в,г), CH₃(д,е), CH₃O(ж,з), C₆H₅CH₂O (и,к).

Схема

ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре 20–25 ч, осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли 100 мл воды, осадок отфильтровывали, высушивали и очищали кристаллизацией.

3-Арил-2-(2,4-дифенил-1,3-тиазол-5-ил)-5-п-толуидино-1,2,4-тиадиазолий бромиды (9а,б). К раствору 0,001 Моль одной из тиомочевин 6а или 6б в 30 мл хлороформа при перемешивании добавляли по каплям раствор 0,16 г (0,001 Моль) брома в 20 мл хлороформа, смесь перемешивали 2 ч, хлороформ удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 20 мл этанола, отфильтровывали, высушивали и соединения 9а,б очищали кристаллизацией из нитрометана.

2-Арил-5-ациламино-1-(2,4-дифенил-1,3-тиазол-5-ил)-4-фенил-1Н-имидазолы (10а-к). К теплому раствору 0,0025 Моль одного из соединений 4а или 4б в 10 мл безводного тетрагидрофурана до-

бавляли раствор 0,0025 Моль N-(1-хлорфенацил)амида соответствующей кислоты [2] в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана, оставляли на 12 ч, растворитель упаривали в вакууме, остаток смешивали с 20 мл безводного метанола и кипятили 1 ч. Метанол удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, осадок отфильтровывали, высушивали в вакуум-экскаторе над пентаоксидом фосфора и соединения 10а-к очищали кристаллизацией.

ИК-спектр соединения, ν, см⁻¹: 10а, 1670 (C=O), 3200-3400 (NH_{ассоц.}); 10б, 1650 (C=O), 3150-3460 (NH_{ассоц.}); 10д, 1710 (C=O), 3070-3320 (NH_{ассоц.}).

5-Амино-2-арил-1-(2,4-дифенил-1,3-тиазол-5-ил)-4-фенил-1Н-имидазолы (11а,б). Способ а. К 5 мл насыщенного раствора безводного бромоводорода в ледяной уксусной кислоте добавляли 0,005 Моль

одного из соединений 10и или 10к и оставляли на 2 ч. Смесь обрабатывали 30 мл безводного диэтилового эфира, осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром, сушили в вакууме и обрабатывали 50 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 11а, б очищали кристаллизацией.

Способ б. К раствору 0,62 г (0,001 Моль) соединения 10е в 6 мл этанола добавляли 2,5 мл концентрированной соляной кислоты, смесь кипятили 2 ч, растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, осадок отфильтровывали, высушивали и соединение 11б очищали кристаллизацией из этанола. Выход — 58%. Проба смешения двух образцов соединения 11б, полученных способами а и б, не давала депрессии температуры плавления. ИК-спектры этих образцов также были идентичными.

Література

1. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // ЖОрХ. — 1972. — Т. 8, №6. — С. 1224-1227.
2. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // ЖОрХ. — 1973. — Т. 9, №2. — С. 414-419.
3. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Синица А.Д. // ХГС. — 1974. — №7. — С. 928-931.
4. Ben-Ishai D., Berger A. // J. Org. Chem. — 1952. — Vol. 17, №12. — P. 1564-1570.

Надійшла до редакції 31.10.2005 р.

2-(2,4-Дифенил-1,3-тиазол-5-ил)-3-арил-5-п-толилимино-2Н-1,2,4-тиадиазолы (12а,б). К суспензии 0,001 Моль одного из соединений 9а или 9б в 30 мл этанола при перемешивании добавляли 0,1 г (0,001 Моль) триэтиламина, смесь оставляли при 20-25°C на 2 ч, добавляли 100 мл воды, осадок отфильтровывали, высушивали и соединения 12а, б очищали кристаллизацией.

Выводы

1. Показано, что доступные амидофенацилирующие реагенты типа PhCOCHClNHCOAr при последовательной обработке тиобензамидом и пентахлоридом фосфора превращаются в замещённые тиазолы с имидоилхлоридной группировкой в положении 5.

2. Найдено, что указанные выше имидоилхлориды можно использовать для введения различных азолильных фрагментов к центру C⁵ тиазольного кольца.

УДК 547.455.623'233.1.:612.014.46

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-УРОНОИЛАМИНОКИСЛОТ И N-УРОНОИЛДИПЕПТИДОВ

В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, В.Я.Чирва, М.Ю.Раваева, И.И.Коренюк

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

Ключевые слова: ацилирование; N-уреноиламинокислоты; аланин; глицил-глицин; нейроны;
трансмембранные токи

Осуществлен синтез N-уреноиламинокислот и N-уреноилдипептидов ацилированием натриевых солей соответствующих аминокислот N-гидроксисукциниimidными эфирами дикаетонглактуроновой кислоты и N-уреноиламинокислот. Приведены данные по физиологической активности ряда синтезированных соединений.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-URONYLAMINOACIDS AND N-URONYLDIPEPTIDES
V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, V.Ya.Chirva, M.Yu.Ravaeva, I.I.Korenuk

The synthesis of N-uronyl aminoacids and N-uronyldipeptides via acylation of the corresponding amino acids sodium salts by the activated esters of diacetongalacturonic acid and N-uronyl aminoacids has been carried out. The data of physiological activity of the compounds synthesized have been given.

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ N-УРОНОЇЛАМИНОКИСЛОТ І N-УРОНОЇЛДИПЕПТИДІВ
В.О.Кур'янов, Т.О.Чупахіна, В.Я.Чирва, М.Ю.Раваєва, И.И.Коренюк

Здійснено синтез N-уреноїламінокислот і N-уреноїлдипептидів ацилюванням натрієвих солей відповідних амінокислот N-гідроксисукцинімідними естераами діацетонглактуронової кислоти і N-уреноїламінокислот. Наведені дані фізіологічної активності ряду синтезованих сполук.

Среди многочисленных исследований, проводимых в области поиска средств, модулирующих деятельность центральной нервной системы (ЦНС), значительное место занимают работы, посвященные синтезу и изучению биологической активности производных медиаторных аминокислот [1-7]. Одной из причин высокого интереса к изменению химической структуры аминокислотных нейромедиаторов является их низкая способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), являющаяся при системном введении причиной снижения терапевтического эффекта. Из описанных в литературе подходов к повышению мембранотропности обсуждаемых соединений известно, что основное место занимает модификация α -аминогруппы путем алкилирования или ацилирования (см. например, [5, 6]), а также этерификация карбоксильной функции [7]. Показано, что при такой химической модификации полученные соединения, по-видимому, являются пролекарствами, а введенные в молекулу аминокислоты-заместители облегчают транспорт через ГЭБ, доставляя нейромедиатор к мишениям, где и происходит высвобождение аминокислоты и связывание ее с рецептором. Кроме того, описываемые подходы приводят к появлению новых, не характерных для свободных аминокислот фармакологических свойств [1-7].

В связи с этим актуальным является поиск таких способов химической модификации медиаторных аминокислот, которые, повышая их мембранотропность, сохраняли бы и/или усиливали биологический эффект.

Ранее мы сообщали о синтезе ряда N-уреноиламинокислот, пептидов и их амидов [8] и влиянии соединений 2, 7, 9 на уровень мембранного потенциала (МП), частоту генерации импульса (ЧГИ) и амплитудно-временные характеристики потенциала действия (ПД) [9].

В продолжение этих исследований был осуществлен синтез новых N-уреноиламинокислот и N-уреноилдипептидов, а также изучено действие некоторых из них на динамику трансмембранных ионных токов.

Исходное соединение 1,2:3,4-ди-O-изопропилiden- α -D-галактопиранозу 1 синтезировали по стандартной методике [10] и без предварительной очистки окисляли до 1,2:3,4-ди-O-изопропилiden- α -D-галактопирануроновой кислоты 2, как описано в [11].

Полученную кислоту 2 растворяли в безводном ацетонитриле и действием N,N'-дициклогексилкарбодимида и N-гидроксисукциниимида превращали в активированный эфир 3 [12]. Осадок дициклогексилмочевины отделяли фильтрованием. Фильтрат прибавляли к водному раствору натри-

Таблиця 1

Выходы и физико-химические константы синтезированных соединений 4-12

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	Удельное вращение, $[\alpha]_{D}^{25}$
4	64	207-210 (пропанол-2)	-137° (с 0,67; хлф.)
5	65	142-145 (пропанол-2)	-130° (с 1,0; хлф.)
6	48	183-185 (пропанол-2)	-112° (с 1,0; хлф.)
7	72	136-138 (пропанол-2)	-129° (с 1,0; хлф.)
8	45	145-148 (пропанол-2)	-112° (с 1,0; хлф.)
9	51	226-228 (этанол)	-118° (с 0,67; хлф.)
10	53	131-133 (этанол-вода)	-115° (с 0,67; хлф.)
11	41	226-228 (этанол-вода)	-97° (с 0,67; хлф.)
12	44	192-193 (этанол-вода)	-106° (с 0,67; хлф.)

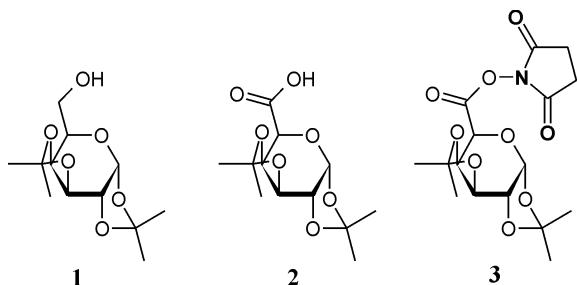


Рис. 1. Структуры исходных соединений 1-3.

евой соли соответствующей аминокислоты [12] и реакционную смесь перемешивали до полной конверсии активированного эфира (по данным ТСХ). Следует отметить, что наряду с основной реакцией, во всех случаях наблюдалось омыление активированного эфира 3, что привело к снижению выходов (табл. 1) целевых продуктов 4-8. После стандартной процедуры обработки (см. эксперим. часть) были получены N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-глицин 4, N-(1,2:3,4-

ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-L-аланин 5, N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-L-валин 6, N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)- β -аланин 7, N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-L-лейцин 8.

Аналогично через N-гидроксисукцинимидные эфиры N-урониламинокислот 4 и 6 синтезировали N-[N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-глицил]-L-аланин 10, N-[N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-L-валил]-L-валин 11, N-[N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-L-валил]-L-лейцин 12. Гликопептиды, выделенные после стандартной процедуры обработки, кристаллизовали из подходящих растворителей. В синтезе N-[N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-глицил]-глицина 9 активированным эфиром 3 ацилировали Na-соль коммерчески доступного глицил-глицина.

Выходы и физико-химические константы соединений 4-12 приведены в табл. 1, химические сдвиги протонов в ^1H ЯМР спектрах — в табл. 2.

Анализ первой производной ПД нейронов *Helix albescens* Rossm. при аппликации на них уроновой кислоты 2, N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)- β -аланина 7 и N-(1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галактопиранурионил)-глицил-глицина 9, β -аланина 13 и глицил-глицина 14 показал дозозависимое пропорционально концентрации уменьшение максимумов как скорости нарастания, так и спада ПД (рис. 4, табл. 3).

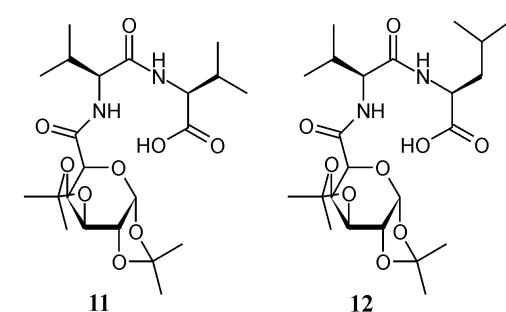
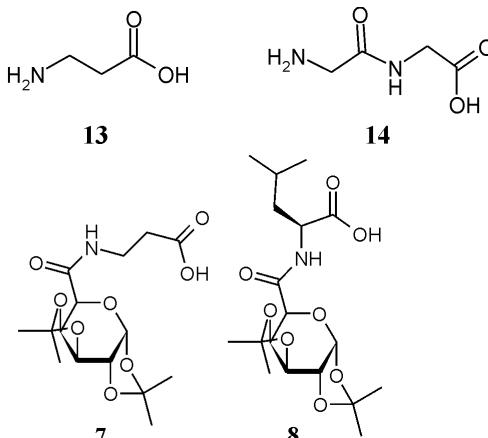


Рис. 2. Структуры N-урониламинокислот 4-8.

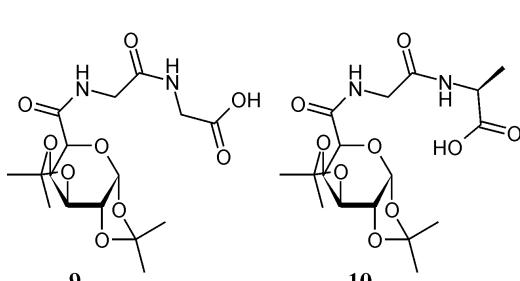


Рис. 3. Структуры N-уронилдипептидов 9-12.

Таблиця 2

Химические сдвиги протонов (δ , м.д.), мультиплетность и КССВ (J, Гц) соединений 4-12

Протон	Химические сдвиги протонов (δ , м.д.), мультиплетность и КССВ (J, Гц)								
	4	5	6	7	8	9	10	11	12
H-1 ($J_{1,2}$)	5,59д (3,5)	5,63д (3,5)	5,63д (4)	5,59д (3,5)	5,63д (4,8)	5,57д (4,5)	5,61д (3,5)	5,63д (3,5)	5,60д (3,8)
H-2 ($J_{2,3}$)	4,36дд (2,2)	4,44 дд (2,4)	4,45дд (2)	4,41дд (2,2)	4,45 дд (2,4)	4,39дд (2,2)	4,43дд (2)	4,44дд (2,2)	4,33дд (2)
H-3 ($J_{3,4}$)	4,59дд (5)	4,69дд (4)	4,69дд (4)	4,65дд (4)	4,67дд (4)	4,63дд (4)	4,67дд (4,5)	4,68дд (4)	4,61дд (4)
H-4 ($J_{4,5}$)	4,49дд (1,5)	4,51дд (1,6)	4,49дд (2)	4,49дд (2)	4,48дд (2,1)	4,50дд (2)	4,52дд (1,5)	4,51дд (1,6)	4,49дд (1,5)
H-5 ($J_{5,4}$)	4,08уш.с	4,10уш.с	4,09д (4)	4,06д (3,4)	4,07уш.с	4,09д (3,6)	4,12уш.с	4,08д (3,4)	4,06уш.с
CH ₃ , (Ip)	1,28с, 1,35с 1,38с, 1,48с	1,28с, 1,35с 1,37с, 1,45с	1,27с, 1,31с 1,33с, 1,42с	1,28с, 1,30с 1,33с, 1,44с	1,26с	1,30с	1,44с	1,26с, 1,30с 1,35с, 1,48с	1,27с, 1,30с 1,35с, 1,45с
-NHRCOOH	7,54д	7,49д	7,04д	7,45т	7,48д	-	7,75м	-	-
-NRHCO-	-	-	-	-	-	7,72т	7,75м	7,08д	6,96д
CONHRCOOH	-	-	-	-	-	7,89т	-	8,10д	8,02д
-NHCH(R)CO-	-	4,28уш.с	4,27дд (CHNH-)		3,77м	-	4,27м (CHCH ₃)	4,11дд 4,46дд	4,20дд 4,36дд
-NHCH(R)CO-	-	1,05д (CH ₃)	0,82д (CH ₃ CH) 0,85д (CH ₃ CH)	2,38т (-CH ₂ COOH) 3,30м (-NHCH ₂ -)	0,81д (CH ₃ CH) 0,85д (CH ₃ CH) 4,36м (-CH ₂ -)	-	1,22т (CHCH ₃)	0,82д 0,88-0,94м (4CH ₃ , Val)	0,84д 0,90д, 0,92д 0,94д, (4CH ₃ , Val, Leu) 1,54т (CH ₂ , Leu)
-CH(CH ₃) ₂			2,12м (CH(CH ₃) ₂)		1,68м			1,97-2,10м (2-CH(CH ₃) ₂)	1,69дд 2,02дд
-NHCH ₂ CO-	-	-	-	-	-	3,70дд 3,82дд	3,24дд 3,28дд	-	-
-COOH	12,47уш.с	12,63уш.с	12,95уш.с	12,25уш.с	12,71уш.с	12,50уш.с	12,55уш.с	12,40уш.с	12,25уш.с

Поскольку максимальная скорость нарастания и спада ПД позволяет судить о максимуме входящего и выходящего тока [13], то вышеупомянутые соединения, приведенные в табл. 3, уменьшают скорость как входящих, так и выходящих токов. Несмотря на одностороннее ингибирующее действие тестированных соединений, выявлены и некоторые специфические особенности

для каждого из них. Как видно из рис. 4, у большинства исследованных нейронов (60,2% исследованных нейронов — 17 нейронов ППа1, 19 нейронов ППа2 и 26 неидентифицированных нейронов ВГ) N-уроноил-β-аланин 7, β-аланин 13 и глицил-глицин 14 оказывали выраженное ингибирующее действие на выходящие токи, а N-уроноилглицил-глицин 9 — на входящие. Для кисло-

Таблиця 3

Динамика трансмембранных ионных токов при действии соединений 2, 7, 9, 13, 14

Соединение	Токи (В/с)	Фон	Концентрации (М)			
			10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²
2	входящие	24,6±5,1	22,3±1,9	20,6±0,3	17,5±0,9 ^a	12,3±2,1 ^a
	выходящие	17,2±3,0	16,4±1,3	15,1±0,2	12,5±0,6 ^a	10,6±1,4 ^a
7	входящие	29,6±5,3	28,1±2,3	25,2±2,5	17,1±2,1 ^a	10,2±2,3 ^a
	выходящие	18,2±3,2	17,1±2,5	12±2,8 ^a	8,3±2,3 ^a	5,1±1,9 ^a
13	входящие	24,6±5,3	23,6±2,1	18,3±1,2	15,5±3,0 ^a	5,5±3,6 ^a
	выходящие	17,9±2,6	16,8±2,1	12,4±1,3 ^a	8,6±1,3 ^a	3,4±2,4 ^a
9	входящие	24,6±5,4	22,2±3,4	18,3±0,5 ^a	15,2±2,1 ^a	13,2±1,3 ^a
	выходящие	17,2±3,3	16,3±1,5	15,2±0,3	13,9±0,8 ^a	9,8±0,9 ^a
14	входящие	29,6±3,0	28,1±2	27,3±0,6	25±1,7 ^a	18,6±2,0 ^a
	выходящие	19,1±2,4	18,3±2,2	15,1±1,9 ^a	11,3±2,1 ^a	8,2±2,1 ^a

Примечание: ^a — p<0,05, достоверность различий по сравнению с фоном (по t-критерию Стьюдента)

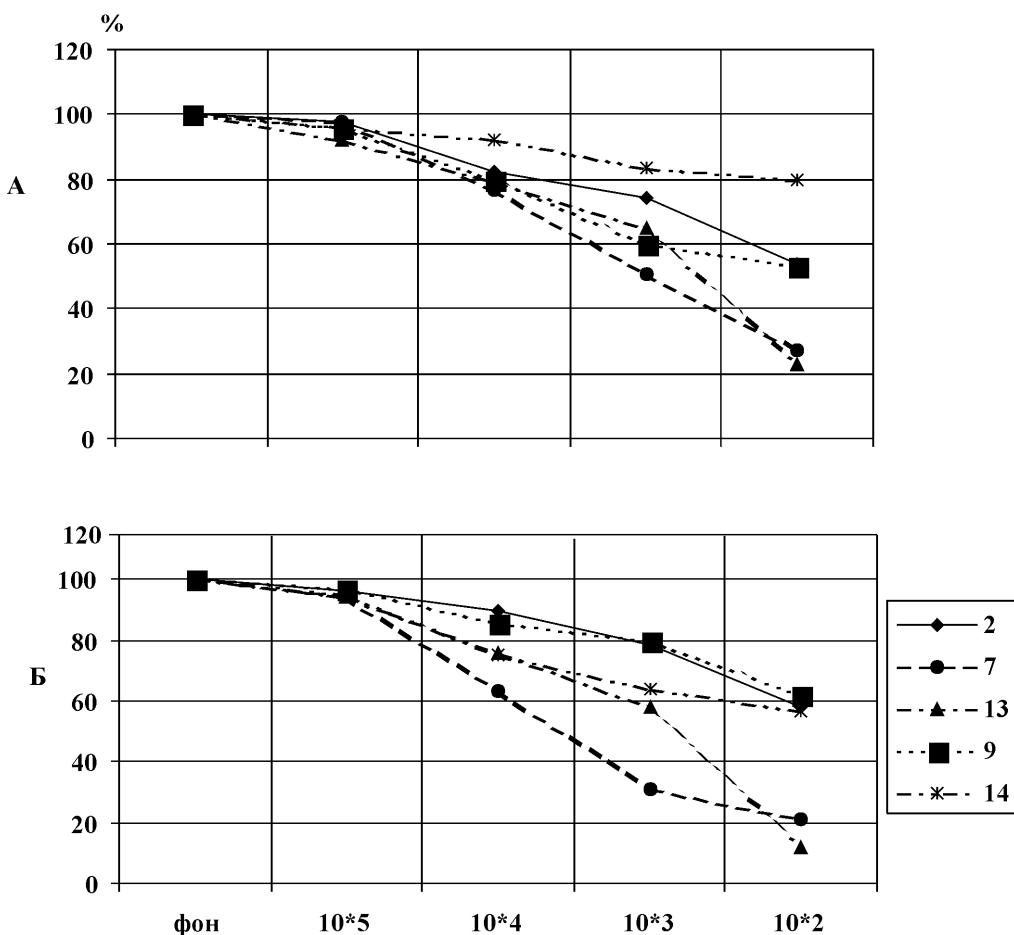


Рис. 4. Влияние тестируемых соединений на входящие (А) и выходящие (Б) трансмембранные ионные токи: по оси Х - концентрации соединений, по оси У - % (В/с).

ты 2 такая избирательность действия на ионные токи отсутствовала — подавление всех токов было примерно одинаковым (рис. 4, табл. 3).

При сравнении действия соединений 7 и 9 с кислотами 13 и 14 установлено, что β -аланин 13 оказывал более выраженный, а дипептид 14 — менее выраженный угнетающий эффект, чем содержащие их конъюгаты. Таким образом, ацилирование β -аланина снижает его активность, а ацилирование дипептида глицил-глицина модифицирует его биологический эффект.

У 39,8% нейронов (15 нейронов ППа1, 9 нейронов ППа2 и 17 неидентифицированных нейронов ВГ) реакция на действие соединений 2 и 9 была иной. Так, в концентрациях 10^{-4} , 10^{-3} и 10^{-2} М при действии 2 скорость входящих токов уменьшалась на $1,8 \pm 0,2$; 3 ± 2 и $5 \pm 1,2$ В/с ($4,7$; $9,1$ и $16,2\%$), а выходящих — на $0,9 \pm 0,3$; $2,5 \pm 1,1$ и $4 \pm 1,3$ В/с (10 ; $13,6$ и $26,3\%$) соответственно. Соединение 9 уменьшало скорости входящих токов на $3 \pm 1,2$; $5,8 \pm 2$ и $9 \pm 2,6$ В/с ($20,2$; $34,4$ и $44,8\%$) и выходящих — на $2 \pm 0,7$; $4,9 \pm 2$ и $7,1 \pm 2,1$ В/с (14 ; $38,2$ и $60,2\%$) соответственно. Таким образом, у незначительной части исследованных нейронов при действии 2 и 9 наблюдалось преимущественное угнетение выходящих трансмембранных ионных токов.

Поскольку у нейронов моллюсков входящий ток обеспечивается ионами натрия и кальция, а выходящий — ионами калия [14–17], полученные данные свидетельствуют об ингибирующем действии соединений 2, 7, 9, 13 и 14 на трансмембранные ионные токи большинства исследованных нейронов. Выраженность эффектов, однако, была не одинаковой. Так, конъюгаты 7, 13 и 14 ингибировали преимущественно калиевые, а 9 — натриевый и кальциевый ионные токи. Нельзя исключить и влияния исследуемых соединений на токи ионов хлора, которые, в зависимости от его внутриклеточной концентрации, могут вносить определенный вклад как во входящие, так и в выходящие трансмембранные ионные токи, вызывая гипер- или деполяризацию мембраны [18–21]. Следовательно, разнообразие ответов нейронов на действие тестированных соединений может определяться как индивидуальной чувствительностью конкретной клетки к их действию, так и природой аминокислотного и пептидного остатков.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение при 20 – 22°C — на поляриметре Polamat-A (длина волны $\lambda = 546$ нм).

¹H ЯМР спектры получены для растворов в DMSO-d₆ на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт — Me₄Si. ТСХ проводили на пластинах Sorbfil-АФВ-УФ (“Сорбполимер”, Россия). Вещества обнаруживали 5%-ным раствором серной кислоты в н-бутаноле с последующим нагреванием до 200–300°C. Использовали системы растворителей хлороформ — этанол, 15:1 (A) и бензол — пропанол-2 — уксусная кислота, 100:10:1 (B). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Ацетонитрил и ацетон очищали, как описано в [22]. Использовали D-галактозу (Реахим), N-гидроксисукцинимид (ACROS), N,N'-дициклогексилкарбодииimid (Merck), глицин, L- α -аланин, β -аланин, L-валин, L-лейцин (Reanal), глицилглицин (Lancaster).

Общая методика ацилирования натриевых солей аминокислот методом активированных эфиров [8, 12]

1,2:3,4-Ди-O-изопропилиден- α -D-галактопирануроновую кислоту 2 [11] или соответствующие N-урониламинокислоты 4 и 6 растворяли в безводном ацетонитриле (на 1 г кислоты брали 50 мл ацетонитрила), затем последовательно добавляли 1,1 Моль N-гидроксисукцинимида и 1,1 Моль N,N'-дициклогексилкарбодииимида. Реакционную смесь перемешивали в течение 2–3 часов. По окончании реакции (ТСХ, система А) активированный эфир отделяли фильтрованием. Осадок дициклогексилмочевины на фильтре промывали ацетонитрилом (3x10 мл). Фильтрат смешивали с водным раствором эквимольного количества натриевой соли аминокислоты (или глицил-глицина), полученной обработкой двукратным мольным избытком гидрокарбоната натрия (по субстрату). Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке до окончания реакции (ТСХ, система А, Б). Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении до начала отгонки воды, остаток подкисляли 5%-ным раствором соляной кислоты до pH 3 и экстрагировали хлороформом (3x15 мл). Хлороформный экстракт сушили безводным сульфатом натрия. Осушитель отделяли

фильтрованием, растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали из диэтилового эфира.

Методика физиологического эксперимента

Электрофизиологические эксперименты были проведены на 32 нейронах ППа1, 28 нейронах ППа2 и 43 неидентифицированных нейронах висцерального ганглия (ВГ) Helix albescens по общепринятой методике внутриклеточного отведения биопотенциалов [9, 13]. Для выяснения характера изменения трансмембранных ионных токов во время потенциала действия была использована компьютерная программа [23], позволяющая получать первую производную потенциала действия (ПД). Эксперименты проводились по схеме: фон — экспозиция соединения в течение 5–10 мин во внеклеточной среде — отмывание 20–40 мин. Соединения разводили физиологическим раствором для холоднокровных до концентраций 10⁻⁵, 10⁻⁴, 10⁻³ и 10⁻² М и данным раствором замещали раствор, омывающий ганглий.

Полученные данные сравнивали с фоновыми значениями и статистически обрабатывали, используя t-критерий Стьюдента. Данные в табл. 3 представлены как средние значения ± ошибка среднего. Величины ионных токов фоновых ПД принимали за 100%, а установившиеся при действии соединений — выражали в процентах к исходным и строили график зависимости концентрация-эффект (рис. 4).

Выводы

1. Установлено, что исследованные соединения селективно снижают ионную проницаемость мембранных нейронов. Избирательность их действия на отдельные ионные токи обусловлена природой аминокислотного и пептидного остатков.

2. Обнаружено, что ацилирование β -аланина снижает его активность, а дипептида глицил-глицина — изменяет направленность нейротропного действия.

3. Дальнейшая модификация структуры гликопептидов представляет собой перспективный путь поиска психокорректирующих средств среди производных нейроактивных аминокислот.

Литература

1. Воронина Т.А., Карасева Т.Л., Головенко Н.Я. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1988. — №6. — С. 679–682.
2. Лукьяненко Н.Г., Богатский А.В., Воронина Т.А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1985. — №6. — С. 691–693.
3. Воронина Т.А., Рахманкулов И.Х., Руденко О.П. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — №1. — С. 35–37.
4. Копелевич В.М., Сытинский И.А., Гунар В.И. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1981. — №5. — С. 27–39.
5. Ковалев Г.В., Васильева С.А., Сажин В.А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — №2. — С. 17–19.
6. Сажин В.А., Щербаков А.А., Бреслаухов А.Г. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — №8. — С. 50–53.
7. Мишин М.А., Гусева Е.Г., Думпес М.А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — №4. — С. 24–26.
8. Кур'яннов В.О., Чупахина Т.О., Чирва В.Я. Тез. доп. XIX Укр. конф. з орг. хім., 10–14 вер. 2001 р. — Львів, 2001. — 239 с.
9. Раваева М.Ю., Коренюк И.И., Гамма Т.В. и др. // Ученые записки ТНУ, серия “Биология”, 2003. — Т. 16, №2. — С. 115–123.
10. Жданов Ю.А., Дорофеенко Г.Н., Корольченко Г.А. и др. Практикум по химии углеводов. — М.: Высш. шк., 1973. — С. 105.
11. Земляков А.Е., Кур'яннов В.О., Чирва В.Я. и др. // Биоорг. химия. — 1986. — Т. 12, №7. — С. 929–933.
12. Гершкович А.А., Киберев В.К. Химический синтез пептидов. — К.: Наукова думка, 1992. — С. 81–83.
13. Кэндел Э. Клеточные основы поведения. — М.: Мир, 1980. — 598 с.

14. Kostyuk P.G. // *Acta Biol. Hung.* — 1992. — Vol. 43. — P. 7-13.
15. Магура И.С. Проблемы электрической возбудимости нейрональной мембранны. — К.: Наукова думка, 1981. — 208 с.
16. Магура И.С., Вихрева Л.А. // Нейрофизиол. — 1989. — Т. 16, №3. — С. 296-307.
17. Kato M., Oomura Y., Marohashi J., Shimizu N. // *J. Neurosci.* — 1983. — Vol. 3, №3. — P. 549-556.
18. Кертис Д.Р. // Фармакол. и токсикол. — 1989. — Т. 52, №6. — С. 4-18.
19. Oomura Y., Kita T., Maruhashi J. // *Jap. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 32, №5. — P. 783-805.
20. Герасимов В.Д. // Нейрофизиол. — Т. 14, №6. — С. 572-577.
21. Kononenko N.I. // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1994. — Vol. 107A, №2. — P. 323-332.
22. Органикум. Практикум по органической химии. Т. 2 / Пер. с нем. В.М.Потапова, С.В. Пономарева. — М.: Мир, 1979. — С. 355-356.
23. Замотайллов А.А., Коренюк І.І. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №11642 “Комп’ютерна програма для реєстрації, обробки і автоматизованого аналізу біоелектричних сигналів”.

Надійшла до редакції 05.12.2005 р.

УДК 547.869 + 615.28

АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-АРИЛ-2,3-ДИГІДРО-4Н-[1,3]ТІАЗИНО[3,2-а]БЕНЗІМІДАЗОЛ-4-ОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

В.М.Брицун, Н.О.Вринчану*, Н.М.Денисюк*, Ю.М.Максимов*, М.О.Лозинський

Інститут органічної хімії НАН України,
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: ioch@bpci.kiev.ua

* Інститут фармакології і токсикології АМН України

Ключові слова: 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-они;
3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-сульфанил)-3-фенілпропанова кислота;
4-феніл-1-[3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-сульфанил)-3-фенілпропаноїл]тіосемікарбазид;
антимікробна і мікостатична активність

Синтезовано ряд 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів та їх похідних. Встановлено, що сполуки проявляють високу антибактеріальну дію до *S.aureus* і *E.coli*.

ANTIMICROBIC PROPERTIES OF 2-ARYL-2,3-DIHYDRO-4H-[1,3]THIAZINO[3,2-a]BENZIMIDAZOL-4-ONES AND THEIR DERIVATIVES

V.M.Britsun, N.A.Vrynychany, N.N.Denysyuk, Yu.N.Maximov, M.O.Lozinskyy

The number of 2-aryl-2,3-dihydro-4H[1,3]-thiazino[3,2-a]benzimidazol-4-ones and their derivatives has been synthesised. These compounds have shown to reveal a high antimicrobial activity against *S.aureus* и *E.coli*.

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА 2-АРИЛ-2,3-ДИГИДРО-4Н-[1,3]ТИАЗИНО[3,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛ-4-ОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

В.Н.Брицун, Н.А.Врынчану, Н.Н.Денысюк, Ю.Н.Максимов, М.О.Лозинский

Синтезирован ряд 2-арил-2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-а]бензимидаэол-4-онов и их производных. Установлено, что данные соединения проявляют высокую antimикробную активность по отношению к *S.aureus* и *E.coli*.

Похідним 1,3-тіазину притаманні різноманітні види біологічної активності. Вони можуть використовуватися як пестицидні (гербіцидні [1], фунгіцидні [2, 3], антигельмінтні [4]) препарати і лікарські (протисудомні [5], аналгетичні [6], протипухлини [7] та антибактеріальні [8]) засоби. У зв'язку з цим пошук нових методів синтезу і дослідження фізіологічної активності конденсованих гетероциклів, які містять 1,3-тіазинове кільце, є перспективним напрямком у сучасній органічній хімії і фармакології.

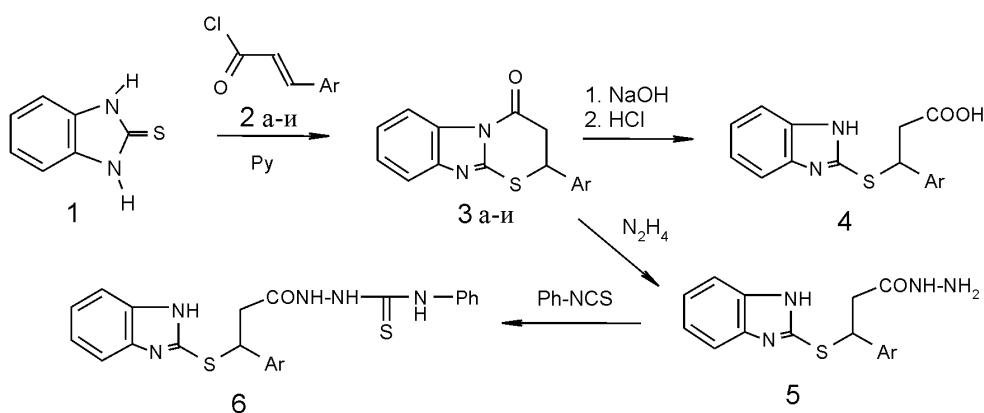
Недавно нами було розроблено загальний метод синтезу 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів За-и, який полягає у взаємодії 2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-2-тіону 1 з 3-арил(гетероіл)-2-пропеноїлхлоридами (2а-и) в суміші бензол-піridин [9-11].

Достоїнствами розробленого нами одностадійного синтезу 4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів 3 є доступність вихідних речовин, одностадійність синтезу, технологічність проведення експерименту, високі виходи (67-82%) та можливість широкого варіювання замісників, які зна-

ходяться в положенні 2 тіазинового кільця. Нами було також встановлено, що 4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-они 3 проявляють високу гербіцидну дію і є малотоксичними сполуками — ЛД₅₀ речовини За для білих мишей складає 3200 мг/кг, а ЛД₅₀ Зе — 3890 мг/кг [11].

Продовжуючи дослідження, в даній роботі ми синтезували ряд [1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-онів За-и та похідних 2-меркаптобензімідазолу 4-б (схема) і дослідили їх антимікробні та антигрибкові властивості. Антимікробна дія синтезованих сполук вивчалась по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій — стафілокока золотистого (*S. aureus* ATCC 25923), кишкової і синьогнійної паличок (*Ps. aeruginosa* ATCC 27853 і *E. coli* ATCC 25922), а також по відношенню до дріжджоподібного гриба (*C. albicans* NTCC 885/653).

Результати дослідження антимікробної активності синтезованих сполук наведені в таблиці. Отримані дані свідчать, що з 12 сполук 3 виявили значну антимікробну активність — Зз і Зи по відношенню до стафілокока (МПК = 2,5 мкг/мл), Зд — по відношенню до кишкової палички (МПК



2, 3 Ar = C₆H₅ (а); 4-CH₃OC₆H₄ (б); 4-O₂NC₆H₄ (в); 3-O₂NC₆H₄ (г); 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (д); 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (е); 4-ClC₆H₄ (ж); 3,4-ClC₆H₃ (з); 2-тієніл (и); **4, 5, 6** Ar = C₆H₅

Схема

= 5 мкг/мл). Активність речовин 3з і 3и по відношенню до *S. aureus* за рівнем МПК близька до цефтазидиму і цефоперазону (відповідно 8 і 4 мкг/мл), а активність 3д щодо *E. coli* — до МПК ампіциліну (2-8 мкг/мл) [12]. Жодна сполука в концентраціях, при яких проводились дослідження, не показала інгібуючої дії на ріст та розмноження синьогнійної палички та гриба *C. albicans*.

Продукти розщеплення 1,3-тiazинового кільця [1,3]тiazино[3,2-а]бензімідазол-4-онів — 3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-ілсульфаніл)-3-фенілпропанова кислота 4 і 4-феніл-1-[3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-ілсульфаніл)-3-фенілпропаноїл]тіосемікарбазид 6 показали відсутність виразної антимікробної дії по відношенню до тест-мікроорганізмів (МПК > 20 мкг/мл).

Таким чином, подальше варіювання замісників у положенні 2 4Н-[1,3]тiazино[3,2-а]бензімідазол-4-онів є перспективним методом для пошуку нових високоефективних антимікробних засобів.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР ¹H записані на приладі “Varian VXR-300”, робоча частота — 300 МГц, у розчині ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС. ГЧ-спектри зареєстровані на приладі UR-20 в таблетках KBr.

Методи синтезу, температури плавлення, дані елементного аналізу і спектри ЯМР ¹H 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тiazино[3,2-а]бензімідазол-4-онів (3а, б, г-ж, и) і 3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-сульфаніл)-3-фенілпропанової кислоти (4) наведені в роботах [9, 13].

2-(4-Нітрофеніл)-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тiazино[3,2-а]бензімідазол-4-он (3в). Синтезований за методом [9]. Вихід — 78%. Т.пл. — 237-239°C (із піридину). Знайдено, %: С — 58,94; Н — 3,68; N — 13,06. C₁₆H₁₁N₃O₃S. Обчислено, %: С — 59,07; Н — 3,41; N — 12,92. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,52 м (1Н, Н-3); 3,87 м (1Н, Н-3); 5,59 м (1Н, Н-2); 7,37 м (2Н, Ar); 7,62 м (1Н, Ar); 7,81 д (2Н, 4-O₂NC₆H₄,

Таблиця

Антимікробна дія сполук 3а-и, 4, 6 (МПК, мкг/мл)

Сполука	Мікроорганізми*			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> NTCC 885/653
3а	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3б	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3в	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3г	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3д	> 20,0	5,0	> 50,0	> 50,0
3е	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3ж	> 20,0	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3з	2,5	> 10,0	> 50,0	> 50,0
3и	2,5	> 10,0	> 50,0	> 50,0
4	> 20,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0
6	> 20,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0

* МПК цефтазидиму і цефоперазону по відношенню до *S. aureus* складає відповідно 8 і 4 мкг /мл, МПК ампіциліну щодо *E. coli* — 2-8 мкг/мл [12].

J 8,4); 8,16 м (1H, Ar); 8,29 д (2H, 4-O₂NC₆H₄, J 8,4). ІЧ-спектр : 3100, 1720 (C=O), 1610 (C=N), 1530, 1490, 1450, 1350, 1310.

2-(3,4-Дихлорфеніл)-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-он (3). Вихід — 69%. Т.пл. — 188–190°C (із нітрометану). Знайдено, %: C — 54,82; H — 3,05; N — 8,25. C₁₆H₁₀Cl₂N₂OS. Обчислено, %: C — 55,03; H — 2,89; N — 8,02. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,44 м (1H, H-3); 3,87 м (1H, H-3); 5,44 м (1H, H-2); 7,38 м (2H, Ar); 7,52 дд (1H, 3,4-C₆H₃Cl₂, J₁ 8,5, J₂ 1,7); 7,63 м (1H, Ar); 7,73 д (1H, 3,4-C₆H₃Cl₂, J 8,5); 7,85 д (1H, 3,4-C₆H₃Cl₂, J 1,7); 8,15 м (1H, Ar). ІЧ-спектр : 3100, 2900, 1710 (C=O), 1610 (C=N), 1485, 1450, 1410, 1360, 1340.

Гідразид 3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-ілсульфанил)-3-фенілпропанової кислоти (5). Розчин 10 ммоль тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-ону За і 12 ммоль гідразинмоногідрату в 20 мл етанолу кип'ятять протягом 1 год, охолоджують і відфільтровують гідразид 5. Вихід — 86%. Т.пл. — 139–142°C (із етанолу). Знайдено, %: C — 61,26; H — 5,37; N — 17,69. C₁₆H₁₆N₄OS. Обчислено, %: C — 61,52; H — 5,16; N — 17,93. Спектр ЯМР H, δ, м.д.: 2,92 м (2H, H-2); 4,12 уш.с (2H, NH₂); 5,40 м (1H, H-3); 7,14–7,52 м (9H, C₆H₅ H бензімідазол); 9,08 с (1H, CONH); 12,03 уш.с. (1H, NH бензімідазол).

4-Феніл-1-[3-(1Н-бензо[d]імідазол-2-ілсульфанил)-3-фенілпропаноїл]тіосемікарбазид (6). Розчин 5 ммоль гідразиду 5 і 6 ммоль фенілізотіоціанату в 20 мл етанолу кип'ятять на протязі 1 год, охолоджують і відфільтровують осад 6. Вихід — 78%. Т.пл. — 187–190°C (із етанолу). Знайдено, %: C — 61,53; H — 4,89; N — 15,90. C₂₃H₂₁N₅OS₂. Обчислено, %: C — 61,72; H — 4,73; N — 15,65. Спектр ЯМР ¹H,

δ, м.д.: 3,14 м (2H, H-2); 5,38 м (1H, H-3); 7,15–7,58 м (14H, 2C₆H₅ + Н бензімідазол); 9,38 уш. с (1H, CS-NH-Ar); 9,63 с (1H, CONH-NH); 10,19 уш. с (1H, CONH); 12,64 с (1H, NH бензімідазол).

Експериментальна біологічна частина

Дослідження антимікробної дії синтезованих сполук проводили згідно з рекомендаціями National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M-27A і M-38P [14, 15] з встановленням мінімальної пригнічуvalnoї концентрації (МПК). Чутливість мікроорганізмів визначали методом макророзведенів у рідкому соєвому середовищі.

Антимікробну дію вивчали по відношенню до бактерій *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853 та дріждожоподібного гриба *C. albicans* ATCC 885/653. Густота інокуляту складала для бактерій 5,0x10⁵ КУО/мл, для грибів — 1,0–2,0x10⁴ КУО/мл середовища. Мікроорганізми інкубували при 35°C на протязі 24 год. За МПК приймали найменше розведення речовин, при якому візуально відсутній ріст мікроорганізмів.

Висновки

1. Синтезовано нові 2-арил-2,3-дигідро-4Н-[1,3]тіазино[3,2-а]бензімідазол-4-они та їх похідні і охарактеризовано їх фізико-хімічні властивості.

2. Досліджено антимікробну дію синтезованих сполук. Встановлено, що цей клас речовин виявляє антибактеріальну активність по відношенню до золотистого стафілокока та кишкової палички і є перспективним для подальших досліджень у цьому напрямку.

Література

1. Fischer R., Lieb F., Ruther M., Stettner J., Erdelen C., U.Wachendorff-Neumann, M.Dollinger, Ger. Pat. 4243818 (1994) // C. A., 121, 134136z (1994).
2. Рожкова Н.К., Завьялова Л.В., Ахмедова С. и др. Фунгициды / Ред. Н.Н.Мельников. — Ташкент: Изд. АН Узб.ССР, 1980. — С. 94 // С. А. — 1981. — 94. — 78267.
3. Gilkerson T., Jennens D.C., Coombs M.E. // Eur. Pat. Appl. 245,901 (1986); C. A. — 1988. — 108. — 131835x.
4. Varsanyi D., Aufderhaar E. — Swiss 593,956 (1977) // C. A. — 1978. — 88. — 121220x.
5. Оганян А.Ш., Норавян А.С., Джагацианян И.А., Акопян А.Г. // Хим.-фарм. журн. — 2001. — 35 (3). — С. 9-13.
6. Kubo K., Ito N., Isomura Y. et al. // Chem. Pharm. Bull. — 1979. — 27. — P. 2372-2375 // C. A. — 1979. — 92. — 128832q.
7. Брукштус А., Тумкевичус С. // ХГС. — 2000. — №6. — С. 854-6.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Х.: Торсинг, 1998. — Т. 2. — С. 244.
9. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // ХГС. — 2003. — №7. — С. 1103-1108.
10. Брицун В.М., Есипенко А.М., Боднар В.М., Лозинський М.О. // Укр. хім. журн. — 2002. — Т. 68 (11). — С. 52-56.
11. Брицун В.М., Швартай В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — №2 (34). — С. 30-32.
12. Conte J.E., Barriere S.L. // Manual of antibiotics and infectious diseases. — Philadelphia.: Lea & Febiger, 1988. — P. 142-145.
13. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Чернега А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2005. — Т. 41, Вип. 1. — С. 109-114.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard Document M27-A. NCCLS. — Villanova, PA, 1997.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1997). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of conidium-forming filamentous fungi. Proposed Standard M38 - P. NCCLS. — Wayne, PA, 1997.

Надійшла до редакції 15.07.2005 р.

УДК 547.495.2 + 631.8.022.3

СИНТЕЗ ТА РІСТРЕГУЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ N-(1,3-ТИАЗОЛ-2-ІЛ)-N'-(ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)СЕЧОВИН

М.В.Вовк, М.К.Братенко*, В.О.Чорноус*, В.С.Петренко, В.В.Швартай**,
О.М.Денисенко

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

* Буковинський державний медичний університет

** Інститут фізіології рослин і генетики НАН України

Ключові слова: 2-амінотіазоли; 4-амінопіразоли; N,N'-дизаміщенні сечовини; рістрегулююча активність

Синтезовано ряд нових N-(1,3-тиазол-2-іл)-N'-(піразол-4-іл)сечовин. Дослідження активності отриманих сполук показали, що серед них є речовини з вираженою ростстимулюючою дією.

THE SYNTHESIS AND GROWTH-REGULATING ACTIVITY OF N-(1,3-TIAZOL-2-YL)-N'-(PYRAZOL-4-YL) UREAS

M.V.Vovk, M.K.Bratenko, V.O.Chornous, V.S.Petrenko, V.V.Shwartzau, O.M.Denisenko

The synthesis of a number of new N-(1,3-thiazol-2-yl)-N'-(pyrazol-4-yl) ureas has been carried out. The activity's study of the compounds obtained has shown that there are the substances with the marked growth-stimulating action among them.

**СИНТЕЗ И РОСТРЕГУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ N-(1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ)-N'-(ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)
МОЧЕВИН**

М.В.Вовк, М.К.Братенко, В.О.Чорноус, В.С.Петренко, В.В.Швартай, О.М.Денисенко

Синтезирован ряд новых N-(1,3-тиазол-2-ил)-N'-(пиразол-4-ил)мочевин. Исследования активности полученных соединений показали, что среди них есть вещества с выраженным ростстимулирующим действием.

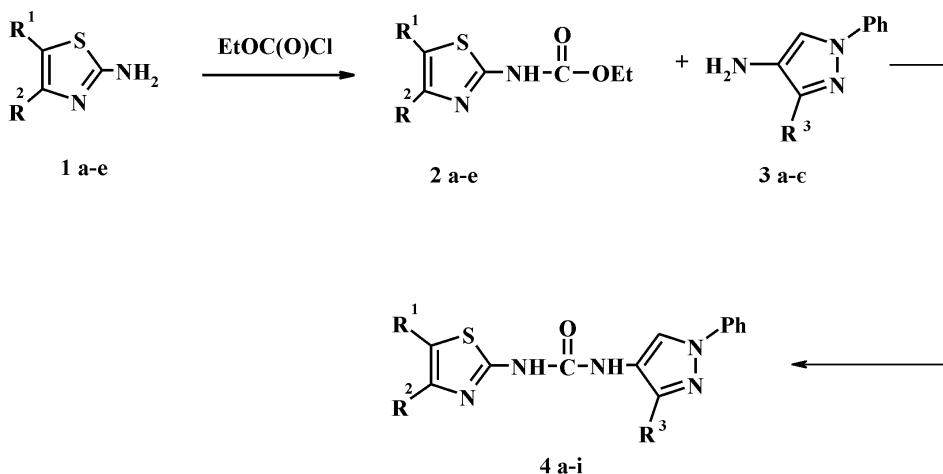
Сечовини, які містять у своїй структурі тіазольний або бензтіазольний фрагменти, є класом сполук з потенційною гербіцидною активністю [1-4]. Зокрема, як ефективні засоби у боротьбі з бур'янами використовуються препарати бензтіазурон (N-(бензтіазол-2-іл)-N'-метилсечовина) та метилбензтіазурон (N-(бензтіазол-2-іл)-N',N'-диметилсечовина) [5]. Крім цього, серед N-тиазоліл-N'-алкіл(арил)сечовин знайдені речовини з аналгетичними [6], бактерицидними [7, 8], антигельмінтними [9, 10], антипаразитарними [11] та антиоксидантними [9, 10] властивостями. Також є повідомлення про здатність ряду сечовин даного типу інгібувати транскриптуру вірусу імунодефіциту людини [13] і деякі види тирозинкіназ [14]. У той же час відомості про N-тиазоліл-N'-гетерилсечовини обмежуються тільки синтезом сполук, що містять гетероциклічні залишки 1,3,4-оксадіазолу [15], тіазоло[3,2-а]пірамідину [16], імідазо[2,1-б]тіазолу [17] та бензо[б]діазепіну [18].

З врахуванням високої біологічної дії похідних піразолу [19] нам вдавалось за доцільне здійснити синтез ряду нових сечовин, які б поряд з тіазольним фрагментом містили і піразольний та дослідити їх рістрегулюючі властивості на рослинних об'єктах.

Для одержання цільових сполук був успішно використаний нещодавно [20] запропонований нами неізоціанатний метод синтезу N-тиазолілзаміщених сечовин. З цією метою на першій стадії вихідні 2-амінотіазоли 1а-е взаємодіють з етилхлорформіатом були перетворені з високими виходами на N-(тиазол-2-іл)-O-етилкарбамати 2а-е. Нагрівання останніх з 4-амінопіразолами 3а-е [21] на протязі 5 год в киплячому толуолі приводить до N-(тиазол-2-іл)-N'-(піразол-4-іл)сечовин 4а-і з виходами 75-90%.

Індивідуальність N, N'-дигетерилзаміщених сечовин 4 а-і (табл. 1) доведена методом ТШХ, склад — результатами елементного аналізу, а будова — ІЧ- та ПМР-спектрами (табл. 2). Зокрема, в ІЧ-спектрах типовими є смуги поглинання груп C=O в діапазоні 1680-1700 cm^{-1} та N-H в діапазоні 3200-3300 cm^{-1} . ПМР-спектри поряд з сигналами замісників R¹, R³ та Ph характеризуються синглетами C⁵-H протонів піразольного кільця при 8,62-8,88 м.ч., N-H-протона, зв'язаного з тіазольним фрагментом, при 8,46-9,00 м.ч. та широкого синглета N-H протона, зв'язаного з піразольним фрагментом при 10,54-11,09 м.ч.

Рістрегулюючу активність синтезованих сполук вивчали в умовах лабораторних дослідів на



1, 2, R¹ = R² = H (a); R¹ = Me, R² = MeC(O) (б); R¹ = R² = Ph (в); R¹, R² = (CH₂)₄ (г); R¹, R² = CH₂CH(Me)CH₂CH₂ (д); R¹, R² = 3-EtO-бензо-1,6 (е);
3, R³ = 4-FC₆H₄ (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (г), тієніл-2 (д),
піридин-3 (е), 2,3-бензофурил-5 (е);
4, R¹ = R² = H; R³ = тієніл-2 (а), піридин-3 (б); R¹ = Me, R² = MeC(O); R³ = 4-MeC₆H₄ (в),
2,3-бензофурил-5 (г); R¹ = R² = Ph, R³ = піридин-3 (д); 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (е); R¹R² = (CH₂)₄,
R³ = 2,3-бензофурил-5 (е); R¹, R² = CH₂CH(Me)CH₂CH₂, R³ = 4-FC₆H₄ (ж), 2,3-бензофурил-5-(з);
R¹, R² = 3-EtO-бензо-1,6, R³ = 4-MeOC₆H₄(и).

Схема

рослинах озимої пшениці сорту “Лютесценс-7” за методикою Сергеєвої [22]. Досліди проводили в чашках Петрі в 0,9% агар-агаровому середовищі. Повторність дослідів чотирикратна. Облік результатів здійснювали на дев'ятій день після посіву. Отримані експериментальні результати усереднені і представлені в табл. 3.

Як видно з даних таблиці, характер дії структурно споріднених сполук ряду N-тіазоліл-N'-піразолілсечовин 4a-i, в першу чергу, залежить від природи замісника R³ в положенні 3 піразольного фрагменту. Такий висновок підтверджується порівнянням результатів, отриманих для сполук 4v і 4g, які містять одинаковий тіазольний залишок, а

Таблиця 1

Виходи, константи та дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %	Т.пл.°С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вираховано, %		
			C	H	N		C	H	N
4a	84	267-269	55,80	3,67	19,16	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ OS ₂	55,57	3,57	19,06
4б	79	258-260	59,32	3,80	23,29	C ₁₈ H ₁₄ N ₆ OS	59,66	3,89	23,19
4в	76	>300	64,12	4,95	16,29	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	64,02	4,91	16,23
4г	86	245-246	63,31	4,29	15,21	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	63,01	4,19	15,31
4д	90	256-257	71,23	4,11	12,40	C ₃₃ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	71,59	4,19	12,65
4е	83	249-251	69,19	4,78	12,10	C ₃₃ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	69,09	4,74	12,21
4ε	77	>300	66,19	4,62	15,22	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	65,92	4,65	15,37
4ж	80	275-276	64,14	4,90	15,59	C ₂₄ H ₂₂ FN ₅ OS	64,41	4,95	15,65
4з	82	280-282	66,27	4,95	15,09	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	66,51	4,94	14,91
4и	75	294-296	64,17	4,70	14,28	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	64,31	4,77	14,42

Таблиця 2

ІЧ- та ПМР-спектри синтезованих сполук

Спо- луга	ІЧ-спектр, см ⁻¹		Спектр ПМР (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
	C=O	N-H	
4а	1700	3260	7,09-7,53 (10H, м, Наром.), 8,48 (1H, с, NH), 8,63 (1H, с, C ⁵ H), 10,96 ш.с. (1H, NH)
4б	1695	3295	7,28-8,56 (11H, м, Наром.), 8,69 (1H, с, C ⁵ H), 8,98 (1H, с, NH), 10,56 ш.с. (1H, NH)
4в	1680	3300	2,27 (3H, с, Me), 2,39 (3H, с, Me), 2,53 (3H, с, MeC(O)), 7,01-7,86 (9H, м, Наром.), 8,40 (1H, с, NH), 8,62 (1H, с, C ⁵ H), 10,84 ш.с. (1H, NH)
4г	1680	3265	2,35 (3H, с, Me), 2,43 (3H, с, Me), 2,57 (3H, с, MeC(O)), 7,31-7,82 (10H, м, Наром.), 8,45 (1H, с, NH), 8,79 (1H, с, C ⁵ H), 11,07 ш.с. (1H, NH)
4д	1685	3270	7,24-8,68 (19H, м, Наром.), 8,75 (1H, с, C ⁵ H), 9,00 (1H, с, NH), 11,00 ш.с. (1H, NH)
4е	1700	3290	3,84 (3H, с, MeO), 3,88 (3H, с, MeO), 7,04-7,88 (18H, м, Наром.), 8,42 (1H, с, NH), 8,67 (1H, с, C ⁵ H), 10,97 ш.с. (1H, NH)
4ε	1690	3280	1,10-2,50 (8H, м, 4CH ₂), 7,39-7,92 (10H, м, Наром.), 8,82 (1H, с, C ⁵ H), 8,89 (1H, с, NH), 11,09 ш.с. (1H, NH)
4ж	1695	3290	1,07 (3H, д, Me), 1,44-2,69 (7H, м, 3CH ₂ +CH), 7,29-7,86 (9H, м, Наром.), 8,88 (1H, с, C ⁵ H), 8,98 (1H, с, NH), 10,54 ш.с. (1H, NH)
4з	1680	3300	2,41 (3H, д, Me), 1,46-2,62 (7H, м, 3CH ₂ +CH), 7,32-7,91 (10H, м, Наром.), 8,78 (1H, с, C ⁵ H), 8,94 (1H, с, NH), 11,07 ш.с. (1H, NH)
4и	1695	3285	1,39 (3H, т, Me), 3,86 (3H, с, MeO), 4,06 (2H, кв, CH ₂), 6,95-7,82 (12H, м, Наром.), 8,38 (1H, с, NH), 8,67 (1H, с, C ⁵ H), 10,91 ш.с. (1H, NH)

відрізняються тільки замісником R³ в піразольному циклі. При цьому сполука 4г з 2,3-бензофурильним замісником виявляє виражену рістсти-

мулюючу дію за показником маси кореня. В той же час вона помітно інгібує довжину надземної частини. Подібна активність є характерною для

Таблиця 3

Рістрегулююча активність сполук 4 а-і

Сполука	Концентрація сполуки, %	Активність, % до контролю			
		маса сирої речовини кореня	висота надземної частини	маса сирої речовини рослини	схожість
4а	0,01	97,1	97,4	97,1	99,8
	0,001	103,8	99,4	98,7	98,4
	0,0001	105,4	97,4	94,3	102,5
4б	0,01	93,7	99,6	96,4	100,0
	0,001	106,7	93,2	98,8	102,5
	0,0001	108,5	90,1	100,1	103,3
4в	0,01	81,4	97,4	92,3	99,9
	0,001	101,1	92,9	99,7	100,0
	0,0001	101,9	93,6	96,5	100,0
4г	0,01	108,1	69,1	94,2	103,1
	0,001	113,4	69,5	95,1	104,5
	0,0001	115,5	69,9	94,8	107,1
4д	0,01	110,6	73,2	95,2	101,3
	0,001	108,9	69,7	90,8	105,5
	0,0001	115,6	65,4	94,1	107,4
4е	0,01	98,2	88,2	95,1	96,9
	0,001	98,6	88,3	96,8	98,0
	0,0001	98,4	88,1	95,6	95,5
4ε	0,01	97,9	100,0	95,6	103,2
	0,001	114,3	96,5	94,5	107,2
	0,0001	116,2	99,1	97,3	109,4
4ж	0,01	87,7	68,1	88,8	95,7
	0,001	98,1	78,5	94,1	97,3
	0,0001	97,9	80,2	93,3	100,0
4з	0,01	96,5	99,8	92,8	100,0
	0,001	114,3	100,0	96,8	106,7
	0,0001	116,2	95,3	98,4	111,4
4и	0,01	101,4	104,2	100,3	102,1
	0,001	99,6	101,5	96,7	100,0
	0,0001	97,2	100,8	94,2	100,8

сполук 4 ϵ і 4 δ , які містять такий самий замісник R³ і практично споріднені тiazольні фрагменти.

Сполуки 4 γ , д, е, з у низьких концентраціях помітно посилювали схожість насіння озимої пшениці, яка в умовах досліду на агарі становила 88%.

Дослідження гострої токсичності синтезованих речовин на прикладах сполук 4 α , γ , ϵ показало, що вони є малотоксичними, їх ЛД₅₀ складає більше 2000 мг/кг.

Таким чином, отримані нами результати визначають перспективність подальшого пошуку нових високоефективних регуляторів росту рослин серед N-(тиазол-2-іл)-N'-(піразол-4-іл)сечовин.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри речовин записані на приладі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ПМР отримані на приладі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Література

1. Пат. 1932609 ФРН (1970) // C.A. — 1970. — Vol. 72. — 121514 r.
2. Пат. 2116956 ФРН (1972) // C.A. — 1972. — Vol. 76. — 141534 h.
3. Пат. 4012225 США (1977) // C.A. — 1977. — Vol. 87. — 5673 c.
4. Пат. 4086240 США (1978) // C.A. — 1978. — Vol. 89. — 109486 b.
5. Меркулов Н.Н., Новожилов К.В., Пылова Т.Н. Химические средства защиты растений (пестициды). — М.: Химия, 1980. — 287 с.
6. Пат. 2614189 ФРН (1978) // C.A. — 1978. — Vol. 88. — 22887 p.
7. Francisco G.P., Li Zh., Albright J.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14. — P. 235-239.
8. Beyer D., Kroll H.-P., Endermann R., Schiffer G. et al. // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2004. — Vol. 48. — P. 525-532.
9. Zee-Cheng K.Y., Cheug C.G. // J. Med. Chem. — 1979. — Vol. 22. — P. 28- 32.
10. Wolchoshoter N., Ninjat M., Tinlanc B. et al. // Eur. J. Med. Chem. Ther. — 1986. — Vol. 21. — P. 59-64.
11. Пат. 451156 Швейцарія (1968) // C.A. — 1968. — Vol. 69. — 96700 p.
12. Dopliaz A., Ferretti H.E., Vertuani G. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 436. — P. 187-196.
13. Bell F.W., Contreli A.S., Hoegberg M. et al. // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — P. 4929-4936.
14. Witya J., Das J., Moguiv R.V. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2003. — Vol. 13. — P. 4007-4010.
15. Westphal G., Henklein P. // Z. Chem. — 1969. — Vol. 9. — P. 425-426.
16. Shridhar D.R., Jogibhukta M., Kriskon V.S. // Ind. J. Chem. Sect. B. — 1986. — Vol. 25. — P. 345-346.
17. Mulesic M., Kravacic A., Stanovnik B. // J. Heterocycl. Chem. — 1997. — Vol. 34. — P. 49-56.
18. Murakami Y., Hara H., Okada T. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42. — P. 2621-2632.
19. Мельников Н.Н. Пестициды. — М.: Химия, 1987. — С. 567-571.
20. Вовк М.В., Лебедь П.С. // ЖОрХ. — 2006. — Т. 39, вып. 42. — С. 108-111.
21. Choronus V.A., Bratenko M.K., Vovk M.V. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, №1 (9). — С. 3-5.
22. Сергеєва Т.А. // Захиста растеній. — 1963, №2. — С. 42-43.

Надійшла до редакції 21.04.2006 р.

N-(1,3-Тіазол-2-іл)-O-етилкарбамати (2а-е) одержані, як описано раніше [20].

N-(1,3-Тіазол-2-іл)-N'-(піразол-4-іл)сечовини (4 а-і) (табл. 1, 2). Суміш 0,01 Моль карбамату 2 а-е і 0,011 Моль аміну 3 а-е нагрівали при кип'ятінні в 25 мл ксилолу на протязі 5 год. Розчинник випарювали, до залишку додавали 20 мл етанолу, нагрівали при кип'ятінні протягом 30 хв, охолоджували і відфільтровували.

Висновки

1. Взаємодією N-(1,3-тіазол-2-іл)-O-етилкарбаматів з 4-амінопіразолами отримані раніше невідомі N-(1,3-тіазол-2-іл)-N'-(піразол-4-іл)сечовини.

2. У ряду синтезованих сполук знайдені речовини з вираженою стимулюючою дією на ріст кореневої системи пшениці та схожості насіння.

УДК 615.074:547.583.5:543.432

КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ ТА МЕФЕНАМОВОЇ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ

Н.П.Кобзар, С.Г.Ісаєв, О.М.Свєчнікова, О.О.Павлій, Т.А.Костіна, В.А.Ханін

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

Ключові слова: N-фенілантранілова кислота; метод двофазного титрування;
потенціометричне титрування

Розроблена методика кількісного визначення 5-бром-, 3-нітро-, 5-нітро-, 6-нітро-, 3,5-дінітро-N-фенілантранілових кислот. Сутність методу полягає у прямому титруванні розчином лугу двофазної системи, котра складається з органічної фази, яка містить речовину, що аналізується, та водної фази, яка містить індикатор. Кінцеву точку титрування визначають за зміною забарвлення водного шару. Результати кількісного визначення N-фенілантранілових кислот за методом двофазного титрування характеризуються високою точністю та репрезентативністю, ніж у методі потенціометричного титрування, що використовувався раніше.

THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF N-PHENYLNTHRANILIC AND MEFENAMIC ACIDS BY THE BIPHASE TITRATION METHOD

N.P.Kobzar, S.G.Isaev, Ye.N.Svechnikova, O.A.Pavlyi, T.A.Kostina, V.A.Khanin

The new method of the quantitative determination of 5-brom-, 3-nitro-, 5-nitro-, 6-nitro-, 3,5-dinitro-N-phenylanthranilyc acids has been developed. The method means direct titration of the biphasic system, which includes the organic phase containing the substance analyzed and the aqueous phase with an indicator, by an alkaline solution. The final point of titration is determined by the colour change of the water layer. The results of the quantitative determination of N-phenylanthranilyc acids obtained by the biphasic titration method are more accurate and representative than those obtained by the potentiometric determination method previously used for the derivatives mentioned.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ И МЕФЕНАМОВОЙ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВУХФАЗНОГО ТИТРОВАНИЯ

Н.П.Кобзарь, С.Г.Исаев, Е.Н.Свичникова, О.А.Павлий, Т.А.Костина, В.А.Ханин

Разработана методика количественного определения 5-бром-, 3-нитро-, 5-нитро-, 6-нитро-, 3,5-дinitро-N-фенилантраниловых кислот. Сущность метода заключается в прямом титровании раствором щелочи двухфазной системы, состоящей из органической фазы, содержащей анализируемое вещество, и водной фазы, содержащей индикатор. Конечную точку титрования определяют по изменению окраски водного слоя. Результаты количественного определения N-фенилантраниловых кислот методом двухфазного титрования характеризуются высокой точностью и репрезентативностью, чем ранее использовавшийся метод потенциометрического титрования.

Н-фенілантранілові кислоти (N-ФАК) та їх похідні широко використовуються в медицині як протизапальні, аналгезуючі засоби для лікування запальних захворювань суглобів, м'язів, шкіри та слизових оболонок. Вони також привертають увагу дослідників як вихідні продукти для синтезу препаратів акридинового і фенотіазинового ряду [1-10]. Тому розробка методів кількісного визначення вищезазначених сполук представляє безумовний практичний інтерес.

За даними літератури [11] N-ФАК визначають методом потенціометричного титрування в неводних і змішаних розчинниках, оскільки у воді ре-

човини практично не розчинні. Вказаний метод точний, але тривалий у виконанні. Тому розробка експресної, простої та надійної методики кількісного визначення заміщених N-ФАК є актуальну. Для досліджуваних нами заміщених N-ФАК методи кількісного аналізу відсутні.

Нами був розроблений експресний метод кількісного визначення N-фенілантранілових кислот. За основу був обраний метод двофазного титрування у присутності індикатора, що не екстрагується органічними розчинниками [12]. Суть методу полягає у прямому титруванні стандартним водним розчином натрію гідроксиду двофазної

Таблиця 1

Результати кількісного визначення 5-бром-N-фенілантранілової кислоти методом двофазного титрування з різними кислотно-основними індикаторами

Індикатор	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
0,1% спиртовий розчин фенолфталеїну	0,1024	98,85	$\bar{x} = 99,55$ $s = 0,5408$ $s_x = 0,242$ $\Delta x = 0,67$ $\varepsilon = 0,67\%$
	0,1264	99,13	
	0,1448	100,02	
	0,1688	100,06	
	0,1824	99,70	
0,04% спиртовий розчин м-крезолового пурпурного	0,1058	98,95	$\bar{x} = 99,70$ $s = 0,4462$ $s_x = 0,200$ $\Delta x = 0,55$ $\varepsilon = 0,56\%$
	0,1266	99,66	
	0,1422	99,82	
	0,1602	100,04	
	0,1814	100,02	
0,1% спиртовий розчин тимолфталеїну	0,1056	99,11	$\bar{x} = 99,44$ $s = 0,396$ $s_x = 0,177$ $\Delta x = 0,49$ $\varepsilon = 0,49\%$
	0,1212	99,28	
	0,1456	99,90	
	0,1608	99,10	
	0,1824	99,84	

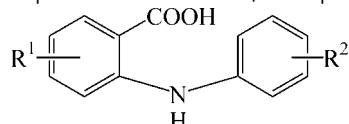
системи, що складається з органічної фази, в якій розчинена кислота, яка визначається, та водної фази, де знаходитьться індикатор. При титруванні розчином натрію гідроксиду порушується екстракційна рівновага і натрієва сіль N-ФАК переходить

у водну фазу. Кінцеву точку титрування визначають за зміною забарвлення індикатора у водному шарі.

Визначені оптимальні умови двофазного титрування неописаних в літературі N-ФАК. В якості

Таблиця 2

Результати кількісного визначення заміщених N-фенілантранілових кислот методом двофазного та потенціометричного титрування



Сполука	R ¹	R ²	Потенціометричне титрування			Двофазне титрування		
			наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики	наважка, г	знайдено, %	метрологічні характеристики
1	2	3	4	5	6	7	8	9
I	5-Br	H	0,1026	99,70	$\bar{x} = 99,76$ $s = 0,310$ $s_x = 0,139$ $\Delta x = 0,38$ $\varepsilon = 0,39\%$	0,1056	99,11	$\bar{x} = 99,44$ $s = 0,396$ $s_x = 0,177$ $\Delta x = 0,49$ $\varepsilon = 0,49\%$
			0,1208	99,36		0,1212	99,28	
			0,1412	99,66		0,1456	99,90	
			0,1596	100,21		0,1608	99,10	
			0,1818	99,85		0,1824	99,84	
II	5-Br	2'-CH ₃	0,1034	100,08	$\bar{x} = 100,05$ $s = 0,269$ $s_x = 0,121$ $\Delta x = 0,33$ $\varepsilon = 0,33\%$	0,1041	99,41	$\bar{x} = 99,69$ $s = 0,354$ $s_x = 0,158$ $\Delta x = 0,44$ $\varepsilon = 0,44\%$
			0,1194	100,42		0,1223	99,56	
			0,1434	99,82		0,1427	100,31	
			0,1590	99,77		0,1611	99,62	
			0,1806	100,19		0,1833	99,56	
III	5-Br	4'-CH ₃	0,1049	100,42	$\bar{x} = 99,87$ $s = 0,323$ $s_x = 0,144$ $\Delta x = 0,40$ $\varepsilon = 0,40\%$	0,1010	99,70	$\bar{x} = 99,95$ $s = 0,364$ $s_x = 0,163$ $\Delta x = 0,45$ $\varepsilon = 0,45\%$
			0,1231	99,67		0,1212	99,44	
			0,1435	99,75		0,1456	100,22	
			0,1619	99,89		0,1608	100,19	
			0,1841	99,63		0,1824	100,22	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IV	5-Br	4'-OCH ₃	0,1033	99,10	$\bar{x} = 99,55$ $s = 0,407$ $s_x = 0,182$ $\Delta x = 0,51$ $\varepsilon = 0,51\%$	0,1024	99,33	$\bar{x} = 99,66$ $s = 0,396$ $s_x = 0,177$ $\Delta x = 0,49$ $\varepsilon = 0,49\%$
			0,1218	99,30		0,1184	99,40	
			0,1419	100,17		0,1424	100,28	
			0,1603	99,66		0,1580	99,46	
			0,1825	99,50		0,1796	99,84	
V	5-Br	4'-OC ₂ H ₅	0,1070	99,84	$\bar{x} = 99,63$ $s = 0,316$ $s_x = 0,141$ $\Delta x = 0,39$ $\varepsilon = 0,39\%$	0,1102	99,41	$\bar{x} = 99,69$ $s = 0,436$ $s_x = 0,195$ $\Delta x = 0,54$ $\varepsilon = 0,54\%$
			0,1264	99,32		0,1208	99,14	
			0,1516	99,64		0,1396	100,16	
			0,1668	99,33		0,1608	100,08	
			0,1884	100,04		0,1806	99,65	
VI	5-Br	3',4'-(CH ₃) ₂	0,1076	98,77	$\bar{x} = 99,40$ $s = 0,416$ $s_x = 0,186$ $\Delta x = 0,52$ $\varepsilon = 0,52\%$	0,1036	99,46	$\bar{x} = 99,44$ $s = 0,358$ $s_x = 0,160$ $\Delta x = 0,44$ $\varepsilon = 0,45\%$
			0,1258	99,42		0,1236	98,83	
			0,1522	99,63		0,1480	99,61	
			0,1664	99,31		0,1628	99,52	
			0,1888	99,88		0,1848	99,77	
VII	3-NO ₂	2'-CH ₃ 4'-NO ₂	0,1410	99,84	$\bar{x} = 99,75$ $s = 0,284$ $s_x = 0,127$ $\Delta x = 0,35$ $\varepsilon = 0,35\%$	0,1304	99,80	$\bar{x} = 99,59$ $s = 0,216$ $s_x = 0,097$ $\Delta x = 0,27$ $\varepsilon = 0,27\%$
			0,1252	99,61		0,1290	99,49	
			0,1245	99,92		0,1285	99,40	
			0,1385	99,33		0,1277	99,42	
			0,1236	100,05		0,1269	99,85	
VIII	3-NO ₂	2'-CH ₃ 6'-NO ₂	0,1142	99,86	$\bar{x} = 100,13$ $s = 0,350$ $s_x = 0,156$ $\Delta x = 0,43$ $\varepsilon = 0,43\%$	0,1195	99,72	$\bar{x} = 99,51$ $s = 0,333$ $s_x = 0,149$ $\Delta x = 0,41$ $\varepsilon = 0,42\%$
			0,1098	100,07		0,1209	99,03	
			0,1158	100,04		0,1224	99,61	
			0,1204	99,95		0,1230	99,32	
			0,1194	100,74		0,1263	99,86	
IX	5-NO ₂	2'-CH ₃ 4'-NO ₂	0,1045	100,03	$\bar{x} = 99,62$ $s = 0,319$ $s_x = 0,143$ $\Delta x = 0,40$ $\varepsilon = 0,40\%$	0,1108	100,23	$\bar{x} = 99,72$ $s = 0,385$ $s_x = 0,172$ $\Delta x = 0,48$ $\varepsilon = 0,48\%$
			0,1206	99,51		0,1098	99,24	
			0,1334	99,30		0,1126	99,93	
			0,1286	99,89		0,1132	99,73	
			0,1180	99,39		0,1144	99,48	
X	6-NO ₂	2'-CH ₃ 4'-NO ₂	0,1252	99,60	$\bar{x} = 99,94$ $s = 0,296$ $s_x = 0,132$ $\Delta x = 0,37$ $\varepsilon = 0,37\%$	0,1306	99,51	$\bar{x} = 99,29$ $s = 0,407$ $s_x = 0,182$ $\Delta x = 0,51$ $\varepsilon = 0,51\%$
			0,1294	99,65		0,1295	98,78	
			0,1207	100,06		0,1269	99,82	
			0,1233	100,14		0,1270	99,02	
			0,1279	100,25		0,1206	99,31	
XI	6-NO ₂	2'-CH ₃ 6'-NO ₂	0,1108	99,81	$\bar{x} = 99,50$ $s = 0,393$ $s_x = 0,176$ $\Delta x = 0,49$ $\varepsilon = 0,49\%$	0,1126	100,11	$\bar{x} = 99,73$ $s = 0,336$ $s_x = 0,150$ $\Delta x = 0,42$ $\varepsilon = 0,42\%$
			0,1125	99,50		0,1138	99,27	
			0,1130	99,05		0,1170	99,84	
			0,1105	99,96		0,1158	99,93	
			0,1094	99,17		0,1162	99,52	
XII	3,5-(NO ₂) ₂	2'-CH ₃ 4'-NO ₂	0,1146	99,45	$\bar{x} = 99,25$ $s = 0,190$ $s_x = 0,085$ $\Delta x = 0,24$ $\varepsilon = 0,24\%$	0,1186	99,85	$\bar{x} = 100,12$ $s = 0,319$ $s_x = 0,143$ $\Delta x = 0,40$ $\varepsilon = 0,40\%$
			0,1155	99,30		0,1205	99,79	
			0,1162	99,05		0,1184	100,10	
			0,1138	99,05		0,1176	100,32	
			0,1207	99,40		0,1192	100,55	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
XIII	3,5-(NO ₂) ₂	2'-CH ₃ 6'-NO ₂	0,1405	100,20	$\bar{x} = 100,11$ $s = 0,291$ $s_x = 0,130$ $\Delta x = 0,36$ $\varepsilon = 0,36\%$	0,1305	99,85	$\bar{x} = 99,93$ $s = 0,246$ $s_x = 0,110$ $\Delta x = 0,31$ $\varepsilon = 0,31\%$
			0,1355	99,90		0,1204	100,06	
			0,1338	100,41		0,1276	100,28	
			0,1304	99,72		0,1294	99,64	
			0,1306	100,32		0,1322	99,82	
XIV	H	2',3'-(CH ₃) ₂ (Мефенамова кислота)	0,1302	99,50	$\bar{x} = 99,78$ $s = 0,284$ $s_x = 0,127$ $\Delta x = 0,35$ $\varepsilon = 0,35\%$	0,1328	100,25	$\bar{x} = 99,60$ $s = 0,476$ $s_x = 0,213$ $\Delta x = 0,59$ $\varepsilon = 0,59\%$
			0,1295	100,15		0,1292	99,81	
			0,1290	99,49		0,1284	99,00	
			0,1317	99,87		0,1276	98,96	
			0,1306	99,90		0,1304	99,98	

органічного розчинника використовувався н-октанол, у якому добре розчиняються досліджені кислоти. Експериментально підібране співвідношення об'ємів водної та органічної фаз (2:1). Як індикатори можна використовувати 0,1% спиртовий розчин фенолфталейну, 0,04% спиртовий розчин м-крезолового пурпурного та 0,1% спиртовий розчин тимолфталейну. Але, як показали дослідження, найбільш прийнятним індикатором є тимолфталейн (табл. 1).

Порівняльні результати визначень заміщених N-ФАК методом двофазного титрування та відомим потенціометричним методом у змішаному розчиннику діоксан-вода (60 об'ємних % діоксана) наведені в табл. 2.

Одержані дані кількісного визначення N-ФАК методом двофазного титрування характеризується точністю та репрезентативністю. Відносна невизначеність середнього результату за даною методикою не перевищує 0,6%. Розроблена методика експресна, проста у виконанні, надійна, чим відмінно відрізняється від методу потенціометричного титрування.

Експериментальна частина

Методика кількісного визначення 5-бром-N-фенілантранілової кислоти (І) методом двофазного титрування

Точну наважку 5-бром-N-фенілантранілової кислоти (0,1-0,18 г) розчиняють у 20 мл н-октанолу у

Література

1. Tsutomu Nakahara, Akiko Mitani, Maki Saito et al. // *Vascular Pharmacol.* — 2004. — Vol. 41, Iss. 1. — P. 21-25.
2. Kakoli Parai, Reza Tabrizchi // *Eur. J. of Pharmacol.* — 2002. — Vol. 448, Iss. 1. — P. 59-66.
3. Oza V.B., Petrassi H.M., Purkey H.E. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, Iss. 1. — P. 1-6.
4. Shalabh Sharmal, Virendra Kishor Srivastava, Ashok Kumar // *Eur. J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 37, Iss. 8. — P. 689-697.
5. Masubuchi Y., Yamada S., Horie T. // *Biochem. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 58, Iss. 5. — P. 861-865.
6. Бризицький О.А., Свєчнікова О.М., Ісаєв С.Г. // *ЖОФХ.* — 2003. — Т. 1, Вун. 3-4. — С. 59-64.
7. Ісаєв С.Г. // *Фізіологічно активні речовини.* — 1999. — №1 (27). — С. 38-40.
8. Ісаєв С.Г., Бризицький О.А., Свєчнікова О.М. // *Мед. хімія.* — 2003. — Т. 5, №4. — С. 104-107.
9. Павлій О.О., Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г. та ін. // *Фармац. журн.* — 2006. — №3. — С. 68-73.
10. Chikina E.L., Isaev S.G., Svechnikova E.N., Zhegunova G.P. // *Proceeding of the IVTN — 2004 "Computer applications scientific redarches IVTN".* — М., 2004. — Р. 31.
11. Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. *Методы анализа лекарств.* — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
12. Коренман И.М. *Методы количественного анализа.* — М.: Химия, 1989. — 124 с.

Надійшла до редакції 04.09.2006 р.

колбі з притерттою пробкою. Додають 40 мл дистильованої води та 8-10 крапель тимолфталейну. Титують 0,1 М розчином натрію гідроксиду при інтенсивному перемішуванні до появи незначного синього забарвлення водного шару.

Сполуки II-XIV аналізують аналогічно.

Методика кількісного визначення 5-бром-N-фенілантранілової кислоти (І) методом потенціометричного титрування

Точну наважку 5-бром-N-фенілантранілової кислоти (0,1-0,18 г) розчиняють у 20 мл змішаного розчину діоксан-вода (60 об'ємних % діоксану) і титують потенціометрично звільненим від карбонатів 0,1 М водним розчином натрію гідроксиду на іономірі I-160 з використанням індикаторного скляного (ЕСП 45-07) та хлорсрібного (ЕВЛ-ЛМЛ) електродів. Точки еквівалентності визначили по першій похідній залежності Е (мВ) -f (V_{NaOH}).

Сполуки II-XIV аналізують аналогічно.

Висновки

1. Розроблена методика кількісного визначення 5-бром-, 3-нітро-, 5-нітро-, 6-нітро-, 3,5-динітро-N-фенілантраніловоих кислот методом двофазного титрування у системі октанол-вода.

2. Встановлено, що природа замісників та їх положення в молекулі N-фенілантраніловоих кислот не позначається на результаті кількісного визначення.

УДК 543.544:615.454.1:616.53

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ КОЄВОЇ КИСЛОТИ В КОСМЕТИЧНОМУ ЗАСОБІ ДЕПІГМЕНТУЮЧОЇ ДІЇ

О.В.Чуб, С.М.Губарь

Національний фармацевтичний університет,
61000, м. Харків, вул. Блюхера, 4. E-mail: aromafarm@gala.net

Ключові слова: коєва кислота; косметичний засіб; депігментуюча дія

Розроблена методика кількісного визначення коєвої кислоти у тоніку з відбілюючим ефектом методом високоефективної рідинної хроматографії з передньою пробопідготовкою, що дозволяє контролювати її якість у косметичного засобу депігментуючої дії.

THE LIQUID CHROMATOGRAPHY APPLICATION FOR DETERMINATION OF THE KOJIC ACID IN A COSMETIC AGENT WITH THE BLEACHING ACTION

Ye.V.Chub, S.N.Gubar

The method for the quantitative determination of the kojic acid in the tonic with the bleaching effect has been developed by the HLC with the preliminary assay preparation. It allows controlling its quality in the cosmetic agent with the bleaching action.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЕВОЙ КИСЛОТЫ В КОСМЕТИЧЕСКОМ СРЕДСТВЕ ДЕПИГМЕНТИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Е.В.Чуб, С.Н.Губарь

Разработана методика количественного определения коевой кислоты в тонике с отбеливающим эффектом методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с предварительной пробоподготовкой, что позволяет контролировать ее качество в косметическом средстве депигментирующего действия.

Серед сучасних відбілюючих субстанцій — інгібіторів тирозинази коєва кислота (5-гідрокси-2-гідроксиметилупірон) займає одне з провідних місць. Крім того, вона чинить відлущуючу дію, здатна зв'язувати іони двовалентного заліза і перехоплювати вільні радикали. Нами був розроблений депігментуючий тонік, до складу якого входить коєва кислота [1, 6].

Метою даної роботи є розробка методики кількісного визначення коєвої кислоти — активного компоненту тоніку з відбілюючим ефектом для його подальшої стандартизації.

Встановлено, що найбільш придатним методом для визначення вмісту коєвої кислоти у тоніку є метод високоефективної рідинної хроматографії [4, 5, 8].

Визначення проби коєвої кислоти проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором. Для визначення коєвої кислоти використовували колонку Microsorb 100 C₈, 5 μм розміром 250 x 4,6 мм з рухомою фазою: метанол Р — 0,1% розчин трифтороцтової кислоти у воді (20:80) у %, швидкість рухомої фази — 2,0 мл/хв; температура колонки + 30°C.

Детектування проводили спектрофотометрично за довжиною хвилі $\lambda=254$ нм.

Як розчини порівняння використовували розчин, приготований із фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) ДФУ коєвої кислоти.

Експериментальна частина

1. Кількісне визначення коєвої кислоти

Приготування випробуваного розчину препарату

Близько 1,50 г (точна наважка) препарату поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у 10 мл рухомої фази, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки і перемішують.

Розчин використовують свіжоприготованим.

Приготування розчину порівняння кислоти коєвої

Близько 50 мг (точна наважка) ФСЗ ДФУ кислоти коєвої поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у 30 мл рухомої фази, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки і перемішують (розчин 1).

1,0 мл розчину 1 поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою Р до позначки і перемішують (кислота коєва 0,1 мг/мл).

Розчини використовують свіжоприготованими.

По 20 мкл випробуваного розчину та розчину порівняння кислоти коєвої поперемінно хроматографують на рідинному хроматографі з УФ-детектором, отримуючи не менше 5 хроматограм для кожного розчину у наступних умовах:

— колонка Microsorb 100 C₈, 5 μм розміром 250x4,6 мм;

— рухома фаза: метанол Р — 0,1% розчин трифтороцтової кислоти у воді (20:80), %;

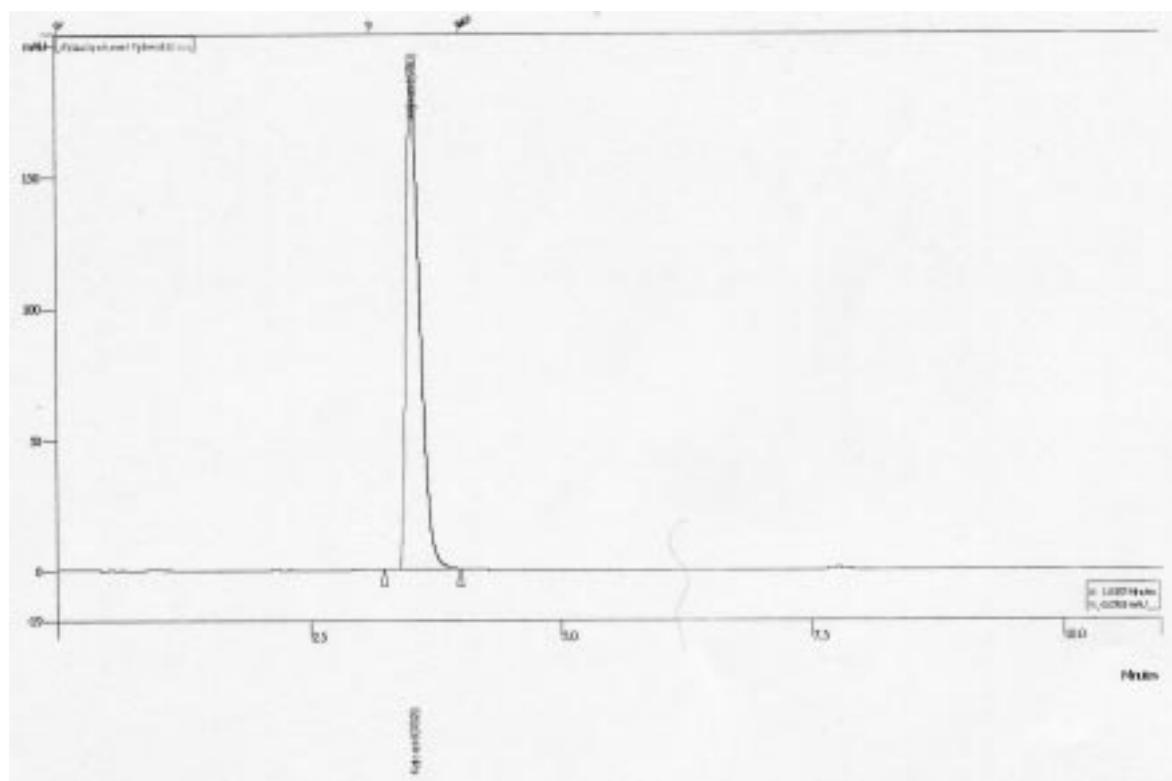


Рис. 1. Хроматограма розчину порівняння кислоти коєвої.

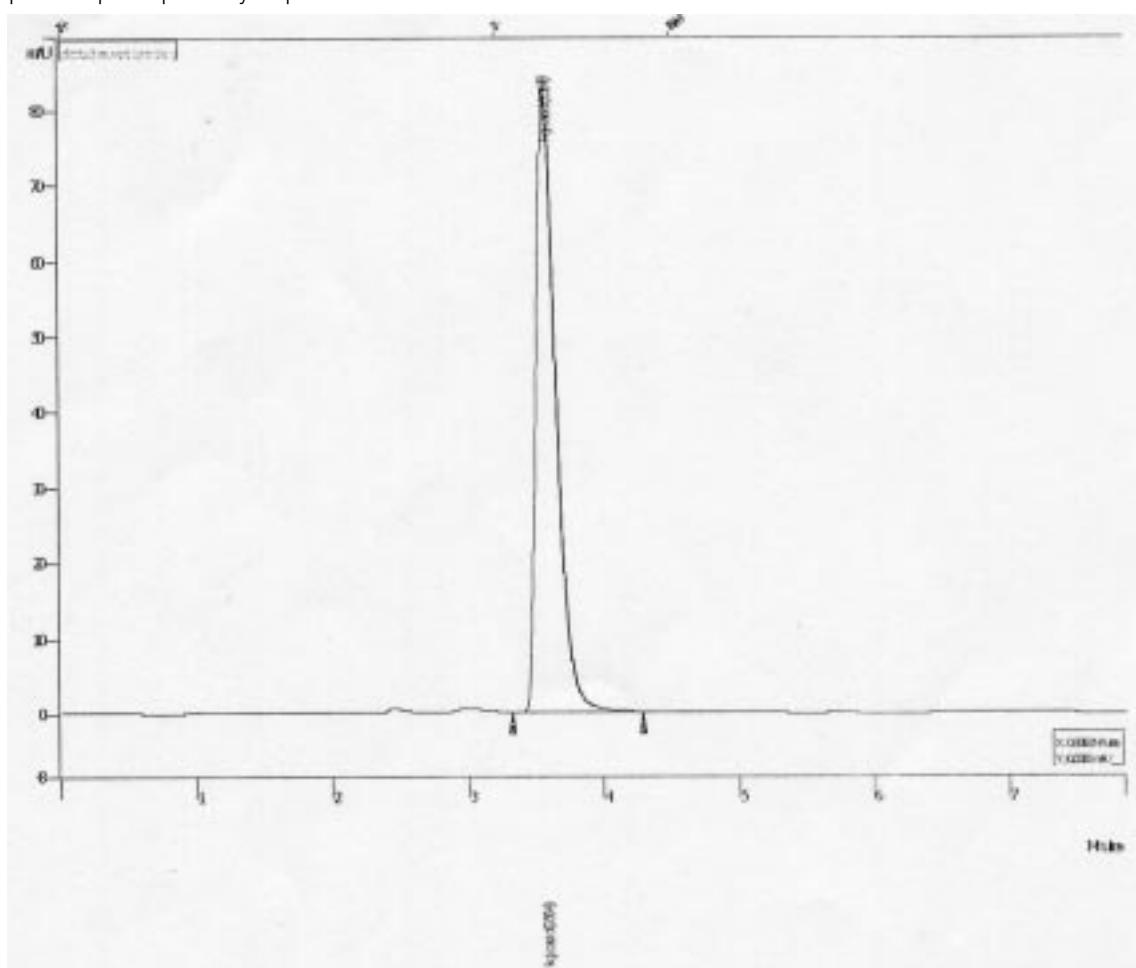


Рис. 2. Хроматограма випробовуваного розчину препарату.

— швидкість рухомої фази — 2,0 мл/хв;
 — детектування за довжиною хвилі $\lambda=254$ нм;
 — температура колонки $t=+30^{\circ}\text{C}$.

Вміст кислоти коєвої (X) (мг) в 1 мл препарату обчислюють за формулою:

$$X_i = \frac{S_i \times m_{oi} \times 1 \times 25 \times \rho}{S_{oi} \times 50 \times 10 \times m} = \frac{S_i \times m_{oi} \times \rho}{S_{oi} \times m \times 20},$$

де: S_i — середнє значення площ піків кислоти коєвої, обчислене з хроматограммами випробовуваного розчину;

S_{oi} — середнє значення площ піків кислоти коєвої, обчислене з хроматограммами розчину порівняння кислоти коєвої;

m — маса наважки препарату, г;

m_{oi} — маса наважки ФСЗ ДФУ кислоти коєвої, мг;

ρ — густина препарату, г/мл.

Вміст $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ (кислоти коєвої) в 1 мл препарату має бути від 16,5 мг до 13,5 мг (15,0 мг \pm 10 %).

Примітки.

1. Перевірка придатності хроматографічної системи.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови:

Література

1. Авраменко Г.В., Войткевич С.А., Гулый С.Е. и др. Толковый словарь по косметике и парфюмерии: В 2 т./Под общ. ред. Т.В.Пучковой. — М.: Клавель, 2000. — Т. 2. — С. 13-14.
2. Державна фармакопея України/ Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Рудаков О.Б., Востров И.А., Федоров С.В. и др. Спутник хроматографиста. — Воронеж, 2004. — 527 с.
4. Схунмакерс П. Оптимизация селективности в хроматографии. — М.: Мир, 1989. — 339 с.
5. Фицпатрик Т.Е., Джонсон Р., Вулф К. Дерматология: Атлас-справочник / Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1088 с.
6. Эрнандес Е.В. // Косметика и медицина. — 2000. — №1. — С. 19-16.
7. Poole C.F., Poole S.R. Chromatography today. Ed. 5. — Amsterdam, the Netherlandes: Elsevier, 1991. — 1026 p.
- 8 Regos J., Hilz H.// J. Zentralbl. Bakteriol. — 1994. — Vol. 3, №226. — P. 390-401.
9. Regos J., Zak O., Solf R. et al. // J. Dermatologica. — 1990. — Vol. 1, №156. — P. 72-79.
10. Fitzpatrick T.B. Dermatology in General Medicine. — New York; St. Louis, 1987. — 2611 p.

Надійшла до редакції 17.08.2006 р.

— ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком кислоти коєвої, має бути не менше 7000 теоретичних тарілок (ДФУ, 1 вид., 2.2.29);

— відносне стандартне відхилення, розраховане для площині піку кислоти коєвої, має бути не більше 2,0%;

— коефіцієнт симетрії піку, розрахований за піком триклозану, має бути не більше 1,22 (ДФУ, 1 вид., 2.2.29).

2. Приготування 0,1% розчину трифторооцтової кислоти. 1,0 мл кислоти трифторооцтової поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, додають 500 мл води Р, перемішують, доводять об'єм розчину водою Р до позначки та перемішують.

Розчин використовують свіжоприготованим.

Висновки

Розроблена методика кількісного визначення активного компоненту тоніку депігментуючої дії (коєвої кислоти) методом високоефективної рідинної хроматографії з передньою пробопідготовкою, що дозволяє контролювати його якість у косметичному засобі, який використовується для відбілювання шкіри.

УДК 543.422.25 + 547.759.4

ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ N'-(3-АМИНО-1Н-ИЗОИНДОЛ-1-ИЛИДЕН)-R-КАРБОГИДРАЗИДОВ МЕТОДОМ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

А.В.Туров, А.В.Бийцева, О.В.Гордиенко

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

Ключевые слова: азотсодержащие гетероциклы; корреляционная спектроскопия ЯМР;
изомерия; таутомерия

Стереоизомерное и таутомерное строение N'-(3-амино-1Н-изоиндол-1-илиден)-R-карбогидразидов исследовано методами гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР.

THE STRUCTURE RESEARCH OF N'-(3-AMINO-1H-ISOINDOL-1-YLIDENE)-R-CARBOHYDRAZIDES BY THE CORRELATION NMR SPECTROSCOPY METHOD

A.V.Turov, A.V.Biytseva, O.V.Hordiyenko

The stereoisomeric and tautomeric structure of N'-(3-amino-1H-isoindol-1-ylidene)-R-carbohydrazides has been studied by the methods of the homo- and heteronuclear correlation NMR spectroscopy.

ВИВЧЕННЯ БУДОВИ N'-(3-АМИНО-1Н-ІЗОІНДОЛ-1-ІЛІДЕН)-R-КАРБОГІДРАЗІДІВ МЕТОДОМ КОРРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ ЯМР

О.В.Туров, А.В.Бійцева, О.В.Гордієнко

Стереоізомерну і таутомерну будови N'-(3-амино-1Н-ізоіндол-1-іліден)-R-карбогідразидів досліджено методами гомо- та гетероядерної кореляційної спектроскопії ЯМР.

Иимины являются классом циклических соединений, в которых содержится пентада N-C-N-C-N — триазааналог циклических ангидридов дикарбоновых кислот [1]. Характерной особенностью таких соединений являются таутомерные переходы протона между атомами азота в двух амидиновых фрагментах, присутствующих в этих системах [1-3]. Такие таутомерные равновесия были изучены для 1-имино-1Н-изоиндол-3-амина 1A — соответствующего имидина фталевой кислоты, известного как диминоизоиндолин 1B [4-7], так же как и для его алифатических и ароматических производных, замещенных по одному [8] или обоим [9] экзоциклическим атомам азота. В растворе DMSO-D₆ 1-имино-1Н-изоиндол-3-амин 1A преобладает по отношению к симметричной форме 1B в соотношении 5:1 [8] (схема 1).

Для N,N'-диарилпроизводных 1-имино-1Н-изоиндол-3-амина 1 дополнительно появляется возможность геометрической изомерии, обусловленной Z- или E-ориентацией заместителей у атомов азота относительно экзоциклических связей C=N [9, 10].

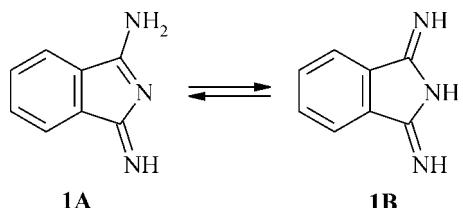
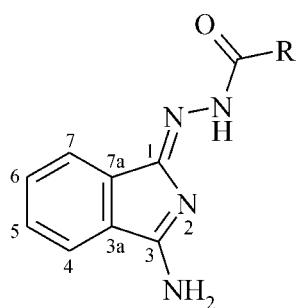


Схема 1

Среди производных 1 известны лишь немногие представители, которые содержат фрагменты гидразина, а именно 1-гидразоно-1Н-изоиндол-3-амин [11] и его несколько N-ацилпроизводных [12-14]. В них также можно ожидать проявления как таутомерных, так и стереоизомерных равновесий. Учитывая то, что подобные процессы для этого ряда соединений не были исследованы, мы предприняли попытку изучения их строения и установления преимущественной стереоизомерной и таутомерной формы. Для этого нами по методу [12] был синтезирован ряд N-ацилзамещенных 1-гидразоно-1Н-изоиндол-3-аминов — N'-(3-амино-1Н-изоиндол-1-илиден)-R-карбогидразидов 2 (схема 2).

Сравнение спектров ЯМР ¹H синтезированных N'-(3-амино-1Н-изоиндол-1-илиден)-R-карбогидразидов 2 показывает, что в случаях, когда заместитель R — алифатический, большинство сигналов в спектрах удваивается вследствие существования этих соединений в виде смеси изомеров. Для соединений 2 с адамантильным и ароматическими заместителями наблюдается один набор сигналов, однако для соединений 2 (R = 1-Ad; 2-NH₂C₆H₄; 2-пиридиil) сигналы протонов аминогруппы проявляются в виде двух однопротонных синглетов. Природа такой изомерии не является очевидной, поскольку в ряду производных 2 помимо Z,E-изомерии относительно экзоциклической связи C=N возможно равновесие гидразо-



2, R = Alk: Me, i-Pr, CH₂CN, CH₂Ph, циклопропил, 4-Ви-циклогексил, 1-Ad;

Ar: Ph, 2-NH₂C₆H₄, 2-OHC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-OHC₆H₄;

Ht: 2-пиридил, 3-пиридинил, 4-пиридинил

Схема 2

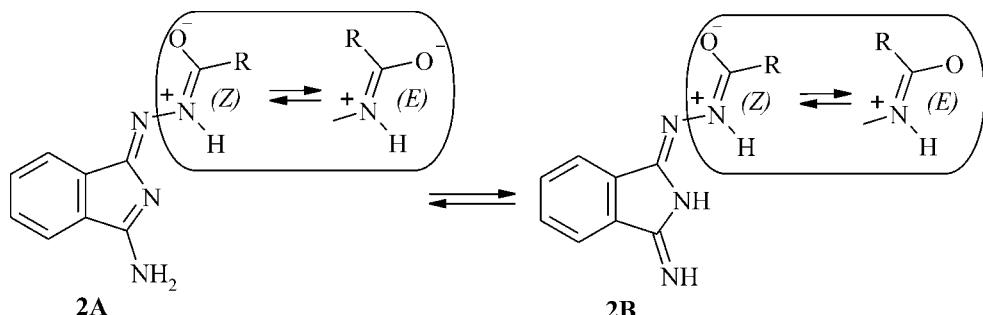
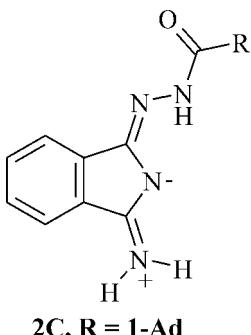


Схема 3



2C, R = 1-Ad

Схема 4

на 3-аміно-1Н-ізоіндол-1-она 2А і гідразона 3-іміно-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-она 2В вследствие аміно-імінної таутомерії, а також амідної ізомерії в N-ацилгідразонном фрагменте (схема 3) [15].

Результаты проведенных нами ранее исследований [16] некоторых представителей карбогидразидов 2 как с алифатическими, так и с ароматическими заместителями методом ЯМР при варьировании температуры и полярности растворителя, рентгеноструктурным анализом, а также кванто-химическими расчетами позволили сделать вывод, что наблюдаемая изомерия обусловлена затрудненным вращением относительно C(O)-N связи амидного фрагмента, а предпочтительной таутомерной формой для данных соединений как в кристаллическом состоянии, так и в растворе является амино-форма 2A.

Основной задачей данного исследования является выяснение возможности применения гомоядерной корреляционной спектроскопии

ЯМР для установления таутомерного и стереоизомерного строения N'-(3-амино-1Н-ізоіндол-1-илиден)-R-карбогидразидов 2. С этой целью мы отобрали образцы, содержащие заместители R разной природы: алифатического, ароматического и гетероароматического характера, в спектрах ¹Н ЯМР которых сигналы всех протонов наблюдаются отдельно, что значительно упрощает интерпретацию полученных спектров, и провели для них эксперименты по гомоядерной (COSY) и гетероядерной ¹Н-¹³С (HMQC, HMBC) корреляции. Спектры COSY позволили выяснить спин-спиновую связь между сигналами протонов, а спектры HMQC, HMBC — найти связность протонов с атомами углерода в скелете молекул. Достоинством последнего вида спектроскопии является то, что с его помощью можно найти, с каким именно углеродным атомом связана группа NH или NH₂.

Наиболее простым оказался протонный спектр адамантильного производного 2a (2, R = 1-Ad). В нем наблюдаются два равноинтенсивных сигнала аминогруппы при 8.52 и 8.58 м.д., а сигналы остальных протонов не удваиваются. Один набор сигналов наблюдается также и в спектре ЯМР ¹³С данного соединения. Таким образом, для данного соединения в DMSO-D₆ Z, E-изомерия не характерна. Удвоение сигнала аминогруппы можно объяснить двумя причинами — либо здесь имеет место амино-імінна таутомерія і соединение находится в діаміноформі 2B, либо для молекулы характерно біполлярне строеніе 2C с локалізацією положительного заряду на аминогруппі, а

Таблиця 1

Гетероядерные корреляции для соединения 2a

Сигнал протона, δ, м.д.	Химические сдвиги атомов углерода, с которыми имеется корреляция	
	HMBC	HMBC
9,97	-	172,1; 157,9
8,58	-	167,8; 135,4
8,52	-	167,8; 135,4
7,89	122,1	167,8; 138,6; 131,6; 121,0
7,70	121,0	157,9; 135,4; 129,9; 122,1
7,53	131,6	157,9; 138,6; 122,1
7,49	129,9	167,8; 135,4; 121,0
1,98	28,2	40,2
1,84	40,2	172,1; 40,2; 36,6; 28,2
1,67	36,6	40,2; 36,6; 28,2

отрицательного — на гетероциклическом атоме азота N2 (схема 4).

Ответ на этот вопрос дают гетероядерные корреляционные спектры ^1H - ^{13}C . Спектр HMQC, который устанавливает связность протона и углерода через одну связь, позволил однозначно отнести сигналы протонированных атомов углерода, а спектр HMBC, кросс-пики в котором отвечают гетероядерному спин-спиновому взаимодействию через 2-3 химические связи, дал возможность отнести и четвертичные атомы углерода. В табл. 1 приведены корреляции, найденные для соединения 2a.

Важнейшие из найденных корреляций и отнесение сигналов в протонном и углеродном спектре соединения 2a показаны на схеме 5.

Отнесение сигнала ^{13}C гидразидного карбонила при 172,1 м.д. следует из его спиновой связи с протонами ближайшей к нему метиленовой группы адамантильного фрагмента при 1,84 м.д. Отнесе-

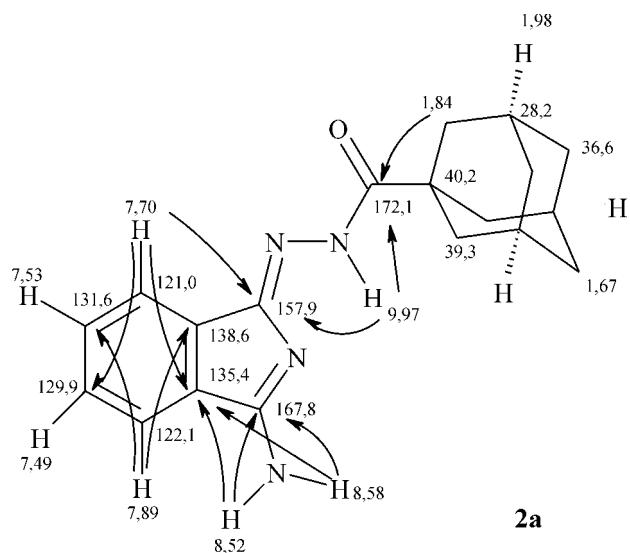


Схема 5

ние атомов углерода C1 (157,9 м.д.) и C3 (167,8 м.д.) изоиндольного цикла следует из корреляции с протоном NH гидразидного фрагмента при 9,97 м.д.

Интересной особенностью углеродного спектра является весьма сильный сдвиг в слабое поле сигнала C3 (167,8 м.д.) по сравнению с атомом C1 (157,9 м.д.). Он может свидетельствовать о локализации положительного заряда на атоме азота связанной с ним аминогруппы. Это подтверждается также и различной величиной кросс-пиков, а, следовательно, и КССВ между неэквивалентными протонами аминогруппы и атомами C3 и C3a изоиндольного фрагмента. Так, слабопольный сигнал аминогруппы при 8,58 м.д. имеет более интенсивный кросс-пик с атомом C3a (135,4 м.д.), чем сигнал с химическим сдвигом 8,52 м.д. Это указывает на трансoidную ориентацию атома C3a и протона с химическим сдвигом 8,58 м.д. В случае, если бы удвоение сигнала протонов аминогруппы было связано с наличием диминоформы

Таблица 2

Результаты изучения соединения 2b методами корреляционной спектроскопии

Сигнал протона, δ, м.д.	Химические сдвиги атомов, для которых найдена корреляция		
	COSY	HMQC	HMBC
10,42	-	-	164,4; 158,1
8,55	-	-	168,0; 135,5
8,61	-	-	168,0; 135,5
7,92	7,51	122,2	168,0; 138,7; 131,6; 121,0
7,76	7,57	121,0	158,1; 135,5; 131,6; 130,0
7,57	7,76; 7,51	131,6	158,1; 138,7; 130,0; 122,2
7,51	7,57; 7,92	130,0	168,0; 135,5; 131,6; 121,0
7,40	6,59	127,7	164,4; 150,5; 133,0; 114,6
7,20	7,78; 6,59	133,0	150,5; 127,7; 117,6; 114,6
6,78	7,20	117,6	164,4; 115,9; 114,6
6,59	7,20; 7,40	115,9	150,5; 133,0; 127,7; 117,6; 114,6
6,37	-	-	117,6; 114,6

Таблица 3

Результаты изучения соединения 2с методами корреляционной спектроскопии

Сигнал протона, δ, м.д.	Химические сдвиги атомов, для которых найдена корреляция			
	COSY	NOESY	HMQC	HMBC
11,81	-	-	-	159,4; 159,1
8,83	-	-	-	168,4; 135,6
8,62	-	7,93	-	168,4; 159,4; 135,6
8,67	8,04; 7,64	7,64	149,3	150,0; 138,9; 127,7; 122,9
8,15	8,04	8,04	122,9	159,1; 150,0; 127,7
8,04	8,15; 8,67	8,15	138,9	159,1; 150,0; 127,7
7,93	7,52	7,52	122,2	168,4; 138,7; 131,7; 130,2; 121,2
7,79	7,57	7,57	121,2	159,4; 138,7; 135,6; 131,7; 130,2; 122,2
7,64	8,04; 8,67	8,04	8,67	127,7
7,57	7,79; 7,52	7,79; 7,52	131,7	138,7; 122,2; 121,2
7,52	7,93; 7,57	7,57; 7,93	130,2	168,4; 159,4; 135,6; 122,2; 121,2

2B, один из сигналов имел бы кросс-пик с атомом C1, чего на самом деле не наблюдается. Полученные данные хорошо коррелируют с результатами квантово-химических расчетов и данными рентгеноструктурного анализа [16], согласно которому для ряда соединений 2 (R = 2-NH₂C₆H₄ 2b; Me 2d; 4-ClC₆H₄; 4-пиридинил) длины связи NH₂-C3 и C3-N2 являются характерными для значительного вклада биполярной структуры 2C.

Мы изучили также соединения, содержащие ароматический (2b, R = 2-NH₂C₆H₄) и гетероциклический (2c, R = 2-пиридинил) заместители. В спектрах ЯМР ¹H обоих карбогидразидов, как и в случае адамантильного производного 2a, имеется удвоение сигнала только для протонов аминогруппы. Отнесение сигналов в протонных спектрах данных соединений сделано на основании двумерных спектров COSY. В табл. 2 приведены корреляции, найденные для сигналов протонов соединения 2b.

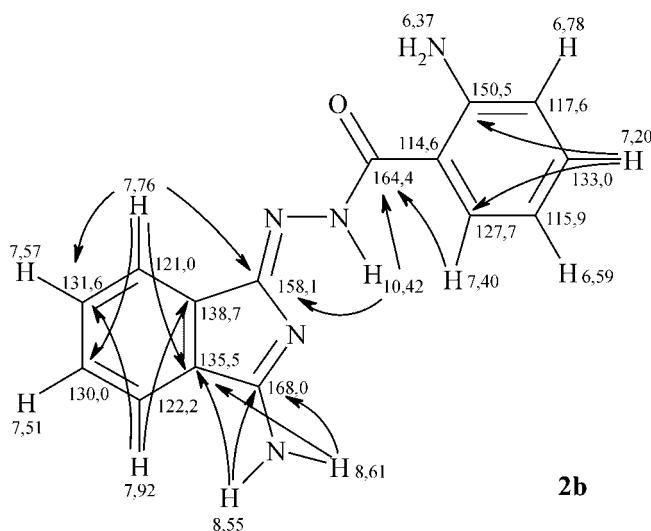


Схема 6

Как следует из полученных данных, в молекуле соединения 2b наблюдаются многие из корреляций, обнаруженных ранее для 2a. Так, протон NH амидного фрагмента с химическим сдвигом 10,42 м.д. имеет корреляции через 2 связи с карбонильным атомом углерода (164,4 м.д.) и через 3 связи — с атомом C1 (158,1 м.д.) изоиндольного фрагмента, что дает основание для отнесения данных углеродных сигналов. Основные корреляции и отнесение сигналов приведены на схеме 6.

Здесь, как и в предыдущем случае, химический сдвиг углерода C3 (168,0 м.д.) значительно превышает химический сдвиг углерода C1 (158,1 м.д.), что свидетельствует о локализации положительного заряда на аминогруппе (схема 4, биполярная структура 2C). Корреляции сигналов протонов аминогруппы полностью аналогичны соответствующим корреляциям для соединения 2a. Рассмотрение углеродного спектра соединения 2b показывает, что сигналы углеродных атомов вблизи гидразидного фрагмента (карбонил, атом C1 изоиндольного кольца и атом C6 2-аминофенила) сильно уширены. Это свидетельствует о наличии динамических процессов в этом фрагменте.

Спектр ¹H ЯМР соединения с 2-пиридильным заместителем (2c) отличается тем, что сигналы аминогруппы отстоят один от другого значительно сильнее, чем в предыдущих случаях. Это позволяет использовать наряду с корреляцией через химическую связь также и гомоядерную корреляцию атомов через пространство. С этой целью изучение данного соединения мы дополнили двумерной методикой NOESY. В табл. 3 сведены обнаруженные корреляции.

В спектре NOESY соединения 2c наиболее интересным представляется кросс-пик между одним из сигналов протонов аминогруппы, поглощающим при 8,62 м.д., и протоном H4 (7,93 м.д.) изоиндольного фрагмента. Его наличие свидетельствует о пространственной близости данных

Таблиця 4

Гетероядерные корреляции для соединения 2d

Сигнал протона, δ , м.д.	Химические сдвиги атомов углерода, с которыми имеется корреляция	
	HMDS	HMBC
10,35	-	166,0; 156,5
9,46	-	171,1; 154,6
7,89	121,9; 122,0	167,1; 166,9; 139,2; 138,6; 131,4; 122,0; 121,9
7,68; 7,70	120,7; 121,0	156,5; 154,6; 135,3; 129,8; 129,7
7,52; 7,50	131,4; 129,8; 129,7	139,2; 138,6; 135,3; 131,4; 129,8; 129,7; 122,0; 121,9; 120,7; 121,0
2,33	20,7	171,1
2,00	22,4	166,0

протонов. Таким образом, NH-протон при 8,62 м.д. направлен в пространстве в сторону протона H4. С этим согласуется также факт малой интенсивности кросс-пика в спектре HMBC между NH-протоном при 8,62 м.д. и атомом углерода C3а при 135,6 м.д. Напротив, сигнал протона аминогруппы при 8,83 м.д. имеет интенсивный кросс-пик с углеродом C3а при 135,6 м.д., что доказывает их трансоидную ориентацию. Таким образом, расположение обоих протонов аминогруппы, связанной с атомом C3, доказано достаточно надежно. Важнейшие корреляции HMBC для соединения 2c показаны на схеме 7.

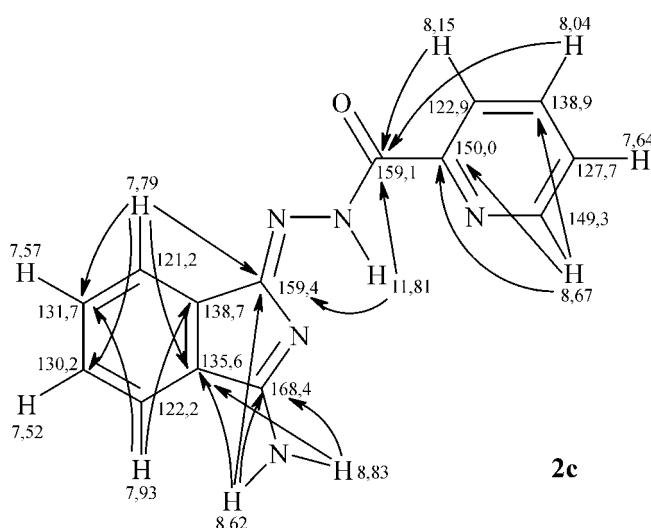
В спектре HMBC соединения 2c, помимо корреляций, обсуждавшихся ранее, имеется две W-корреляции — между одним из протонов аминогруппы при 8,62 м.д. и атомом C1 (159,4 м.д.) изоиндолинольного фрагмента, а также протоном H4 (8,04 м.д.) пиридинового ядра и карбонильным атомом углерода (159,1 м.д.).

Наиболее сложными оказались спектры соединений 2 с алифатическим заместителем R. В них сигналы протонов, входящих в состав гидразидного фрагмента и расположенных вблизи него, а также сигналы протонов H7 изоиндолинольного фраг-

мента оказываются удвоенными. Наибольшая разница химических сдвигов наблюдается для сигналов протонов гидразидного NH (0,71-1,09 м.д.), а также сигналов протонов метильной, метилено-вой или метиновой групп заместителя R как наиболее близких к амидному фрагменту (0,28-0,88 м.д.) [16]. Методом корреляционной спектроскопии мы изучили соединение с метильным заместителем 2 (2d, R = Me). Интересной особенностью спектра ^1H ЯМР раствора данного соединения в DMSO-D6 является то, что аминогруппа проявляется в виде двух широких сигналов с соотношением интенсивностей 3:1, а сигналы метильной группы и гидразидного NH проявляются в виде двух равнointенсивных сигналов, что свидетельствует о существовании производного 2d в виде практически равных количеств двух Z- и E-изомеров. Неодинаковую интенсивность сигналов протонов аминогруппы можно объяснить тем, что для одного из амидных изомеров разница в химических сдвигах сигналов протонов NH₂ близка к нулю, а для другого изомера она достаточно велика, причем один из сигналов смещен в сильное поле настолько, что его можно видеть отдельно. Поскольку сигналы протонов аминогруппы в данном случае достаточно широки, то их время релаксации не позволяет наблюдать кросс-пики в корреляционных спектрах. В табл. 4 приведены полученные для соединения 2d корреляции.

Как и для остальных соединений, сигнал углерода C3 (166,9 и 167,1 м.д.), связанного с аминогруппой, поглощает в аномально слабом поле. В случае, когда сигналы протонов изомеров различаются достаточно сильно, с помощью найденных корреляций удается отнести сигналы в углеродном спектре к отдельным изомерам. Важнейшие из найденных корреляций HMBC показаны стрелками на схеме 8.

Сделанные отнесения сигналов в спектрах карбогидразида 2d позволяют заключить, что наибольшая разница химических сдвигов наблюдается для протонов и атомов углерода, расположенных вблизи амидной связи. Аналогичная картина наблюдается для спектров других соединений 2, содержащих алифатические заместители (R = i-Pr;



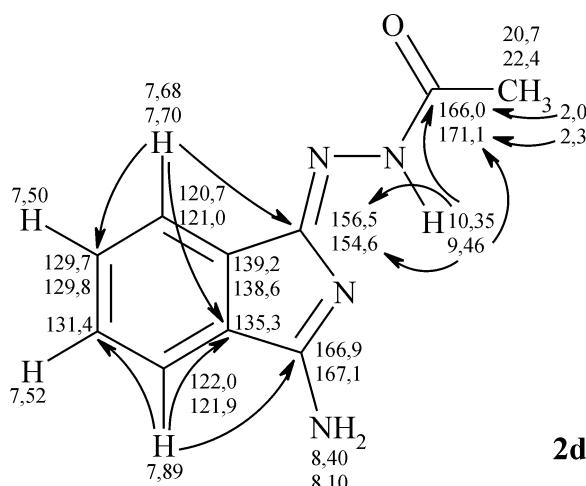


Схема 8

CH_2CN ; CH_2Ph ; циклопропил; 4-Ви-циклогексил). В то же время химсдвиги протонов $\text{H}7$ изоиндолльного фрагмента для двух изомеров отличаются всего на 0,02–0,12 м.д., а для соединения 2 ($\text{R} = \text{4-Ви-циклогексил}$) и вовсе совпадают [16]. Таким образом, изомерия соединений 2 объясняется затрудненным вращением относительно $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ связи амидного фрагмента, поскольку в случае Z, E-изомерии относительно экзоциклической связи $\text{C}=\text{N}$ в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C должна была бы наблюдаться значительно большая разница для химсдвигов протонов $\text{H}7$ и соответствующих атомов углерода C7 Z- и E-изомеров. Дополнительным аргументом в пользу амидной изомерии являются характерные значения длин связей $\text{C}(\text{O})-\text{N}$ [16], а также то, что согласно литературным данным [8], Z, E-изомерия относительно экзоциклической связи $\text{C}=\text{N}$ не характерна для монозамещенных производных 1-имино-1Н-изоиндол-3-амина, а проявляется только в случае N,N-диарилпроизводных [9, 10]. То, что соединение 2a ($\text{R} = \text{Ad}$) как и большинство соединений 2, содержащих ароматический или гетероциклический заместитель R , существуют в виде только одного изомера, можно объяснить пространственными препятствиями со стороны заместителя R , следствием ко-

торых являются большие величины энергетических барьеров переходов между изомерами.

Экспериментальная часть

$\text{N}'-(3\text{-амино-1Н-изоиндол-1-илиден})-\text{R-карбогидразиды}$ 2 получены путем кипячения смеси эквимольных количеств 1-имино-1Н-изоиндол-3-амина 1 и соответствующих гидразидов карбоновых кислот в MeOH в течение 4–5 ч. [12, 16].

Спектры ЯМР измерены на спектрометре MERCURY-400 (Varian) с рабочей частотой 400 МГц. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C даны для растворов в DMSO-D_6 относительно ТМС (внутренний стандарт). В методиках HMBC и HMQC использовался метод непрямого детектирования углеродных сигналов на протонах и градиентная селекция полезных сигналов. Величины времени смешивания были выбраны соответствующими $^1\text{J}_{\text{CH}} = 140$ Гц и $^{2-3}\text{J}_{\text{CH}} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах HMQC составляло 128, а в спектрах HMBC — 400. Для каждого инкремента накапливались данные для 32 сканов. Спектры COSY-90 измерялись по стандартной методике с градиентным выделением сигнала. Для спектров градиентного NOESY применяли период смешивания 200 мс. Температура измерений — 20°C.

Выходы

С помощью комплекса методов гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР установлено, что в растворах DMSO-D_6 соединения 2 находятся в тautомерной форме $\text{N}'-(3\text{-амино-1Н-изоиндол-1-илиден})-\text{R-карбогидразидов}$. Характерной особенностью их строения является значительный вклад биполярной структуры с локализацией положительного заряда на аминогруппе и отрицательного — на экзоциклическом атоме азота изоиндолльного цикла. Карбогидразид 2d ($\text{R} = \text{Me}$) в растворе существует в виде смеси Z- и E-амидных изомеров. Сделанные выводы согласуются с результатами исследований соединений ряда 2, проведенных ранее методами динамического ЯМР, рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчетов.

Література

- Elvidge J.A., Barot N.R. In *The Chemistry of Functional Groups. Suppl. A: The chemistry of double-bonded Functional Groups. Part 2. Chapter 13. Imidines and diamidides (1,3,5-triazapentadienes)*, ed. S.Patai. — London: John Wiley & Sons, 1977. — P. 1167–1249.
- Bonnet R., North S.A. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. The Chemistry of the Isoindoles*, Eds. Katritzky A.R., and Boulton A.J. — New York: Academic Press, 1981. — Vol. 29. — P. 364.
- Elguero J., Marzin C., Katritzky A.R., Linda P. In *Advances in Heterocyclic Chemistry, Suppl. 1, The Tautomerism of Heterocycles*, eds. Katritzky A.R. and Boulton A.J. — New York: Academic Press, 1976. — P. 263–264.
- Корнилов М.Ю., Маковецкий В.П. // Укр. хим. журн. — 1975. — №41. — С. 933–939.
- Spiessens L.I., Anteunis M.J.O. // Bull. Soc. Chim. Belg. — 1984. — №93. — P. 459–477.
- Любимцев А.В., Бараньски А., Ислайкин М.К., Смирнов Р.П. // ХГС. — 1997. — №8. — С. 1074–1079.
- Friedrichsen W., Traulsen T., Elguero J., Katritzky A.R. In *Tautomerism of Heterocycles: Five-Membered Rings with One Heteroatom; Advances in Heterocyclic Chemistry*. — Vol. 76. — San Diego: Academic Press, 2000. — P. 129.
- Spiessens L.I., Anteunis M.J.O. // Bull. Soc. Chim. Belg. — 1988. — №97. — P. 431–451.
- Негребецкий В.В., Балицкая О.В., Корнилов М.Ю. // ЖХХ. — 1983. — Т. 53, №11. — С. 2573–2586.
- Zhang Z.-Q., Uth S., Sandman D.J., Foxman B.M. // J. Phys. Org. Chem. — 2004. — №17. — P. 769–776.

11. Elvidge J.A., Redman A.P. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1972. — №22. — P. 2820-2822.
12. Пат. DE 941845 (1956) // C. A. — 1959. — Vol. 53. — 6251 c.
13. Пат. СССР 225881 (1972) // C. A. — 1972. — Vol. 77. — 126422 x.
14. Пат. DE 2936748 (1981) // C. A. — 1981. — Vol. 95. — 26613.
15. Licandro E., Perdicchia D. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2004. — P. 665-675.
16. Hordiyenko O.V., Büttseva A.V., Kornilov M.Yu. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — P. 2833-2842.

Надійшла до редакції 26.08.2006 р.



**До 85-річчя доктора хімічних наук,
професора, заслуженого діяча
науки України, головного наукового
співробітника ІОХ НАН України
Ягупольського Льва Мусійовича**

6 лютого 2007 року виповнюється 85 років з дня народження видатного вченого, засновника широко відомої у світі української наукової школи з хімії фтороорганічних сполук, доктора хімічних наук, професора, заслуженого діяча науки України Льва Мусійовича Ягупольського.

Лев Мусійович народився 6 лютого 1922 року у м. Умані Черкаської області. Закінчив з відзнакою середню школу, поступив у 1938 р. у Київський державний університет ім. Т.Г.Шевченка на хімічний факультет. У роки Великої Вітчизняної війни він служив у лавах Радянської Армії, учасник бойових дій.

Продовжив навчання в Київському державному університеті в 1945 р., закінчив його з відзнакою в 1947 р. і був прийнятий до аспірантури. Під науковим керівництвом академіка А.І.Кіпріанова в 1951 р. захистив кандидатську дисертацію на тему: “Фторопроизводные бензиазола и цианиновые красители, содержащие фтор”. Ці роботи поклали початок новому, надзвичайно перспективному напрямку в органічній хімії — дослідженю з хімії фтороорганічних сполук, яким присвячене усе творче життя вченого. У 1966 р. він захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора хімічних наук. З 1965 р. очолює відділ хімії фтороорганічних сполук Інституту органічної хімії (ІОХ) НАН України, у 1967 р. йому було присвоєне вчене звання професора. У 1969-1973 рр. був заступником директора з наукової роботи, з 1987 р. він є головним науковим співробітником Інституту.

Основні наукові праці Л.М.Ягупольського присвячені грунтовним дослідженням з хімії ароматичних і гетероциклічних сполук з фторомісними угрупованнями. Л.М.Ягупольський запропонував оригінальний принцип побудови надсильних електроноакцепторних замісників, який названо його ім'ям. Ним зі співробітниками створений високоефективний сенсибілізатор, який знайшов практичне застосування у виробництві кольорової позитивної кіноплівки (м. Шостка), і розроблена технологія виробництва гербіциду для овочевих культур “Трефлан”.

Значний внесок Л.М.Ягупольський зробив у виробництво технології одержання антибіотика лівоміцетину і рентгеноконтрастних препаратів, які вироблялись у колишньому СРСР. За його участю в медичну практику впроваджено гіпотензивний препарат “Форидон” (спільно з Інститутом органічного синтезу АН Латвії), нестероїдний протизапальний препарат для дерматології і отоларингології “Дифторант” (ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”, м. Київ). Проводяться доклінічні випробування препарату “Флокалін,” який виявляє кардіотонічну дію. Створено антисклеротичний препарат “Боризол” для лікування хвороби Паркінсона.

Л.М.Ягупольський є співавтором понад 800 наукових статей, 11 монографій, 15 оглядів та 260 авторських свідоцтв і патентів. Під його керівництвом та при консультації захищено 11 докторських та 80 кандидатських дисертацій.

Лев Мусійович є членом спеціалізованої наукової ради ІОХ НАН України, був членом оргкомітетів цілого ряду міжнародних наукових форумів з хімії фтору. На протязі 35 років він є членом редколегії і науковим редактором “Українського хіміческого журнала”, входить до складу редколегій міжнародного журналу “Dyes and Pigments” і “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”.

За роботи зі створення низки практично важливих фтороорганічних речовин Л.М.Ягупольський у складі авторського колективу відзначений премією Ради Міністрів СРСР у 1982 р. та за синтез фторованих люмінофорів — Державною премією України в галузі науки і техніки у 1992 р., а в 1994 р. — премією ім. А.І.Кіпріанова НАН України. У 1982 р. йому було присвоєне Почесне звання “Заслужений діяч науки Української РСР”.

Льву Мусійовичу Ягупольському притаманні найкращі людські риси — чуйність, доброта, справедливість, скромність, мудрість, вимогливість до себе та уважне ставлення до співробітників і бажання допомогти.

Редколегія, редакція, автори і читачі “Журналу органічної та фармацевтичної хімії” широ поздоровляють доктора хімічних наук, професора, заслуженого діяча науки України з восьмидесятип'ятиріччям і бажають йому міцного здоров'я та нових творчих успіхів.

НАМ ПИШУТЬ

Глубокоуважаемый Мирон Онуфриевич!

Примите нашу искреннюю благодарность за возможность ознакомиться с первыми выпусками нового журнала, редакционную коллегию которого Вы возглавляете. Мы полагаем, что создание журнала, специализирующегося на вопросах тонкого органического синтеза веществ с потенциальными фармакологическими (и вообще биоактивными) свойствами, крайне своевременно и актуально. Сожалением приходится констатировать, что по различным причинам на пространстве бывшего СССР практически свёрнуты научные исследования, связанные с синтезом биологически активных веществ, сильно подорвана испытательная база, резко снизились материальные возможности обеспечения синтетических исследований. Следствием этого явилось снижение числа публикаций, посвящённых этим проблемам; более того, на наш взгляд, интерес к публикациям подобного рода снизился и у таких авторитетных печатных органов академического сообщества, как "Журнал общей химии" и "Журнал органической химии".

Создание под эгидой НАН Украины и Министерства здравоохранения Украины Институтом органической химии и Национальным фармацевтическим университетом нового печатного органа научного сообщества химиков, фармакологов, работников образования и медицины, безусловно, сыграет положительную роль в повышении уровня исследований в этой актуальной области науки и практики, будет способствовать инновационным усилиям учёных и работников химической и фармацевтической отрасли. Кроме того, необходимо отметить и потенциальную роль журнала как моста между научными и практическими работниками, занятыми такого рода деятельностью в разных странах СНГ и всего мира. От имени сотрудников Химического института им. А.М.Бутлерова Казанского государственного университета мы приветствуем рождение нового журнала и будем считать для себя честью представлять в нем результаты своей научной деятельности.

*Директор Химического института им. А.М.Бутлерова
доктор химических наук, профессор, член-корр. АН Татарстана,
заслуженный деятель науки РТ В.И.Галкин*

*Зав. кафедрой высокомолекулярных и элементорганических соединений КГУ
доктор химических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ и РТ Р.А.Черкасов*

Dear Prof. Lozinsky

I have recently returned from a trip to Europe and found your letter and the 2 first issues of your new journal.

Congratulations on having produced what, as far as I can tell, appears to be journal with good chemistry, excellently prepared, carefully edited, etc. Certainly I wish you success in this new endeavor and the aims as set out in your letter are certainly worthy ones. The edition is certainly very modern in style.

As regards the translation into English, I am not sure whether this will be very easy for you to accomplish. There is a big problem with the cost of scientific literature all over the world. The publishing house that has traditionally translated Russian language journals in the past has been Plenum Press, which, as I am sure, translated "Chemistry of Heterocyclic Compounds". However, these translations are extremely expensive and I am not sure of the financial side of this. I have not close contacts with the part of Plenum Press that does the translations although I do know people in other parts of that company.

As you are perhaps aware, in January 2000 I started a new journal Arkivoc (Archive for Organic Chemistry), which is now established. This is a completely free journal. You can get access to it at the following website (www.akrat-usa.org). There are no access or downloading fees and no page charges for authors. The whole idea of this journal was to try to help scientists all over the world, and in particular, in the second and third world countries to gain access to peer reviewed and carefully edited scientific work of a high standard. I would be very interested in your opinion of our venture.

I look forward to hearing from you and send all best wishes.

Your sincerely, Alan Katritzky

ЗМІСТ

ХІМІЯ КАЛІКРЕЗОРЦИНОЛАРЕНІВ О.М.Шиванюк	3
СИНТЕЗ ТА РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НІТРОКАЛІКС[4]ХІНОНУ Р.В.Родік, В.І.Бойко, О.Б.Данилюк, К.Сувінська, Я.Ліпковський, В.І.Кальченко	17
СИНТЕЗ 5-ГІДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ- 3-(5-АРИЛ-[1,3,4]ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ)-2Н-ПІРАНО[2,3-с]ПІРИДИН-2-ОНІВ І.О.Журавель, С.М.Коваленко, В.П.Черних, П.Є.Шинкаренко	22
СИНТЕЗ 4-АРИЛ-1,4,5,10-ТЕТРАГІДРО-3-ФЕНИЛ- 1-(2-ЦІАНОЕТИЛ)ПІРАЗОЛО[3,4-б][1,5]БЕНЗОДІАЗЕПІНОВ І.Б.Дзвинчук, М.О.Лозинский	25
ВЗАЙМОДЕЙСТВІЕ β -ПОЛІФТОРАЛКІЛ- β -ІМИНОСУЛЬФОНОВ С АЛКІЛГАЛОГЕНИДАМИ И СЕРОУГЛЕРОДОМ І.Н.Фесун, В.М.Тимошенко, Э.Б.Русанов, Ю.Г.Шермолович	29
ВЗАЄМОДІЯ ЗАМІЩЕНИХ 6-МЕТИЛ-5,6-ДИГІДРО[ЗОІНДОЛО[2,1-а]ХІАЗОЛІН-5-ОНІВ З МАЛЕЇНІМІДАМИ ЗА УМОВ ТЕРМОДИНАМІЧНОГО КОНТРОЛЮ З.В.Войтенко, А.І.Кисіль, О.В.Туров, Ж.Ж.Вольф	36
СИНТЕЗ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОХИАЗОЛИН-2-ТИОНОВ А.В.Колесников, С.Н.Коваленко, А.Г.Друшляк, В.П.Черных	41
АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТИОУРАЦИЛА И ЦИКЛИЗАЦИИ ЕГО N ³ -АМИДОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ С.В.Ключко, Б.М.Хутова, Л.П.Приказчикова, Б.С.Драч	45
УДОБНЫЙ ПОДХОД К ВВЕДЕНИЮ АЗОЛИЛЬНЫХ ФРАГМЕНТОВ В ПОЛОЖЕНИЕ 5 ТИАЗОЛЬНОГО КОЛЬЦА А.Г.Баля, А.Г.Белюга, В.С.Броварец, Б.С.Драч	49
СИНТЕЗ И БІОЛОГІЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-УРОНОИЛАМИНОКИСЛОТ І N-УРОНОІЛДІПЕПТИДОВ В.О.Курянов, Т.А.Чупахина, В.Я.Чирва, М.Ю.Раваєва, І.І.Коренюк	54
АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-АРИЛ-2,3-ДИГІДРО-4Н-[1,3]ТІАЗИНО [3,2-а]БЕНЗІМІДАЗОЛ-4-ОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ В.М.Брицун, Н.О.Вринчану, Н.М.Денисюк, Ю.М.Максимов, М.О.Лозинський	60
СИНТЕЗ ТА РІСТРЕГУЮЧА АКТИВНІСТЬ N-(1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-N'-(ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)СЕЧОВИН М.В.Вовк, М.К.Братенко, В.О.Чорноус, В.С.Петренко, В.В.Швартай, О.М.Денисенко	63
КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ ТА МЕФЕНАМОВОЇ КИСЛОТ МЕТОДОМ ДВОФАЗНОГО ТИТРУВАННЯ Н.П.Кобзар, С.Г.Ісаєв, О.М.Свєчнікова, О.О.Павлій, Т.А.Костіна, В.А.Ханін	67
ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ КОЄВОЇ КИСЛОТИ В КОСМЕТИЧНОМУ ЗАСОБІ ДЕПІГМЕНТУЮЧОЇ ДІЇ О.В.Чуб, С.М.Губарь	71
ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ N'-(3-АМИНО-1Н-ИЗОИНДОЛ-1-ИЛИДЕН)-R-КАРБОГИДРАЗИДОВ МЕТОДОМ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР А.В.Туров, А.В.Бийцева, О.В.Гордиенко	74
ЮВІЛЕЙ Л.М.ЯГУПОЛЬСЬКОГО	81

CONTENTS

CHEMISTRY OF CALIXRESORCINOLARENES A.N.Shivanyuk	3
SYNTHESIS AND X-RAY INVESTIGATION OF NITROCALIX[4]QUINONE R.Rodik, V.Boyko, O.Danylyuk, K.Suwinska, J.Lipkowski, V.Kalchenko	17
SYNTHESIS OF 5-HYDROXYMETHYL-8-METHYL- 3-(5-ARYL-[1,3,4]OXADIAZOL-2-YL)-2H-PYRANO[2,3-c]PYRIDIN-2-ONES I.A.Zhuravel', S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh, P.Ye.Shynkarenko	22
THE SYNTHESIS OF 4-ARYL-1,4,5,10-TETRAHYDRO-3-PHENYL- 1-(2-CYANOETHYL)PYRAZOLO[3,4-b][1,5]BENZODIAZEPINES I.B.Dzvinchuk, M.O.Lozinskiy	25
TREATMENT OF β -POLYFLUOROALKYL- β -IMINOSULFONES WITH ALKYLHALOGENIDES AND CARBON DISULFIDE I.M.Fesun, V.M.Timoshenko, E.B.Rusanov, Yu.G.Shermolovich	29
THE INTERACTION OF 6-METHYL-5,6-DIHYDROISOINDOLO[2,1-a]QUINOZOLINE-5-ONES DERIVATIVES WITH MALEINIMIDES UNDER THE THERMODYNAMIC CONTROL CONDITIONS Z.V.Voytenko, A.I.Kysil', O.V.Turov, J.G.Wolf	36
THE SYNTHESIS AND THE VIRTUAL SCREENING OF 4-AMINOQUINAZOLIN-2-TIONE DERIVATIVES A.V.Kolesnikov, S.N.Kovalenko, A.G.Drushlyak, V.P.Chernykh	41
AMIDOALKYLATION OF 2-THIOURACYLE AND CYCLISATIONS OF ITS N ³ -AMIDOALKYL DERIVATIVES S.V.Klyuchko, B.M.Khutova, L.P.Prikazchikova, B.S.Drach	45
A SUITABLE METHOD OF AZOLYL FRAGMENTS ADDING TO THE POSITION 5 OF THIAZOL RING A.G.Balya, A.G.Belyuga, V.S.Brovarets, B.S.Drach	49
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-URONYLAMINOACIDS AND N-URONYLDIPEPTIDES V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, V.Ya.Chirva, M.Yu.Ravaeva, I.I.Korennyuk	54
ANTIMICROBIC PROPERTIES OF 2-ARYL-2,3-DIHYDRO-4H-[1,3]THIAZINO [3,2-a]BENZIMIDAZOL-4-ONES AND THEIR DERIVATIVES V.M.Britsun, N.A.Vrynchanu, N.N.Denysyuk, Yu.N.Maximov, M.O.Lozinskiy	60
THE SYNTHESIS AND GROWTH-REGULATING ACTIVITY OF N-(1,3-THIAZOL-2-YL)-N'-(PYRAZOL-4-YL) UREAS M.V.Vovk, M.K.Bratenko, V.O.Chornous, V.S.Petrenko, V.V.Shwartau, O.M.Denisenko	63
THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF N-PHENYLANTHRANILIC AND MEFENAMIC ACIDS BY THE BIPHASE TITRATION METHOD N.P.Kobzar, S.G.Isaev, Ye.N.Svechnikova, O.A.Pavliy, T.A.Kostina, V.A.Khanin	67
THE LIQUID CHROMATOGRAPHY APPLICATION FOR DETERMINATION OF THE KOJIC ACID IN A COSMETIC AGENT WITH THE BLEACHING ACTION Ye.V.Chub, S.N.Gubar	71
THE STRUCTURE RESEARCH OF N'-(3-AMINO-1H-ISOINDOL-1-YLIDENE)- R-CARBOHYDRAZIDES BY THE CORRELATION NMR SPECTROSCOPY METHOD A.V.Turov, A.V.Biytseva, O.V.Hordiyenko	74