

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 5, випуск 3(19), 2007

Харків  
НФаУ

**Редакційна колегія:**

М.О.Лозинський (**головний редактор**), В.П.Черних (**головний науковий консультант**), С.А.Андронаті (Одеса), П.О.Безуглий (Харків), І.П.Белецька (Москва), В.В.Болотов (Харків), В.П.Георгієвський (Харків), І.С.Гриценко (**заступник головного редактора**), О.І.Гризодуб (Харків), Б.С.Драч (Київ), М.С.Зефіров (Москва), Б.С.Зіменковський (Львів), А.Я.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.Ю.Пашинник (*секретар секції органічної та елементорганічної хімії*), 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), Л.М.Ягупольський (Київ)

**Редакційна рада:**

О.М.Біловол (Київ), 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, синтезу 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 радою Інституту органічної хімії, протокол №14 від 20.08.2007 р.

Затверджено до друку Вченого радою Національного фармацевтичного університету, протокол №1 від 30.08.2007 р.

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

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

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

Підписано до друку 21.09.2007 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. Художній редактор — І.М.Величко. Комп’ютерна верстка — О.М.Білинська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 5, випуск 3(19), 2007

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2007

УДК 547.869

## ЗАКОНОМІРНОСТІ ЦИКЛОАЦИЛЮВАННЯ ТІОСЕЧОВИН 3-АРИЛ-2-ПРОПЕНОЇЛХЛОРИДАМИ

В.М.Брицун, М.О.Лозинський

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

**Ключові слова:** лінійні і циклічні тіосечовини; 3-арил-2-пропеноїлхлориди; ацилювання; циклоацілювання; гетероциклізація; 4Н-1,3-тіазин-4-он

**Узагальнено результати циклоацілювання лінійних та циклічних тіосечовин 3-арил-2-пропеноїлхлоридами. Встановлено, що рK<sub>a</sub> тіосечовин і наявність основ є головними факторами, які впливають на напрямок їх реакцій з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами.**

**THE REGULARITIES OF THE THIOUREAS CYCLOACYLATION BY 3-ARYL-2-PROPENOYLCHLORIDES**  
**V.N.Britsun, M.O.Lozinsky**

**The results of the linear and cyclic thioureas cycloacylation have been generalized. It has been found that the acidity ( $pK_a$ ) of thioureas and the presence of bases are the decisive factors, which influence the direction of their reactions with 3-aryl-2-propenoylechlorides.**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЦИКЛОАЦИЛИРОВАНИЯ ТИОМОЧЕВИН З-АРИЛ-2-ПРОПЕНОИЛХЛОРИДАМИ**  
**В.Н.Брицун, М.О.Лозинский**

**Обобщены результаты циклоацилирования линейных и циклических тиомочевин З-арил-3-пропеноилхлоридами. Установлено, что  $pK_a$  тиомочевин и наличие оснований являются главными факторами, влияющими на направление их реакций с З-арил-2-пропеноилхлоридами.**

Взаємодія тіоамідів та тіосечовин зі сполуками, що містять активований кратний зв'язок, є загальним методом синтезу п'яти-, шести- і семичленних сірко- та азотовмісних гетероциклів [1, 2]. Особливостями цього способу є доступність вихідних, технологічність процесу і можливість подальшої функціоналізації продуктів реакції.

Широковживаними реагентами, які використовуються для циклоацілювання тіоамідів і тіосечовин у 4Н-1,3-тіазин-4-оні в м'яких умовах, є акрилова кислота, її хлорангідрид та естери [3-5]. Але застосування цих вихідних не дозволяє отримувати гетероцикли з різноманітними замісниками в положенні 6 тіазинового кільця.

Раніше було показано, що, на відміну від акрилової кислоти та її похідних, 3-арил-2-пропенові кислоти та їх естери в реакціях з тіосечовинами менш реакційноспроможні. Вони реагують з тіосечовинами в дуже жорстких умовах (сплавлення протягом 2 год при 210°C) [6] або при нагріванні в сірчаній кислоті [7]. У першому випадку з низьким виходом утворюються 2-тіоксопіримідин-4-они, у другому взаємодія ускладнюється процесами гідролізу, внаслідок чого продуктами реакції є 2,3-дигідро-1,3-тіазин-2,4-діони.

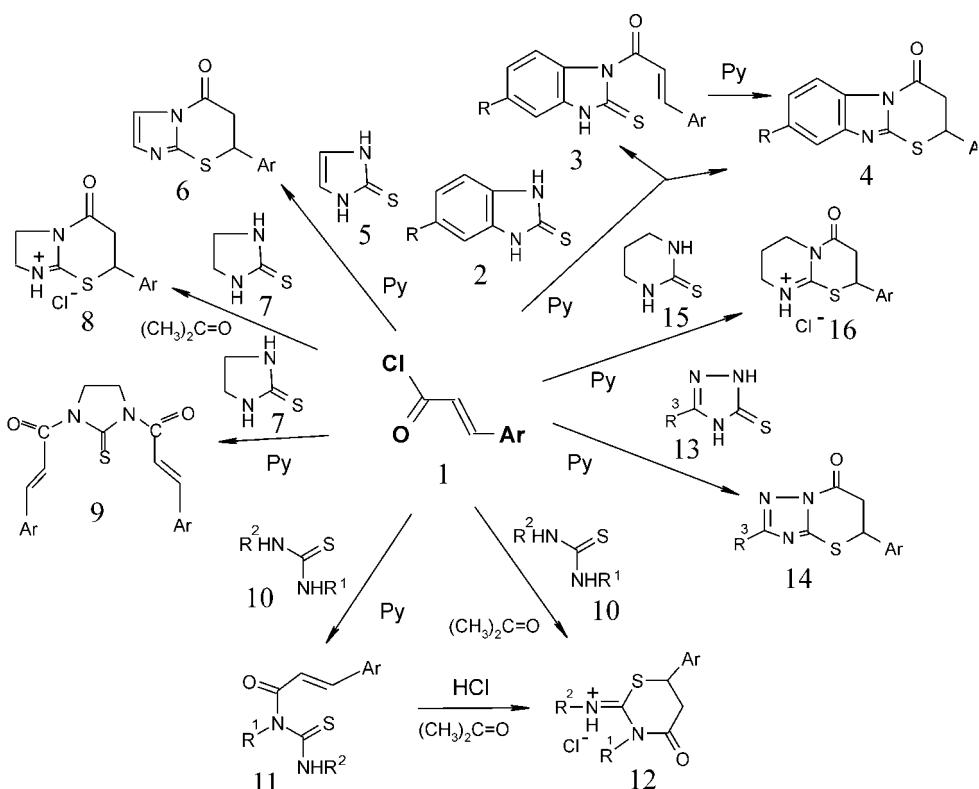
У роботах [8-17] нами було встановлено, що реакція 3-арил-2-пропеноїлхлоридів 1 з лінійними та циклічними тіосечовинами 2, 5, 7, 10, 13, 15, яка в залежності від структури субстрату відбувається в піридині [8-15] або в ацетоні [16, 17], є

препаративним способом синтезу тетрагідро-4Н-1,3-тіазин-4-ону та його похідних (схема 1, таблиця). Достоїнствами цього методу є можливість широкого варіювання замісників у положенні 6 тіазинового кільця і таким чином синтезу сполук, яким притаманна висока фізіологічна (зокрема, гербіцидна [13] і антимікробна [14]) активність.

Метою даної роботи є узагальнення результатів, отриманих нами в роботах [8-17], і вивчення закономірностей перебігу цієї групи реакцій, зокрема впливу рK<sub>a</sub> субстрату та основності розчинника на напрямок перетворень і співвідношення продуктів взаємодії.

Зі схеми 1 і таблиці видно, що напрямок реакції суттєво залежить від рK<sub>a</sub> вихідних тіосечовин і основності розчинника. По результатах взаємодії тіосечовини в залежності від їх рK<sub>a</sub> можна умовно поділити на 3 групи: слабкоосновні N-R<sup>1</sup>-N'-R<sup>2</sup>-тіосечовини (рK<sub>a</sub> ≤ -1,9; R<sup>1</sup> = Ph, H; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), N-R-тіосечовини з середньою основністю (-1,19 ≤ рK<sub>a</sub> ≤ -1,12; R = H, CH<sub>3</sub>), циклічні тіосечовини з підвищеною основністю (рK<sub>a</sub> ≥ -0,91, пентагідропіримідин-2-тіон, бензімідазолін-2-тіон і 3Н-1,2,4-триазолін-3-тіон).

Слабкоосновні тіосечовини 7, 10 реагують з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами 1 як у піридині, так і в ацетоні. Але в піридині відбувається лише N-ацілювання тіосечовин 7, 10, яке супроводжується утворенням N-(3-арил-2-пропеноїл)тіосечовин 9, 11, тоді як в ацетоні перебігає цикло-



$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{Cl-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4,$   
 $\text{2-тиєніл}; \text{R}^1 = \text{H, Ph}; \text{R}^2 = \text{H, CH}_3, \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H, Ph, 4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{Ph}_2\text{CH}$

Схема 1

ацилювання, продуктами якого є похідні 4Н-1,3-тіазин-4-ону 8, 12.

N-R-Тіосечовини 10 з середньою основністю (тіосечовина і N-метилтіосечовина) в піридині ацилюються до N-ацилпохідних 11, тоді як в ацетоні реакція взагалі не відбувається. Тому похідні 1,3-тіазин-4-ону з цих тіосечовин можна отримати лише двостадійним синтезом, а саме — при нагріванні N-ацилпохідних 11 у сухому ацетоні у присутності хлороводню [17].

Що стосується циклічних тіосечовин з підвищеною основністю (пентагідропіримідин-2-тіону 15, імідазолін-2-тіону 5, бензімідазолін-2-тіону 2, 3Н-1,2,4-триазолін-3-тіонів 13), то в ацетоні з 3-арил-2-пропенойлхлоридами вони не реагують, а в піридині ( $pK_a$  5.23, [18]) відбувається їх циклокоонденсація з вищевказаними реагентами з утворенням біциклічних похідних 1,3-тіазин-4-ону 4, 6, 14, 16.

Порівняння констант дисоціації акрилової та 3-феніл-2-пропенової кислот свідчить, що вони дуже близькі ( $pK_a$ , відповідно, 4.26 і 4.44 [18]). Але як свідчать дані робіт [19, 20], циклоацилювання тіоамідів і тіосечовин акрилоїлхлоридом перебігає як приєднання активованого подвійного зв'язку по S-атому з подальшим N-ацілюванням. Циклоацилювання цих же субстратів 3-арил-2-пропеноїлхлоридами відбувається спочатку як N-аці-

лювання з подальшим приєднанням активованого подвійного зв'язку по S-атому [11, 12, 16, 17].

Слід зауважити, що в присутності основ (триетиламіну, піридину) акрилоїлхлорид швидко полімеризується [21], що робить його непридатним для циклоацилювання в основному середовищі. Тому ці реакції проводяться в ацетоні та бензолі і в усіх випадках незалежно від  $pK_a$  вихідної тіосечовини продуктами взаємодії є похідні 4Н-1,3-тіазин-4-ону [3-5, 21].

Різниця у шляхах перебігу циклоацилювання тіоамідів (тіосечовин) акрилоїлхлоридом і 3-арил-2-пропеноїлхлоридами, ймовірно, пояснюється стеричними факторами. Метиленова група акрилоїлхлориду не має перешкод для електрофільної атаки по S-атому тіоаміду (тіосечовини), тоді як у 3-арил-2-пропеноїлхлоридів вуглець C-3 подвійного зв'язку частково екронований об'ємною арильною групою, яка тією або іншою мірою заважає електрофільній атаці вуглецю C-3 по S-атому тіоаміду (тіосечовини).

Стеричні перешкоди особливо позначаються при використанні в якості реагентів 3-арил-2-пропеноїлхлоридів з одним (метокси) або двома (хлор) орто-замісниками у фенільному кільці [11, 12]. У першому випадку швидкість взаємодії суттєво зменшується в порівнянні з застосуванням 3-арил-2-пропеноїлхлоридів з мета- і пара-замі-

Таблиця

Вплив  $pK_a$  цикліческих і лінійних тіосечовин та основності розчинника на напрямок їх реакцій з 3-феніл-2-пропеноїлхлоридом

№ <sup>1</sup>	Субстрат	$pK_a$	У суміші бензол-піридин		В ацетоні	
			продукти N-ацилювання <sup>5</sup> , %	продукти цикло-ацилювання, %	продукти N-ацилювання, %	продукти цикло-ацилювання, %
1	N,N'-дифенілтіосечовина	-	57-62	-	-	65-70
2	N-фенілтіосечовина	-2,4 <sup>2</sup>	60-68	-	-	69-74
3	Імідазолідин-2-тіон	-1,9 <sup>3</sup>	68-73	-	-	47-54
4	Тіосечовина	-1,19 <sup>3</sup>	71	-	-	-
5	N-метилтіосечовина	-1,12 <sup>3</sup>	50-57	-	-	-
6	Пентагідропіримідин-2-тіон	-0,91 <sup>3</sup>	-	58-72	-	-
7	Бензімідазолін-2-тіон	2,69 <sup>4</sup>	-	53-82	-	-
8	-/-	-/-	52	-	-	-

<sup>1</sup> Результати дослідів №1,2 взяті з [16], дослідів №3,7,8 – з [11], дослідів №4,5 – з [17], досліду №6 – [15].

<sup>2</sup> Дані  $pK_a$  наведені з [23].

<sup>3</sup> Величини  $pK_a$  взяті з [24].

<sup>4</sup> Дані  $pK_a$  наведені з [25].

<sup>5</sup> Умови проведення реакції: в дослідах №1-7 температура – 100°C, час 1 год; в досліді №8 температура – 20°C, час 20 хв.

щеним фенільним ядром, завдяки чому нам вдалося виділити проміжний продукт 3 [11]. У другому випадку сполука 3 є кінцевим продуктом реакції [12].

З усього вищенаведеного можна зробити висновок, що реакція 3-арил-2-пропеноїлхлоридів з лінійними та цикліческими тіосечовинами відбувається за різними механізмами, які реалізуються в залежності від  $pK_a$  субстрату та основності (кислотності) реакційного середовища.

Як відомо [22], зв'язок C-N в тіоамідах і тіосечовинах має частково подвійний характер, тому вони можуть бути зображені як цвіттер-іон А (схема 2).

Тіосечовина А в розчині може дисоціювати з відщепленням протона і утворенням аніона Б, в якому негативний заряд делокалізований між S- і N-атомами. При дії ацилюючого реагенту (в данному випадку 3-арил-2-пропеноїлхлориду) відбувається ацилювання інтермедіату Б. Але легкість його утворення, яка є лімітуючою стадією ацилювання, залежить від основності вихідної тіосечовини (табл.): чим вона нижча (відповідно, чим вища її кислотність), тим легше структура А переворюється на інтермедіат Б. Тому низькоосновні

тіосечовини (з  $pK_a \leq -1,9$ ) реагують з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами і у відсутності піридину [11, 16, 17], тоді як тіосечовини з  $pK_a \geq -1,19$  вступають у взаємодію з цими реагентами тільки у присутності основи – піридину [11, 12, 15], який сприяє депротонуванню вихідної тіосечовини А і утворенню аніона Б. З цієї ж причини низькоосновні тіосечовини (з  $pK_a \leq -1,9$ ) симетричної будови з двома вторинними тіоамідними групами ( $N,N'$ -дифенілтіосечовина, імідазолідин-2-тіон) при ацилюванні подвійним надлишком реагенту легко перетворюються на  $N,N'$ -діацильні похідні 9 [11], тоді як у випадку цикліческих тіосечовин з підвищеною основністю ( $pK_a \geq -0,91$ , пентагідропіримідин-2-тіон, бензімідазолін-2-тіон та імідазолін-2-тіон) синтезувати  $N,N'$ -діацилтіосечовини нам не вдалось.

Умови циклізації  $N$ -(3-арил-2-пропеноїл)тіосечовин 3, 11 також залежать від їх структури і, ймовірно, основності (схема 3).

У випадку похідних лінійних слабкоосновних тіосечовин 11 їх циклізація відбувається лише в сильнокислому середовищі (HCl в ацетоні). Ймовірно, вона перебігає через інтермедіат В, в якому відбувається протонування N-атома тіоамідної гру-

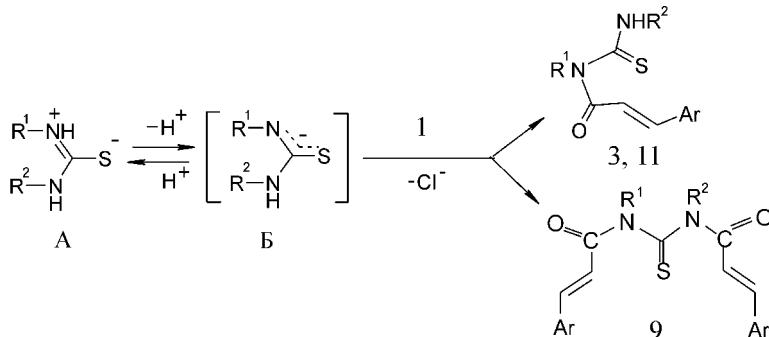


Схема 2

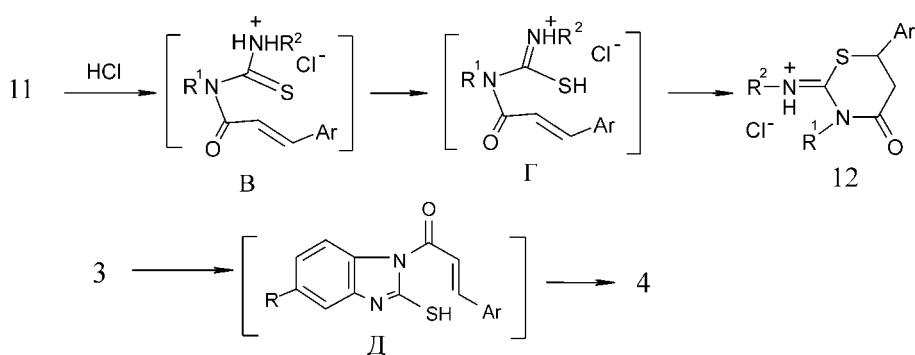


Схема 3

пи, та подальшу ізомеризацію структури В в проміжний продукт Г. Вірогідно, останній зазнає внутрішньомолекулярної атаки меркаптогрупи по вуглецю С-3 активованого подвійного зв'язку, яка приводить до утворення похідної 4Н-1,3-тіазин-4-ону 12.

Внутрішньомолекулярна циклізація N-(3-арил-2-пропеноїл)бензімідазолін-2-тіону 3 відбувається як у піридині, так і в толуолі [11]. Це свідчить, що вона є термічно активованою реакцією, яка, очевидно, відбувається через інтермедиат Δ.

### Висновки

1. Проаналізовані і порівняні результати взаємодії лінійних та цикліческих тіосечовин з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами і акрилоїлхлоридом.

2. Показано, що при використанні 3-арил-2-пропеноїлхлоридів напрямок реакцій залежить від рKa тіосечовин та основності розчинника. При застосуванні 3-арил-2-пропеноїлхлоридів ця взаємодія може відбуватися як N-ацилювання, продуктами якого є N-(3-арил-2-пропеноїл)тіосечовини, або ж як циклоацілювання з утворенням похідних 4Н-1,3-тіазин-4-ону.

3. Встановлено, що при конденсації тіосечовин з акрилоїлхлоридом рKa субстратів не впливає на напрямок реакції, яка завжди відбувається як циклоацілювання.

4. Запропонована ймовірна схема N-ацилювання та циклоацілювання тіосечовин 3-арил-2-пропеноїлхлоридами.

### Література

1. Данилкина Н.А., Михайлов Л.Е., Ивин Б.А. // ЖОрХ. — 2006. — №42 (6). — С. 807-839.
2. Борисевич А.М. Брицун В.М., Лозинський М.О. // Журн. орг. та фарм. хімії. — 2006. — Т.4, Вип. 3. — С. 3-19.
3. Hanefeld W. // Arch. pharm. — 1977. — Vol. 310. — P. 273-277.
4. Nomura M. // Yuki Gosei Kagaku Kyokai Sh. — 1972. — Vol. 30. — P. 971-977; Chem. Abstr. — 1973. — Vol. 78. — 84342j.
5. Endo K., Tanaka M., Otsu T. // Chem. Express. — 1991. — Vol. 6. — P. 515-516; Chem. Abstr. — 1981. — Vol. 15. — 114446y.
6. Erlenmeyer H., Heitz F. Helv. // Chim. Acta. — 1942. — Vol. 25. — P. 832-835; Chem. Abstr. — 1943. — Vol. 37. — 1701<sup>f</sup>.
7. Taborsky R.G. // J. Org. Chem. — 1958. — Vol. 23. — P. 1779-1784.
8. Брицун В.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2001. — Т. 37 (7). — С. 1102.
9. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Кудрявцев А.А., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2004. — Т. 40 (2). — С. 260-265.
10. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // ХГС. — 2004. — №8. — С. 1256-1260.
11. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // ХГС. — 2003. — №7. — С. 1103-1108.
12. Брицун В.М., Єсипенко А.М., Боднар В.М., Лозинський М.О. // Укр. хим. журн. — 2002. — Т. 68 (11). — С. 52-56.
13. Брицун В.Н., Швартау В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. // Фізіологічно активні речовини. — 2002. — №2 (34). — С. 30-32.
14. Брицун В.М., Денисюк Н.М., Вринчану Н.А. та ін. // ЖОрХ. — 2006. — Т. 4, Вип. 4. — С. 60-62.
15. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // ХГС. — 2001. — №6. — С. 852-853.
16. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2006. — Т. 42. — С. 1731-1735.
17. Майборода О.І., Брицун В.М. // Укр. хим. журн. — Рег. №560/2006 р.
18. Справочник хімика. Т. 3. — М.-Л.: Хімія, 1965. — С. 89-91.
19. Campaigne E., Wani M.C. // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 1715-1719.
20. Ger. Offen. 2,016,183 (1970); Chem. Abstr. 1971. — Vol. 75. — 56785 a.
21. Overberger C.G., Friedman H.A. // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 1720-1725.
22. Общая органическая химия. Т. 3. — М.: Химия, 1983. — С. 647.
23. Zahradník R. // Collect. Czech. Chem. Commun. — 1959. — Vol. 24. — P. 3678-3687.
24. Janssen M.J. // Rec. Trav. Chim. — 1962. — Vol. 81. — P. 650-660.
25. Catalan J., Abboud J.L., Elguero J. // Advances in Heterocyc. Chem. — 1987. — Vol. 41. — P. 248.

Надійшла до редакції 28.02.2007 р.

УДК 547.461.2:547.564.4

# СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ 2-ГІДРОКСІОКСАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

П.О.Безуглий, В.А.Георгіянць, В.В.Гриненко, Н.В.Гарна

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

**Ключові слова:** етиловий ефір 2-гідроксіоксанілової кислоти; первинні алкіламіни; алкіламіди; препаративна методика синтезу

**Амідуванням етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти первинними алкіламінами у спиртовому середовищі отримані відповідні алкіламіди. Отримати таким способом ароматичні аміди та діалкіламіди не вдалося. Для їх синтезу було розроблено препаративну методику синтезу. Будову отриманих речовин підтверджено спектральними методами.**

**SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF N-SUBSTITUTED AMIDES OF 2-HYDROXYOXANYLIC ACID**

**P.A.Bezuglyy, V.A.Georgiyants, V.V.Grinenko, N.V.Garnaya**

**The correspondent alkylamides have been obtained by amination of ethyl 2-hydroxyoxanilate with the primary alkylamines in the alcoholic medium. It was impossible to obtain in such way the aromatic amides and dialkylamides. The preparative synthetic method has been developed for their synthesis. The structure of the substances synthesized has been confirmed by the spectral methods data.**

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 2-ГІДРОКСІОКСАНІЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

**П.А.Безуглый, В.А.Георгиянц, В.В.Гриненко, Н.В.Гарная**

**Амидированием этилового эфира 2-гидроксиоксаниловой кислоты первичными алкиламинами в спиртовой среде получены соответствующие алкиламиди. Синтезировать таким способом ароматические амиды и диалкиламиды не удалось. Для их синтеза была разработана препаративная методика синтеза. Строение полученных веществ подтверждено спектральными методами.**

Головним завданням фармацевтичної хімії у незалежній Україні є створення оригінальних лікарських засобів для лікування найбільш поширених захворювань. Загальною вимогою до потенційних лікарських субстанцій є низька токсичність і, крім того, простота отримання, що, у свою чергу, сприятливо відіб'ється на вартості лікарського препарату.

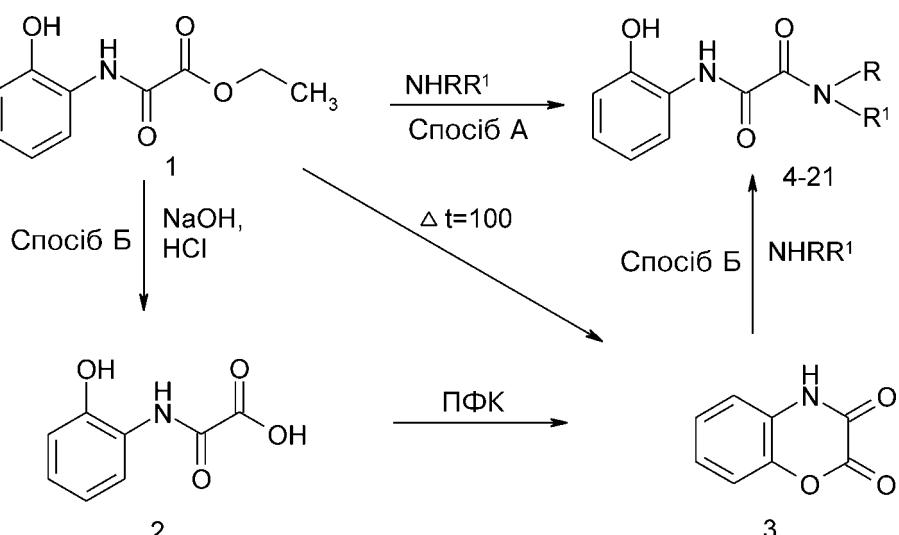
З урахуванням таких вимог не втрачає актуальності пошук нових лікарських засобів серед похідних щавлевої кислоти, що мають близькість до найбільш відомих біогенних субстратів, а також спроба зниження токсичності амінофенолів шляхом їх ацилювання.

Синтез заміщених амідів оксамінових кислот здавна вважається перспективним і використовується багатьма дослідниками. Так, високу аналгетичну активність на формаліновому тесті продемонстрували нові похідні індол-2-карбоксаміду [1]. Синтез заміщених феноксиfenілоксамінових кислот, здатних знижувати рівень холестерину як у дослідах *in vivo*, так і на тваринах, виявляючи крім цього кардіоваскулярний ефект, описаний

американськими вченими [2]. Встановлено вплив деяких заміщених оксамідів на рівень 5-гідрокситриптаміну, для якого відома участь у механізмі дії антидепресантів [3]. У 60-і роки серед похідних оксанілових кислот знаходили антineопластичні агенти [4]. Циклічні оксаміди вважаються перспективними агентами для лікування СНІДу [5, 6]. Фармакологічну активність амідованих похідних щавлевої кислоти пов'язують, крім того, з їх здатністю впливати на метаболізм різних ксенобіотиків [7].

Останні дослідження вчених також доводять, що окиснення амінофенолів еритроцитами крові людини є корисним для утворення похідних фенотіазину, які можуть бути використані для лікування онкологічних захворювань крові [8]. Активальним залишається пошук серед похідних 2-амінофенолу потенційних антикоагулянтів з різними механізмами дії [9].

Синтезовані раніше похідні гідроксіоксанілових кислот проявили себе перспективними біологічно активними речовинами [10]. Тому ми вважали за доцільне розширити їх коло за рахунок



Схема

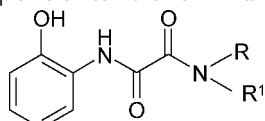
синтезу нових амідованих похідних. Крім простих алкіламідів ми синтезували похідні, що містять фенілалкіламідні залишки, які за нашим власним досвідом створюють серйозні передумови для прояву протисудомних властивостей [11, 12]. Ці сполуки (4-14) отримуються реакцією амідування вихідного ефіру (1) у середовищі етанолу або ізоп-

ропанолу з високими виходами відповідно до схеми (спосіб А).

Збільшенню ліпофільноті цільових продуктів сприяє введення до структури вторинних або ароматичних амідів замість алкіламідів [13]. Тому нам було цікаво простежити, як впливатиме на прояв фармакологічної активності присутність названих

Таблиця 1

N-заміщені аміди 2-гідроксіоксанілової кислоти загальної формули



Сполука	R	R <sup>B</sup>	Вихід, %		Т.пл., °C	Виrah. % N	Брутто-формула	Знайд, % N	Rf*
			Сп А	Сп Б					
4	H	H	61	-	197-8	15,55	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15,43	0,61
5	CH <sub>3</sub>	H	60	-	210-1	14,43	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	14,40	0,58
6	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -H	H	75	78	159-60	12,60	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,48	0,57
7	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -ізо	H	52	75	163-4	12,60	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,57	0,50
8	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -H	H	64	77	150-2	11,86	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11,97	0,52
9	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	H	75	83	161-2	10,68	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,45	0,56
10	CH <sub>2</sub> Ph	H	71	81	255-6	10,36	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,54	0,62
11	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl(2)	H	74	82	241-2	9,19	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,87	0,61
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	52	76	176-7	9,85	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,02	0,60
13	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	47	68	164-5	9,85	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,03	
14	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	77	83	162-3	12,72	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,50	0,65
15	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> (2)	H	-	74	187-8	10,36	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,45	
16	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br(2)	H	-	65	191-2	8,36	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,51	
17	R=R <sup>1</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-	57	164-5	11,86	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11,98	
18	R=R <sup>1</sup> = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		-	44	169-70	10,60	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,76	
19	R=R <sup>1</sup> = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		-	46	181-2	9,58	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,45	0,53
20	R=R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		-	77	136-7	7,77	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	7,83	0,54
21	R=R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		-	86	259-60	8,43	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,63	

\* Величини Rf визначали в системі хлороформ-2 - пропанол (80:30)

Таблиця 2

ІЧ- та ПМР-спектри N-заміщених амідів 2-гідроксіоксанілової кислоти

Сполучка	ІЧ-спектр, см <sup>-1</sup>		ПМР-спектр, δ, м.ч.					
	νC=O (амід-1)	νC-O фенолу	OH, 1H, с	Ar-NH, 1H, с	NHR, 1H	Ar-H		Сигнали протонів інших функціональних груп
						H-3, 1H, д	H-4,5,6, 3H, м	
4	1696	1654	1192	10,32	9,88	8,42, 2H, с	8,19	6,96
5	1698*	1682	1184	10,32	9,77	9,02, д	8,15	6,95
6	1680	1641	1191	10,35	9,80	9,11, т	8,16	6,96
7	1690	1656	1190	10,35	9,84	8,93, д	8,18	6,98
8	1692	1657	1182	9,82, 2H, с		8,15, т	7,97	6,86
9	1690	1648	1186	10,29	9,79	8,85, д	8,13	6,95
10	1678*	1645	1180	10,32	9,79	9,66, т	8,15	6,95
11	1686	1647	1178	10,35	9,87	9,63, т	8,11	6,97
12	1700*	1674	1177	10,28	9,84	9,61	8,14	6,96-7,21, 8H, м
13	1680*	1641	1180	9,86	10,39, 2H, с		8,18	6,98-7,47, 7H, м
14	1642	1698	1196		8,10	7,66	7,37	7,03
15	1684	1642	1187	11,05	9,86	10,35	8,13	6,98
16	1671	1653	1187	9,98	9,81	-	7,82	6,93
17	1682	1641	1196	10,01	9,48	-	8,20	6,88
18	1685	1638	1174	10,14	10,04	-	7,75	6,93
19	1694	1653	1181	10,12	9,81	-	8,18	6,91
20	1691	1640	1191			-	7,95	6,87-7,84, 13 H, м
21	1678	1640	1187			-	8,11	6,84-7,92, 13 H, м

радикалів. Але як відомо, амідування етилового ефіру гідроксіоксанілових та інших оксанілових кислот ароматичними або діалкіламінами вимагає використання спеціальних каталізаторів або реагентів, що робить цей синтез дуже дорогим. Крім того, виходи цільових сполук не є дуже високими. В літературі [14, 15] описано, що ацильні похідні 2-амінофенолу можуть бути отримані в результаті взаємодії похідних 1,4-бензоксазинонів з нуклеофільними реагентами. Зважаючи на це, нами була здійснена спроба синтезу цільових амідів за іншим способом (спосіб Б, схема 1) з використанням 1,4-бензоксазин-2,3-діону (3), який, у свою чергу, є продуктом циклоконденсації 2-гідроксіоксанілової кислоти (2), утвореної в результаті гідролізу вихідного ефіру (1). Слід зазначити, що кислота (2) та бензоксазин (3) утворюються практично кількісно, тому такий спосіб синтезу може

розглядатись як препаративний для отримання феніл- та діалкіламідів оксанілових кислот. З табл. 1 також видно, що виходи алкіл- та арилалкіл-амідів за цим способом також є більш високими. Будова синтезованого продукту (3) доведена зустрічним синтезом. Спроба синтезувати бензоксазин (3) термолізом етилового ефіру (1) не була успішною у випадку нагрівання реакційної суміші при високих температурах. Продукт цієї реакції за даними спектра ПМР нами було інтерпретовано як симетричний 2-гідроксіанілід щавлевої кислоти (За, експериментальна частина). Тільки при дотримуванні температурного режиму (100°C) вдається отримати цільовий бензоксазин, але його вихід не можна вважати препартивним. Константи синтезованого продукту (3) відповідали константам речовини, отриманої в результаті відтворення методики, описаної в літературі [17].

Синтезовані сполуки є білими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення (табл. 1). Їх чистоту та індивідуальність було доведено хроматографічно. Для доведення структури синтезованих речовин нами були використані елементний аналіз, а також дані спектральних досліджень.

ІЧ-спектри синтезованих речовин містять усі характеристичні смуги функціональних груп, які є у молекулах, зокрема смуги валентних та деформаційних коливань амідних угруповань, валентних коливань зв'язку С-О фенольного залишку (табл. 2) [18].

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  свідчать про наявність протономісних функціональних груп [18, 19]. Загальними сигналами у спектрах ПМР синтезованих речовин є синглет в області слабкого поля (9,86–10,32 м.ч.), що відповідає протонам гідроксильної групи, а також синглет амідного угруповання (8,10–10,04 м.ч.). Сигнали ароматичних протонів являють собою спектр ABCX, що пов'язано з впливом гідроксильної та заміщеної аміногрупи [19]. Сигнали амідних замісників у залишках, уведеніх до молекули, інтерпретуються відповідно їх мультиплетності та хімічному зсуву.

Проведені фармакологічні дослідження показали наявність у синтезованих речовин помірних гепатопротекторних, аналгетичних та протизапальних властивостей.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри були зняті на приладі Specord M-80 в таблетках КВг, концентрація досліджуваної речовини — 1%.

Спектри ПМР синтезованих сполук зняті на приладі "Bruker WP-100 SY", робоча частота — 100 МГц, розчинники —  $\text{CDCl}_3$  та  $\text{DMSO-d}_6$ , внутрішній стандарт — ТМС.

#### 2-Гідроксіоксанілова кислота (2)

2,09 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) розчиняють при нагріванні на водяній бані в 10% розчині натрію гідроксиду. Після підкиснення розчином хлористоводневої кислоти (1:1) осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід — 1,8 г (кільк.). Т.пл. — 248°C розкл. (етанол).

#### 4Н-1,4-Бензоксазин-2,3-діон (3)

**Способ 1.** 0,9 г (0,005 Моль) 2-гідроксіоксанілової кислоти (2) нагрівають у 30 мл поліфосфорної кислоти протягом 6 год. Реакційну суміш розводять водою. Осад, що випав, промивають водою. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (δ, м.д.,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 6,932 (4Н, м, Ar-H), 11,9 (1Н, с, NH).

Вихід — 0,8 г (98 %). Т.пл. — 263–264°C (ацетон).

**Способ 2 [18].** До суміші 2,29 г (0,021 Моль) о-амінофенолу в 25 мл сухого толуолу додають порціями 11 мл розчину оксалілхлориду (0,022 Моль) у хлороформі. Суміш нагрівають протягом 4 год, охолоджують до кімнатної температури. Осад (блі-

до-зеленуватого кольору), що випав, відфільтровують, промивають водою.

Вихід — 3,0 г (89%). Т.пл. — 263–264°C (ацетон).

**Способ 3.** 2,09 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) нагрівають на металевій бані при температурі 100°C протягом 5 год. Затверділу масу розмішують з водою. Осад відфільтровують.

Вихід — 9,26 г (32%). Т.пл. — 263–264°C (етанол).

Змішана проба речовин, одержаних за способами 1, 2 та 3, не дає депресії температури плавлення.

#### Ди-(2-гідроксі)анілід щавлевої кислоти (За)

**Способ 1.** 2,09 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) нагрівають на металевій бані при температурі 150°C протягом 5 год. Затверділу масу розмішують з водою. Осад відфільтровують.

Вихід — 1,8 г (66 %). Т.пл. — 235–237°C (етанол).

**Способ 2.** Суміш 1,46 мл (0,01 Моль) діетилоксалату та 2,18 г (0,02 Моль) 2-амінофенолу нагрівають на металевій бані при 175–180°C протягом 2 год. Затверділу масу розмішують з водою. Осад відфільтровують.

Вихід 2,2 г — (81%). Т.пл. — 235–237°C (етанол).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (δ, м.д.,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 6,88 (6Н, м, Ar-H $^{4,5,6}\text{x}2$ ); 7,88 (2Н, д, Ar-H $^3\text{x}2$ ), 9,55 (2Н, с, OHx2), 9,71 (2Н, с, NHx2).

Змішана проба речовин, одержаних за способами 1 та 2, не дає депресії температури плавлення.

#### Амід 2-гідроксіоксанілової кислоти (4)

2,09 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) розчиняють у 50 мл ізо-пропанолу та насичують протягом 2 год амоніаком, отриманим з концентрованого розчину амонію гідроксиду. Вихідна речовина при цьому частково розчиняється. Колбу щільно закривають та залишають на 5 діб. Після цього реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють розчином хлористоводневої кислоти (1:1) до pH 5. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід — 1,11 г (61 %). Т.пл. — 197–198°C (40% етанол).

Аналогічно отримують сполуку 5 (табл. 1).

#### Пропіламід 2-гідроксіоксанілової кислоти (6)

**Способ 1.** До розчину 2,09 г етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) в 30 мл етанолу додають 1,18 г (0,02 Моль) пропіламіну. Реакційну суміш залишають на 12 год. Після цього підкислюють розчином хлористоводневої кислоти (1:1) до pH 5. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід — 1,7 г (75 %). Т.пл. — 159–160°C (40% етанол).

Сполуки 7–14 були отримані аналогічно.

**Способ 2.** До розчину 4,89 г (0,03 Моль) 4Н-1,4-бензоксазиндинону-1,3 у 25 мл діоксану додають 1,68 г (0,03 Моль) пропіламіну. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляють во-

дою, підкислюють розчином хлористоводневої кислоти (1:1). Осад, який випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід — 5,2 г (78 %). Т.пл. — 159–160°C (40% етанол).

Сполуки 7–21 були отримані аналогічно.

Змішана проба речовин, одержаних за способами 1 та 2, не дає депресії температури плавлення.

### **Висновки**

1. Розроблено метод синтезу N-заміщених амідів 2-гідроксіоксанілової кислоти. Для отримання алкіламідів використано метод амідування етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти первин-

ними амінами. Для синтезу ароматичних та діалкіламідів препаративним методом синтезу є важливою взаємодією відповідних амінів з (4Н)1,4-бензоксазин-2,3-діоном.

2. Вихідний 1,4-бензоксазин-2,3-діон синтезовано 3 методами, серед яких оптимальним є циклізація 2-гідроксіоксанілової кислоти у ПФК.

3. Структуру синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу, даними ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

4. За даними фармакологічного скринінгу синтезовані речовини показали помірні гепатопротекторні, аналгетичні та протизапальні властивості.

### **Література**

1. Barta-Szalai G., Borza I., Bozo E. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14, №15. — P. 3953-3956.
2. Stanton J.L., Cahill E., Dotson R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2000. — Vol. 10, №15. — P. 1661-1663.
3. Errico M., Crozier R.A., Plummer M.R. and D.S. Cowen // Neuroscience. — 2001. — Vol. 102, №2. — P. 361-367.
4. Artico M., Ross W.C.J. // Biochem. Pharmacol. — 1968. — Vol. 17, №6. — P. 883-891.
5. Jadhav P.K., Man H.-W. // Tetrahedron Lett. — 1996. — Vol. 37, №8. — P. 1153-1156.
6. Medou M., Priem G., Quelever G. et al. // Tetrahedron Lett. — 1998. — Vol. 39, №23. — P. 4021-4024.
7. Tarvainen T., Karjalainen T., Malin M. et al. // Eur. J. Pharm. Sci. — 2002. — Vol. 16, №4-5. — P. 323-331.
8. Kaiser J., Csonka R., Speier G. // J. Mol. Catal. A. Chem. — 2002. — Vol. 180. — P. 91-96.
9. Zhang P., Zuckett J.F., Woolfrey J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2002. — Vol. 12, №8. — P. 1657-1661.
10. Петюнин Г.П., Тарусин А.Д., Пастухова Т.П. Синтез и свойства замещенных амидов 2- и 4-оксиоксаниловых кислот. — Укр. ин-т усоверш. врачей. — Х., 1984. — 5 с. — Деп. в ОНИИТЭХим (Черкассы) 16.07.84. — №308хпхД84.
11. Безуглій П.О., Георгіянц В.А., Гриненко В.В., Гарна Н.В. // Ліки України. — 2005. — №9 (98) (Додаток). — С. 126-129.
12. Георгіянц В.А. // Клінічна фармація. — 2003. — Т. 7, №2. — С. 59-64.
13. Kaliszan R., Nasal A., Markuszewski M. J. // Anal. Bioanal. Chem. — 2003. — Vol. 377. — P. 803-811.
14. Машевская И.В., Дувалов А.В., Толмачева И.А. и др. // ЖОрХ. — 2004. — Т. 40, №9. — С. 1405-1409.
15. Семенова Т.Д., Красных О.П. // ЖОрХ. — 2005. — Т. 41, №8. — С. 1245-1250.
16. Loev B., Jones H., Brown R.E. et al. // J. Med. Chem. — 1985. — Vol. 28, №1. — P. 24-27.
17. Silverstein R.M., Francis X.W. Spectrometric Identification of organic compounds. 6<sup>th</sup> ed. — NY: John Wiley & Sons Ltd, 2001. — 196 p.
18. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. — Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2002. — 258 p.

Надійшла до редакції 13.04.2007 р.

УДК 547.79

# ПОЛУЧЕНИЕ 1,3-ДИАРИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-КАРБАЛЬДЕГИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ХЛОРАЛЬАМИДОВ

Б.А.Демидчук, В.С.Броварец, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,  
02066, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

**Ключевые слова:** хлоральамиды; 1-арил-1,3,4,4-тетрахлоро-2-аза-1,3-диены;  
1,3-диарил-1,2,4-триазол-5-карбальдегиды и их производные

**На основе доступных хлоральамидов разработан удобный подход к синтезу замещенных 1,2,4-триазол-5-карбальдегидов и их функциональных производных.**

**THE SYNTHESIS OF 1,3-DIARYL-1H-1,2,4-TRIAZOLE-5-CARBALDEHYDES AND ITS DERIVATIVES ON THE BASIS OF CHLORALAMIDES**

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

**Based on the available chloralamides a convenient approach to 1,3-diaryl-1,2,4-triazole-5-carbaldehydes and its functional derivatives has been developed.**

**ОДЕРЖАННЯ 1,3-ДІАРИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-КАРБАЛЬДЕГІДІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ ХЛОРАЛЬАМІДІВ**

**Б.А.Демидчук, В.С.Броварець, Б.С.Драч**

**На основі доступних хлоральамідів розроблено зручний підхід до синтезу заміщених 1,2,4-триазол-5-карбальдегідів та їх функціональних похідних.**

Давно известные продукты присоединения аминов карбоновых кислот к хлоралю, т.н. “хлоральамиды” уже нашли применение для получения ряда производных пяти- и шестизвездных гетероциклов [1]. В настоящей работе рассмотрено новое направление их превращений, которое привело к 1,3-диарил-1,2,4-триазол-5-карбальдегидам и их функциональным производным, представленным на схеме и в табл. 1. Сначала доступные хлоральамиды обрабатывали пентахлоридом фосфора, а затем триэтиламином и фенилгидразином. В результате последовательных превращений (1)→(2)→(3)→(4)→(5)→(6), исследованных ранее [2], получены с высокими выходами 3-арил-5-дихлорометил-1-фенил-1,2,4-триазолы, в которых оба атома хлора довольно подвижны и замещаются при действии морфolina, что оказалось ключевой стадией в такой цепи превращений: (6)→(7)→(8).

Строение альдегидов (8) вытекает не только из способа их получения, но и согласуется с данными ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров, которые позволяют идентифицировать формильную группу (см. табл. 2 и экспериментальную часть). Наличие её надёжно подтверждено также типичными конденсациями с гидроксилином, фенилгидразином, N-алкилроданинами и метилцианоацетатом. Интересно, что для получения соединений (9–11) удобнее использовать не свободные альдегиды (8), а их предшественники (7) (см. экспериментальную часть).

В заключение отметим, что представленные на схеме превращения хотя и многостадийны, но

основаны на промышленно доступных продуктах, протекают вполне направленно и сфера их применения является довольно широкой. Поэтому найденный подход может успешно конкурировать с другими способами синтеза 1,3-дизамещенных 1,2,4-триазол-5-карбальдегидов, которые описаны в литературе [3].

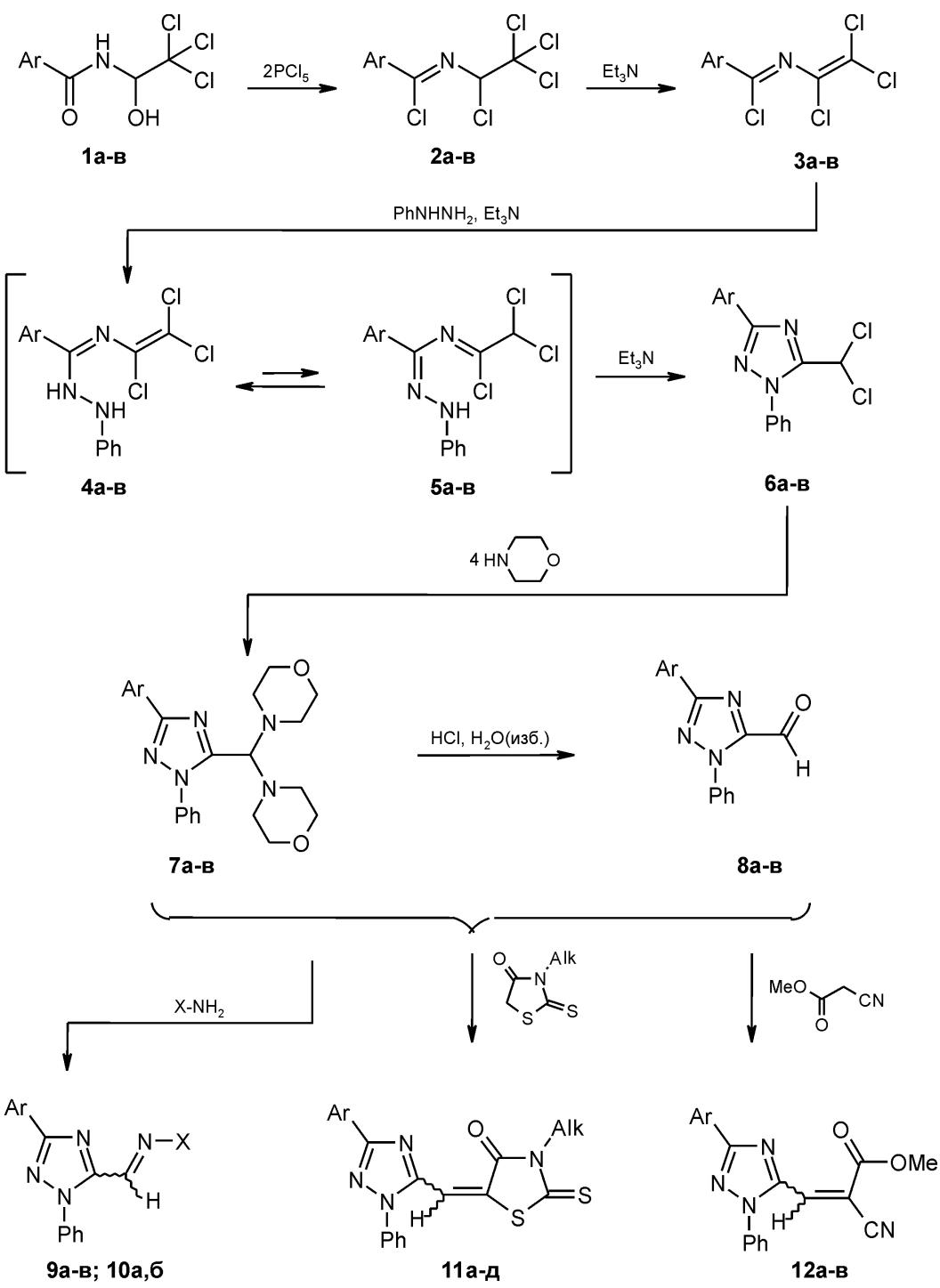
## **Экспериментальная часть**

ИК-спектры соединений записывали на спектрометре Specord M-80 в таблетках с КBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получали на приборе Varian VXR-300 для растворов веществ в DMCO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС.

**3-Арил-5-дихлорометил-1-фенил-1Н-1,2,4-триазолы (6а-в)** синтезировали по методике, описанной ранее [2].

**3-Арил-5-диморфолинометил-1-фенил-1Н-1,2,4-триазолы (7а-в, табл. 1).** К 0,01 Моль одного из соединений (6а-в) добавляли 5,2 мл (0,06 Моль) морфолина и оставляли на 1 ч при 20–25°C, после чего смесь кипятили 40 мин, охлаждали, добавляли 100 мл воды, осадок отфильтровывали и соединения (7а-в) очищали кристаллизацией. Для дальнейших превращений использовали неочищенные образцы соединений (7а-в).

**3-Арил-1-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегиды (8а-в, табл. 1).** К суспензии 0,002 Моль одного из соединений (7а-в) в 50 мл воды добавляли 3 мл соляной кислоты, смесь выдерживали 1 ч при 70–80°C, осадок отфильтровывали, про-



Схема

мывали водой, высушивали и соединения (8a-v) очищали перекристаллизацией. Соединение (8a) не удалось выделить в аналитически чистом виде и оно без дальнейшей очистки использовалось для

дальнейших превращений. ИК-спектры соединений (8a-v), ν, см<sup>-1</sup>: 1710(CHO).

**Оксими 3-арил-1-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегидов (9a-v, табл. 1).** К раствору 0,01 Моль

Таблиця 1

## Характеристики синтезированных соединений (7-12)

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)	Найдено, %		Вычислено, %	
				Cl(S)	N	Cl(S)	N
7а	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	91	179-181 (изопропиловый спирт)	-	17,31	-	17,27
7б	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	89	188-189 (изопропиловый спирт)	-	17,01	-	16,69
7в	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> CIN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	93	184-186 (изопропиловый спирт-вода 5:1)	-	8,22	15,84	8,06
8а	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	90	113-116* (эфир)	-	16,32**	-	16,86
8б	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	85	150-151 (гексан)	-	15,63	-	15,96
8в	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> CIN <sub>3</sub> O	84	154-156 (гексан)	12,42	14,38	12,49	14,81
9а	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	89	194-195*** (этанол)	-	21,16	-	21,20
9б	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	81	216-217 (этанол)	-	19,90	-	20,13
9в	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> CIN <sub>4</sub> O	92	201-204 (этанол)	11,60	18,67	11,87	18,76
10а	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>	79	193-194 (этанол)	-	20,33	-	20,63
10б	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>	74****	181-185 (этанол)	-	19,59	-	19,82
11а	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	70	260-262 (этанол)	(17,02)	14,23	(16,94)	14,80
11б	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	90****	238-239 (этанол-уксусная кислота, 1:1)	(16,17)	14,29	(16,34)	14,27
11в	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> CIN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	87	255-256 (этанол)	8,40(15,19)	13,21	8,58(15,53)	13,57
11г	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	74	240-242 (этанол-уксусная кислота, 1:1)	(14,31)	11,98	(14,11)	12,32
11д	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	68	178-179 (этанол)	(14,53)	12,91	(14,76)	12,89
12а	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	79	232-234 (этанол)	-	16,73	-	16,96
12б	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	78	203-204 (этанол)	-	16,12	-	16,27
12в	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	83	205-206 (этанол)	9,46	15,23	9,72	15,36

\* Согласно литературным данным [3] Т. пл. - 144-145°C.

\*\* Соединение не было выделено в аналитически чистом виде.

\*\*\* Согласно литературным данным [3] Т. пл. - 202-208°C.

\*\*\*\* Выход по способу а

Таблиця 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д. (ДМСО-d <sub>6</sub> )
7а	2,4-3,5 м (16H, 8CH <sub>2</sub> ), 4,05 с (1H, CH), 7,44-8,10 м (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
7б	2,38 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2,4-3,5 м (16H, 8CH <sub>2</sub> ), 4,04 с (1H, CH), 7,25-7,98 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
7в	2,38-3,54 м (16H, 8CH <sub>2</sub> ), 4,05 с (1H, CH), 7,49-8,10 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
8а	7,43-8,15 м (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 9,93 с (1H, CHO)
8б	2,39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7,30-8,02 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9,91 с (1H, CHO)
8в	7,60-8,15 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9,92 с (1H, CHO)
9а	7,43-8,11 м (11H, CH, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 12,08 с (1H, OH)
9б	2,39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7,26-7,98 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,07 с (1H, CH), 12,04 с (1H, OH)
9в	7,57-8,13 м (10H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , CH), 12,23 с (1H, OH)
10б	2,39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6,72-7,99 м (15H, CH, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,78 с (1H, NH)
11а	3,40 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7,29 с (1H, CH), 7,47-8,16 м (10H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
11б	2,39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,38 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7,25 с (1H, CH), 7,28-8,01 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
11в	3,39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7,25 с (1H, CH), 7,57-8,13 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
11г	5,23 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,28-8,16 м (16H, CH, 3C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
11д	0,91 д (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2,21 м (1H, CH), 2,41 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,86 д (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,29 с (1H, CH), 7,31-8,04 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
12б	2,39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,87 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 7,29-8,04 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,84 с (1H, CH)
12в	3,87 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7,62-8,14 м (9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,83 с (1H, CH)

одного из соединений (8а-в) в 15 мл этанола добавляли раствор 1,4 г (0,02 Моль) солянокислого гидроксиламина в 15 мл этанола и 8 мл пиридина, смесь кипятили 1 ч, охлаждали, добавляли 100 мл воды, осадок отфильтровывали и соединения (9а-в) очищали перекристаллизацией.

**Фенилгидразоны 3-арил-1-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегидов (10а,б; табл. 1). а.** К раствору 0,003 Моль одного из альдегидов (8а,б) в 10 мл этанола добавляли 0,32 мл (0,0033 Моль) фенилгидразина, смесь кипятили 1 ч, охлаждали, добавляли 50 мл воды, осадок отфильтровывали и соединение (10а,б) очищали перекристаллизацией. ИК-спектр соединения (10б),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2990-3220 ( $\text{NH}$ ассоц.).

б. К раствору 1,3 г (0,003 Моль) соединения (7б) в 10 мл уксусной кислоты добавляли 0,32 мл (0,0033 Моль) фенилгидразина, смесь выдерживали 10 мин при 100°C, охлаждали, добавляли 50 мл воды, осадок отфильтровывали и соединение (10б) очищали перекристаллизацией из этанола, выход — 93%. Проба смешения двух образцов соединения (10б), полученного способами а и б, не давала депрессии температуры плавления, ИК-спектры их были идентичными.

**3-Алкил-5-(3-арил-1-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-илметилен)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оны (11а-д, табл. 1). а.** К раствору 0,012 Моль одного из N-алкилроданинов в 20 мл этанола добавляли 0,01 Моль соответствующего альдегида (8а-в), 1 мл уксусной кислоты и 0,3 мл пиридинина, смесь кипятили 3 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали и соединения (11а-д) очищали перекристаллизацией. ИК-спектры соединений (11а-д),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1710-1725 ( $\text{C=O}$ ).

б. К раствору 0,5 г (0,0033 Моль) N-метилроданина в 10 мл уксусной кислоты добавляли 1,3 г

(0,003 Моль) соединения (7б), смесь кипятили 1 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали и соединение (11б) перекристаллизовывали из смеси этанол-уксусная кислота, 1:1, выход — 85%. Проба смешения двух образцов соединения (10б), полученного способами а и б, не давала депрессии температуры плавления, ИК-спектры их были идентичными.

**Метиловые эфиры 3-(3-арил-1-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-цианоакриловых кислот (12а-в, табл. 1). а.** К раствору 0,01 Моль одного из соединений (8а-в) в 20 мл этанола добавляли 1,05 мл (0,012 Моль) метилцианоацетата, 1 мл уксусной кислоты и 0,3 мл пиридинина, смесь кипятили 3 ч, охлаждали, добавляли 50 мл воды, осадок отфильтровывали и соединения (12а-в) очищали кристаллизацией. ИК-спектр соединения (12б),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1725 ( $\text{C=O}$ ), 2225 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ).

б. К раствору 1,3 г (0,003 Моль) соединения (7б) в 10 мл уксусной кислоты добавляли 0,29 мл (0,0033 Моль) метилцианоацетата, смесь кипятили 1 ч и соединение (12б) выделяли, как описано выше, выход — 73% после перекристаллизации из этанола. Проба смешения двух образцов соединения (12б), полученного способами а и б, не давала депрессии температуры плавления, ИК-спектры их были идентичными.

#### Выводы

1. Найдено, что доступные хлоральамиды ароматических кислот при помощи несложных реакций удается превратить в 1,3-диарил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегиды.

2. Показано, что для получения функциональных производных указанных выше альдегидов удобно использовать 1,3-диарил-5-диморфолинометил-1Н-1,2,4-триазолы.

#### Література

1. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. — К.: Наукова думка, 1992. — 176 с.
2. Драч Б.С., Ковалёв В.А., Кирсанов А.В. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12, №3. — С. 673-678.
3. Moderhack D. // Liebigs Ann. Chem. — 1984. — №1. — S. 48-65.

Надійшла до редакції 14.11.2006 р.

УДК 547.771 + 547.233 + 615.31

# СИНТЕЗ, МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧА ТА БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ N,N-ДИМЕТИЛ-N-(ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)МЕТИЛАМИНІВ

В.О.Чорноус, О.І.Панімарчук, М.К.Братенко, І.П.Бурденюк,  
І.Ф.Мешишен, М.В.Вовк\*

Буковинський державний медичний університет,  
58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2. E-mail: chva@chv.ukrpack.net

\* Інститут органічної хімії НАН України

**Ключові слова:** солі N,N-диметил-N-(піразол-4-іл)метиламонію; мембраностабілізуюча дія;  
бактерицидна активність

**На основі доступних піразол-4-карбальдегідів розроблені зручні підходи до синтезу четвертинних солей N,N-диметил-N-(піразол-4-іл)метиламінів, серед яких знайдені речовини з високою мембраностабілізуючою та бактерицидною активністю.**

**SYNTHESIS, MEMBRANE-STABILIZING AND BACTERICIDAL ACTIVITY OF N,N-DIMETHYL-N-(PYRAZOL-4-YL)METHYLAMINES QUATERNARY SALTS**

**V.A.Chornois, O.I.Panimarchuk, M.K.Bratenko, I.P.Burdenyuk, I.F.Meshchyshen, M.V.Vovk**  
**Based on pyrazol-4-carbaldehydes available the convenient approaches to the synthesis of methyl-N-(pyrazol-4-yl)methylamines quaternary salts have been developed. The substances with a high membrane-stabilizing and bactericidal activity have been revealed among compounds synthesized.**

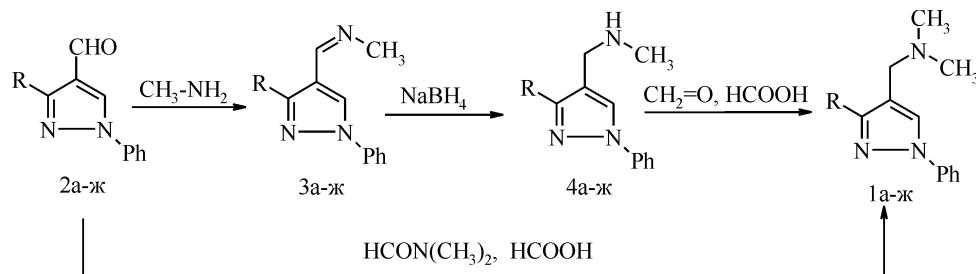
**СИНТЕЗ, МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩАЯ И БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ N,N-ДИМЕТИЛ-N-(ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)МЕТИЛАМИНОВ**

**В.А.Чорноус, О.И.Панимарчук, М.К.Братенко, И.Ф.Мешишен, М.В.Вовк**  
**На основе доступных пиразол-4-карбальдегидов разработаны удобные подходы к синтезу четвертичных солей N,N-диметил-N-(пиразол-4-ил)метиламинов, среди которых найдены вещества с высокой мембраностабилизирующей и бактерицидной активностью.**

З часу відкриття аналгетичної активності амідопірину та його сучасного представника анальгіну похідні піразолу, які містять аміногрупу, безпосередньо пов'язану з положенням 4 гетероциклу, або відмежовані від нього метиленовою ланкою, постійно привертають значну увагу дослідників. Значна потенційна біоактивність таких сполук була підтверджена нещодавніми публікаціями. Зокрема, серед 4-метиламінопіразолів виявлені речовини з високою протираковою [1] та протиза-

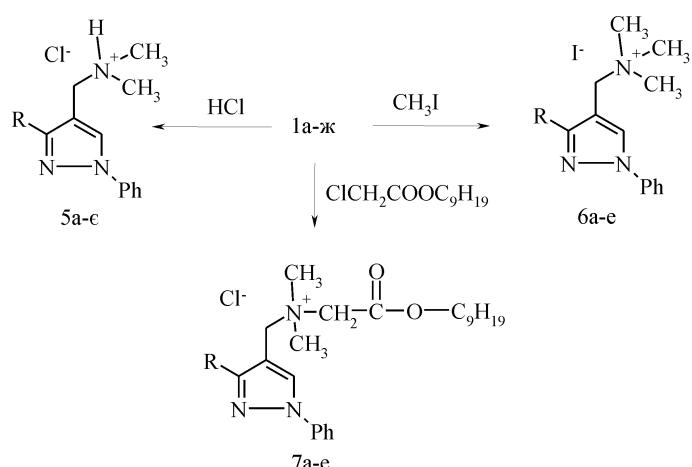
пальною [2] активністю. Саме тому з врахуванням вираженої антисептичної дії препаратів, які структурно відносяться до четвертинних амонійних сполук (етоній, декаметоксин, роккал тощо) [3], синтез 4-метиламінізаміщених похідних піразолу відається доволі привабливим для пошуку нових фармакологічно перспективних сполук.

Для отримання базових структур з метою спрямованої кватернізації N,N-диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламінів типу 1 як



1,2, R = Ph (а), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(в), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(г), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(д),  
4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(е), тісніл-2 (е), піridил-4 (ж).

Схема 1



- 5, Ph (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в), 4-CH<sub>3</sub>O C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (д), тіеніл-2 (е),  
піридил -4 (е);  
6, Ph (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), тіеніл-2 (д), піридил-4 (е);  
7, Ph (a), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), тіеніл-2 (е).

Схема 2

виходні сполуки були використані нами раніше [4] і на теперішній час препаративно до-ступні 3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-карбаль-дегіди 2а-ж. Запропоновано два варіанти синтезу цільових амінів 1а-ж. Перший ґрунтуються на ал-кілованні отриманих відновленням N-метилімінів 3а-ж [5] N-метил-N-піразолілметиламінів 4а-ж формальдегідом у мурашиній кислоті. Другий варіант передбачає пряму модифікацію альдегідної групи в третинну аміногрупу при дії диметилформаміду та мурашиної кислоти за видозміненою реакцією Лейкарта-Валлаха [6] (схема 1).

Обробкою бензольного розчину амінів 1а-ж хлороводнем майже з кількісними виходами були отримані гідрохлориди 5а-е. У свою чергу, при алкілованні сполук 1 йодистим метилом та но-ніловим естером хлороцтової кислоти легко утворюються відповідні четвертинні амонійні солі 6а-е та 7а-е — безбарвні або світло-жовті речовини, добре розчинні у воді (схема 2).

Склад як проміжних 1а-ж, так і цільових 5а-е, 6а-е, 7а-е сполук (табл. 1) підтверджений даними елементного аналізу, а їх структура — результатами вимірювань ПМР-спектрів (табл. 2). Зокрема, аміни 1а-ж характеризуються типовими синглетами протонів метиленових груп в інтервалі 3.36–3.60 м.ч. і C<sup>5</sup>-Н протонів в інтервалі 8.34–8.47 м.ч. У продуктах кватернізації третинної аміногрупи спостерігається низькопольне зміщення вказаних протонів на 1.0–1.2 м.ч. і 0.5–0.7 м.ч. відповідно.

Відомо, що четвертинні амонійні солі (ЧАС) з довгим гідрофобним вуглеводневим ланцюгом завдяки своїй біфільній природі схильні взаємодіяти з мембраними клітин і таким чином впливати на їх функції. Так, при низьких концентраціях ЧАС з довжиною вуглеводневого ланцюга 12–16 одиниць спостерігається ефект збільшення резистент-

ності клітин до зміни осмотичного тиску, що пояснюється зв'язуванням ЧАС з певними гідрофобними ділянками білкової частини мембрани. При збільшенні концентрації ЧАС після насичення ділянок з високою спорідненістю відбувається корпоративне зв'язування інших ділянок, що супроводжується конформаційною зміною білка і зменшенням проникності мембрани через її дезорганізацію [6].

Дослідження мембраностабілізуючої та гемолітичної дії синтезованих сполук, проведене за методикою [7], показало, що величина стабілізації залежить як від довжини вуглеводневого радикалу, так і від характеру замісника в положенні 3 піразольного фрагменту (табл. 3). Наприклад, гідрохлориди N,N-диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламонію 5а-е (рис. 1) та метилйодиди 6а-е (рис. 2) практично не впливають на осмотичну резистентність еритроцитів. Введення в молекулу фрагменту нонілового естера оцтової кислоти (загальна кількість атомів у ланцюзі 12) при низьких концентраціях (1–5 мкмоль/л) знижує гемоліз еритроцитів до 47% порівняно з контролем (рис. 3). При зростанні концентрації до 15 мкмоль/л спостерігається різке збільшення гемолізу еритроцитів, яке при концентрації 20 мкмоль/л досягає 150% порівняно з контролем. Найбільша величина гемолізу спостерігається для сполуки, яка містить піразольний цикл із ліпофільним 4-фторфенільним замісником, в той час як найкращу мембраностабілізуючу активність виявляє сполука з фенільним замісником в положенні 3 піразольного циклу. Наявність у структурі 4-нітрофенільного замісника значно знижує як мембраностабілізуючу (61,3%), так і гемолітичну (107,3%) активність.

У сучасній медицині, зокрема у хірургії, як антисептики найчастіше використовуються по-

**Таблиця 1**

Температури плавлення, виходи та дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %		Т.пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	метод а	метод б		C	H	N		C	H	N
1а	54	67	59-60	78,26	7,03	15,11	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	77,95	6,90	15,15
1б	59	74	52-53	73,57	6,28	14,39	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub>	73,20	6,14	14,23
1в	53	71	95-96	69,48	5,79	13,60	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub>	69,34	5,82	13,48
1г	62	85	51-52	78,51	7,07	14,23	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	78,32	7,26	14,42
1д	58	69	59-60	74,57	7,03	13,58	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	74,24	6,89	13,67
1е	49	67	121-122	67,35	6,72	17,17	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	67,07	5,63	17,38
1ж	65	79	63-64	68,06	6,26	14,99	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	67,81	6,05	14,83
5а	-	89	218-219	69,04	6,52	13,56	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub>	68,89	6,42	13,39
5б	-	90	247-248	62,33	5,58	11,90	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	62,08	5,50	12,07
5в	-	93	250-252	69,85	6,57	13,06	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub>	69,61	6,76	12,82
5г	-	93	234-235	66,63	6,41	12,49	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O	66,37	6,45	12,22
5д	-	92	252-254	60,61	5,09	15,77	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	60,25	5,34	15,61
5е	-	88	200-201	59,81	5,61	13,35	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> S	60,08	5,67	13,14
5ж	-	89	252-253	58,45	5,62	16,12	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	58,13	5,74	15,95
6а	-	76	202-203	54,20	5,48	10,23	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> I	54,43	5,29	10,02
6б	-	74	221-222	50,54	4,54	9,03	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> I	50,29	4,66	9,26
6в	-	80	213-214	53,79	5,27	9,58	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> OI	53,46	5,38	9,35
6г	-	78	245-246	48,96	4,70	12,34	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> I	49,15	4,56	12,08
6д	-	77	195-196	48,27	4,53	10,05	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> SI	48,01	4,74	9,88
6е	-	83	189-190	51,20	5,19	13,09	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> I	51,44	5,04	13,33
7а	-	67	134-135	70,26	8,01	8,22	C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	69,93	8,09	8,44
7б	-	65	148-149	67,77	7,49	8,10	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	67,49	7,62	8,14
7в	-	70	150-151	65,18	7,55	8,03	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	65,41	7,38	7,89
7г	-	69	155-156	68,01	8,19	8,20	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	68,23	8,02	7,96
7д	-	68	128-130	64,42	7,33	10,11	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	64,13	7,24	10,32
7ж	-	67	130-131	64,59	7,44	8,07	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	64,33	7,60	8,34

**Таблиця 2**

ПМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч. (ДМСО-d <sub>6</sub> )
1	2
1а	2,39 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,37 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,27-7,47 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,89 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,38 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1б	2,27 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,29-7,46 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7,87 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,95 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,41 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1в	2,25 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,29-7,47 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7,88 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,98 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,42 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1г	2,23с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2,36 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,23-7,46 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7,78д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,85 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,37 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1д	2,24 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,81 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6,96 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,26 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,46 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,86 м (4H <sub>аром.</sub> ), 8,33 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1е	2,26 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,41 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,33 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,48 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,92 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,27 м (4H <sub>аром.</sub> ), 8,49 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1ж	2,21 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,41 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,09-7,58 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,84 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,39 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1ж	2,25 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,41 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,30 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,49 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,92 м (4H <sub>аром.</sub> ), 8,47 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 8,59 д (2H <sub>аром.</sub> )
5а	2,65 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,37с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,33-7,54 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,68 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,84 д (2H <sub>аром.</sub> ), 9,04 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 11,49 с (1H, N <sup>+</sup> H)
5б	2,66 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,37 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,34 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,52 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7,72д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,83д (2H <sub>аром.</sub> ), 9,02 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 11,44 с (1H, N <sup>+</sup> H)

## Продовження табл. 2

1	2
5в	2,39 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 2,64 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4,36 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,29-7,57 м (8Н <sub>аром.</sub> ), 7,84 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,99 с (1Н, C <sup>5</sup> -H), 11,42 с (1Н, N <sup>+</sup> H)
5г	2,64 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 3,83 с (3Н, CH <sub>3</sub> O), 4,34 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,02 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,32 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,53-7,62 м (4Н <sub>аром.</sub> ), 7,83 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,96 с (1Н, C <sup>5</sup> -H), 11,35 с (1Н, N <sup>+</sup> H)
5е	2,74 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4,44 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,15-7,58 м (6Н <sub>аром.</sub> ), 7,82 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,97 с (1Н, C <sup>5</sup> -H), 11,33 с (1Н, N <sup>+</sup> H)
5е	2,75 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4,57 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,42 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,57 т (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,40 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,94 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 9,16 с (1Н, C <sup>5</sup> -H), 11,59 с (1Н, N <sup>+</sup> H)
6а	2,94 с (9Н, CH <sub>3</sub> ), 4,75 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,34-7,57 м (6Н <sub>аром.</sub> ), 7,72 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,89 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
6б	2,94 с (9Н, CH <sub>3</sub> ), 4,73 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,37-7,58 м (5Н <sub>аром.</sub> ), 7,75 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,88 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
6в	2,93 с (9Н, CH <sub>3</sub> ), 3,84 с (3Н, CH <sub>3</sub> O), 4,71 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,04 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,36 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,53 т (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,63 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,89 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,84 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
6г	2,97 с (9Н, CH <sub>3</sub> ), 4,81 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,40 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,55 т (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,93 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,06 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,34 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,95 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
6д	2,95 с (9Н, CH <sub>3</sub> ), 4,70 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,18-7,54 м (6Н <sub>аром.</sub> ), 7,80 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,97 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
6е	2,98 с (9Н, CH <sub>3</sub> ), 4,78 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,39 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,54 т (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,75 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,94 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,67 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,92 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
7а	0,89 т (3Н, CH <sub>3</sub> ), 1,23 м (12Н, CH <sub>2</sub> ), 1,52 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 3,10 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4,05 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,35 с (CH <sub>2</sub> ), 4,93 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,32-7,60 м (6Н <sub>аром.</sub> ), 7,77 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,89 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,93 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
7б	0,87 т (3Н, CH <sub>3</sub> ), 1,26 м (12Н, CH <sub>2</sub> ), 1,57 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 3,06 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4,03 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,38 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,94 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,27 т (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,36 т (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,53 т (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,71 м (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,94 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
7в	0,87 т (3Н, CH <sub>3</sub> ), 1,25 м (12Н, CH <sub>2</sub> ), 1,55 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 3,07 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4,01 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,37 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,95 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,37 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,52 м (4Н <sub>аром.</sub> ), 7,71 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,93 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,95 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
7г	0,87 т (3Н, CH <sub>3</sub> ), 1,25 м (12Н, CH <sub>2</sub> ), 1,54 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 3,06 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 3,83 с (3Н, CH <sub>3</sub> O), 4,01 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,38 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,95 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,02 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,35 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,52-7,60 м (4Н <sub>аром.</sub> ), 7,93 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,92 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
7д	0,87 т (3Н, CH <sub>3</sub> ), 1,25 м (12Н, CH <sub>2</sub> ), 1,55 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 3,06 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4,02 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,40 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 5,00 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,40 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,54 т (2Н <sub>аром.</sub> ), 7,94-8,04 м (4Н <sub>аром.</sub> ), 8,33 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 9,00 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)
7е	0,86 т (3Н, CH <sub>3</sub> ), 1,27 м (12Н, CH <sub>2</sub> ), 1,59 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 3,16 с (6Н, CH <sub>3</sub> ), 4,11 т (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,57 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 5,00 с (2Н, CH <sub>2</sub> ), 7,17 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,36 т (1Н <sub>аром.</sub> ), 7,52-7,68 м (4Н <sub>аром.</sub> ), 7,92 д (2Н <sub>аром.</sub> ), 8,96 с (1Н, C <sup>5</sup> -H)

Таблиця 3

Мембрanoстабілізуюча та гемолітична дія синтезованих сполук\*

Сполука	Концентрація, мкмоль/л									
	20	15	10	5	2	1,5	1	0,5	0,2	
Відносний ступінь гемолізу, %	5а	88,0	90,1	92,9	93,9	97,7	95,0	95,1	96,3	97,9
	5б	88,6	91,4	93,5	96,8	97,2	95,9	97,3	98,1	99,7
	5в	81,8	82,9	90,0	92,8	93,2	93,6	96,4	97,5	99,8
	5г	65,9	66,8	70,7	84,9	92,9	96,8	97,6	98,3	98,7
	5д	74,3	93,2	95,4	96,9	97,0	98,5	99,6	99,9	100,0
	5е	88,9	89,4	95,5	95,8	96,3	97,7	98,3	98,2	99,9
	5е	88,9	91,1	92,7	94,8	96,6	97,2	97,6	97,8	98,9
	6а	97,2	98,3	98,4	98,6	98,7	98,8	99,0	99,3	99,4
	6б	118,0	104,7	105,5	108,8	101,7	101,0	102,7	101,3	101,3
	6в	95,8	96,7	96,6	96,8	97,2	97,6	98,4	98,5	99,5
	6г	110,4	115,7	116,0	115,9	110,4	106,6	115,1	115,2	114,5
	6д	82,4	92,5	92,4	91,1	91,4	91,4	94,9	95,3	99,2
	6е	120,0	102,4	98,8	97,2	96,8	96,8	98,0	98,8	99,0
	6а	106,0	92,9	87,0	54,8	46,8	50,0	57,8	73,1	91,6
	6б	150,0	138,0	99,0	65,1	70,5	79,9	84,8	90,6	93,3
	6в	108,6	102,5	96,0	74,3	52,8	71,5	83,4	85,7	98,8
	6г	141,0	130,0	96,0	69,1	76,1	84,0	87,3	93,3	94,4
	6д	107,3	107,1	83,9	61,3	64,3	66,0	69,0	78,1	94,2
	6е	109,5	105,4	94,2	77,5	60,3	64,7	71,4	86,4	96,3

\* За 100%-ий контроль взято 0,45%-ий гіпотонічний розчин натрію хлориду, який викликає 50%-ний гемоліз еритроцитів [7].

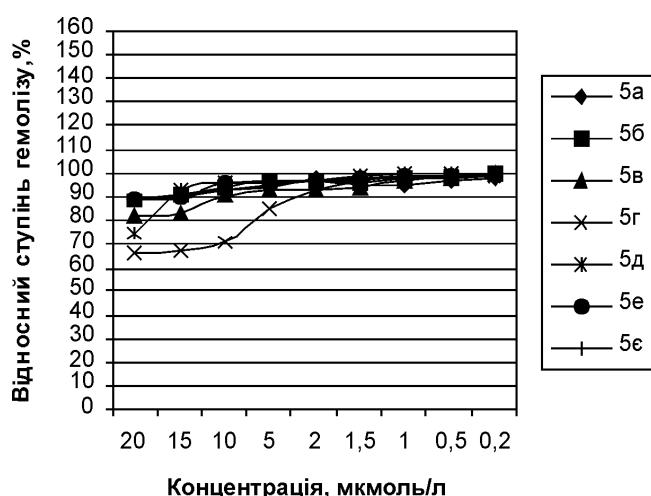


Рис. 1. Мембраностабілізуюча та гемолітична дія сполук 5а-е.

верхнево-активні речовини (ПАР). Встановлено, що іоногенні катіонні ПАР мають більшу антимікробну активність, оскільки в природних умовах мікробні клітини характеризуються загальним негативним зарядом. Бактерицидна дія катіонних ПАР є результатом їх взаємодії з фосфатидними групами ліпідів цитоплазматичної мембрани і порушення осмотичної рівноваги мікробної клітини, що приводить до її загибелі [8]. Враховуючи цей факт нами проведено вивчення антимікробної активності синтезованих сполук за методом [9] з використанням в якості тест-мікроорганізмів культур стандартних штамів *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922 та *C.albicans* ATCC-885-653.

Аналіз отриманих результатів показує, що досліджувані препарати володіють достатньо вираженою антимікробною активністю і широким спектром дії (табл. 4) на тест-культури грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів. За бактерицидною дією препарати 7 а-е наближаються до широко вживаного препарату етонію — біс-четвертинного аліфатичного аналога синтезованих

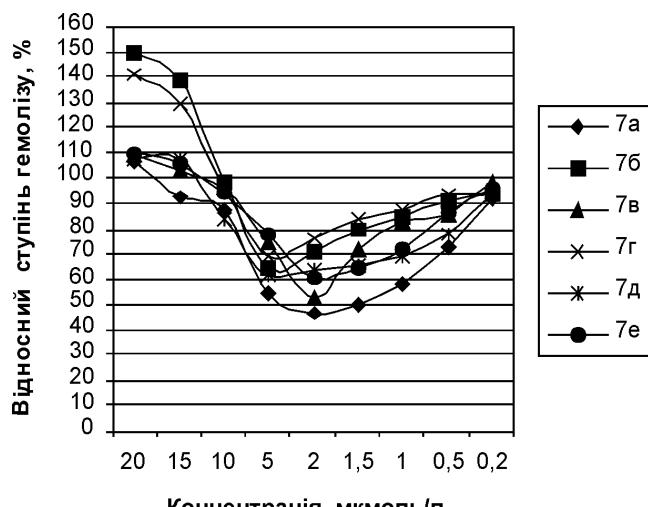


Рис. 3. Мембраностабілізуюча та гемолітична дія сполук 7а-е.

сполук, що робить перспективним їх подальше вивчення.

#### Експериментальна частина

##### *N,N-Диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламіні Ia-ж.*

**Метод а.** 0,01 Моль альдегіду (Іа-ж) розчиняють при нагріванні у 20 мл 20%-ного метанольного розчину метиламіну і залишають на ніч. До отриманої реакційної суміші додають 0,005 Моль (0,2 г)  $\text{NaBH}_4$  у 20 мл етанолу і залишають на 24 год. Розчинник випарюють, залишок екстрагують бензолом, промивають водою, сушать над безводним сульфатом натрію, розчинник випарюють. Отриманий залишок нагрівають з 10 мл 40% розчину формальдегіду і 10 мл мурашиної кислоти протягом 6 год, охолоджують, виливають у воду, нейтралізують карбонатом натрію, екстрагують бензолом, висушують над безводним сульфатом натрію, розчинник випарюють, залишок кристалізують із етанолу.

**Метод б.** 0,01 Моль альдегіду (Іа-ж) розчиняють у 5 мл ДМФА, додають 5 мл мурашиної кислоти і кип'ятять протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують, виливають у воду, нейтралізують карбонатом натрію, екстрагують бензолом ( $2 \times 30$  мл), сушать над безводним сульфатом натрію, розчинник випарюють, залишок кристалізують із етанолу.

**Гідрохлориди N,N-диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламіні Vа-е.** Через розчин 0,005 Моль аміну (Іа,в-ж) в 20 мл сухого бензолу пропускають струмінь сухого хлороводню до насищення. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають бензолом, гексаном і висушують на повітрі.

##### *N,N,N-Триметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламоніййодиди VIa-е.*

До розчину 0,005 Моль аміну (Іа,в,г-е) у 10 мл ацетону додають 0,005 Моль (0,71 г) метилйодиду і залишають на 4 доби при кімнатній температурі. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають діетиловим етером і висушують на повітрі.

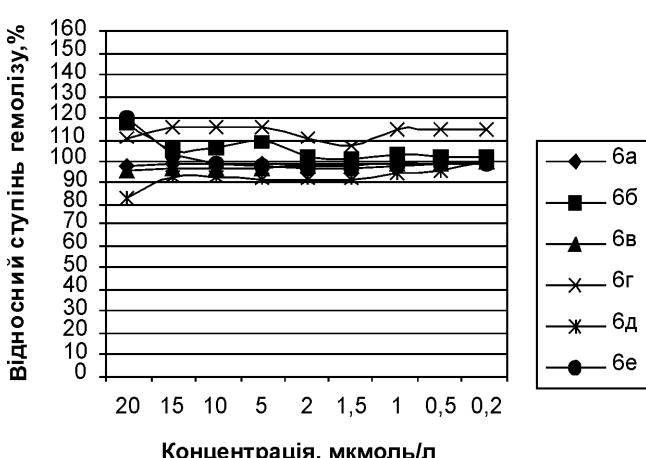


Рис. 2. Мембраностабілізуюча та гемолітична дія сполук 6а-е.

**Таблиця 4**

Бактерицидна активність синтезованих сполук (мкмоль/л)

Сполука	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
5а	312	625	1250	2500	156	312
5б	156	312	1250	2500	312	625
5в	625	1250	2500	5000	312	625
5г	312	1250	2500	5000	312	625
5д	625	1250	1250	5000	312	625
5е	1250	2500	2500	5000	312	625
5ε	312	625	1250	2500	312	625
6а	312	1250	2500	5000	2500	5000
6б	312	625	1250	5000	2500	5000
6в	312	625	1250	5000	2500	5000
6г	312	625	1250	2500	2500	5000
6д	1250	5000	2500	5000	1250	5000
6е	1250	5000	2500	5000	2500	5000
7а	7,8	125	250	500	15,6	62,5
7б	39	78	312	1250	15,6	312
7в	15,6	62,5	125	250	15,6	31,2
7г	31	125	125	250	7,8	15,6
7д	15,6	62,5	250	500	7,8	15,6
7е	7,8	62,5	125	250	7,8	15,6
Етоній	7,8	31,2	125	250	7,8	31,2

**N,N-Диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метил-2-(нонілокси)-2-оксоетанамоній-хлориди VIa-e.**

До розчину 0,005 Моль аміну (ІІа-в, д-є) в 10 мл бензолу додають 0,005 Моль (1,1 г) нонілового естера хлороцтової кислоти кип'ятить на протязі 4 год і залишають на 2 доби при кімнатній температурі. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають діетиловим етером і висушують на повітрі.

**Висновки**

1. Розроблено метод синтезу раніше невідомих четвертинних солей N,N-диметил-N-(піразол-4-іл)метиламінів, який базується на простих синтетичних перетвореннях доступних піразол-4-карбальдегідів.
2. В ряду отриманих сполук виявлені речовини з високою мембрanoстабілізуючою та бактерицидною дією.

**Література**

1. Fancelli D., Moll J., Varasi M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №24. — P. 7247-7251.
2. Pat. US WO200498528 (2003) // C.A. — 2004. — Vol. 141. — 424182 r.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. — 14-е изд., испр. и доп. — М.: ООО Изд-во Новая волна, 2000. — Т. 2. — С. 391-392.
4. Братенко М.К., Чернюк И.Н., Вовк М.В. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33, Вып.9. — С. 1368-1370.
5. Братенко М.К., Панимарчук О.И., Чорноус В.А., Вовк М.В. // ЖОрХ. — 2005. — Т. 41, Вып. 1. — С. 99-103.
6. Hassner A., Stumer C. *Organic Syntheses Based on Name Reaction and Unnamed Reaction*. — Pergamon., 1994. — P. 233.
7. Мещишен І.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додеционация и их производных) на обмен веществ в норме и патологии. Дис. :докт. біол. наук . — Черновцы, 1991. — 254 с.
8. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н.Першина. — М.: Медицина, 1971. — 539 с.
9. Пасечников П., Никитин О.Д. // *Мистецтво лікування*. — 2005. — №6 (22). — С. 14-16.

Надійшла до редакції 20.03.2007 р.

## АЛКІЛУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-АМИНОХІНАЗОЛІН-2-ТІОНІВ

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

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

**Ключові слова:** 4-амінохіназолін-2-тіони; алкілювання, рентгеноструктурний аналіз

**Проведено S-алкілювання 4-амінохіназолін-2-тіонів аралкіл- та фенацилгалогенідами в середовищі диметилформаміду, отримано ряд продуктів S-алкілювання. Структура синтезованих сполук доведена за допомогою ІЧ-, ПМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу.**

### ALKYLATION OF 4-AMINOQUINAZOLIN-2-TIONES DERIVATIVES

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

**The S-alkylation of 4-aminoquinazolin-2-tiones by aralkyl- and phenacylhalogenides has been conducted in DMFA and a number of S-alkylation products has been obtained. The structure of the compounds synthesized has been proven by the IR-, PMR-spectroscopy and X-ray diffraction analysis.**

### АЛКИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОХИНАЗОЛІН-2-ТИОНОВ

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

**Проведено S-алкилирование 4-аминохиназолин-2-тионов аралкиль- и фенацилгалогенидами в среде диметилформамида, получен ряд продуктов S-алкилирования. Структура синтезированных соединений доказана с помощью ИК-, ПМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.**

Раніше [1] нами були отримані похідні 4-амінохіназолін-2-тіонів. Мета цієї роботи здійснити їх алкілювання за допомогою аралкіл- та фенацилгалогенідів. За даними [2, 3] похідні 4-амінохіназолін-2-тіонів в середовищі триетиламіну можуть алкілюватися за атомом Сульфуру, що зумовлено наявністю у цих сполук тіон-тіольної таутомерії. У зв'язку з тим, що синтезовані нами 4-амінохіназолін-2-тіони [1] погано розчинаються у триетиламіні, нами було розроблено методику алкілювання зазначених сполук (схема 1, табл. 1, 2) у середовищі ДМФА. Внаслідок цього стало можливим використання запропонованої методики для одержання комбінаторних бібліотек продуктів алкілювання.

Для підтвердження структури отриманих речовин використовували методи ІЧ-, ПМР-спектроскопії та РСА. Характерною ознакою ПМР-спектрів алкільованих похідних (3.26a-t) є відсутність сигналу 1-NH протону хіназолінового ядра в порівнянні зі спектрами вихідних сполук (1a-e).

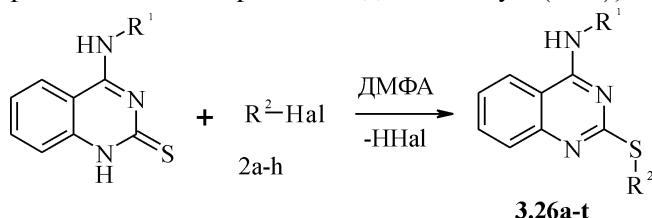


Схема 1. Синтез S-алкільованих похідних 4-амінохіназолін-2-тионів (3.26a-t).

також відсутність характерної смуги коливання для C=S угруповання.

Для остаточного доведення напрямку алкілювання було проведено рентгеноструктурне дослідження просторової будови на прикладі 2-[4-нітробензил)сульфаніл]-N-(циклогексил)-4-хіназолінаміну (3.26i). Проведені дослідження показали, що кристали цих сполук є кристалосольватами, які містять 1 молекулу етанолу та 2 молекули сполуки 3.26i.

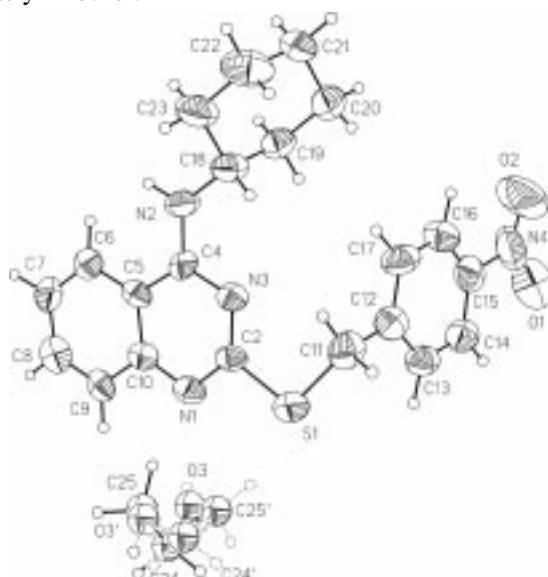


Схема 2. Нумерація та еліпсоїди теплових коливань кристалосольвату (3.26i) з етанолом.

Таблиця 1

Властивості 4-(R<sub>1</sub>-аміно)-(2-R<sub>2</sub>-сульфаніл)хіназолінів (3.26a-t)

№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Брутто-формула	Вихід, %	M.m	T <sub>пл</sub> °C
3.26a			C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> S	87	391,9	126-28
3.26b			C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	78	402,4	128-30
3.26c			C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	87	402,4	193-95
3.26d			C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> OS	79	403,4	187-89
3.26e			C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> OS	78	419,9	179-81
3.26f			C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	78	436,9	146-48
3.26g			C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> OS	82	419,9	187-89
3.26h			C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> BrClN <sub>3</sub> OS	85	498,8	209-11
3.26i			C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	77	394,4	124-26
3.26j			C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> S	78	367,4	108-10
3.26k			C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> OS	83	395,5	150-52
3.26l			C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> OS	84	411,9	185-87
3.26m			C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS	86	407,4	224-26
3.26n			C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	87	379,4	155-57
3.26o			C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>3</sub> OS	72	423,8	237-39
3.26p			C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>3</sub> S	87	395,8	149-51
3.26q			C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	75	465,9	181-83
3.26r			C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	81	510,4	179-81
3.26s			C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	80	421,4	104-06
3.26t			C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	86	437,9	106-08

Таблиця 2

Дані ЯМР  $^1\text{H}$  для синтезованих сполук (3.26a-t)

№	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\beta_{\text{H}}$ , м.ч. (ДМСО-d <sub>6</sub> )
3.26a	8,75 (1H, c, NH), 4,43 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 5,40 (2H, c, NHCH <sub>2</sub> ), 7,20-7,43 (11H, m, ArH); 7,60 (1H, t, ArH); 8,15 (1H, d, ArH)
3.26b	8,70 (1H, c, NH), 4,55 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 5,40 (2H, c, NHCH <sub>2</sub> ), 7,28-7,64 (9H, m, ArH); 7,88 (1H, d, ArH); (8,05 d, 8,20 d, 2H ArH); 8,35 (1H, t, ArH)
3.26c	8,80 (1H, c, NH), 4,55 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 5,40 (2H, c, NHCH <sub>2</sub> ), 7,19-7,36 (6H, m, ArH); 7,42 (1H, d, ArH); (7,60 t, 7,70 d, 3H, ArH); 8,25-8,40 (3H, m, ArH)
3.26d	8,70 (1H, c, NH), 4,70 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 5,45 (2H, c, NHCH <sub>2</sub> )
3.26e	8,73 (1H, c, NH), 4,70 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 5,45 (2H, c, NHCH <sub>2</sub> ), 6,70 (1H, d, ArH); 7,20-7,50 (7H, m, ArH); 7,61 (2H, d, ArH); 8,10 (3H, d, ArH)
3.26f	8,81 (1H, c, NH), 4,57 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 5,40 (2H, c, NHCH <sub>2</sub> ), (6H, 7,24 d, 7,28-7,40 m, 7,45 d, ArH); (7,61 t, 7,70 d, 3H, ArH); 8,13-8,17 (3H, m, ArH)
3.26g	8,80 (1H, c, NH), 4,75 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 5,45 (2H, c, NHCH <sub>2</sub> ), 6,80 (1H, d, ArH); 7,20-7,45 (6H, m, ArH); (7,51 d, 7,68 d, 3H, ArH); 8,07 (3H, t, ArH)
3.26h	8,82 (1H, c, NH), 4,70 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 5,42 (2H, c, NHCH <sub>2</sub> ), 6,80 (1H, d, ArH); 7,20-7,50 (6H, m, ArH); 7,80 (2H, d, ArH); 8,00 (2H, d, ArH); 8,10 (1H, d, ArH)
3.26i	8,40 (1H, c, NH), 4,53 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 7,35 (1H, t, ArH); 7,50-7,75 (3H, m, ArH); 7,80-8,07 (3H, m, ArH); 8,23 (1H, d, ArH), 1,15-1,40 (5H, m, CyclohexH); 1,60-1,90 (5H, m, CyclohexH); 4,05 (1H, m, CyclohexH)
3.26j	8,23 (1H, c, NH), 4,42 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 7,35 (1H, t, ArH); 7,05-7,07 (1H, m, ArH); 7,25-7,40 (4H, m, ArH); 7,53 (1H, d, ArH); 7,70 (1H, t, ArH); 7,96 (1H, d, ArH), 1,25-1,40 (5H, m, CyclohexH); 1,55-1,75 (3H, m, CyclohexH); 1,80-1,90 (2H, m, CyclohexH), 4,08 (1H, m, CyclohexH)
3.26k	8,20 (1H, c, NH), 4,71 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 7,30-7,43 (4H, m, ArH); 7,63 (1H, t, ArH); 7,90 (1H, d, ArH); 8,15 (2H, d, ArH), 1,00-1,10 (3H, m, CyclohexH); 1,20-1,42 (2H, m, CyclohexH); 1,50-1,80 (5H, m, CyclohexH), 3,85 (1H, m, CyclohexH)
3.26l	8,20 (1H, c, NH), 4,67 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 7,30 (2H, t, ArH); 7,60-7,70 (3H, m, ArH); 7,93 (1H, d, ArH); (8,10 d, 8,25 d, 2H, ArH), 0,90-1,10 (3H, m, CyclohexH); 1,20-1,35 (2H, m, CyclohexH); 1,45-1,80 (5H, m, CyclohexH), 3,84 (1H, m, CyclohexH)
3.26m	9,75 (1H, c, NH), 4,70 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 6,97 (2H, t; ArH); 7,30-7,48 (4H, m; ArH); 7,57-7,75 (3H, m; ArH); 8,00-(8,20 d, 8,30 d, 2H, ArH); 8,39 (1H, d, ArH)
3.26n	9,92 (1H, c, NH), 4,35 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 7,04 (2H, t, ArH); 7,22 (2H, t, ArH); (7,36 d, 7,40 d, 2H, ArH); 7,50 (1H, t, ArH); 7,60-7,80 (4H, m, ArH); 8,41 (1H, d, ArH)
3.26o	9,89 (1H, c, NH), 4,70 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 6,95-7,07 (2H, m, ArH); 7,40-7,79 (7H, m, ArH); 8,01 (2H, d, ArH); 8,40 (1H, d, ArH)
3.26p	9,90 (1H, c, NH), 4,35 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 7,18-7,38 (6H, m, ArH); 7,50 (1H, t, ArH); 7,62-7,82 (4H, m, ArH); 8,42 (1H, d, ArH)
3.26q	3,75 (6H, c, OCH <sub>3</sub> ), 9,75 (1H, c, NH), 4,73 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 6,25 (1H, s, ArH); (7,35 d; 7,46 t; 7,60 d; 7,77 t; 5H, ArH); 7,80 (2H, d, ArH), 8,03 (2H, d, ArH); 8,44 (1H, d, ArH)
3.26r	3,70 (6H, c, OCH <sub>3</sub> ), 9,75 (1H, c, NH), 4,70 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 6,21 (1H, s, ArH); 7,05 (2H, d, ArH); (7,34 d, 7,46 t, 2H, ArH); 7,70 (3H, t, ArH); 7,94 (2H, d, ArH); 8,42 (1H, d, ArH)
3.26s	3,71 (6H, c, OCH <sub>3</sub> ), 9,71 (1H, c, NH), 4,41 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 6,29 (1H, s, ArH); 7,02-7,15 (4H, m, ArH); 7,40-7,52 (3H, m, ArH); 7,65 (1H, d, ArH); 7,80 (1H, t, ArH); 8,45 (1H, d, ArH)
3.26t	3,71 (6H, c, OCH <sub>3</sub> ), 9,75 (1H, c, NH), 4,40 (2H, c, SCH <sub>2</sub> ), 6,30 (1H, s, ArH); 7,14 (2H, d, ArH); 7,28 (2H, d, ArH); 7,40-7,54 (3H, m, ArH); 7,65 (1H, d, ArH); 7,80 (1H, t, ArH); 8,46 (1H, d, ArH)

Просторова структура цього кристалосольвату розрахована прямим методом з використанням методу найменших квадратів в анізотропному наближенні (розупорядкування атомів молекули розчинника уточнено ізотропно з накладанням геометричних обмежень). Кінцеві значення показників достовірності:  $R_F=0,0264$ ,  $wR_2=0,0456$  за спостережуваним відображенням та  $R_F=0,0523$  і  $wR_2=0,0526$  за всіма незалежними відображеннями,  $S=0,634$ . Всі розрахунки та ілюстрації виконані за програмою SHELXTL PLUS [4-6].

Отримані координати атомів наведені в табл. 3, довжини зв'язків та валентні кути представлені в табл. 4. На схемі наведена нумерація атомів та еліпсоїди теплових коливань у молекулі.

Молекула сполуки 3.26i містить хіазоліновий фрагмент (атоми N(1), C(2), N(3), C(4)-C(10)), який є плоским з точністю 0,022 $\text{\AA}$ . Атом Нітро-

гену аміногрупи N(2) відхиляється від площини цього фрагменту на 0,030 $\text{\AA}$ . Найбільше відхилення від середньоквадратичної площини спостерігається для атома N(3) (-0,037 $\text{\AA}$ ), що зумовлено, вірогідно, стеричними перешкодами атома N(3) з третинним атомом Гідрогену H(18A) (2,45 $\text{\AA}$ ) циклогексильної групи, з'єднаної з атомом N(2) аміногрупи і конформацією крісла. Стеричні перешкоди спостерігаються також між атомами Гідрогену H(2a) аміногрупи та H(6a) циклогексильного кільця (2,09 $\text{\AA}$ ).

Фенільне ядро в молекулі є плоским з точністю 0,005 $\text{\AA}$ . Атом метиленової групи C(11) відхиляється від площини фенольного ядра на -0,085 $\text{\AA}$ , вірогідно, також внаслідок стеричних перешкод між атомом Гідрогену H(11b) та атомом N(3) хіазолінового ядра (2,44 $\text{\AA}$ ). Атоми нітрогрупи N(4), O(1) і O(2) відхиляються від площини феніль-

Таблиця 3

Координати атомів ( $\times 10^4$ ) та еквівалентні теплові поправки ( $\text{A}^2 \times 10^3$ ) у структурі 3.26i

Атом	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{екв}}$
1	2	3	4	5
S(1)	-2469(1)	6812(1)	2799(1)	60(1)
O(1)	3717(3)	3295(2)	179(1)	115(1)
O(2)	1716(3)	1346(2)	-56(1)	147(1)
N(1)	-2034(2)	6361(1)	4360(1)	46(1)
N(2)	-4528(2)	2129(1)	3802(1)	54(1)
N(3)	-3439(1)	4285(1)	3363(1)	40(1)
N(4)	2205(3)	2568(2)	252(1)	92(1)
C(2)	-2647(2)	5658(1)	3589(1)	40(1)
C(4)	-3682(2)	3504(1)	4012(1)	38(1)
C(5)	-2999(2)	4081(1)	4884(1)	40(1)
C(6)	-3136(2)	3308(2)	5586(1)	46(1)
C(7)	-2464(2)	3954(2)	6394(1)	56(1)
C(8)	-1616(2)	5394(2)	6519(1)	53(1)
C(9)	-1429(2)	6172(2)	5861(1)	44(1)
C(10)	-2165(2)	5526(1)	5011(1)	38(1)
C(11)	-3282(2)	5587(2)	1823(1)	61(1)
C(12)	-1743(2)	4816(2)	1448(1)	52(1)
C(13)	-40(2)	5559(2)	1332(1)	55(1)
C(14)	1292(2)	4848(2)	937(1)	57(1)
C(15)	849(3)	3359(2)	690(1)	62(1)
C(16)	-796(3)	2624(2)	799(1)	69(1)
C(17)	-2126(2)	3348(2)	1188(1)	64(1)
C(18)	-5288(2)	1444(2)	2931(1)	53(1)
C(19)	-3853(2)	652(2)	2511(1)	61(1)
C(20)	-4585(3)	-122(2)	1621(1)	85(1)
C(21)	-6406(3)	-1134(2)	1652(1)	77(1)
C(22)	-7874(3)	-340(2)	2078(1)	82(1)
C(23)	-7070(3)	403(2)	2974(1)	74(1)
O(3)	-57(6)	9053(4)	4868(2)	46(1)
C(24)	-1340(7)	10018(6)	4918(4)	46(1)
C(25)	-3330(10)	9230(10)	4803(7)	46(1)
O(3')	-3480(6)	9437(6)	4755(4)	46(1)
C(24')	-1624(6)	9807(6)	4611(4)	46(1)
C(25')	148(7)	9154(6)	4508(4)	46(1)
H(2A)	-4760	1629	4239	65
H(6A)	-3392	2272	5481	55
H(7A)	-2716	3453	6873	67
H(8A)	-1084	5852	7081	63
H(9A)	-928	7181	5962	53
H(11A)	-3785	6136	1405	92
H(11B)	-4293	4891	1935	92
H(13A)	288	6565	1555	66
H(14A)	2481	5365	849	69

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5
H(16A)	-1102	1618	574	83
H(17A)	-3270	2801	1304	76
H(18A)	-5592	2189	2600	63
H(19A)	-3419	-25	2864	92
H(19B)	-2802	1356	2450	92
H(20A)	-3672	-623	1351	127
H(20B)	-4933	582	1267	127
H(21A)	-6064	-1847	2000	116
H(21B)	-6884	-1621	1090	116
H(22A)	-8237	368	1729	122
H(22B)	-8966	-1029	2104	122
H(23A)	-7973	948	3220	110
H(23B)	-6812	-314	3335	110
H(3A)	1069	9489	4950	55
H(24A)	-1072	10683	5439	69
H(24B)	-1306	10601	4461	69
H(25A)	-3609	8225	4569	69
H(25B)	-3595	9307	5389	69
H(25C)	-4055	9675	4544	69
H(3'A)	-4053	10172	4757	55
H(24C)	-1356	10472	5133	69
H(24D)	-1590	10390	4154	69
H(25D)	1204	9903	4548	69
H(25E)	297	8609	4979	69
H(25F)	83	8524	3977	69

$U_{\text{екв}}$  визначається як  $1/3$  шпера тензора  $U_{ij}$

ного кільця відповідно на  $-0,039$ ,  $-0,010$  та  $-0,207\text{A}^\circ$  і не виявляють взаємодії з іншими атомами. Взаємне розташування хіазолінового та фенільних ядер характеризується торсійними кутами (табл. 5 C(11)-S(1)-C(2)-N(1)  $177,6(1)^\circ$ , C(2)-S(1)-C(11)-C(12)  $-85,6(1)^\circ$ , S(1)-C(11)-C(12)-C(13)  $-49,4(2)^\circ$ ) та кутом між площинами кілець  $74,51(4)^\circ$ .

Молекула етанолу є двічі розупорядкованою — по-перше, оскільки вона займає положення поруч з центром симетрії та не має власного центру симетрії, а по-друге — атом Оксигену O(3) і атом C(25) можуть чергуватися місцями відносно атома C(24). В одному з цих положень атом Гідрогену при O(3) може утворювати водневий зв'язок з атомом N(1), а в іншому — з атомом N(2) аміногрупи сусідніх молекул. На рис. показано тільки два положення молекули етанолу із чотирьох можливих у структурі.

Отже, на прикладі рентгеноструктурного дослідження 2-[*(4*-нітробензил)сульфоніл]-N-(циклогексил)-4-амінохіазоліну (3.26i) ми повністю підтвердили структуру отриманих сполук і довели, що при конденсації тіоізоціанатів з відповідними амінами [1, 3, 7-11] відбувається перегрупування Дім-

**Таблиця 4**

Довжина зв'язку ( $\text{\AA}$ ) та валентні кути ( $^\circ$ )  
у структурі 3.26i

S(1)-C(2)	1,758(1)	S(1)-C(11)	1,808(2)
O(1)-N(4)	1,231(2)	O(2)-N(4)	1,187(2)
N(1)-C(2)	1,319(2)	N(1)-C(10)	1,374(2)
N(2)-C(4)	1,345(2)	N(2)-C(18)	1,469(2)
N(3)-C(2)	1,334(2)	N(3)-C(4)	1,346(2)
N(4)-C(15)	1,473(2)	C(4)-C(5)	1,434(2)
C(5)-C(10)	1,396(2)	C(5)-C(6)	1,406(2)
C(6)-C(7)	1,361(2)	C(7)-C(8)	1,394(2)
C(8)-C(9)	1,351(2)	C(9)-C(10)	1,429(2)
C(11)-C(12)	1,526(2)	C(12)-C(13)	1,370(2)
C(12)-C(17)	1,376(2)	C(13)-C(14)	1,389(2)
C(14)-C(15)	1,394(2)	C(15)-C(16)	1,328(3)
C(16)-C(17)	1,390(2)	C(18)-C(19)	1,506(2)
C(18)-C(23)	1,522(2)	C(19)-C(20)	1,517(2)
C(20)-C(21)	1,526(2)	C(21)-C(22)	1,529(3)
C(22)-C(23)	1,527(2)	C(24)-C(25)	1,511(5)
O(3)-C(24)	1,378(3)		
C(2)-S(1)-C(11)	102,43(7)	C(2)-N(1)-C(10)	114,4(1)
C(4)-N(2)-C(18)	125,2(1)	C(2)-N(3)-C(4)	115,7(1)
O(2)-N(4)-O(1)	125,6(2)	O(2)-N(4)-C(15)	118,7(2)
O(1)-N(4)-C(15)	115,4(2)	N(1)-C(2)-N(3)	129,4(1)
N(1)-C(2)-S(1)	111,4(1)	N(3)-C(2)-S(1)	119,1(1)
N(2)-C(4)-N(3)	116,8(1)	N(2)-C(4)-C(5)	121,2(1)
N(3)-C(4)-C(5)	121,9(1)	C(10)-C(5)-C(6)	120,0(1)
C(10)-C(5)-C(4)	115,1(1)	C(6)-C(5)-C(4)	124,9(1)
C(7)-C(6)-C(5)	120,7(1)	C(6)-C(7)-C(8)	119,3(2)
C(9)-C(8)-C(7)	122,1(1)	C(8)-C(9)-C(10)	119,6(1)
N(1)-C(10)-C(5)	123,2(1)	N(1)-C(10)-C(9)	118,4(1)
C(5)-C(10)-C(9)	118,4(1)	C(12)-C(11)-S(1)	113,8(1)
C(13)-C(12)-C(17)	119,8(2)	C(13)-C(12)-C(11)	121,6(1)
C(17)-C(12)-C(11)	118,5(1)	C(12)-C(13)-C(14)	120,5(1)
C(13)-C(14)-C(15)	117,6(2)	C(16)-C(15)-C(14)	122,5(2)
C(16)-C(15)-N(4)	118,0(2)	C(14)-C(15)-N(4)	119,4(2)
C(15)-C(16)-C(17)	119,4(2)	C(12)-C(17)-C(16)	120,1(2)
N(2)-C(18)-C(19)	110,6(1)	N(2)-C(18)-C(23)	109,4(1)
C(19)-C(18)-C(23)	110,2(1)	C(18)-C(19)-C(20)	113,0(2)
C(19)-C(20)-C(21)	110,2(1)	C(22)-C(21)-C(20)	111,7(2)
C(23)-C(22)-C(21)	110,4(2)	C(18)-C(23)-C(22)	110,5(2)
O(3)-C(24)-C(25)	110,8(5)		

рота з утворенням 4-амінохіазолін-2-тіонів, які алкілюються з утворенням S-алкілованих похідних.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри вимірювали у таблетках КВг на спектрометрі “Specord M80”. ПМР-спектри записані на приладі VXR-200 з робочою частотою 200 МГц у DMSO-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт ТМС.

**Таблиця 5**

Торсійні кути в молекулі 3.26i

C10-N1-C2-N3	3,3(2)	C10-N1-C2-S1	178,92(9)
C4-N3-C2-N1	1,2(2)	C4-N3-C2-S1	-174,17(8)
C11-S1-C2-N1	177,58(10)	C11-S1-C2-N3	-6,26(12)
C18-N2-C4-N3	-3,34(19)	C18-N2-C4-C5	179,41(12)
C2-N3-C4-N2	178,13(11)	C2-N3-C4-C5	-4,63(17)
N2-C4-C5-C10	-179,50(11)	N3-C4-C5-C10	3,38(17)
N2-C4-C5-C6	-0,21(19)	N3-C4-C5-C6	-177,33(12)
C10-C5-C6-C7	0,06(19)	C4-C5-C6-C7	-179,20(12)
C5-C6-C7-C8	-0,7(2)	C6-C7-C8-C9	-0,3(2)
C7-C8-C9-C10	1,78(19)	C2-N1-C10-C5	-4,47(17)
C2-N1-C10-C9	176,22(11)	C6-C5-C10-N1	-177,89(11)
C4-C5-C10-N1	1,44(17)	C6-C5-C10-C9	1,42(17)
C4-C5-C10-C9	-179,25(10)	C8-C9-C10-N1	177,02(11)
C8-C9-C10-C5	-2,33(17)	C2-S1-C11-C12	-85,60(12)
S1-C11-C12-C13	-49,42(18)	S1-C11-C12-C17	133,55(13)
C17-C12-C13-C14	1,3(2)	C11-C12-C13-C14	-175,68(13)
C12-C13-C14-C15	-1,8(2)	C13-C14-C15-C16	1,9(2)
C13-C14-C15-N4	178,67(14)	O2-N4-C15-C16	7,0(3)
O1-N4-C15-C16	-179,02(18)	O2-N4-C15-C14	-169,99(19)
O1-N4-C15-C14	4,0(3)	C14-C15-C16-C17	-1,3(3)
N4-C15-C16-C17	-178,16(15)	C13-C12-C17-C16	-0,7(2)
C11-C12-C17-C16	176,36(14)	C15-C16-C17-C12	0,7(3)
C4-N2-C18-C19	94,37(16)	C4-N2-C18-C23	-144,08(14)
N2-C18-C19-C20	177,96(12)	C23-C18-C19-C20	56,86(18)
C18-C19-C20-C21	-54,8(2)	C19-C20-C21-C22	53,9(2)
C20-C21-C22-C23	-56,0(2)	N2-C18-C23-C22	-179,17(13)
C19-C18-C23-C22	-57,37(19)	C21-C22-C23-C18	57,3(2)

Рентгеноструктурні дослідження сполуки 3.26i виконані на автоматичному дифрактометрі “Siemens P3/PC” у молібденовому випромінюванні з графітовим монохроматором ( $\lambda=0,71073\text{ \AA}$ ) методом 20/0-сканування зі швидкістю від 3 до 30 град./хв.

#### Загальна методика алкілювання 4-амінохіазолін-2-тіонів (1a-e)

Розчиняють 1 ммоль відповідного 4-амінохіазолін-2-тіону (1a-e) у 5 мл диметилформаміду, додають 0,42 мл (3 ммоль) триетиламіну та 1,2 ммоль відповідного бензилхлориду або фенацилброміду. Розчин нагрівають при 80°C на водяному огрівнику впродовж однієї години. Реакційну масу розбавляють 10 мл води та залишають для формування осаду на ніч. Осад відфільтровують та перекристалізовують з відповідного розчинника (суміш диметилформаміду та ізопропанолу). Властивості синтезованих сполук та їх виходи наведені в табл. 1.

#### Висновки

1. Алкілюванням 4-амінохіазолін-2-тіонів арал-кіл- та фенацилгалогенідами у ДМФА синтезовані S-алкільовані похідні 4-амінохіазолін-2-тіонів.

2. Структуру синтезованих сполук підтверджено ІЧ-, ПМР- та РСА спектрами.

3. Одержані сполуки представляють інтерес для подальших фармакологічних досліджень.

### Література

1. Колесников А.В., Коваленко С.Н., Друшляк А.Г., Черных В.П. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, вип. 4 (16). — С. 41-44.
2. El-Meligie S., El-Ansary A.K., Said M.M. et al. // Ind. J. Chem. B. — 2001. — Vol. 40, №1. — P. 62-69.
3. Джайлкрист Т., Химия гетероциклических соединений. — М.: Mir, — 1996. — С. 315.
4. Sheldrick G.M. SHELX97. Program for the Solution and the Refinement of Crystal Structures. — University of Gottingen. — Germany, 1997.
5. Farrugia L.J. // J. Appl. Cryst. — 1999. — Vol. 32. — P. 837-838.
6. Burgi H., Dunitz J.D. Structure correlation. — Weinheim: VCH, 1994. — Vol. 2. — P. 741-784.
7. Pazdera P., Ondracek D., Novacek E.// Czech. Chem. Pap. — 1989. — Vol. 43, №6. — P. 771-781.
8. Pazdera P., Meindl J., Novacek E.// Czech. Chem. Pap. — 1992. — Vol. 46, №5. — P. 322-328.
9. Pazdera P., Novacek E., Ondracek D. // Chem. Papers. — 1989. — Vol. 43. — P. 465.
10. Ivashchenko A., Kovalenko S., Tkachenko O., Parkhomenko O. // J. Comb. Chem. — 2004. — Vol. 6, №11. — P. 573-583.
11. Ghorab M.M., Abdel-Hamid S.G., El-Sayed S.M. // Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. — 1998. — №142. — P. 57-68.

Надійшла до редакції 13.04.2007 р.

---

Висловлюємо щиру подяку доктору хімічних наук Шишкіну О.В. та кандидату хімічних наук Баумеру В.М.

УДК 547.789.6:615.21:616.832.522

## 2-АМИНО-6-ТРИФТОРОМЕТОКСИБЕНЗОТИАЗОЛ (ПРЕПАРАТ “БОРИЗОЛ”) ТА СУПУТНІ ЙОМУ ДОМІШКИ

В.Л.Макітрук\*, Ю.О.Нужа\*, К.І.Петко, Ю.А.Фіалков, А.С.Шаламай\*,  
Л.М.Ягупольський

Інститут органічної хімії НАН України,  
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. Е-mail: Yagupolskii@bpci.kiev.ua  
\* ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”

**Ключові слова:** 4-трифторметоксіанілін; роданування; циклізація;  
2-аміно-6-трифторметоксібензотіазол

**Викладено результати досліджень, проведених при промисловому впровадженні нейро-протекторного препарату “Боризол” — 2-аміно-6-трифторметоксібензотіазолу. Виділено та охарактеризовано всі домішки, що утворюються в процесі виробництва цього препарату.**

### BORIZOLE MEDICINE AND ITS CONCOMITANT ADMIXTURES

V.L.Makitruk, Yu.O.Nuzha, K.I.Petko, Yu.A.Fialkov, A.S.Shalamay, L.M.Yagupolsky

The results of the research carried out while industrial introducing the neuroprotective medicine “Borizole” — 2-amino-6-trifluoromethoxybenzothiazole, have been given. All admixtures forming in the process of manufacture of this medicine have been isolated and characterized.

### ПРЕПАРАТ “БОРИЗОЛ” И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЕМУ ПРИМЕСИ

В.Л.Макітрук, Ю.А.Нужа, К.І.Петко, Ю.А.Фіалков, А.С.Шаламай, Л.М.Ягупольський

Изложены результаты исследований, проведенных при промышленном внедрении нейро-протекторного препарата “Боризол” — 2-амино-6-трифторметоксібензотіазола. Выделены и охарактеризованы все примеси, образующиеся в процессе производства этого лекарственного препарата.

2-Аміно-6-трифторметоксібензотіазол — препарат “Рілузол”, відомий також як лікарський засіб фірми “Aventis” рілутек, фармакологічна дія якого зумовлена багатостороннім впливом на глутamatну нейротрансмісію, знайшов застосування в неврології при лікуванні бокового аміотрофічного склерозу [1-4].

Вперше 2-аміно-6-трифторметоксібензотіазол був синтезований Ягупольським Л.М. та Гандельсманом Л.З при вивченні реакції гетероциклізації 4-трифторметоксіаніліну з роданідом амонію у присутності брому у крижаній оцтовій кислоті (схема 1) [5]. Слід відзначити, що взагалі сполуки, які містять трифторметоксильну групу, були вперше синтезовані в ІОХ НАН України Л.М.Ягупольським. На теперішній час цих сполук вже синтезовано більше 30000 і вони широко застосовуються для отримання лікарських препаратів, пестицидів та рідких кристалів [6].

У 1983 р. фірма “Rhone Poulen Rorer” здійснила ресинтез 2-аміно-6-трифторметоксібензотіазолу та запатентувала його як лікарський засіб [7]. Вивчення фармакологічних властивостей препарату дозволило встановити, що механізм його дії включає процеси інгібування вивільнення глутамату, інактивації вольтажзалежних натрієвих каналів, неконкурентної блокади рецепторів N-метил-D-аспарагінової кислоти та стимуляції G-біл-

ковозалежних шляхів передачі нервового імпульсу. Важливим є те, що саме завдяки значній гідрофобності молекули рілузолу він легко проникає в мозок через гематоенцефалічний бар’єр. За результатами фармакологічних досліджень та клінічних випробувань рілузол було запатентовано як лікарський засіб для лікування бокового аміотрофічного склерозу [8]. Разом з тим були встановлені його протисудомна дія та лікувальний ефект при хворобі Паркінсона [9].

З літературних даних відомо декілька найбільш вживаних методів синтезу похідних 2-аміnobензотіазолів, таких як метод Хугерсхофа (обробка арилтіосечовин хлором або бромом у середовищі інертного розчинника) [10], Кауфмана (циклізація орто-роданіламінів) [11], циклізація арилтіосемикарбазидів при дії кислих агентів [12].

Нами був відтворений синтез рілузолу та внесені суттєві зміни в технологію його виробництва, що привело до зростання виходу та якості кінцевого продукту, на який отримано патент України [13]. Ресинтезований препарат тепер отримав називу “Боризол”.

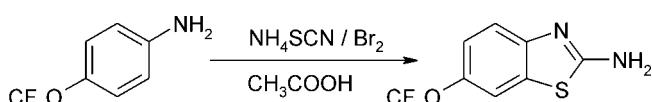


Схема 1

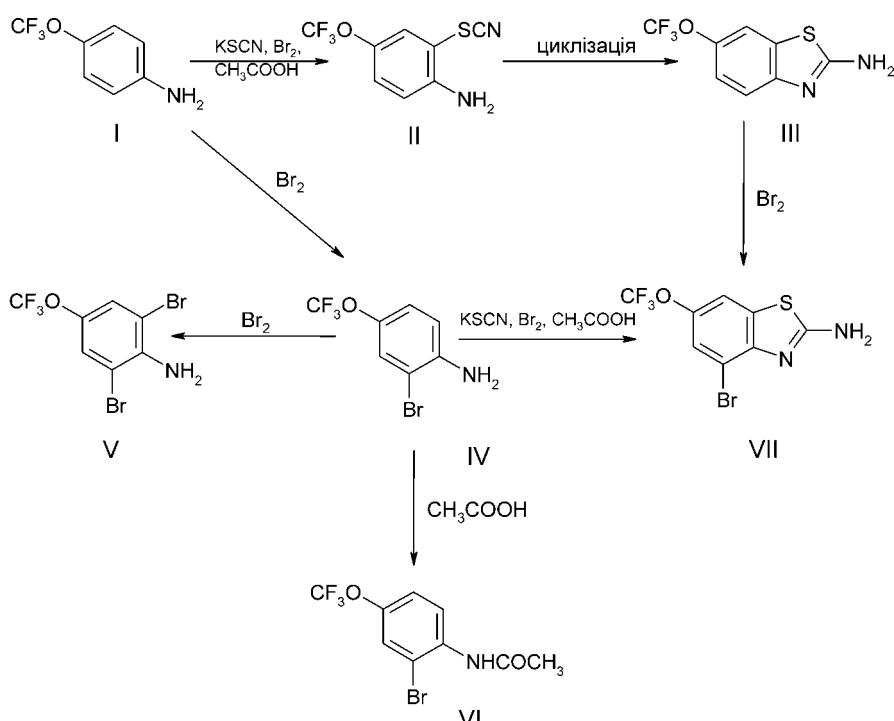


Схема 2

Для одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу (боризолу) нами був вибраний класичний метод синтезу [5], який полягає у взаємодії 4-трифторометоксіаніліну (І) з дироданом, що генерується при взаємодії брому з роданідом калію або амонію, в середовищі оцтової кислоти [11, 14, 15].

У процесі реакції роданогрупа направляється в орто- положення до аміногрупи 4-трифторометоксіаніліну. Одержаній орто-роданід (ІІ) не стійкий і легко ізомеризується до 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу (ІІІ).

За правилами GMP (Належної Виробничої Практики) при виробництві лікарського засобу його якість закладається ще на стадії виготовлення субстанції. Визначення повного спектра домішок та регламентування їх кількості є предметом документа Drug Master File (DMF), який характеризує якість субстанції і також одночасно є складовою частиною реєстраційного досьє на субстанцію. Для розробки документа DMF ще на стадіях синтезу 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу слід було дослідити можливі причини утворення домішок.

Причинами виникнення домішок в субстанції боризол можуть бути як домішки, що утворюються в процесі синтезу в результаті можливого супутнього бромування вихідного аніліну та продукту реакції, так і домішки, присутні у вихідній сировині.

Нами було виділено ряд домішок та проміжних продуктів при отриманні препарату “Боризол”, які було ідентифіковано за допомогою ЯМР та мас-спектрів і їх будову підтверджено зустрічним синтезом. Можливий перебіг реакції та утворення таких домішок представлені на схемі 2.

Реакцію здійснювали шляхом поступового додавання розчину брому в оцтовій кислоті до розчину 4-трифторометоксіаніліну (І) та роданіду калію в оцтовій кислоті при перемішуванні при кімнатній температурі або слабкому охолодженні. Після закінчення додавання розчину брому реакційну суміш витримували при перемішуванні протягом 18-20 год для завершення циклізації (ІІ) в (ІІІ). Контроль за перебігом процесу проводили методом ТШХ, відслідковуючи зникнення аніліну (І) в реакційній суміші. Далі суміш виливали на льодяну воду і залишали на 12 год. При стоянні випадала незначна кількість (~2 %) осаду жовто-оранжевого кольору, що є сумішшю поліроданів невстановленої будови. Осад поліроданів відфільтровували, отриманий розчин обробляли активованим вугіллям і освітлений розчин випарювали у вакумі. При цьому процесі фіксували утворення довгих тонких білих кристалів на стінках ходильника та в колбі з конденсатом. Після їх видалення та кристалізації з водного спирту отримали продукт з Т.пл. 71-72°C. Дані кількісного аналізу, УФ- та ЯМР-спектри ( $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$ ) дозволили встановити, що виділеною домішкою є 2,6-дibromo-4-трифторометоксіанілін (V).

Конденсат після виділення (V) нейтралізували бікарбонатом натрію до pH 7-8, а потім екстрагували хлористим метиленом. Отриманий рідкий залишок після відгонки екстрагенту аналізували за допомогою ТШХ. Для контролю використали анілін (І) та домішку відомої будови 2,6-дibromo-4-трифторометоксіанілін (V). Було знайдено, що сконцентрований екстракт хлористого метилену поряд з 2,6-дibromo-4-трифторометоксіаніліном ( $R_f = 0,9$ ) містить амін з  $R_f = 0,68$  (позитивна

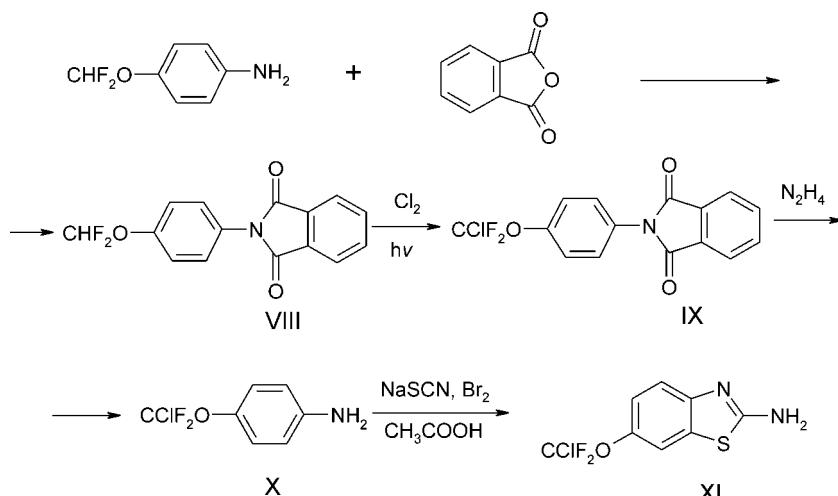


Схема 3

реакція з реактивом Ерліха) та продукт з  $R_f = 0,33$ . Усі три сполуки були виділені за допомогою препаративної рідинної хроматографії на силікагелі з використанням як елюенту хлористого метилену.

Продукт, що дає позитивну реакцію з реактивом Ерліха, є рідиною з Т.кип.  $209^{\circ}\text{C}$ ,  $n_d^{20} 1,4996$ ,  $d 1,69 \text{ г/мл}$  і відповідає структурі 2-бromo-4-triflortoromethoxsianilinu (IV).

Зустрічний синтез (IV) та (V), здійснений за відомими методами [16], підтверджив висновки фізико-хімічного аналізу. Спектральні характеристики,  $R_f$  та Т.кип. виділених та синтезованих продуктів виявились ідентичними.

Домішка з  $R_f$  близько 0,33 є кристалічним білим осадом з Т.пл.  $123\text{--}124,6^{\circ}\text{C}$ . Спектри ЯМР ( $^1\text{H}$  та  $^{19}\text{F}$ ), хроматографічні та мас-спектральні дослідження дозволили встановити її будову. Відсутність за даними хімічного аналізу сірки, наявність за даними ЯМР-спектрів метильної та трифторметоксильної груп дозволяють однозначно визначити її структуру як продукт ацилювання 2-бromo-4-triflortoromethoxsianilinu (IV) оцтовою кислотою — N-ацетил-2-бromo-4-triflortoromethoxsianilin (VI).

При досліженні субстанції препарату “Боризол” за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) було виявлено ще дві домішки, які мали час затримки, близький до основного продукту. Одна з цих домішок виявилась 2-аміно-4-бromo-6-triflortoromethoxsianizolom (VII), який утворюється при циклізації аміну (IV). Цей продукт був синтезований нами зустрічним синтезом за методикою, аналогічною до синтезу боризолу. ПМР-спектр іншого побічного продукту при його видіенні за допомогою ВЕРХ майже не відрізнявся від спектра самого боризолу.

У субстанції боризолу домішками могли бути продукти, початково внесені з вихідною сировиною, тобто з 4-triflortoromethoxsianilinom.

При досліженні чистоти таблеток препарату “Рілутек” методом ВЕРХ на хроматограмах був відмічений пік тієї ж самої домішки, який знаходився поруч з інтенсивним піком основної речовини.

Домішку в отриманій субстанції, яка складала 0,4%, виділили шляхом препаративної рідинної хроматографії з маточника, одержаного після кристалізації основного продукту. За даними ЯМР  $^{19}\text{F}$  домішка має сигнал з хімічним зсувом біля  $-30 \text{ м.д.}$ , що відповідає дифторхлорометильній групі, а також дає позитивну пробу Бейльштейна на хлор. Таким чином, виділена речовина виявилась 2-аміно-6-diflortorohloromethoxsianizolom (X) — аналогом боризолу, що замість трифторметоксильної групи містить дифторхлорометоксильну.

Цей продукт був нами одержаний зустрічним синтезом. Взаємодією 4-diflortoromethoxsianilinu з фталевим ангідридом отримано 4-diflortoromethoxsianilin (VIII). В умовах радикального хлорування останнього отримано фталімід (IX), наступним гідразинолізом якого одержано 4-hlorodiflortoromethoxsianilin (X). Виходячи з аніліну (X), методикою, що застосовується при синтезі боризолу, ми отримали 2-аміно-6-diflortorohloromethoxsianizol (XI) (схема 3).

За спектральними та хроматографічними даними отримана сполука не відрізнялася від хлоровмісної домішки, виявленої у препаратах “Рілутек” та “Боризол”.

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР та ЯМР  $^{19}\text{F}$  записані на приладі “Bruker AM-300” з робочою частотою 300 МГц для ПМР-спектрів та 282.8 МГц для спектрів ЯМР  $^{19}\text{F}$  (розвини в  $\text{CDCl}_3$  та  $\text{DMSO}-d_6$ , внутрішні стандарти — ТМС та трихлорофторометан). ІЧ-спектри вимірювали на спектрометрі РЕ Paragon 1000 PC (табл. KBr). Мас-спектри — на приладі Varian Mat-112. ВЕРХ — на приладі “Waters” з детектором на діодній матриці, колонка з сорбентом Purospher Star RP 18e в системі ацетоніトリл-фосфатний буфер pH 3,5 у градієнтному режимі; препаративна рідинна хроматографія — колонка 70x5 см, силікагель, елюент — хлористий метилен.

Контроль за перебігом реакції та чистотою отриманих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> в системі толуол-ацетонітрил (9:1). Візуалізацію продуктів на хроматограмі проводили УФ-254 лампою та обробкою хроматограм реагентом Ерліха для перевірки наявності аміногрупи у присутніх на хроматограмах продуктах.

**2-Аміно-6-трифторометоксибензотіазол (ІІІ).** До розчину 159,8 г (0,90 Моль) 4-трифторометоксіаніліну (І) та 217 г (2,25 Моль) роданіду калію в 800 мл крижаної оцтової кислоти додають протягом 1 год розчин 51 мл (158 г/0,99 Моль) брому в 250 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 16 год при 25°C, потім виливають у 3 л води охолодженої до 0°C, розчин залишають на 24 год і фільтрують. Фільтрат обробляють активованим вугіллям при 80°C і випарюють у вакуумі до 0,5 об'єму. До охолодженого до 10-15°C кубового залишку додають 1,1 л 25%-ного водного аміаку і через 12 год відфільтровують осад, маса якого після висушування складає 195 г (92,9%) субстанції боризолу з чистотою 94,35% (ВЕРХ). Після кристалізації з водного етанолу одержують 175 г (83,3%) продукту з чистотою 99,57%. Т.пл. — 117-119°C (літ. [5]), Т.пл. — 117-119°C. R<sub>f</sub> — 0,11. Час утримування (ВЕРХ) — 6,73 хв. Спектр ЯМР, <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 5,48 (2H, шир.с, NH<sub>2</sub>), 7,16 (1H, дд, H<sup>5</sup>), 7,45 (1H, д, H<sup>7</sup>), 7,50 (1H, д, H<sup>4</sup>), CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц; ЯМР, <sup>19</sup>F, δ, м.ч.: -58,1 (3F, с, OCF<sub>3</sub>), CDCl<sub>3</sub>, 188 МГц. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3371, 3281 (NH<sub>2</sub>), 3105 (C-H<sub>аром.</sub>), 1645, 1545, 1468 (C=C<sub>аром.</sub>), 1316 (C-F, OCF<sub>3</sub>), 1271 (C-N, NH<sub>2</sub>), 1212 (C-F, OCF<sub>3</sub>), 1174 (C-O-C), 1143 (C-F, OCF<sub>3</sub>), 870 (C-H<sub>аром.</sub>), 816 (C-H<sub>аром.</sub>). УФ-спектр, λ, нм, ε: (етанол) 223 (36700), 264 (13300), 300 (2700); (етанол, 5x10<sup>-3</sup> HCl) 220 (29800), 259 (11300), 287 (4200). Мас-спектр, m/z, інтенсивність: 235 (100) [MH<sup>+</sup>], 236 (12) [MH<sup>+</sup>] (<sup>13</sup>HC), 237 (5) [MH<sup>+</sup>H<sup>+</sup>] (<sup>34</sup>S). Знайдено, %: C — 41,05; H — 2,15; N — 11,98; S — 13,68. C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS. Обчислено, %: C — 41,03; H — 2,15; N — 11,96; S — 13,69.

**2-Бромо-4-(трифторометоксі)анілін (ІV) та 2,6-дібromo-4-(трифторометоксі)анілін (V).** До розчину 17,7 г (0,1 Моль) 4-трифторометоксіаніліну в 100 мл крижаної оцтової кислоти при перемішуванні прикаپують протягом 30 хв при кімнатній температурі розчин 10,24 мл (31,96 г; 0,2 Моль) брому в 50 мл крижаної оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі 3 годин і виливають у 1000 мл води. Осад сполуки V, що утворюється, відфільтровують, промивають невеликим об'ємом 20%-ної оцтової кислоти і кристалізують з водного етанолу. Отримують 4,8 г продукту (14%). Т.пл. — 70-71°C. R<sub>f</sub> — 0,68. Час утримування (ВЕРХ) — 18,30 хв. Спектр ЯМР, <sup>1</sup>H, δ, м.ч., 4,58 (2H, шир.с, NH<sub>2</sub>), 7,31 (2H, с, Н<sub>аром.</sub>) CDCl<sub>3</sub>H. Спектр ЯМР, <sup>19</sup>F, δ, м.ч.: -59,2 (3F, с, OCF<sub>3</sub>), CDCl<sub>3</sub>, 282 МГц. УФ-спектр (етанол), λ<sub>макс</sub>, нм: 240, 301.

Фільтрат доводять до pH 9 розчином їдкого натру і екстрагують хлористим метиленом (3 x 150 мл). Екстракт висушують сульфатом магнію і упарюють на роторному випарнику при температурі бані 30°C і вакуумі 300 мбар. Отримують 10,8 г (44%) 2-бромо-4-(трифторометоксі)аніліну (ІV). Т.кіп. — 209°C, 60-62 °C/0,3 mm Hg, n<sub>D</sub>H<sup>20</sup> 1,4996, d 1,69 г/мл. R<sub>f</sub> 0,9. Час утримування (ВЕРХ) — 15,82 хв. Спектр ЯМР, <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,10 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 6,72 (1H, д, H<sup>6</sup>), 7,00 (1H, д, H<sup>5</sup>H), 7,31 (1H, д, H<sup>3</sup>) CDCl<sub>3</sub>, Спектр ЯМР, <sup>19</sup>F, δ, м.ч.: -57,7 (3F, с, OCF<sub>3</sub>) CDCl<sub>3</sub>, 282 МГц. УФ-спектр (етанол), λ<sub>макс</sub>, нм: <234, 309, 341. Знайдено, %: C — 25,07; H — 1,19; Br — 47,76. Обчислено, %: C — 28,01, 27,96; H — 1,90, 2,10; Br — 44,10, 43,81.

**N-Ацетил-2-бромо-4-трифторометоксіанілін (VI).** Т.пл. — 123-124,6°C. R<sub>f</sub> = 0,33. Спектр ЯМР, <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,24 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7,19 (1H, д, д, H<sup>5</sup>), 7,42 (1H, д, H<sup>3</sup>), 7,56 (1H, шир.с, NH), 8,39 (1H, д, H<sup>6</sup>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м.ч.: -58,8 (3F, с, OCF<sub>3</sub>). Мас-спектр, m/z, інтенсивність: 298 (4,5), 296 (4,9), 257 (2,6), 256 (27,0), 255 (5,7), 254 (34,8), 218 (17,8), 187 (25,0), 185 (24,2), 133 (3,0), 106 (3,6), 79 (5,3), 69 (22,2), 63 (4,2), 62 (2,6), 52 (8,6), 51 (5,3), 44 (3,2), 43 (100), 32 (4,7). УФ-спектр, λ, нм, ε (етанол): 209 (27900), 240 (9100), 276 (1300); (етанол, 5x10<sup>-3</sup> HCl): 209 (26500), 240 (8700), 276 (1100). Знайдено, %: N — 4,69, S — 0. Обчислено, %: N — 4,64, S — 0.

**2-Аміно-4-бromo-6-трифторометоксибензотіазол (VII).**

А) До розчину 7,0 г (0,03 Моль) 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу в 60 мл оцтової кислоти при перемішуванні та нагріванні до 50°C додають протягом 25 хв розчин 5,0 г (1,61 мл; 0,031 моль) брому в 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують при даній температурі протягом 15 год, охолоджують, відфільтровують. Осад на фільтрі промивають невеликою кількістю оцтової кислоти і сушать. Отримують 10,3 г сирого продукту. При перекристалізації з етанолу отримують 9,2 г 2-аміно-4-бromo-6-трифторометоксибензотіазолу гідроброміду. Т.пл. — 300°C (з розкл.).

Розчиняють 5 г 2-аміно-4-бromo-6-трифторометоксибензотіазолу гідроброміду при нагріванні в 500 мл 50% етанолу, pH утвореного розчину доводять до лужного (pH ≈ 9,5) за допомогою 25% водного аміаку. Спирт відганяють, осад 2-аміно-4-бromo-6-трифторометоксібензотіазолу перекристалізовують з 96% спирту з активованим вугіллям. Отримали 3,3 г (78,6%) продукту. Т.пл. — 210-212°C. R<sub>f</sub> 0,23. Час утримування (ВЕРХ) — 13,20 хв. Спектр ЯМР, <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7,50 (1H, д, H<sup>7</sup>), 7,85 (1H, д, H<sup>5</sup>), 8,04 (2H, с, NH<sub>2</sub>), (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO. Спектр ЯМР, <sup>19</sup>F, δ, м.ч.: -57,9 (3F, с, OCF<sub>3</sub>), ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3430, 3276, 3145, 1636, 1533, 1444, 1321, 1301, 1274, 1204, 1149, 871, 802. УФ-спектр, λ, нм, ε (етанол): 230 (40100), 270 (13300), 304 (3100); (етанол, 5\*10<sup>-3</sup> HCl): 231 (39900), 270

(13300), 303 (3000). Знайдено, %: C — 30,53; H — 1,16; Br — 25,61; N — 8,88; S — 10,20.  $C_8H_4BrN_2OS$ . Обчислено, %: C — 30,69; H — 1,29; Br — 25,52; N — 8,95; S — 10,24.

*Б)* До розчину 1,005 г (0,00505 Моль) 2-бromo-4-трифторметоксіаніліну та 1,102 г (0,01114 Моль) сухого тіоціанату калію в 6 мл крижаної оцтової кислоти додають протягом 7 хв розчин 0,26 мл (0,808 г / 0,00505 Моль) брому в 2 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год і залишають на ніч.

Реакційну суміш додають при перемішуванні до 50 мл води і перемішують на протязі 1,5 год, після чого нагрівають до кипіння і відфільтровують нерозчинний осад. При охолодженні фільтрату висаджуються дрібні білі кристали 2-аміно-4-бromo-6-трифторметоксібензотіазолу гідроброміду (0,112 г). Нерозчинний залишок екстрагують 50 мл гарячого етанолу; до екстракту додають 100 мл гарячої води; після охолодження одержують додатково 0,178 г продукту. Сумарний вихід 2-аміно-4-бromo-6-трифторметоксібензотіазолу гідроброміду становить 0,29 г (14,6%).

0,29 г 2-Аміно-4-бром-6-трифторметоксібензотіазолу гідроброміду розчиняють у 5 мл етанолу, додають 1 мл 25% водного аміаку і випарюють досуха. Нерозчинний залишок відмивають водою та висушують. Отримують 0,18 г продукту з Т. пл. 210–212°C, який не дає депресії при проведенні змішаної проби.

#### 2-Аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазол (XI).

Маточний розчин від кристалізації боризолу випаровують насухо і залишок хроматографують; крім боризолу отримують його бромопохідну (VI), а також продукт, що за даними мас-спектра та спектра ЯМР  $^{19}F$  є 2-аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазолом.

Спектр ЯМР  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м.ч.: -26,9 (2F, с,  $OCF_2Cl$ ),  $CDCl_3$ . Мас-спектр,  $m/z$ , інтенсивність: 251 (100) [ $MH^+$ ] ( $^{35}Cl$ ), 252 (11) [ $MH^+$ ] ( $^{35}Cl$ ,  $^{13}C$ ), 253 (36) [ $MH^+$ ] ( $^{37}Cl$ ), 254 (6) [ $MH^+$ ] ( $^{37}Cl$ ,  $^{13}C$ ). Час утримування (ВЕРХ) — 8,40 хв.

#### Синтез 2-аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазолу (XI).

*N*-(4-Дифторометоксіфеніл)фталімід (VIII). Суміш 15,9 г (0,1 Моль) 4-дифторометоксіаніліну, 130 мл крижаної оцтової кислоти та 32,3 г (0,225 Моль) фталевого ангідриду перемішують при нагріванні до повного розчинення, після чого кип'ятять протягом 1 год зі зворотним холодильником. Гарячу реакційну суміш виливають у 1,5 л гарячої води і залишають на 12 год.

Осад, що випав, відфільтровують, промивають на фільтрі 5 %-ним розчином КОН, водою до нейтральної реакції та висушують при 120°C. Вихід — 25 г (85,6%). Т. пл. — 175–176°C.

#### *N*-(4-Дифторохлорометоксіфеніл)фталімід (IX).

Суспензію 4,3 г *N*-(4-дифторометоксіфеніл)фталіміду в 100 мл безводного тетрахлорметану у квар-

цевій колбі кип'ятять зі зворотним холодильником при освітленні ультрафіолетовою лампою ПРК-7, водночас пропускаючи сухий хлор протягом 15 год.

Реакційну суміш випаровують досуха, сухий залишок розчиняють у суміші хлористого метилену та тетрахлорметану (1:1) і хроматографують на колонці з силікагелем, використовуючи як елюент суміш хлористого метилену та тетрахлорметану (1:1). Виділяють 1,35 г (28%) продукту у вигляді білих кристалів з Т.пл. — 178–180°C.

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,37 (1Н, дд), 7,52 (1Н, дд), 7,82 (2Н, м), 7,95 (2Н, м),  $CDCl_3$ , 300 МГц; ЯМР,  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м.ч.: -26,3 (2F, с,  $OCF_2Cl$ ),  $CDCl_3$ , 188 МГц. Знайдено, %: C — 55,81; H — 2,77; Cl — 11,03.  $C_{15}H_8Cl_2NO_3$ . Обчислено, %: C — 55,66; H — 2,49; Cl — 10,95.

*4-Дифторохлорометоксианілін (X).* 1,08 г (0,0033 Моль) *N*-(4-дифторохлорометоксіфеніл)фталіміду розчиняють при нагріванні до кипіння у 20 мл ізопропанолу. Додають 0,25 г (0,005 Моль) гідразин-гідрату та кип'ятять на протязі 1,5 год зі зворотним холодильником. Реакційну суміш випаровують досуха. Утворену пасту обробляють гексаном, відфільтровують нерозчинний залишок фталілгідразиду. Відганяють гексан від фільтрату, а залишок переганяють у вакуумі. Отримують 0,47 г (60%) продукту у вигляді світло-жовтої рідини з Т.кип. 52–53°C (0,5 мм рт.ст.). Літ. — 95–97°C (7 мм рт.ст.) [17]. Т.пл. ацетильного похідного — 96–97°C.

*2-Аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазол (XI).* У 3 мл крижаної оцтової кислоти розчиняють 0,39 г (0,002 Моль) 4-дифторохлорометоксіаніліну та 0,4 г (0,005 Моль) тіоціанату натрію. Після розчинення компонентів додають піпеткою протягом 10 хв розчин 0,34 г (0,0021 Моль) брому в 1 мл оцтової кислоти, перемішують протягом 1 год, після чого реакційну суміш виливають у 30 мл води. Додають 0,05 г активованого вугілля та 0,5 мл конц. соляної кислоти і перемішують на протязі 10 хв при нагріванні. Реакційну суміш фільтрують і додають водний амоніак до сильнолужної реакції. Виділяється жовтувате масло, яке поволі кристалізується. Кристалізують з гексану, декантуючи розчин з нерозчинного залишку. Отримують 0,28 г (55%) пластинчастих кристалів з Т.пл. 97–98°C.

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 5,78 (2Н, с), 7,17 (1Н, дм), 7,47 (3Н, м),  $CDCl_3$ . Спектр ЯМР,  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м.ч.: -26,9 (2F, с,  $OCF_2Cl$ ),  $CDCl_3$ . Знайдено, %: C — 38,14; H — 2,04; Cl — 13,97.  $C_8H_5Cl_2N_2OS$ . Обчислено, %: C — 38,34; H — 2,01; Cl — 14,14.

#### Висновки

Синтезовано преперат “Боризол”, виявлені та досліджені всі домішки, що утворюються при його отриманні. Проведена робота дозволить забезпечити надійний контроль якості препарату “Боризол” у його готовій лікарській формі.

## Література

1. Комп'ютер 2005 — лекарственные средства / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2005. — С. Л-1004-Л-1005.
2. Jimonet P., Audiau E., Barreau M. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42, №15. — P. 2828-2843.
3. Кадиева М.Г., Оганесян Э.Г., Муцуева С.Х. // Хим.-фарм. журн. — 2005. — Т. 39, №11. — С. 3-11.
4. Кочинова О.Ф., Зубкова И.В., Черных В.П., Коваленко С.Н. Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных 2-аминобензотиазола. — Х.: Изд-во НФАУ, 2000. — 160 с.
5. Ягупольский Л.М., Гандельман Л.З.// ЖОХ. — 1963. — Т. 33, №9. — С. 2301-2307.
6. Leroux F., Jeschke P., Schlosser M. // Chem. Rev. — 2005. — Vol. 105, №3. — P. 827-856.
7. Пат. США 4370338 (1982)// Pharmindustrie (Fr).
8. Пат. США 5674885 (1997)// Rhone-Poulenc Rorer (Fr).
9. Макій Є.А., Мамчур В.Й., Родинський О.Г. та ін. // Одеський мед. журн. — 2005. — №2 (88). — С. 30-33.
10. Butler A.R., Hussin I. // J. Chem. Res. — 1980. — №32. — P. 4954-4975.
11. Kaufmann H.P. // Archiv. Pharm. — 1928. — Vol. 266. — P. 197-218.
12. Лебеденко Н.Ю. // Матер. юбилейной науч. конф. — М., 1978. — С. 251-253. Деп. ВИНИТИ 31.05.78, №1805-78.
13. Пат. України 75465 (2006), А 61 К 31/426. // Б.В. — 2006. — №4.
14. Мельников Н.Н., Сухарева Н.Д. Реакции роданирования органических соединений. Реакции и методы исследования органических соединений. Кн. 8. — М.: ГНТИ хим. лит-ры, 1959. — С. 9-446.
15. Вуд Дж. Л. Реакции замещения и присоединения родана. Органические реакции. Сб. 3. — М.: Изд-во иностр. лит., 1951. — С. 230-254.
16. Пат. США 6875760 (2005) / Jesper Lau, Peter Madsen, Christian Sams та ін.
17. Кислый В.П., Толкачёва Л.Н., Семёнов В.В. // ЖОрХ. — 2002. — Т. 38, №2. — С. 290-293.

Надійшла до редакції 23.02.2007 р.

УДК 547.732:547.853.3:66.095.112:66.095.253

## СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛКИЛ 3-АМИНО-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-6-КАРБОКСИЛАТОВ

С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, В.П.Черных

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

**Ключевые слова:** тиофен; пиридин; алкилирование; ацилирование

**Осуществлен синтез алкил 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пирамидин-6-карбоксилатов и проведено их алкилирование;monoацилирование аминогруппы обоих полученных классов веществ затруднено, однако при кипячении исходных тионов в ангидридах низших алифатических карбоновых кислот получены конденсированные производные тиадиазола.**

**THE SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF ALKYL 3-AMINO-5-METHYL-4-OXO-2-THIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROTHIENO[2,3-d]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLATES**

**S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.I.Fedosov, V.P.Chernykh**

**The synthesis of 3-amino-5-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylates has been carried out and they have been alkylated; the monoacetylation of aminogroup of both classes of compounds obtained met some difficulties, whereas the refluxing of the starting thiones in lower alkyl carboxylic acid anhydrides resulted in the condensed derivatives of [1,3,4]thiadiazole.**

**СИНТЕЗ ТА ПЕРЕВОРЕННЯ АЛКІЛ 3-АМІНО-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОТИЕНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-6-КАРБОКСИЛАТІВ**

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

**Здійснено синтез алкіл 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагідротиено[2,3-d]пірамідин-6-карбоксилатів та проведено їх алкілювання; monoацилювання аміногрупі обох одержаних класів сполук є важким, проте при кип'ятінні вихідних тіонів у ангідридах низких алифатичних карбонових кислот були одержані конденсовані похідні тіадіазолу.**

Известно, что производные 5-метил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиридин-6-карбоновой кислоты обладают различными видами биологической активности. Например, среди них известны сильные анальгетики [1] и антагонисты серотониновых рецепторов [2], которые также могут использоваться для лечения ишемической болезни сердца [3]. Соединения, содержащие родственный структурный фрагмент, являются ингибиторами Cdk4 и обладают противораковой активностью, связанной с влиянием на регуляцию цикла клеточного деления [4], они также запатентованы как средства для лечения ожирения или диабета [5].

Принимая во внимание подобные биологические свойства производных 5-метил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиридин-6-карбоновой кислоты и то, что данный класс соединений, к сожалению, недостаточно исследован, мы остановились на изучении реакций алкилирования и ацилирования, не описанных ранее в литературе эфиров 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиридин-6-карбоновой кислоты.

Исходные эфиры 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиридин-6-карбоновой кислоты 3a ( $R^1 = OMe$ ) и 3b ( $R^1 = OEt$ )

получали по следующей схеме. На первой стадии были получены соответствующие диэфиры 5-амино-3-метил-2,4-тиофендикарбоновой кислоты 2a ( $R^1 = OMe, R^2 = Me$ ) и 2b ( $R^1 = OEt, R^2 = Et$ ) по Гевальду [2, 6]. Далее на основе соединений 2 были получены ключевые полупродукты 3 (схема 1).

Для синтеза соединений 3 мы остановились на методе с использованием сероуглерода, так как описано, что он дает большие выходы по сравнению с использованием изотиоцианатов в реакции с гидразингидратом [7] и, кроме того, позволяет избежать работы с высокотоксичным тиофосгеном. Интересным фактом является то, что при получении производных 3, которые содержат сложнозэфирную группу, мы не наблюдали продуктов гидразинолиза сложного эфира, что говорит о низкой реакционной способности соответствующей карбоксильной группы. В  $^1H$  ЯМР-спектрах синтезированных соединений 3 проявляются сигналы метильной группы в положении 5 при 2,75 м.д., а также значительно уширенный сигнал NH протонов при 7,09-7,15 м.д.

Дальнейший синтез соединений 6a-6p проводили при обработке исходных билдинг-блоков 3a и 3b алкилгалогенидами 4 и амидами хлоруксус-

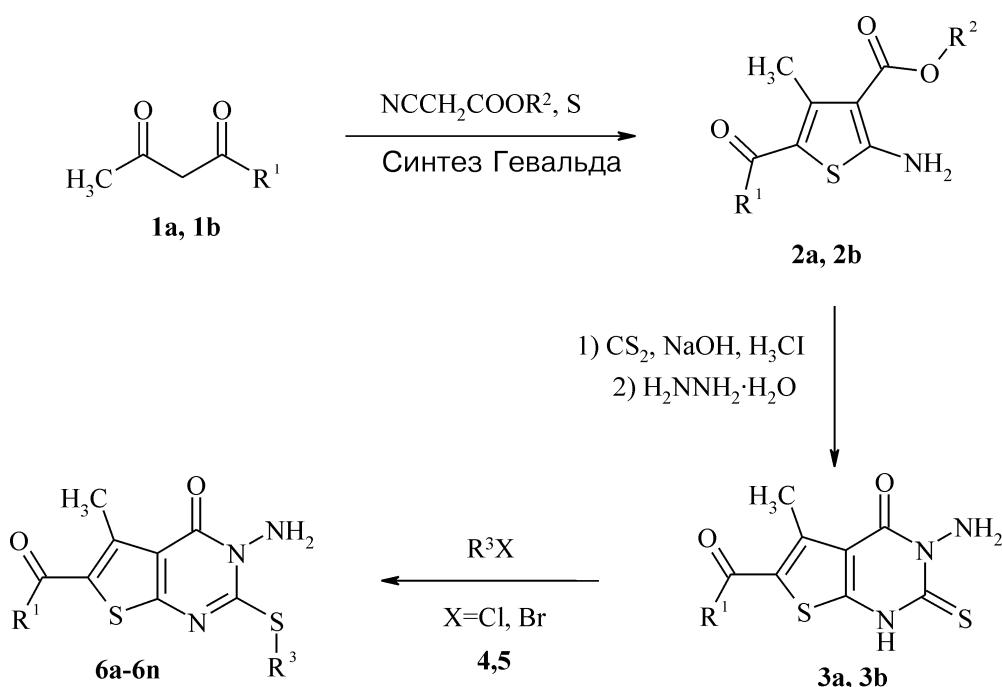


Схема 1

ной кислоты 5, в результате чего были получены соответствующие эфиры 3-амино-5-метил-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбоновой кислоты 6 (схема 1).

В спектрах <sup>1</sup>Н ЯМР соединений 6 сигнал протонов NH<sub>2</sub> группы в положении 3 имеет вид четкого неуширенного синглета при 5,48–5,83 м.д., что, вероятно, говорит об уменьшении водородной связанности данной аминогруппы по сравнению с исходными тионами 3. Физико-химические характеристики и данные <sup>1</sup>Н ЯМР спектров ряда полученных таким образом производных 6 представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

С целью дальнейшей модификации производных 6 нами была изучена возможность их ацилирования для получения эфиров 5-метил-3-алкилкарбоксамидо-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбоновой кислоты. Однако оказалось, что аминогруппа в положении 3 тиенопирамидинового ядра соединений 6 малоактивна и ее не удалось проацетилировать 1–3 кратным избытком уксусного (7a) или пропионового (7b) ангидридов при кипячении в диоксане, в то время как проведение реакции в среде уксусного ангидрида привело для соединения 6a (R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = Me) к получению диацетильного производного 8 (схема 2).

Еще менее успешной оказалась попытка синтеза эфиров 5-метил-3-алкилкарбоксамидо-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбоновой кислоты через использование алкил 5-метил-3-алкилкарбоксамидо-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбоксилатов.

Как показали эксперименты, аминогруппа тионов 3 в реакциях ацилирования значительно менее активна, чем у соединений 6. Данный факт обусловлен скорее всего наличием сразу двух водородных связей между аминогруппой, а также оксо- и тионной группами в положениях 4 и 2 1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиrimидина в структуре тионов 3 соответственно.

При обработке соединений 3 избытком ангидридов низших алифатических карбоновых кислот (7a R<sup>4</sup> = Me; 7b R<sup>4</sup> = Et; 7c R<sup>4</sup> = i-Pr) при кипячении произошло замыкание 1,3,4-тиадиазольного цикла, и нами были выделены соединения 9, структура которых была установлена на основании данных <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии (схема 3). В случае соединений 9 в спектрах <sup>1</sup>Н ЯМР отсутствуют сигналы NH протонов, но при этом сохраняются сигналы протонов сложноэфирных групп (3,78–3,82 м.д. [3H, с., COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>] или 1,27–1,30 м.д. [3H, т., COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>] и 4,29–4,32 м.д. [2H, к., COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]).

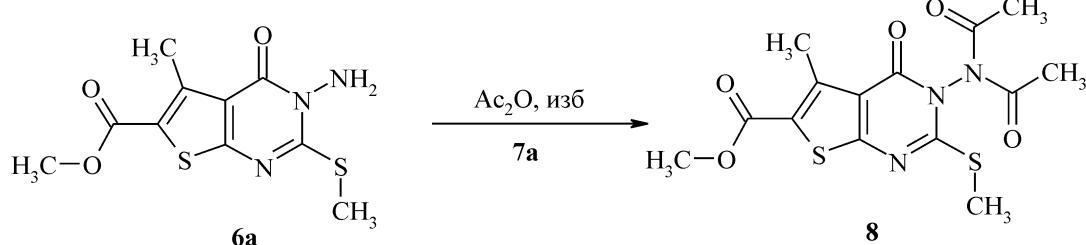


Схема 2

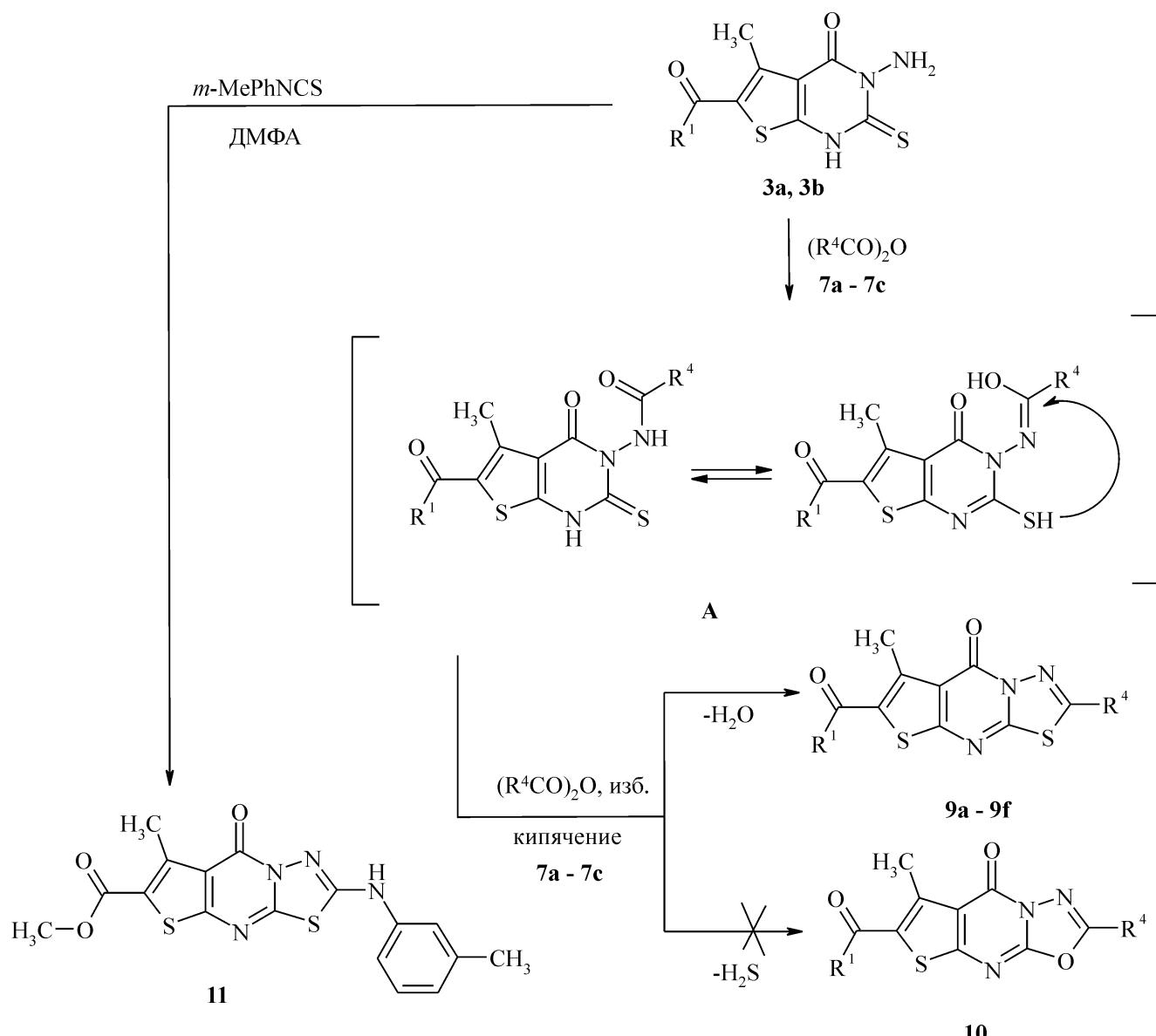


Схема 3

и алифатических радикалов ангидридов, которые использовались в реакции (1,29–3,45 м.д.). Хроматомасс-спектры (LC/MS) соединений 9d и 9e свидетельствуют о закрытии именно тиадиазольного, а не оксацизольного цикла, о чем говорит наличие пика более тяжелого квазимолекулярного иона для выделенных на ВЭЖХ индивидуальных продуктов, чем возможно для оксааналогов 10.

Интересным в данном случае является, то, что, по-видимому, образующийся в процессе реакции амид А тут же под влиянием дегидратирующих свойств среды циклизуется в алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбоксилат 9 и при этом не образуется соединение 10. Данное поведение А говорит о значительно более высоких нуклеофильных свойствах серы в положении 2 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пирамидин-4-оновой системы по сравнению с атомом кислорода в амид-

ном фрагменте. Еще одним из факторов, способствующих циклизации А, скорее всего является более высокая термодинамическая стабильность образующихся гетероциклических систем 9 по сравнению с промежуточными амидами. Подобное предположение подтверждает также то, что в условиях более мягких, чем кипячение в ангидриде (ДМФА, 100°C) нам удалось легко циклизовать эфир За м-метилфенилизотиоцианатом без выделения промежуточной тиомочевины с образованием продукта 11. Полученные нами результаты в данном случае хорошо согласуются с известными ранее для родственных гетероциклических систем [8–11]. Используя данный подход, мы получили ряд соединений 9. Физико-химические характеристики и спектральные данные для алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-a]тиено[2,3-d]пирамидин-7-карбоксилатов 9a–9f приведены в табл. 3 и 4 соответственно.

Таблиця 1

Физико-химические характеристики и данные ИК-спектров алкил 3-амино-5-метил-2-алкилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов 6а-6п

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Молекулярная формула T пл. °C	Выход, %	N%	ИК-спектр
					расч. найд.	
6а	OMe	Me	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 238-240	65	13,99 13,81	3324 3261 1714 1669 1535 1510 1464 1375
6б	OMe		C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 210-212	73	10,76 10,65	3324 3279 3213 2953 1719 1680 1629 1509 1461 1374
6в	OMe		C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 185-187	75	10,23 10,15	3321 3278 3213 2953 1715 1678 1631 1513 1490 1459
6г	OMe		C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 227-229	78	9,71 9,62	3210 2952 1720 1686 1506 1463
6д	OMe		C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> 252-254	68	11,30 11,21	3200 3175 1672 1660 1536 1482
6е	OMe		C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> 221-223	77	12,49 12,40	3287 2919 1718 1672 1512 1471
6ж	OMe		C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 243-245	79	12,19 12,10	2862 1719 1668 1512 1464
6з	OMe		C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 230-232	77	12,92 12,83	3296 2967 1688 1660 1543 1512
6и	OMe		C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 226-228	69	12,14 12,05	2921 1717 1642 1512 1483
6ж	OMe		C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 246-248	75	12,51 12,42	3231 2920 1720 1664 1594 1463
6к	OEt		C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 226-229	86	11,52 11,43	3283 2920 1719 1674 1541 1462
6л	OEt		C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 239-241	76	12,11 12,02	3268 2932 1719 1685 1539 1463
6м	OEt		C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 229-231	70	11,18 11,09	3295 2912 1688 1637 1512 1458
6н	OEt		C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 234-236	82	11,78 11,69	2982 1715 1642 1512

Таблиця 2

Данні спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР алкіл 3-аміно-5-метил-2-алкілтио-4-оксо-3,4-дигідротиено[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатов ба-бп

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д.					
	NH <sub>2</sub> (1H, с.)	CH <sub>3</sub> (3H, с.)	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>		
6a	5,73	2,78	3,83 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	2,38 (3H, с., SCH <sub>3</sub> )		
6b	5,72	2,76	3,81 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	2,22 (3H, с., ArCH <sub>3</sub> ); 4,23 (2H, с., SCH <sub>2</sub> Ar); 7,09 (2H, д., 3'H + 5'H); 7,31 (2H, д., 2'H + 6'H)		
6c	5,74	2,78	3,79 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	4,26 (2H, с., SCH <sub>2</sub> Ar); 7,45 (4H, м., Ar-H)		
6d	5,48	2,83	3,83 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	1,31 (9H, с., C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 4,26 (2H, с., SCH <sub>2</sub> Ar); 7,81 (4H, м., Ar-H)		
6e	5,82	2,83	3,81 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	1,3 (3H, т., PhOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,95 (4H, м., PhOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> + SCH <sub>2</sub> CONHAr); 6,87 (1H, д., 3'H + 5'H); 7,48 (2H, д., 2'H + 6'H); 10,09 (1H, уш.с., CONHAr)		
6f	5,82	2,80	3,82 (1H, с., COOCH <sub>3</sub> )	1,3 (3H, т., PhOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,09 (4H, м., SCH <sub>2</sub> CONHAr + PhOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6,85 (1H, т., 5'H); 7,0 (1H, м., 3'H+4'H); 7,97 (1H, д., 6'H); 9,19 (1H, уш.с., CONHAr)		
6g	5,76	2,78	3,81 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	1,95 (2H, м., 3'H, (CH <sub>2</sub> )); 2,78 (2H, м., 4'H, (CH <sub>2</sub> )); 3,73 (2H, м., 2'H, (CH <sub>2</sub> )); 4,18 (2H, с., SCH <sub>2</sub> COHt) 7,16 (1H, м., 7'H); 7,22 (1H, м., 6'H); 7,28 (1H, д., 5'H); 7,48 (1H, д., 8'H)		
6h	5,76	2,78	3,76 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	2,76 (3H, с., SCH <sub>2</sub> CO(Ar)CH <sub>3</sub> ); 3,79 (2H, с., SCH <sub>2</sub> CO(Ar)CH <sub>3</sub> ); 7,30-7,55 (5H, м., Ar-H)		
6i	5,76	2,79	3,82 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	1,05 (3H, м., CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,34 (2H, с., ArCH <sub>3</sub> ); 3,67 (4H, м., CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> + SCH <sub>2</sub> COAr); 7,2 (3H, м., 2'H + 4'H + 6'H); 7,42 (1H, т., 5'H)		
6j	5,62	2,80	3,77 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	2,18 (6H, с., 2CH <sub>3</sub> ); 3,99 (2H, с., SCH <sub>2</sub> CO(Ar)CH <sub>3</sub> ); 7,00 (3H, м., Ar-H); 9,28 (1H, с., CONHAr)		
6k	5,82	2,82	1,29 (3H, т., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,30 (2H, к., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	3,98 (2H, с., SCH <sub>2</sub> CONHAr); 7,42 (1H, т., 4'H); 7,51 (1H, д., 6'H); 7,57 (1H, т., 5'H); 7,64 (1H, д., 3'H); 9,79 (1H, с., CONHAr)		
6l	5,83	2,84	1,29 (3H, т., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,30 (2H, к., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	1,3 (6H, т., PhOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> + COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,09 (4H, м., SCH <sub>2</sub> CONHAr + PhOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6,85 (1H, т., 5H); 7,0 (1H, м., 3H + 4H); 7,97 (1H, д., 6H); 9,19 (1H, с., CONHAr)		
6m	5,76	2,78	1,29 (3H, т., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,29 (2H, к., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	1,95 (2H, м., 3'H, (CH <sub>2</sub> )); 2,78 (2H, м., 4'H, (CH <sub>2</sub> )); 3,73 (2H, м., 2'H, (CH <sub>2</sub> )); 4,18 (2H, с., SCH <sub>2</sub> COHt) 7,16 (1H, м., 7'H); 7,22 (1H, м., 6'H); 7,28 (1H, д., 5'H); 7,48 (1H, д., 8'H)		
6n	5,74	2,79	1,32 (3H, т., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,31 (2H, к., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	1,04 (3H, т., CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,32 (2H, с., ArCH <sub>3</sub> ); 3,67 (4H, м., CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> + SCH <sub>2</sub> COAr); 7,2 (3H, м., 2'H + 4'H + 6'H); 7,42 (1H, т., 5'H)		

## Експериментальна частина

Все розчинники і реагенти були отримані з комерційних постачальників. ІК-спектри запи-

саны на FT-IR спектрометре Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записаны на спектрометре Varian Mercury (200 MHz) или Bruker DRX-500 (500 MHz) в DMSO-d<sub>6</sub>, внутрений

Таблиця 3

Физико-хіміческі характеристики и данні ИК-спектров алкіл 2-алкіл-5-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадіазоло[3,2-а]тиено[2,3-d]піримідин-7-карбоксилатов 9а-9f

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Молекулярная формула T пл. °C	Выход, %	N%	ИК-спектр
					расч. найд.	
9a	OMe	Me	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 255-257	65	14,23 14,12	1725 1706 1445 1377
9b	OMe	Et	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 180-182	70	14,23 14,19	1727 1710 1687 1607 1537 1522
9c	OMe	i-Pr	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 210-212	68	12,99 12,88	1720 1691 1607 1537 1522 1446
9d	OEt	Me	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 208-210	72	14,23 14,15	1726 1695 1480 1450
9e	OEt	Et	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 163-165	64	14,23 14,13	1715 1692 1539 1450
9f	OEt	i-Pr	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 128-130	71	12,99 12,86	1719 1693 1604 1534 1525 1460

Таблиця 4

Данні спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР алкіл 2-алкіл-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадіазоло[3,2-а]тиено[2,3-д]піримідин-7-карбоксилатов 9а-9г

Соед.	Хіміческий сдвиг, $\delta$ , м.д.			LC/MS [MH] <sup>+</sup>
	CH <sub>3</sub> (3H, с.)	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	
9а	2,81	3,82 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	2,69 (3H, с., CH <sub>3</sub> )	-
9б	2,78	3,78 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	1,29 (3H, т., CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,12 (2H, к., CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	-
9с	2,81	3,82 (3H, с., COOCH <sub>3</sub> )	1,34 (6H, м., CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3,45 (1H, м., CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	-
9д	2,81	1,29 (3H, т., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,30 (2H, к., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	2,69 (3H, с., CH <sub>3</sub> )	310
9е	2,83	1,30 (6H, м., CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> + COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,32 (2H, к., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	3,12 (2H, к., CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	324
9г	2,84	1,27 (3H, т., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,29 (2H, к., COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	1,36 (6H, м., CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3,45 (1H, м., CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	-

стандарт ТМС. Масс-спектри получены на приборе Finnigan MAT-4615 В (EI 70 eV). Хромато-масс-спектры (LC/MS) получены на приборе Shimadzu 10-AV LC с автосamplerом, Glison — 215, масс-спектрометр API 150 EX, УФ-детектор 215 — 254 нм, ELS (колонки Luna-C18, Phenomenex, 5 см x 2 мм).

**Метил 3-аміно-5-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-д]піримідин-4-он-6-карбоксилат 3а.**

К раствору 9,0 г (0,039 Моль) диметил 5-амино-3-метил-2,4-тиофендикарбоксилата 2а в ДМСО добавляли 8,5 мл (0,136 Моль) сероуглерода, а потом 1,63 г (0,041 Моль) гидроксида натрия (раствор в 5 мл воды) при охлаждении. Смесь перемешивали в течение 6 часов и потом добавляли 2,6 мл метилйодида (0,041 Моль). Образовавшийся осадок дитиокарбамата отфильтровывали и высушивали. Далее к суспензии дитиокарбамата 8 г (0,025 Моль) в изопропаноле 50 мл добавляли 5 мл гидразингидрата и смесь кипятили 15 мин. Белый осадок 3а отфильтровывали и промывали на фильтре изопропанолом. Аналитический образец получали перекристаллизацией из смеси изопропанола с ДМФА. Выход — 73%.

Т пл. — 261–263°C.

ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3391, 3017, 2956, 1714, 1670, 1556, 1433.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz): 2,75 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 3,80 (3H, с., OCH<sub>3</sub>); 7,15 (3H, уш.с., NH<sub>2</sub> + NH). Найдено, %: N — 16,14. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. M + 271. Вычислено, %: N — 15,89. M. — 271,32.

**Етил 3-аміно-5-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-д]піримідин-4-он-6-карбоксилат 3б.**

Выход — 78%. Т пл. — 246–248°C.

ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3456, 3380, 2986, 1712, 1629, 1537.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz): 1,30 (3H, т., COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,75 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 4,27 (2H кв., COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,09 (3H, м., NH<sub>2</sub> + NH). Найдено, %: N — 15,88. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. M + 285. Вычислено, %: N — 15,76. M. — 285,35.

**Общая методика получения эфиров 3-аміно-5-метил-2-алкілтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-д]піримідин-6-карбонової кислоты 6.**

К раствору эфира 3 (0,01 Моль) в 5 мл ДМФА и триэтиламина (0,012 Моль) добавляли хлорпро-

изводное (4 или 5) (0,011 Моль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой, а осадок, который образовался, отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропанол — ДМФА.

**Метил 3-ацетил(метил)карбоксамідо-5-метил-2-метилтио-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-д]піримідин-6-карбоксилат 8.**

Раствор 0,3 г (0,0105 Моль) метил 3-амино-5-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-д]піримідин-4-он-6-карбоксилата 6а в 1 мл уксусного ангидрида кипятили в течение 2 часов. После охлаждения смесь разбавляли водой и нагревали для разложения избытка ангидрида при 50°C. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали. Выход — 63%.

Т пл. — 215–16°C.

ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1749, 1704, 1693, 1459, 1459, 1435.

$^1\text{H}$  ЯМР (200 MHz): 2,38 (6H, с., 2(COCH<sub>3</sub>)); 2,57 (3H, с., SCH<sub>3</sub>); 2,84 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 3,83 (3H, с., OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: N — 11,28. MН + 370. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: N — 11,37. M. — 369,42.

**Общая методика получения алкіл 2-алкіл-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадіазоло[3,2-а]тиено[2,3-д]піримідин-7-карбоксилатов 9.**

Суспензию 3 (0,01 Моль) в 2 мл соответствующего ангидрида алифатической кислоты (7а-7с) кипятили в течение 5 часов. После смесь охлаждали, а образовавшийся осадок продукта 9 отфильтровывали. В случае если осадок не образовывался, остатки ангидрида удаляли под вакуумом, а оставшееся масло кристаллизовали из 80% водного изопропанола.

**Метил 6-метил-5-оксо-2-(3-толуидино)-5Н-[1,3,4]тиадіазоло[3,2-а]тиено[2,3-д]піримідин-7-карбоксилат 11.**

К раствору 3а 0,25 г (0,00092 Моль) в 5 мл ДМФА добавляли 0,15 г (0,001 Моль) 3-метилфенилизотиоцианата и смесь перемешивали при 100°C в течение 10–15 мин до выпадения осадка продукта 11. После охлаждения осадок 11 отфильтровывали, тщательно промывали изопропанолом, высушивали. Выход — 57%.

Т пл. — > 300°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (200 MHz): 2,25 (3H, с., ArCH<sub>3</sub>); 2,86 (3H, с., CH<sub>3</sub>); 3,80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6,91 (1H, д., 4'H); 7,25 (1H, т., 5'H); 7,38 (2H, м., 2'H + 6'H); 10,59 (1H, уш.с., NH). Найдено, %: N — 16,32. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: N — 16,12. M. — 386,45.

#### Выводы

Осуществлен синтез алкил 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]

пиrimidin-6-карбоксилатов 3, а также S-алкильных производных 6 на их основе. Установлено, что моноацилирование аминогруппы обоих полученных классов веществ затруднено, однако при кипячении исходных тионов 3 в ангидридах низших алифатических карбоновых кислот были получены алкил 2-алкил-6-метил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]тиено[2,3-d]пиrimidin-7-карбоксилаты 9.

#### Литература

1. Rathod I.S., Pillai A.S., Shirsath V.S. // Ind. J. Heterocycl. Chem. — 2000. — 10 (2). — P. 93-96.
2. Пат. WO 9856792 (1998) // C.A. — 1999. — Vol. 130. — 66510.
3. Пат. DE 19900545 (2000) // C.A. — 2000. — Vol. 133.— 89541.
4. Пат. WO 2002051849 (2002) // C.A. — 2002. — Vol. 137. — 63255.
5. Пат. WO 2003053944 (2003) // C.A. — 2003. — Vol. 139.— 85360.
6. Gewald K., Schinke E., Boettcher H. // Chem. Ber. — 1966. — Vol. 99, №1. — P. 94-100.
7. Pathak U.S., Gandhi N.V., Singh S. et al. // Ind. J. Chem. — 1992. — Vol. 31B. — P. 223-229.
8. Pathak U.S., Alagarsamy V. // Acta Pharm. Turcica. — 1999. — 41 (1). — P. 37-41.
9. Prasad M.R., Pathak U.S., Rao A.R.R. // Arzneim.-Forsch. — 2000. — 50 (10). — P. 904-909.
10. Ahmed E.Kh. // Heteroatom Chem. — 2002. — 13 (3). — P. 280-286.
11. Alagarsamy V., Pathak U.S., Meena S. et al. // Ind. J. Heterocycl. Chem. — 2003. — 12 (4). — P. 335-338.

Надійшла до редакції 21.06.2007 р.

УДК 548.737

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЭТИЛ 6-АРИЛ-3-МЕТИЛ-6,7-ДИГИДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТИАДИАЗИН-7-КАРБОКСИЛАТА

А.М.Демченко, В.А.Янченко, А.В.Гутов\*, А.Н.Чернега\*, М.О.Лозинский\*

Черниговский государственный педагогический университет им. Т.Г.Шевченко,  
14038, г. Чернигов, ул. Гетьмана Полуботка, 53. E-mail: demch@cn.recl.com

\*Институт органической химии НАН Украины

**Ключевые слова:** 6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин; хиральные центры;  
рентгеноструктурный анализ

**Конденсацией 4-арилиденамино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с этилхлорацетатом  
синтезирован ряд производных 6-арил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]  
тиадиазин-7-карбоксилата. Строение полученных соединений было доказано методами  
спектроскопии ПМР и рентгеноструктурного анализа.**

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF ETHYL 6-ARYL-3-METHYL-6,7-DIHYDRO-5H-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4]THIADIAZINE-7-CARBOXYLATES**

**A.M.Demchenko, V.A.Yanchenko, A.V.Gutov, A.N.Chernega, M.O.Lozinsky**

**By the condensation of 4-arylideneamino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols with ethyl chloroacetate a number of 6-aryl-3-methyl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylate derivatives has been synthesized. The structure of the compounds obtained has been proven by the NMR spectroscopy and X-ray single crystal diffraction analysis.**

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЕТИЛ 6-АРИЛ-3-МЕТИЛ-6,7-ДИГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*]  
[1,3,4] ТІАДІАЗИН-7-КАРБОКСИЛАТУ**

**А.М.Демченко, В.О.Янченко, О.В.Гутов, О.М.Чернега, М.О.Лозинський**

**Конденсацією 4-ариліденаміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов з етилхлорацетатом синтезовано ряд похідних 6-арил-3-метил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-карбоксилату. Будова останніх була доведена методами спектроскопії ПМР і рентгеноструктурним аналізом.**

Синтез насыщенных 6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов осуществляется либо восстановлением [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинового ядра [1, 2], либо конденсацией 5-R-4-(1-арилметилиденамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов фенацилбромидами в присутствии двойного избытка триэтиламина [2, 3]. Использование в последней реакции замещенных ароматических  $\alpha$ -хлорацетанилидов позволило нам осуществить синтез N7,6-диарил-3-R-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-7-карбоксамидов [4].

Наличие в системе 6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина двух хиральных центров обуславливает образование четырех теоретически возможных стереоизомеров. Так алкилирование 4-арилиденамино-2-метил-5-метилтио-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тионов замещенными фенацилбромидами приводит к образованию бромидов 7-ароил-6-арил-6,7-дигидро-1-метил-3-метилтио-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиния. Рентгеноструктурным анализом было установлено, что продукт циклизации состоит из смеси двух стереоизомеров в соотношении 3:2 с преобладанием транс-изомера [3]. При алкилировании

4-арилиденамино-5-R-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов замещенными фенацилбромидами и этилхлорацетатом был выделен один изомер, для которого авторы предположили цис-расположение радика-

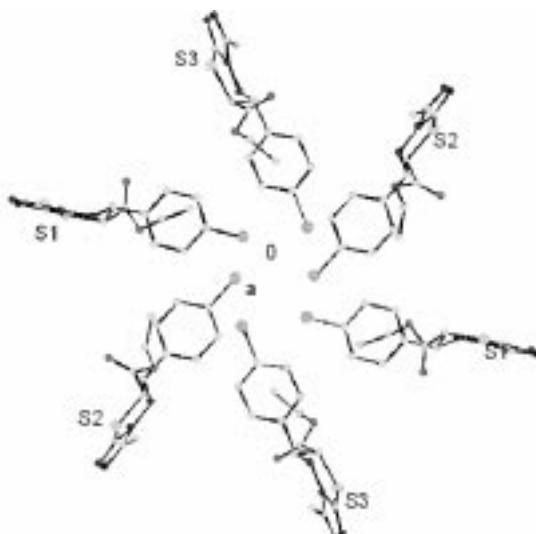
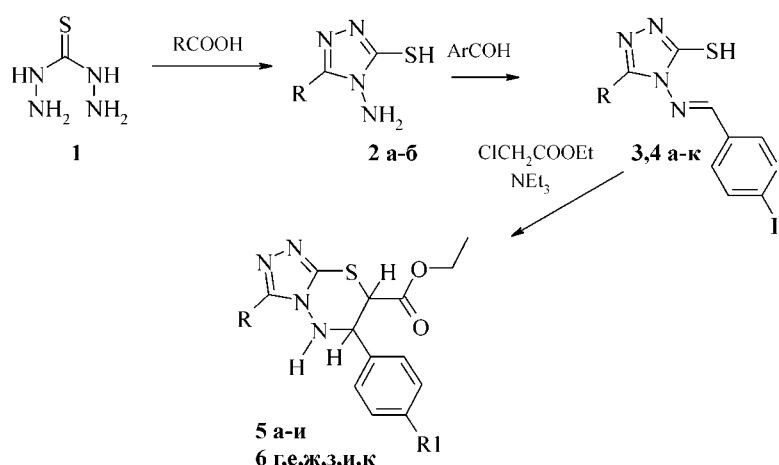


Рис. 1. Кристаллическая упаковка соединения 56  
(проекция на плоскость вс).



**2a,3,5** R=CH<sub>3</sub>, **2b,4,6** R=CF<sub>3</sub>; **3,4,5,6** R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> (a), R<sub>1</sub>=Cl (б), R<sub>1</sub>=F (в), R<sub>1</sub>=OH (г), R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub> (д), R<sub>1</sub>=3,4(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (е), R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (ж), R<sub>1</sub>=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (з), R<sub>1</sub>=COOMe (и), R<sub>1</sub>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (к).

## Схема

лов при шестом и седьмом атоме углерода в триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиновой системе. Предположение было сделано на основании констант спин-спинового взаимодействия в триаде  $\text{SC}_7\text{H}-\text{C}_6\text{H}-\text{N}_5\text{H}$  [2] (схема).

С(0)Н Н(5)Н [2] (схема). Спектры ПМР продуктов взаимодействия 4-арилиденамино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с этил хлорацетатом, полученным по методу [2], указывают на образование только одного стереоизомера (отсутствие кратного дублирования сигналов). Однопротонный дублет  $\text{SCH}$ -группы проявляется в области  $\delta$  4.47-4.80 м.д., а однопротон-

ный триплет NHCH-группы — в области  $\delta$  4.41–5.04 м.д. Однопротонный дублет NHCH-группы зарегистрирован при  $\delta$  6.72–7.49 м.д.

Строение соединения 5б было однозначно доказано рентгеноструктурным методом. Установлено, что в кристалле данного соединения имеются 3 симметрически независимые молекулы 5б(А), 5б(Б) и 5б(В), организованные в “веероподобную” структуру (рис. 1). Геометрические параметры этих молекул достаточно близки. Общий вид молекулы 5б(А), а также основные длины связей и валентные углы приведены на рис. 2.

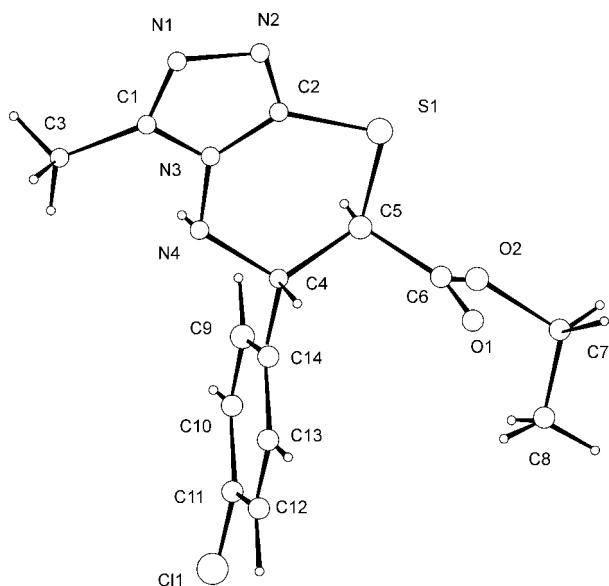


Рис. 2. Общий вид молекулы 5б(А). Основные длины связей ( $\text{\AA}$ ) и валентные углы (град.): Cl(1)-C(11) 1.730(5), S(1)-C(2) 1.702(5), S(1)-C(5) 1.821(5), O(1)-C(6) 1.195(6), O(2)-C(6) 1.296(6), O(2)-C(7) 1.476(8), N(1)-N(2) 1.381(7), N(1)-C(1) 1.303(7), N(2)-C(2) 1.302(6), N(3)-N(4) 1.416(5), N(3)-C(1) 1.339(6), N(3)-C(2) 1.351(6), N(4)-C(4) 1.451(5); C(2)S(1)C(5) 100.4(2), N(2)N(1)C(1) 107.2(4), N(1)N(2)C(2) 107.1(4), N(4)N(3)C(1) 125.5(4), N(4)N(3)C(2) 128.5(4), C(1)N(3)C(2) 105.9(4), N(3)N(4)C(4) 111.2(3).

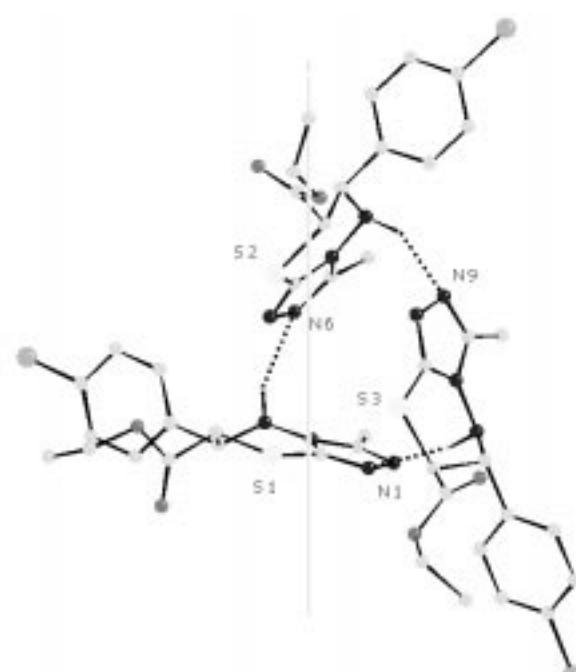


Рис. 3. Циклические тримеры, образованные в кристалле соединения 5б за счет межмолекулярных водородных связей N-H $\cdots$ N. N(4)-H $\cdots$ N(6) [N $\cdots$ N 2.975(6), H $\cdots$ N 2.20(5) Å, NHN 150(3)°], N(8)-H $\cdots$ N(9) [N $\cdots$ N 2.900(6), H $\cdots$ N 2.02(5) Å, NHN 148(3)°] и N(12)-H $\cdots$ N(2) [N $\cdots$ N 3.043(6), H $\cdots$ N 2.10(5) Å, NHN 151(3)°].

Таблиця 1

## Спектральные данные синтезированных соединений За-бк

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д. (ДМСО-d <sub>6</sub> )
За	2,40 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 2,42 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 7,27 д, 7,73 д, J=7,9 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,4 с (1Н, CH), 13,5 с (1Н, SH)
3б	2,39 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 7,44 д, 7,80 д, J=8,3 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,6 с (1Н, CH), 13,4 с (1Н, SH)
3в	2,41 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 7,19-7,91 м (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,4 с (1Н, CH), 13,5 с (1Н, SH)
3г	2,36 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 6,87 д, 7,67 д, J=8,6 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9,89 с (1Н, OH), 9,93 с (1Н, CH), 13,4 с (1Н, SH)
3д	2,40 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3,87с (3Н, OCH <sub>3</sub> ), 6,98 д, 7,78 д, J=8,6 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,3 с (1Н, CH), 13,3 с (1Н, SH)
3е	2,38 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3,87 с (6Н, 2OCH <sub>3</sub> ), 7,04-7,46 м (3Н, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9,23 с (1Н, CH), 13,5 с (1Н, SH)
3з	2,37 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3,08 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> ), 6,71 д, 7,66 д, J=9 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9,87 с (1Н, CH), 13,4 с (1Н, SH)
4б	7,68 д, 7,94 д, J=8,1 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,1 с (1Н, CH), 14,9 с (1Н, SH)
4в	7,18-7,94 м (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,5 с (1Н, CH), 14,5 с (1Н, SH)
4е	3,85 с (6Н, 2OCH <sub>3</sub> ), 7,19-7,49 м (3Н, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 9,71 с (1Н, CH), 14,3 с (1Н, SH)
4ж	1,29 д, J=6,8 (6Н, 2CH <sub>3</sub> ), 2,99 м (1Н, CH), 7,30 д, 7,79 д, J=8,3 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,3 с (1Н, CH), 14,6 с (1Н, SH)
4з	3,04 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> ), 7,96 д, 8,07 д, J=8,8 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,7 с (1Н, CH), 14,5 с (1Н, SH)
4и	3,91 с (3Н, COOMe), 7,92 д, 8,08 д, J=7,6 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 10,7 с (1Н, CH), 14,6 с (1Н, SH)
5а	1,09 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,27 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 2,29 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 4,09 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,72 м (1Н, C <sup>7</sup> -H), 4,77 м (1Н, C <sub>6</sub> -H), 6,95 д, J=5,7 (1Н, NH), 7,18 д, 7,28 д, J=8,1 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
5б	1,12 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,31 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 4,12 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,80 д, J=5,7 (1Н, C <sup>7</sup> -H), 4,90 τ, J=6,9 (1Н, C <sub>6</sub> -H), 7,04 д, J=7,2 (1Н, NH), 7,44 с (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
5в	1,09 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,28 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 4,09 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,78 д, J=6 (1Н, C <sup>7</sup> -H), 4,85 τ, J=6,9 (1Н, C <sub>6</sub> -H), 7,03 д, J=7,2 (1Н, NH), 7,21-7,48 м (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
5г	1,07 τ, J=7,2 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,27 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 4,06 кв, J=7,2 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,63 д, J=7,2 (1Н, C <sup>7</sup> -H), 4,58 τ, J=7,2 (1Н, C <sub>6</sub> -H), 6,86 д, J=7,5 (1Н, NH), 6,75 д, 7,19 д, J=8,7 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 9,53 с (1Н, OH)
5д	1,08 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,29 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3,73 с (3Н, OCH <sub>3</sub> ), 4,09 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,71 м (2Н, C <sub>6</sub> -H, C <sup>7</sup> -H), 6,92 д, J=9 (1Н, NH), 6,93 д, 7,32 д, J=9 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
5е	1,14 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,31 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3,76 с (6Н, 2OCH <sub>3</sub> ), 4,07 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,52 τ, J=6 (1Н, C <sub>6</sub> -H), 4,58 д, J=6 (1Н, C <sup>7</sup> -H), 6,82 д (1Н, NH), 6,85-6,99 м (3Н, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )
5ж	1,07 τ, J=7,2 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,21 д, J=5,4 (6Н, 2CH <sub>3</sub> ), 2,30 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 2,89 м (1Н, CH), 4,06 кв, J=7,2 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,55 м (2Н, C <sub>6</sub> -H, C <sup>7</sup> -H), 6,85 д, J=7,6 (1Н, NH), 7,21 д, 7,27 д, J=8 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
5з	1,09 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,28 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 2,92 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> ), 4,06 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,41 τ, J=6,9 (1Н, C <sub>6</sub> -H), 4,47 д (1Н, C <sup>7</sup> -H), 6,72 д, J=7,2 (1Н, NH), 6,65 д, 7,16 д, J=9,2 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
5и	1,12 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,27 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3,84 с (3Н, COOCH <sub>3</sub> ), 4,11 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,87 д (1Н, C <sup>7</sup> -H), 5,04 τ, J=6,9 (1Н, C <sub>6</sub> -H), 7,12 д, J=7,2 (1Н, NH), 7,59 д, 7,93 д, J=9 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
5к	1,11 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,36 τ (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,01 кв (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,07 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,52 м (2Н, C <sub>6</sub> -H, C <sup>7</sup> -H), 6,85 д, 7,26 д, J=9,2 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 6,79 д, J=7,2 (1Н, NH)
6г	1,08 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,08 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,80 м (2Н, C <sub>6</sub> -H, C <sup>7</sup> -H), 6,78 д, 7,22 д, J=8,8 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,42 д, J=7,2 (1Н, NH), 9,61 с (1Н, OH)
6е	1,12 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,71 с (3Н, OCH <sub>3</sub> ), 3,72 с (3Н, OCH <sub>3</sub> ), 4,11 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,95 м (2Н, C <sub>6</sub> -H, C <sup>7</sup> -H), 6,94-7,05 м (3Н, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7,48 д, J=7,2 (1Н, NH)
6ж	1,04 τ, J=7,2 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,19 д, J=7,2 (6Н, 2CH <sub>3</sub> ), 2,87 м (1Н, CH), 4,07 кв, J=7,2 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,89 м (2Н, C <sub>6</sub> -H, C <sup>7</sup> -H), 7,27 д, 7,33 д, J=8,4 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,49 д, J=6,9 (1Н, NH)
6з	1,08 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,87 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> ), 4,09 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,76 τ, J=7,2 (1Н, C <sub>6</sub> -H), 4,80 д, J=6,9 (1Н, C <sup>7</sup> -H), 6,67 д, 7,22 д, J=9 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 6,72 д, J=7,2 (1Н, NH)
6к	1,08 τ, J=6,9 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,30 τ, J=6,6 (3Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,00 кв, J=6,6 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,07 кв, J=6,9 (2Н, CH <sub>2</sub> ), 4,85 м (2Н, C <sub>6</sub> -H, C <sup>7</sup> -H), 6,94 д, 7,32 д, J=8,7 (4Н, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,46 д, J=6,9 (1Н, NH)

Центральная группировка S(1)N(1-4)C(1,2,5) пла-  
нarna в пределах 0,029 Å°, уголок N(4)C(4)C(5)  
составляет с данной плоскостью двугранный угол  
50,9°. В силу стерических условий бензольное  
кольцо C(9-14) практически ортогонально бици-  
лической системе — двугранный угол 88,2°. За  
счет межмолекулярных водородных связей сред-  
ней прочности [5] молекулы соединения 5б объе-  
динены в тримеры (рис. 3).

**Экспериментальная часть**

Рентгеноструктурное исследование монокрис-  
талла соединения 5б сферической формы диамет-  
ром 0,43 м проведено при комнатной температуре  
на автоматическом четырехкружном дифракто-  
метре Enraf-Nonius CAD-4 (CuKα — излучение,  
λ = 1,5478 Å°, отношение скоростей сканирова-  
ния 2θ/ω 1,2, θ<sub>макс</sub> = 68°, сегмент сферы 0 ≤ h ≤ 10,

Таблиця 2

## Свойства синтезированных соединений За-бк

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
			N		N
За	84	205-6	24,3	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	24,1
3б	79	193-4	22,1	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> S	22,2
3в	87	174-6	23,8	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> S	23,7
3г	69	199-200	24,0	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS	23,9
3д	73	194	22,5	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	22,6
3е	80	221-2	20,2	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	20,1
3з	84	200-1	26,6	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S	26,8
4б	71	198-9	18,1	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S	18,3
4в	82	162-3	19,3	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	19,3
4е	77	170-1	17,7	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S	17,8
4ж	87	235	16,8	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	16,9
4з	75	201-2	22,0	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	22,2
4и	83	183-4	17,2	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	17,0
5а	67	185-6	17,3	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	17,6
5б	71	176-7	15,3	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	15,5
5в	63	161-3	17,6	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	17,4
5г	73	204-6	17,2	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	17,5
5д	69	156-8	16,5	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	16,7
5е	60	171-3	15,2	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	15,4
5ж	74	133-5	16,0	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	16,2
5з	59	210-2	20,3	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	20,1
5и	68	184-6	15,2	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	15,4
5к	64	160-1	15,9	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	16,1
6г	70	202-3	15,2	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	15,0
6е	63	128	13,3	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	13,4
6ж	59	132-4	14,1	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	14,0
6з	67	149-50	17,1	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	17,4
6к	55	151-2	13,7	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	13,9

-21 ≤ k ≤ 21, -22 ≤ l ≤ 22). Всего было собрано 8857 отражений (из них 8846 являются симметрически независимыми, R<sub>int</sub> = 0,016). Кристаллы соединения 5б триклинические, a = 8,578(4), b = 18,270(2), c = 18,631(8), A°, α = 118,84(3), β = 91,94(4), γ = 99,47°, V = 2501(2) A°<sup>3</sup>, M = 338,8, Z = 6 (три независимые молекулы), d<sub>выч.</sub> = 1,35 г/см<sup>3</sup>, μ = 3,31 мм<sup>-1</sup>, F(000) = 1056,0, пространственная группа P 1 (N 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [6]. В уточнении использовано 4722 отражения с I > 3σ(I) (607 уточняемых параметров, число отражений на параметр 7,8). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. Лишь атомы H(4), H(8) и H(12) были уточ-

нены изотропно. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [7] с тремя параметрами: 2,41, -0,05, и 1,72. Окончательные значения факторов расходимости R = 0,060 и R<sub>W</sub> = 0,062, GOF = 1,150. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0,43 и -0,34 е/Å<sup>3</sup>. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [8]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 5б задепонирован в Кэмбриджском банке структурных данных (CCDC 607023).

Спектры ПМР соединений 3-6 измерены на приборе "Bruker-300" с рабочей частотой 299,945 МГц (растворы в DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMC), химсдвиги даны в м.д. (шкала δ).

**Общая методика синтеза этил 6-арил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-7-карбоксилатов (5-6).** Раствор (0,01 Моль) соединения 3(4), 1,23 г (0,01 Моль) этилхлораце-

тата и 2 мл триэтиламина в 10 мл ДМФА кипятили в течение 5 минут с обратным холодильником и охлаждали. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и закристаллизовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Очищали перекристаллизацией из пропанола-2.

#### **Выводы**

1. Взаимодействием 4-арилиденамино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с этилхлорацетатом получен ряд производных этил 6-арил-3-метил-6,7-

дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-7-карбоксилата.

2. Данными рентгеноструктурного анализа установлено, что в кристалле соединения 5б имеют-  
ся 3 симметрически независимых молекулы, об-  
разующих “веероподобную” структуру. В силу сте-  
рических условий бензольное кольцо практичес-  
ки ортогонально бициклической системе — дву-  
гранный угол составляет 88,2°. За счет межмоле-  
кулярных водородных связей средней прочности  
молекулы соединения 5б объединены в тримеры.

#### **Література**

1. George T., Tahilramani R., Dabholkar D. A. // *Ind. J. Chem.* — 1969. — Vol. 7. — P. 959.
2. Ibrahim Y.A., Ahmed H.M. Elwahy, Ayman E. M. Fiky // *Heteroatom Chem.* — 1994. — Vol. 5. — P. 321.
3. Molina P., Akajarin M., Perez de la Vega M. J.// *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1987. — P. 1853.
4. Янченко В.А., Малышев В.В., Демченко А.М., Лозинский М.О. // *ХГС.* — 2003. — №4. — С. 631-632.
5. Kuleshova L.N., Zorkii P.M. // *Acta Cryst. (B).* — 1981. — Vol. 37. — P. 1363.
6. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. *CRYSTALS, Issue 10.* — *Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford*, 1996.
7. Carruthers J.R., Watkin D.J. // *Acta Cryst. (A).* — 1979. — Vol. 35, №3. — P. 698-699.
8. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // *Acta Cryst. (A).* — 1968. — Vol. 24, №2. — P. 351-359.

Надійшла до редакції 24.02.2007 р.

УДК 547.732+547.745+547.789+548.737

## ЗАКОНОМІРНОСТІ ЦИКЛОАЦИЛЮВАННЯ ТІОАМІДІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ АКТИВНУ МЕТИЛЕНОВУ ГРУПУ

В.М.Брицун, А.М.Єсипенко, М.О.Лозинський

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

**Ключові слова:** 3-оксо-3- $R^1$ -N- $R^2$ -пропантиоаміди; фенілсульфоніл-N-арилтиоацетаміди;  
N-арил-2-ціантіоацетаміди; циклоацилювання; 3-арил-2-пропеноїлхлориди; ацетилендикарбоновий  
естер; оксалілхлорид; рециклізація

**Узагальнені результати циклоацилювання тіоамідів, які містять активну метиленову групу.**  
**Встановлено, що кислотність ( $pK_a$ ) тіоамідів є основним фактором, який впливає на напрямок іх [3+3] і [3+2] циклоацилювання.**

**THE CYCLOACYLATION REGULARITIES OF THIOAMIDES CONTAINING ACTIVE METHYLENE GROUP**  
**V.N.Britsun, A.N.Yesipenko, M.O.Lozinsky**

**The results of the cycloacetylation of thioamides containing active methylene group have been generalized. It has been proven that the acidity ( $pK_a$ ) of thioamides is the main factor, which influences the direction of their [3+3] and [3+2] cycloacetylation.**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЦИКЛОАЦИЛИРОВАНИЯ ТІОАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ АКТИВНУЮ МЕТИЛЕНОВУ ГРУППУ**

**В.Н.Брицун, А.М.Єсипенко, М.О.Лозинский**

**Обобщены результаты циклоацилирования тіоамидов, содержащих активную метиленовую группу. Установлено, что кислотность ( $pK_a$ ) тіоамидов является основным фактором, влияющим на направление их [3+3] и [3+2] циклоацилирования.**

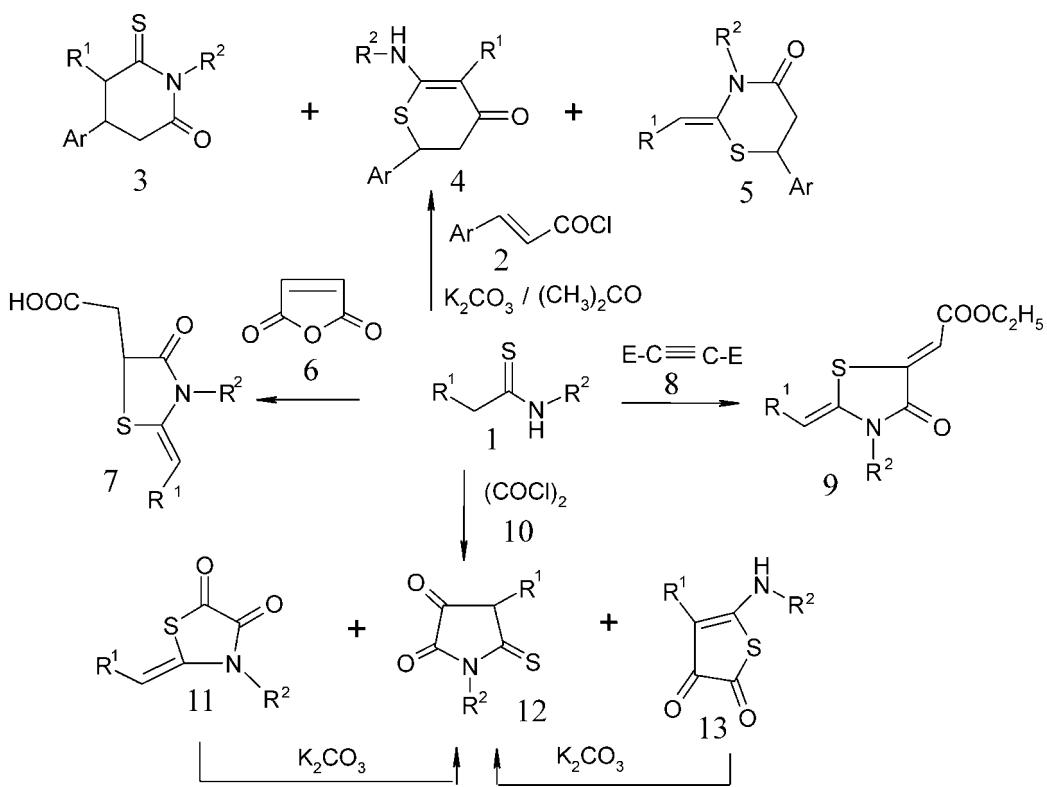
За останні десять років значно збільшилась кількість робіт, присвячених циклоацилюванню тіоамідів, які містять активну метиленову групу [1-9]. Це пов'язано з тим, що такі тіоаміди мають три реакційних центри і, в залежності від структури реагентів, є зручними вихідними для синтезу різноманітних гетероциклів — 1,3-тіазин-4-онів [1-4], тіопіран-4-онів [1, 2, 4], піперидин-2-тіонів [1, 2, 5], тіазолідин-4-онів [6], піролідин-2,3-діонів [7-9]. У деяких випадках циклоацилювання вказаних тіоамідів відбувається вибрково [5], але в більшості випадків — неселективно [1, 2, 4, 7-9] з утворенням двох і навіть трьох сполук (схема 1, табл. 1 і 2). Слід зазначити, що закономірності перебігу цієї групи реакцій, зокрема вплив  $pK_a$  і будови реагентів, а також температури, кислотності і кето-єнольної таутомерії вихідних тіоамідів на напрямок перетворень і співвідношення продуктів раніше не вивчались.

Мета цієї роботи — дослідження закономірностей циклоацилювання тіоамідів з вираженою СН-кислотністю. До таких субстратів належать тіоаміди оцтової кислоти, які містять в  $\beta$ -положенні електроноакцепторні групи: 3-оксо-3- $R^1$ -N- $R^2$ -пропантиоаміди, 2-арилсульфоніл-N-R-тиоацетаміди і N-R-2-ціантіоацетаміди. Експериментальні дані [10] засвідчують, що такі сполуки — слабкі кислоти ( $pK_a = 7.04-11.56$ ), які, в залежності від природи замісників біля C(2) і N-атомів, відрізняються між

собою по силі приблизно в 50000 разів. Серед них найбільш кислими є 3-оксо-3- $R^1$ -N- $R^2$ -пропантиоаміди, аніони яких можуть стабілізуватися за рахунок мезомерії (перерозподілу електронної густини між S-, N- і O-атомами).

Як відомо, циклоацилювання вказаних тіоамідів 1 проводилось такими реагентами: 3-арил-2-пропеноїлхлоридами 2 [1-4], метил-2-ціано-2-циклогексиленацетатом [5], малеїновим ангідридом 6 [4, 6], ацетилендикарбоновим естером 8 [4] і оксалілхлоридом 10 [7-9]. Перші два з них — 1,3-діелектрофіли, які реагують з тіоамідами по типу [3+3]-циклоконденсації. Малеїновий ангідрид і оксалілхлорид є 1,2-діелектрофілами, і, відповідно, циклізуються з тіоамідами по типу [2+3]-циклоприєднання. Ацетилендикарбоновий естер, який в реакціях з циклічними тіосечовинами є амбідентним реагентом [11, 12], у випадку тіоамідів, що містять активну метиленову групу, реагує як 1,2-діелектрофіл [4].

У табл. 1 наведені температурні умови і співвідношення продуктів [3+3]-циклоацилювання тіоамідів, що містять активну метиленову групу, а також відсоток єнолізації та  $pK_a$  іх і ацилюючих реагентів. У роботах [1-4] не вивчався вплив природи замісників у N-фенільних кільцях 3-оксо-N-арилбутантиоамідів на напрямок їх циклоацилювання, тому для повноти інформації та її аналізами була досліджена взаємодія 3-арил-2-пропе-



$R^1 = \text{CH}_3\text{CO}, \text{PhCO}, \text{N}\equiv\text{C}, \text{H}_2\text{N}-\text{CO}, \text{PhSO}_2; R^2 = \text{Ph}, 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4;$   
 $\text{Ar} = \text{Ph}; 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4; E = \text{COOC}_2\text{H}_5$

Схема 1.

ноїлхлоридів 2 з 3-оксо-N-арилбутантіоамідами 1 ( $\text{Ar} = \text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ) (досліди V, XIV). Також була вивчена реакція 3-арил-2-пропеноїлхлоридів 2 з N-феніл-2-циантіоацетамідами 1 (досліди II-IV).

Встановлено, що напрямок циклоконденсацій залежить у першу чергу від кислотності тіоамідів. При  $pK_a = 11.56$  (2-фенілсульфонілтіоацетамід) реакція взагалі не відбувається. При  $pK_a = 8.95-10.03$  (2-фенілсульфоніл-N-фенілтіоацетамід і N-феніл-2-циантіоацетамід) утворюються тільки продукти взаємодії по S- і N-атомах (1,3-тiazин-4-они) 5 [3], і тільки при  $pK_a = 7.04-8.53$  (3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоаміди) перебігає циклоацілю-

вання тіоамідів 3-арил-2-пропеноїлхлоридами та-кож і по C-атому з утворенням похідних піперидин-2-тіону 3 і тіопіран-4-ону 4 [1, 2, 4]. Таким чином, циклоацілювання 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів суттєво відрізняється від реакцій інших тіоамідів, що, ймовірно, пояснюється їх вищою кислотністю.

На вихід і співвідношення продуктів циклоацілювання 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів 1 3-арил-2-пропеноїлхлоридами 2 впливає також реакційна здатність останніх, яка контролюється природою замісників у фенільному кільці (табл. 1). Найкраще це спостерігається в дослідах (XII, XIII): чим вища реакційна здатність циклоацілюючих

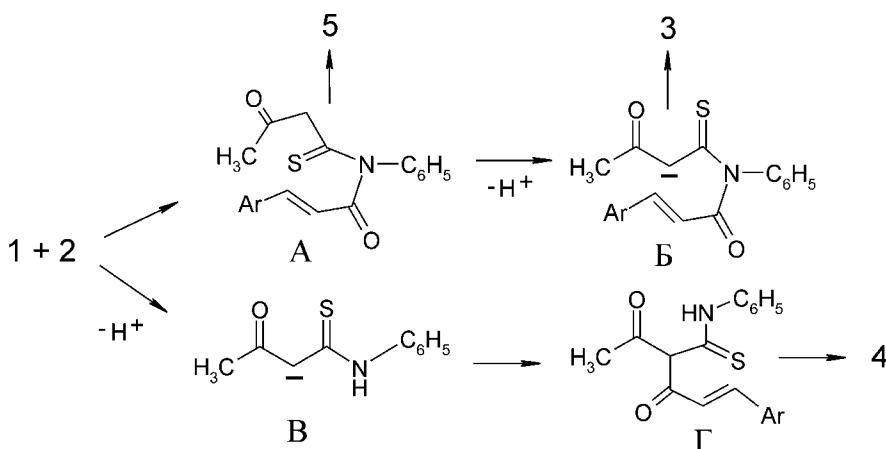


Схема 2

Таблиця 1

Вплив  $pK_a$  та природи реагентів і субстратів на співвідношення продуктів [3+3]-циклоацілювання тіоамідів, які містять активну метиленову групу

№	Субстрат		Субстрат		Реагент	$pK_a$ спряженої кислоти <sup>3</sup>	Співвідношення продуктів циклоацілювання		
	$R^1$	$R^2$	$pK_a^1$	енолізація, % <sup>2</sup>			$pK_a$ спряженої кислоти <sup>3</sup>	піперидин 3	тіопіран 4
I <sup>4</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10.03±0.04	0	3-феніл-2-пропеноїлхлорид	4.44	-	-	48
II	N≡C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.95±0.01	0	-/-	-/-	-	-	69
III	-/-	-/-	-/-	-/-	п-метоксифеніл-2-пропеноїлхлорид	4.54	-	-	65
IV	-/-	-/-	-/-	-/-	п-нітрофеніл-2-пропеноїлхлорид	4.05	-	-	74
V	CH <sub>3</sub> C=O	п-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8.53±0.01	43	3-феніл-2-пропеноїлхлорид	4.44	50	41	-
VI <sup>5</sup>	CH <sub>3</sub> C=O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.28±0.03	54	-/-	-/-	44	40	-
VII	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-	79	-
VIII <sup>5</sup>	-/-	-/-	-/-	-/-	п-метоксифеніл-2-пропеноїлхлорид	4.54	47	43	-
IX <sup>5</sup>	-/-	-/-	-/-	-/-	м-нітрофеніл-2-пропеноїлхлорид	4.12	57	-	21
X <sup>6</sup>	-/-	-/-	-/-	-/-	п-нітрофеніл-2-пропеноїлхлорид	4.05	43	-	46
XI	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	48	-	37
XII <sup>6</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C=O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.25±0.02	79	3-феніл-2-пропеноїлхлорид	4.44	-	72	-
XIII <sup>6</sup>	-/-	-/-	-/-	-/-	п-нітрофеніл-2-пропеноїлхлорид	4.05	-	- -	69
XIV	CH <sub>3</sub> C=O	п-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.04±0.02	55	3-феніл-2-пропеноїлхлорид	4.44	39	52	-
XV <sup>7</sup>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-	-	метил-2-ціано-2-циклогексилідената	-	61	-	-

<sup>1</sup> Дані по  $pK_a$  тіоамідів взяті з [10].

<sup>2</sup> Дані по енолізації в ацетоні- $d_6$  - з [14].

<sup>3</sup> Дані  $pK_a$  кислот - з [16].

<sup>4</sup> Дані наведені з [3].

<sup>5</sup> Дані взяті з [1].

<sup>6</sup> Дані наведені з [2].

<sup>7</sup> Дані взяті з [5]. Умови реакцій: у дослідах I-VI, VIII-X, XII-XIV реакції проводились в ацетоні у присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при температурі +20°C, у досліді XV - в системі EtONa/EtOH при +20°C, у дослідах VII, XI - в ацетоні у присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при -20°C.

реагентів, тим легше утворюються продукти взаємодії по S- і N-атомах (1,3-тіазинон-4-они 5). Із даних табл. 1 можна зробити висновок, що в конденсаціях з вищезгаданими тіоамідами реакційну здатність 3-арил-2-пропеноїлхлоридів 2 можна оцінювати за величиною  $pK_a$  спряжених до них кислот: електронодонорні замісники (H, CH<sub>3</sub>O) в арильному кільці 3-арил-2-пропеноїлхлоридів при циклоацілюванні сприяють утворенню піперидин-6-тіонів 3 і тіопіран-4-онів 4, тоді як електроакцепторні (NO<sub>2</sub>) — утворенню 1,3-тіазин-4-онів 5. Такі результати можна пояснити схемою 2: в проміжному продукті реакції A, який містить ак-

цепторну групу, електронна густина на атомі вуглецю C<sup>3</sup> 3-арил-2-пропеноїльного замісника зменшена настільки, що стає можливою його атака тіоксогрупою і утворення 1,3-тіазин-4-онів 5 (схема 2).

Тип і співвідношення продуктів циклоконденсації 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів 1 з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами 2 залежить також від температурних умов реакції. При +20°C продуктами циклоацілювання 3-оксо-N-фенілбутантіоаміду 3-феніл-2-пропеноїлхлоридом є суміш піперидин-2-тіону 3 і тіопіран-4-ону 4 (дослід VI), тоді як зниження температури до -20°C сприяє селективному утворенню тіопіран-4-ону 4 (дослід VII).

Таблиця 2

Вплив  $pK_a$  та природи реагентів і субстратів на співвідношення продуктів [3+2]-циклоацілювання тіоамідів, які містять активну метиленову групу

№	Субстрат		Субстрат		Реагент	$pK_a$ спряженої кислоти <sup>3</sup>	Співвідношення продуктів циклоацілювання		
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$pK_a$ <sup>1</sup>	єнолізація, % <sup>2</sup>			тіазол 7, 9, 11	пірол 12	тіофен 13
I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10.03±0.04	0	(COCl) <sub>2</sub>	1.27	40	-	-
II	N≡C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.95±0.01	0	-/-	-/-	58	-	-
III <sup>4</sup>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	10	62	-
IV <sup>5</sup>	CH <sub>3</sub> C=O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.28±0.03	41	-/-	-/-	41	-	41
V <sup>4,5</sup>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	6	60	20
VI <sup>5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C=O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.25±0.02 58	-/-	-/-	30	-	51	
VII <sup>4,5</sup>	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	19	53	16
VIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10.03±0.04	0	EtO <sub>2</sub> CC=CCO <sub>2</sub> Et	1.73	68	-	-
IX	N≡C	H	9.46±0.03	0	-/-	-/-, 44	-	-	-
X	N≡C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.95±0.01	0	-/-	-/-	55	-	-
XI <sup>6</sup>	CH <sub>3</sub> C=O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.28±0.03	41	-/-	-/-	84	-	-
XII <sup>6</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C=O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.25±0.02	58	-/-	-/-	76	-	-
XIII <sup>6</sup>	CH <sub>3</sub> C=O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8.28±0.03	41	малеїновий ангідрид	1.92	73	-	-

<sup>1</sup> Дані по  $pK_a$  тіоамідів взяті з [10].

<sup>2</sup> Дані по єнолізації в ацетоні-d<sub>6</sub> - з [14].

<sup>3</sup> Дані  $pK_a$  наведені з [16].

<sup>4</sup> В ацетоні в присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

<sup>5</sup> Дані взяті з [7].

<sup>6</sup> Дані взяті з [4].

Ймовірно, що тіопіран-4-они 4 — це продукти кінетичного контролю, тоді як піперидин-2-тіони 3 — продукти термодинамічного контролю. Про це свідчить також утворення виключно піперидин-2-тіонів 3 в реакції метил-2-ціано-2-циклогексилден-ацетату з метил-2-(метоксикарбоніл)тіоацетамідом у присутності етилату натрію при +20°C [5].

З табл. 1 випливає, що значення  $pK_a$  3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів не дозволяє зробити висновок щодо вибірковості їх ацилювання (наприклад, досліди V, VI, X і XIV). Як відомо [13], легкість утворення і стійкість карбаніону залежить від наявності електроноакцепторних замісників поблизу негативно зарядженого атома вуглецю. Електроноакцепторні замісники біля C<sup>1</sup> - і C<sup>3</sup>-атомів в β-дикарбонільних і β-тіоксокарбонільних сполуках також сприяють їх єнолізації [14, 15]. Таким чином, високий відсоток єнолізації у випадку одного з найбільш кислих 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів — N-феніл-3-феніл-3-оксопропантіоаміду — свідчить про легкість утворення карбаніону В (схема 2), продуктом циклоацілювання якого 3-феніл-2-пропеноїлхлоридом є тільки тіопіран-4-он 4 (дослід XII) [4]. Слід зазначити, що, ймовірно, виникнення карбаніону В та його ацилювання в інтермедіат Г і ацилювання вихід-

ного оксобутантіоаміду 1 є конкурентними реакціями, на швидкість перебігу яких впливає реакційна здатність циклоацілюючого реагенту (досліди XII, XIII).

[2+3]-Циклоацілювання тіоамідів, що містять активну метиленову групу, відбувається і без присутності основи [4, 6-9] та приводить, зазвичай, до утворення похідних тіазолідин-4,5-діону 7, 9, 11 (табл. 2). Проте при взаємодії 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів (які є сильнішими СН-кислотами, ніж інші субстрати) з таким високореакційним реагентом як оксалілхлорид утворюються також 2,3-дигідротіофен-2,3-діони 13 [7]. Вихід останніх симбатний кислотності 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів (досліди IV, VI). Внаслідок лабільності зв'язку S—C=O продукти оксалілювання 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів і N-феніл-2-ціантіоацетаміду по S-атому 13 є нестійкими і у присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетоні рециклізуються в похідні 5-тіоксопіролідин-2,3-діону 12 [7]. Цей факт засвідчує, що 5-тіоксопіролідин-2,3-діони 12 є продуктами термодинамічного контролю.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C записані на приладі Varian-300 (робоча частота 300 і 75 МГц, внут-

рішній стандарт ТМС). ІЧ-спектри зареєстровані на приладі UR-20 в таблетках КВр.

**1-(4-Метоксифеніл)-4-феніл-5-ацетил-6-тіоксо-піперидин-2-он (3а)** синтезований взаємодією 3-оксо-N-(4-метоксифеніл)бутантіоаміду з 3-феніл-2-пропеноїлхлоридом в ацетоні в присутності  $K_2CO_3$  при 22°C за методом [1]. Вихід — 50%. Т.пл. — 142–144°C (з етанолу). Знайдено, %: С — 68,11; Н — 5,31; N — 4,16.  $C_{20}H_{19}NO_3S$ . Обчислено, %: С — 67,97; Н — 5,42; N — 3,96. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д.: 2,18 с (3Н,  $CH_3C=O$ ); 3,22 м (2Н, Н-3); 3,82 (3Н,  $CH_3O$ ); 4,27 м (1Н, Н-4); 6,77 м (1Н, Ar); 6,94 м (4Н, Ar); 7,26–7,37 м (4Н, Ar); 16,23 с (1Н, OH). ІЧ-спектр: 2950, 1720, 1610, 1570, 1520, 1460, 1420, 1350, 1300.

**1-(4-Нітрофеніл)-4-феніл-5-ацетил-6-тіоксо-піперидин-2-он (3б)** отриманий за методом [1]. Вихід — 39%. Т.пл. — 199–201°C (з нітрометану). Знайдено, %: С — 62,13; Н — 4,55; N — 7,76.  $C_{19}H_{16}N_2O_4S$ . Обчислено, %: С — 61,95; Н — 4,38; N — 7,60. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д., Гц: 2,22 с (3Н,  $CH_3C=O$ ); 3,25 м (2Н, Н-3); 4,33 м (1Н, Н-4); 7,24–7,61 м (7Н, Ar); 8,28 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,1); 15,97 с (1Н, OH). ІЧ-спектр: 3100, 1720, 1630, 1560, 1500, 1460, 1420, 1380, 1350.

**2-Феніл-5-ацетил-6-(4-метоксифеніламіно)-2,3-дигідро-4Н-тіопіран-4-он (4а)** синтезований за методом [1]. Вихід — 41%. Т.пл. — 154–156°C (з етанолу). Знайдено, %: С — 67,82; Н — 5,54; N — 3,72.  $C_{20}H_{19}NO_3S$ . Обчислено, %: С — 67,97; Н — 5,42; N — 3,96. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д., Гц: 2,64 с (3Н,  $CH_3C=O$ ); 3,04 м (2Н, Н-3); 3,79 (3Н,  $CH_3O$ ); 4,56 м (1Н, Н-4); 6,88 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,4); 7,13 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,4); 7,32 м (5Н, Ph); 14,13 с (1Н, NH). ІЧ-спектр: 3100, 1640, 1580, 1530, 1480, 1420, 1380.

**2-Феніл-5-ацетил-6-(4-нітрофеніламіно)-2,3-дигідро-4Н-тіопіран-4-он (4б)** синтезований за методом [1]. Вихід — 52%. Т.пл. — 160–162°C (з  $CH_3COOH$ ). Знайдено, %: С — 61,78; Н — 4,20; N — 7,52.  $C_{19}H_{16}N_2O_4S$ . Обчислено, %: С — 61,95; Н — 4,38; N — 7,60. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д., Гц: 2,66 с (3Н,  $CH_3C=O$ ); 3,15 м (2Н, Н-3); 4,63 м (1Н, Н-4); 7,32 м (5Н, Ph); 7,44 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,7); 8,25 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,7); 14,98 с (1Н, NH). ІЧ-спектр: 3100, 1640, 1590, 1530, 1420, 1380, 1340.

**3,6-Дифеніл-2-ціанметиліден-5,6-дигідро-4Н-1,3-тіазин-4-он (5а)** синтезований реакцією N-фенілціантоацетаміду з 3-феніл-2-пропеноїлхлоридом в ацетоні у присутності  $K_2CO_3$  за методом [1]. Вихід — 69%. Т.пл. — 195–197°C (з нітрометану). Знайдено, %: С — 70,84; Н — 4,39; N — 8,92.  $C_{18}H_{14}N_2OS$ . Обчислено, %: С — 70,57; Н — 4,61; N — 9,14. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д.: 3,44 м (2Н, Н-5); 4,14 с (1Н,  $CH=$ ); 4,72 м (1Н, Н-6); 7,15 м (2Н, Ar); 7,43–7,52 м (8Н, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д.: 41,3 (C-6); 42,5 (C-5); 77,16 ( $NC-CH=$ ); 116,5 (CN); 127,4, 128,2, 129,0, 129,4, 130,2, 136,3, 137,1 (Ar); 156,6 (C-2); 167,3 ( $=C=O$ ). ІЧ-спектр: 3050, 2210, 1690, 1550, 1495, 1450, 1350.

**6-(4-Метоксифеніл)-3-феніл-2-ціанметиліден-5,6-дигідро-4Н-1,3-тіазин-4-он (5б)** синтезований за методом [1]. Вихід — 65%. Т.пл. — 223–225°C (з ДМСО). Знайдено, %: С — 67,92; Н — 4,91; N — 8,13.  $C_{19}H_{16}N_2O_2S$ . Обчислено, %: С — 67,84; Н — 4,79; N — 8,33. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д., Гц: 3,41 м (2Н, Н-5); 3,84 с (3Н,  $CH_3O$ ); 4,13 с (1Н,  $CH=$ ); 4,72 м (1Н, Н-6); 6,94 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,9); 7,13 м (2Н, Ar); 7,35 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,9); 7,50 м (3Н, Ar). ІЧ-спектр: 3100, 3000, 2220, 1690, 1610, 1590, 1550, 1520, 1500, 1350.

**6-(4-Нітрофеніл)-3-феніл-2-ціанметиліден-5,6-дигідро-4Н-1,3-тіазин-4-он (5в)** синтезований взаємодією N-феніл-2-ціантоацетаміду з 3-арил-2-пропеноїлхлоридами в ацетоні у присутності  $K_2CO_3$  при 22°C за методом [1]. Вихід — 74%. Т.пл. — 179–181°C (з нітрометану). Знайдено, %: С — 61,38; Н — 3,92; N — 12,12.  $C_{18}H_{13}N_3O_3S$ . Обчислено, %: С — 61,53; Н — 3,73; N — 11,96. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д., Гц: 3,54 м (2Н, Н-5); 4,34 с (1Н,  $CH=$ ); 4,61 м (1Н, Н-6); 7,48–7,58 м (7Н, Ar); 8,24 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,7). ІЧ-спектр: 3080, 2950, 2220, 1730, 1590, 1525, 1460, 1420, 1380.

**6-(4-Нітрофеніл)-2-бензоїлметиліден-3-феніл-5,6-дигідро-4Н-1,3-тіазин-4-он (5г)** синтезований реакцією 3-оксо-N-феніл-3-фенілпропантіоаміду з (4-нітрофеніл)-2-пропеноїлхлоридом за методом [1]. Вихід — 69%. Т.пл. — 225–227°C (з нітрометану). Знайдено, %: С — 67,15; Н — 3,92; N — 6,77.  $C_{24}H_{18}N_2O_4S$ . Обчислено, %: С — 66,96; Н — 4,21; N — 6,51. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ , δ, м.д., Гц: 3,45 м (1Н, Н-5); 3,57 м (1Н, Н-5); 4,39 м (1Н, Н-6); 6,22 с (1Н,  $CH=$ ); 6,92 (1Н, Ar); 7,38–7,68 м (11Н, Ar); 8,20 д (2Н, п- $C_6H_4$ , J 8,4). ІЧ-спектр: 3100, 3000, 1700, 1630, 1600, 1520, 1390, 1350, 1300, 1220.

**5-Етоксикарбонілметиліден-3-феніл-2-ціанметиліденіазолідин-4-он (9а)** синтезований взаємодією N-феніл-2-ціантоацетаміду з ацетилендикарбоновим естером за методом [4]. Вихід — 55%. Т.пл. — 201–203°C (з ДМСО). Знайдено, %: С — 60,18; Н — 3,90; N — 9,11.  $C_{15}H_{12}N_2O_3S$ . Обчислено, %: С — 59,99; Н — 4,03; N — 9,33. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $DMCO-d_6$ , δ, м.д., Гц: 1,31 т (3Н,  $CH_3CH_2O$ , J 6,5); 4,29 кв (3Н,  $CH_3CH_2O$ , J 6,5); 4,90 с (1Н,  $=CH-CN$ ); 6,83 с (1Н,  $=CH-CO$ ); 7,43 м (2Н, Ph); 7,58 м (3Н, Ph). ІЧ-спектр: 3100, 3000, 2220, 1720, 1675, 1590, 1500, 1380.

**5-Етоксикарбонілметиліден-2-ціанметиліденіазолідин-4-он (9б)** синтезований взаємодією 2-ціантоацетаміду з ацетилендикарбоновим естером за методом [4]. Вихід — 44%. Т.пл. — 204–206°C (з ДМСО). Знайдено, %: С — 48,11; Н — 3,32; N — 12,74.  $C_9H_8N_2O_3S$ . Обчислено, %: С — 48,21; Н — 3,60; N — 12,49. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $DMCO-d_6$ , δ, м.д., Гц: 1,29 т (3Н,  $CH_3CH_2O$ , J 7,2); 4,25 кв (3Н,  $CH_3CH_2O$ , J 7,2); 5,35 с (1Н,  $=CH-CN$ ); 6,68 с (1Н,  $=CH-CO$ ); 12,83 с (1Н, NH). ІЧ-спектр: 3100, 2220, 1730, 1680, 1620, 1470, 1380, 1320, 1280.

**2-Ціанметиліден-3-феніліазолідин-4,5-діон (11а)** синтезований взаємодією N-феніл-2-ціантоацет-

аміду з оксалілхлоридом за методом [7]. Вихід — 58%. Т.пл. — 190–192°C (із нітрометану). Знайдено, %: C — 57,52; H — 2,92; N — 11,88.  $C_{11}H_6N_2O_2S$ . Обчислено, %: C — 57,38; H — 2,63; N — 12,17. Спектр ЯМР  $^1H$ , ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 5,19 с (1H, C=H); 7,42 м (2H, Ph); 7,60 м (3H, Ph). ІЧ-спектр: 3050, 2220, 1720, 1675, 1590, 1500, 1380.

**2-Фенілсульфонілметиліден-3-фенілтіазолідин-4,5-діон (11б)** отриманий реакцією фенілсульфоніл-N-фенілтіоацетаміду з оксалілхлоридом за методом [7]. Вихід — 40%. Т.пл. — 305–308°C (із ДМСО). Знайдено, %: C — 55,51; H — 3,32; N — 3,94.  $C_{16}H_{11}NO_4S_2$ . Обчислено, %: C — 5,64; H — 3,21; N — 4,06. Спектр ЯМР  $^1H$ , ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 5,90 с (1H, C=H); 7,37 м (2H, Ar); 7,56 м (6H, Ar); 7,56 м (2H, Ar). ІЧ-спектр: 3080, 1720, 1590, 1500, 1460, 1380, 1320.

**4-Амінокарбоніл-5-тіоксо-1-фенілпіролідин-2,3-діон (12)** синтезований рециклізацією 2-ціанметиліден-3-фенілтіазолідин-4,5-діону (11а) у присутності  $K_2CO_3$  за методом [7]. Вихід — 74%. Т.пл. — 220–222°C (із  $CH_3COOH$ ). Знайдено, %: C — 53,51; H — 2,98; N — 11,03.  $C_{11}H_8N_2O_3S$ . Обчислено, %:

C — 53,22; H — 3,25; N — 11,28. Спектр ЯМР  $^1H$ , ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 7,41–7,52 м (5H, Ph); 7,80 с (1H, NH); 7,87 с (1H, NH). ІЧ-спектр: 3400, 3300, 3200, 3100, 1730, 1665, 1650, 1590, 1580, 1440.

### Висновки

1. Проаналізовано результати [3+3] і [3+2]-циклоацілювання тіоамідів, які містять активну метиленову групу. Показано, що такі реакції можуть служити методом синтезу різноманітних п'яти- та шестичленних гетероциклів.

2. Встановлено, що кислотність ( $pK_a$ ) тіоамідів є вирішальним фактором, який впливає на напрямок їх [3+3] і [3+2]-циклоацілювання. На напрямок і вибірковість цієї взаємодії впливають також реакційна здатність циклоацілюючих реагентів, температура реакції і ступінь енолізації вихідних тіоамідів.

3. При циклоацілюванні в нейтральному і кислому середовищах утворюються переважно азини(азоли), які містять ендоциклічний атом сірки, в той час як у лужному середовищі стійкішими є азини(азоли) з екзоциклічним (тіонним) атомом сірки.

### Література

- Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2005. — №41. — С. 292–296.
- Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // ХГС. — 2006. — №4. — С. 623–628.
- Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // ХГС. — 2005. — №11. — С. 1702–1703.
- Брицун В.М., Борисевич А.М., Пироженко В.В., Лозинський М.О. // Укр. хім. журн. — 2006. — № 72 (5). — С. 50–53.
- Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Чернега А.Н. // ХГС. — 2004. — №8.— С. 1171–1176.
- Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // ХГС. — 1971. — №7. — С. 1001.
- Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С. и др. // Известия АН, Серия Химия — 2005. — №3. — С. 757–760.
- Zankowska-Jasinska W., Eilmes J. // Rocz. Chem. — 1973. — Vol. 47. — P. 2235–2239.
- Zaleska B. // Monatsh. Chem. — 1986. — Vol. 117. — P. 671–675.
- Брицун В.М., Дорошук В.О., Богдан Н.В. та ін // Укр. хім. журн. — 2007. — Т. 73, №5. — С. 40–43.
- Wade J.J. // J. Org. Chem. — 1979. — Vol. 44. — P. 1816–1819.
- Данилкина Н.А., Михайлова Л.Е., Ивин Б.А. // ЖОрХ. — 2006. — №42 (6). — С. 807–839.
- Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. — М.: Химия, 1991. — С. 305.
- Брицун В.М., Борисевич А.М., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // Укр. хім. журн. — 2005. — Т. 71 (8). — С. 111–116.
- Duus F. // J. Am. Chem. Soc. — 1986. — Vol. 108. — P. 630–638.
- Справочник хімика. — Т. 3. — М.-Л.: Химия, 1965. — С. 89–91.

Надійшла до редакції 30.07.2007 р.

# СИНТЕЗ НЕСИМЕТРИЧНИХ ТІОСЕЧОВИН ТА СЕЧОВИН НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ З-АМИНОБЕНЗО[*b*]ФУРАН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА ДІЯ

О.В.Ільченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков\*, С.М.Коваленко,  
В.П.Черних, В.Ю.Євсюкова\*\*

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

\* Республіканське унітарне підприємство “Центр експертиз і досліджень у охороні здоров’я”, Мінськ

\*\* Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України, Харків

**Ключові слова:** етил 3-ізотіоціанато-1-бензо[*b*]фуран-2-карбоксилат;  
*N*<sup>1</sup>-(2-карбетокси-бензо[*b*]фуран-3-іл)-*N*<sup>2</sup>-заміщені тіосечовини;  
*N*<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-*N*<sup>2</sup>-заміщені сечовини

**Розроблено метод синтезу нових сполук — несиметричних тіосечовин та сечовин на основі похідних 3-амінобензо[*b*]фуран-2-карбонової кислоти. Структуру одержаних сполук доведено спектральними методами. За результатами мікробіологічних досліджень знайдені речовини, які проявляють antimікробну активність.**

**THE SYNTHESIS OF UNSIMMETRICAL THIOUREAS AND UREAS BASED ON THE DERIVATIVES OF 3-AMINOBENZO[*b*]FURAN CARBOXYLIC ACID AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY**

**Ye.V.Ilichenko, O.V.Zaremba, A.A.Sheryakov, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh, V.Yu.Evsyukova**

**The method of synthesis of new compounds — unsymmetrical thioureas and ureas based on the derivatives of 3-aminobenzo[*b*]furan carboxylic acid has been developed. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by the spectral methods. According to the results of the microbiological research the substances with the antimicrobial activity have been revealed.**

**СИНТЕЗ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ТИОМОЧЕВИН И МОЧЕВИН НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ З-АМИНОБЕНЗО[*b*]ФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ**

**Е.В.Ильченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков, С.Н.Коваленко, В.П.Черных, В.Ю.Євсюкова**

**Разработан метод синтеза новых соединений — несимметричных тиомочевин и мочевин на основе производных 3-аминобензо[*b*]фуран-2-карбоновой кислоты. Структура полученных соединений доказана спектральными методами. По результатам микробиологических исследований выявлены вещества, проявляющие antimикробную активность.**

Заміщені бензофурани представляють значний інтерес для пошуку фармакологічно активних речовин. Серед похідних бензофурану відомі сполуки, які проявляють протизапальну, антиаритмічну [1], гемостатичну, антибактеріальну [2], протигрибкову [3], противірусну, протипухлинну та антиоксидантну [4] активність. Нашу увагу привернули сполуки, що поєднують у своїй структурі бензофурановий цикл з відомими біогенними фрагментами — залишками тіосечовини або сечовини. На сьогодні в літературі є лише одне повідомлення щодо синтезу несиметричних *N*<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-*N*<sup>2</sup>-заміщених тіосечовин, які одержували взаємодією арилізотіоціанатів з 3-аміно-1-бензо[*b*]фуран-2-карбоксамідом при кімнатній температурі в оцтовій кислоті [5]. До недоліків даного методу слід віднести незначний вихід продуктів (52-65%) та можливість одержання сполук лише з арильними замісниками.

З метою розширення ряду похідних бензофурану нами запропонованій більш ефективний метод синтезу сполук ряду *N*<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-*N*<sup>2</sup>-заміщених тіосечовин (За-h). Даний спосіб полягає у взаємодії етил 3-ізотіоціанатобензо[*b*]фуран-2-карбоксилату (1) з різноманітними первинними і вторинними амінами (2a-h). Він надає можливість значно розширити ряд сполук, зменшити кількість стадій одержання ізотіоціанатів та підвищити вихід кінцевих продуктів (77-92%). Реакцію проводили при нагріванні еквімолярних кількостей реагентів у пропанолі-2 (схема 1). Контроль утворення продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

Для синтезу *N*<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)-*N*<sup>2</sup>-заміщених сечовин (6a-e) використовували взаємодію 3-аміно-1-бензофуран-2-етилкарбоксилату (4) з відповідними ізоціанатами (5a-e) при нагріванні в піридині (схема 2). Контроль

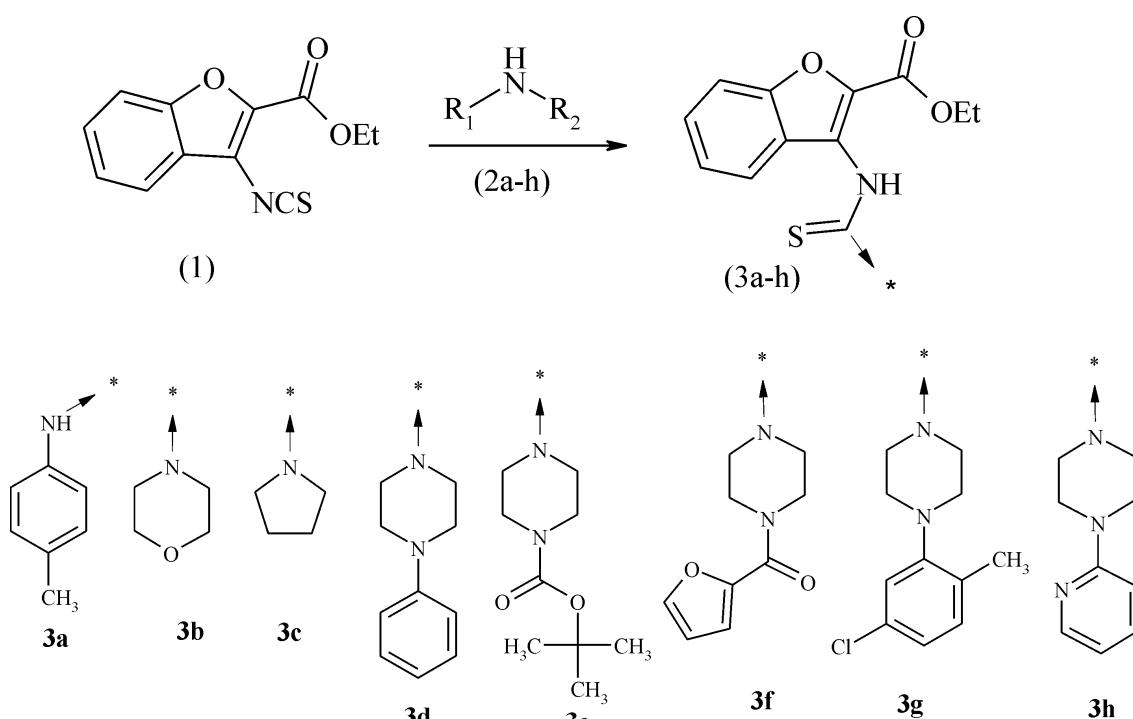


Схема 1

утворення продукту реакції проводили методом ТШХ. Для виділення қінцевих  $N^1$ -(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)- $N^2$ -заміщених сечовин реакційну масу розбавляли водою і додавали HCl (до pH = 4).

У випадку використання арилізоціанатів проводили додаткову очистку цільових продуктів від домішок симетричних  $N,N'$ -діарилсечовин.

У  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук (3a-h) спостерігається набір сигналів протонів ABCD-системи бензофуранового ядра у вигляді двох дублетних сигналів протонів H-4 (7,65-7,75 м.д.) і H-7 (7,62-7,70 м.д.) і двох триплетних сигналів протонів H-5 (7,48-7,55 м.д.) і H-6 (7,30-7,35 м.д.). Сигнали інших протонів ароматичного замісника розташовані в області 6,62-7,52 м.д. Також спостерігається характерний сигнал протону NH тіосечовини при 8,90 м.д. У сполуки За NH-протони тіосечовини проявляються у вигляді двох синглетів при 9,50 і 10,12 м.д.

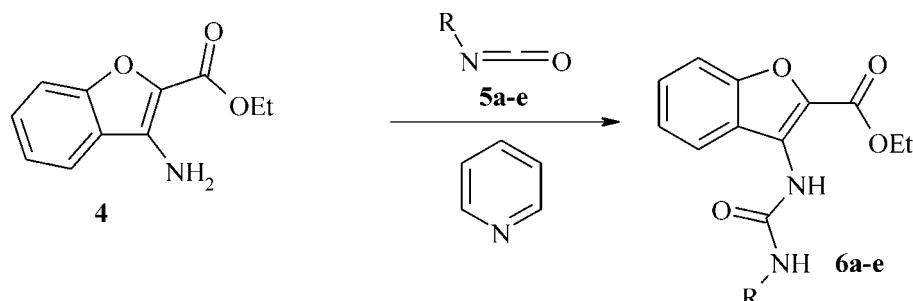
У  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук (6a-e) спостерігаються два дублетних сигналі протонів H-4 (7,51-

8,04 м.д.) і H-7 (8,04-8,30 м.д.) і два триплетних сигнали протонів H-5 (7,50-7,65 м.д.) і H-6 (7,25-7,55 м.д.). Протони NH фрагменту сечовини знаходяться в області слабких полів і проявляються у вигляді двох синглетів у випадку арилсечовин і у вигляді синглету і дублету у випадку алкілсечовин.

#### Біологічна активність

З метою пошуку біологічно активних речовин у ряду  $N^1$ -(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)- $N^2$ -заміщених тіосечовин та сечовин було проведено вивчення антимікробної та фунгіцидної дії синтезованих сполук.

У ході досліджень встановлено, що сполуки За та Зс виявляють бактерицидну дію в концентрації 31,25 мкг/мл по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa*. Для сполуки За бактеріостатична концентрація по відношенню до *P. aeruginosa* складає 31,25 мкг/мл, бактерицидна — 62,5 мкг/мл. Аналогічна активність спостерігається для сполуки За у відношенні *Proteus vulgaris*. Для сполуки Зс бактерицидна концентрація 31,25 мкг/мл спосте-



R = CH<sub>3</sub> (**5a**), CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**5b**), CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) (**5c**), 2-ClPh (**5d**), 2,5-diFPh (**5e**)

Схема 2

рігається по відношенню до *P. aeruginosa*. Проведений скринінг показав, що для інших синтезованих сполук антимікробна активність по відношенню до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів знаходиться в межах 62,5–125,0 мкг/мл.

### Експериментальна частина

Температури плавлення синтезованих сполук отримані на приборі фірми "Buchi" (Швейцарія) модель B-520.  $^1\text{H}$  ЯМР спектри записані на спектрометрі фірми "Varian WXR-400" (200 MHz) в DMSO-D<sub>6</sub> (внутрішній стандарт ТМС). ІЧ-спектри зняті на спектрометрі Bruker Tensor-27 у таблетках КВг. УФ-спектри отримані на спектрометрі Specord M-40 у пропанолі-2. Хід реакцій контролювали методом ТШХ з використанням пластин Sorbfil UV254 (5 см x 15 см). В якості елюенту використовували суміш розчинників етилацетат — толуол у співвідношенні 1:2.

**Етил 3-ізотіоціанатобензо[b]фуран-2-карбоксилат (1).** До розчину 12,54 г (0,11 Моль) тіофосгену в 50 мл діоксану додавали по краплях розчин 20,5 (0,1 Моль) етил 3-аміnobензо[b]фуран-2-карбоксилату в 50 мл діоксану при інтенсивному перемішуванні так, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 25°C. Перемішування продовжували протягом 2 годин. Далі до реакційної суміші додавали розчин 41,4 г (0,3 Моль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 100 мл води і продовжували перемішування ще 30 хв. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою, перекристалізовували із пропанолу-2. Вихід — 89%. Т.пл. — 88°C.

**Загальна методика синтезу N<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)-N<sup>2</sup>-заміщених тіосечовин (За-h).** В 15–20 мл пропанолу-2 розчиняли 0,3 г (0,0014 Моль) етил 3-ізотіоціанатобензо[b]фуран-2-карбоксилату (1), додавали 0,0016 Моль відповідного аміну (2a-h). Витримували суміш при 60–70°C протягом 1 години. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали пропанолом-2 і кристалізували із суміші пропанол-2 — вода.

**N<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)-N<sup>2</sup>-n-толілтіосечовина (3a).** Вихід — 85%. Т.пл. — 153–54°C.  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7,75 (д, 1Н, H-4), 7,50 (т, 1Н, H-5), 7,35 (т, 1Н, H-6), 7,65 (д, 1Н, H-7), 9,50, 10,12 (с, 1Н, NH), 7,15 (д, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 2,28 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 1,30 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,31 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ІЧ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3231, 3030, 1732, 1604, 1553, 1522, 1447, 1413. УФ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup> ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 43660 (54,9), 37500 (54,5), 34380 (55,8). Знайдено, %: N — 6,98; S — 9,03. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N — 7,00; S — 9,05.

**N<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)-N<sup>2</sup>-морфолінотіосечовина (3b).** Вихід — 82%, Т.пл. — 148–50°C.  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7,68 (д, 1Н, H-4), 7,50 (т, 1Н, H-5), 7,30 (т, 1Н, H-6), 7,62 (д, 1Н, H-7), 9,30, (с, 1Н, NH), 1,30 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,30 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,65 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 3,93 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>). ІЧ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3365, 2961, 1687, 1608, 1509, 1451, 1406. УФ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>):

43400 (19,1), 39880 (22,5), 34260 (19,4). Знайдено, %: N — 8,35; S — 9,55. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: N — 8,38; S — 9,59.

**N<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)-N<sup>2</sup>-піролотіосечовина (3c).** Вихід — 79%, Т.пл. — 139°C.  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7,70 (д, 1Н, H-4), 7,48 (т, 1Н, H-5), 7,30 (т, 1Н, H-6), 7,65 (д, 1Н, H-7), 8,90, (с, 1Н, NH), 1,28 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,29 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,98 (м, 4Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,65 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). ІЧ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3292, 2972, 2877, 1695, 1619, 1518, 1406. УФ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 41940 (21,1), 34100 (16,2). Знайдено, %: N — 7,78; S — 10,08. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N — 8,80; S — 10,07.

**N<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)-N<sup>2</sup>-фенілпіперазинотіосечовина (3d).** Вихід — 77%. Т.пл. — 168°C.  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7,65 (д, 1Н, H-4), 7,50 (т, 1Н, H-5), 7,35 (т, 1Н, H-6), 7,65 (д, 1Н, H-7), 9,38, (с, 1Н, NH), 6,80 (т, 1Н), 6,98 (д, 2Н), 7,25 (т, 2Н), 1,28 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,29 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,29 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 4,10 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>). ІЧ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3290, 2970, 1704, 1605, 1530, 1497, 1452, 1406. УФ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 39940 (66,3), 34340 (37,1). Знайдено, %: N — 10,24; S — 7,81. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N — 10,26; S — 7,83.

**N<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)-N<sup>2</sup>-піразино-N-карб-трет-бутокситіосечовина (3e).** Вихід — 88%, Т.пл. — 132°C.  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7,70 (д, 1Н, H-4), 7,48 (т, 1Н, H-5), 7,30 (т, 1Н, H-6), 7,65 (д, 1Н, H-7), 9,36, (с, 1Н, NH), 1,28 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,40 (с, 9Н, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,42 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 3,95 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 4,30 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ІЧ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3485, 2976, 1682, 1614, 1504, 1425. УФ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 43440 (12,7), 39320 (14,6), 34320 (11,9). Знайдено, %: N — 9,66; S — 7,42. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Обчислено, %: N — 9,69; S — 7,40.

**N<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)-N<sup>2</sup>-(N карбонілфурил-2-піразино)тіосечовина (3f).** Вихід — 83%, Т.пл. — 140°C.  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7,68 (д, 1Н, H-4), 7,50 (т, 1Н, H-5), 7,32 (т, 1Н, H-6), 7,68 (д, 1Н, H-7), 9,40, (с, 1Н, NH), 7,88 (д, 1Н), 7,08 (д, 1Н), 6,62 (т, 1Н), 1,29 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,29 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,82 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 4,10 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>). ІЧ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3315, 2984, 1668, 1621, 1480, 1429. УФ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 43060 (46,4), 39440 (59,2), 34740 (34,5). Знайдено, %: N — 9,82; S — 7,48. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Обчислено, %: N — 9,83; S — 7,50.

**N<sup>1</sup>-(2-карбетоксибензо[b]фуран-3-іл)-N<sup>2</sup>-5-хлор-2-метилфенілпіперазинотіосечовина (3g).** Вихід — 92%, Т.пл. — 155–56°C.  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7,70 (д, 1Н, H-4), 7,50 (т, 1Н, H-5), 7,32 (т, 1Н, H-6), 7,70 (д, 1Н, H-7), 9,40, (с, 1Н, NH), 7,03 (с, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 7,02 (д, 1Н), 1,30 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,28 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 4,32 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,98 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 4,10 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>). ІЧ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3319, 2985, 1669, 1623, 1485, 1430. УФ,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 46400 (41,6), 39920 (32,2), 34420 (21,7). Знайдено, %: N — 9,20; S —

6,97.  $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S$ . Обчислено, %: N — 9,18; S — 7,00.

$N^1$ -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- $N^2$ -2-піридиніл)піперазинотіосечовина (3h). Вихід — 84%, Т.пл. — 135°C.  $^1H$  ЯМР, δ, м.д.: 7,68 (д, 1H, H-4), 7,55 (т, 1H, H-5), 7,30 (т, 1H, H-6), 7,68 (д, 1H, H-7), 9,38, (с, 1H, NH), 7,52 (т, 1H), 8,12 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,68 (т, 1H), 1,28 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,30 (кв, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,65 (м, 4H, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 4,10 (м, 4H, NCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>). ІЧ, ν, см<sup>-1</sup>: 3228, 2985, 2843, 1703, 1603, 1529, 1485, 1439, 1405. УФ, ν, см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 39920 (90,3), 33940 (47,1). Знайдено, %: N — 9,26.  $C_{21}H_{22}N_4O_3S$ . Обчислено, %: N — 9,26; S — 7,81.

**Загальна методика синтезу  $N^1$ -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- $N^2$ -заміщених сечовин (6а-е).** В 2 мл піридину розчиняли 0,3 г (0,0015 Моль) 3-аміно-1-бензофуран-2-етилкарбоксилату (4), додавали 0,0016 Моль відповідного ізоціанату (4а-е) і витримували суміш при 80–90°C протягом 2 годин. Реакційну масу розбавляли водою, додавали конц. HCl (до pH = 4). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і кристалізували із суміші пропанол-2 — вода.

$N^1$ -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- $N^2$ -метилсечовина (6a). Вихід — 92%, Т.пл. — 242°C.  $^1H$  ЯМР, δ, м.д.: 7,55 (м, 2H, H-4, H-7), 7,30 (м, 2H, H-5, H-6), 8,62, (с, 1H, NH), 8,12 (д, 1H, NH), 1,35 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,36 (кв, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,70 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>). ІЧ, ν, см<sup>-1</sup>: 3327, 2980, 2936, 1698, 1652, 1622, 1579, 1506, 1470, 1448, 1428. УФ, ν, см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 43860 (26,0), 33820 (24,1). Знайдено, %: N — 10,76.  $C_{14}H_{16}N_2O_3$ . Обчислено, %: N — 10,75.

$N^1$ -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- $N^2$ -ізопропілсечовина (6b). Вихід — 89%, Т.пл. — 276°C.  $^1H$  ЯМР, δ, м.д.: 7,54 (д, 1H, H-4), 7,50 (д, 1H, H-7), 7,48 (т, 1H, H-6), 7,25 (т, 1H, H-5), 8,51, (с, 1H, NH), 8,30 (д, 1H, NH), 1,68 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,38 (кв, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,28 (с, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). ІЧ, ν, см<sup>-1</sup>: 3318, 3092, 2974, 2936, 2876, 1702, 1647, 1617, 1566, 1502, 1449, 1423. УФ, ν, см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 43760 (13,9), 33780 (12,5). Знайдено, %: N — 9,72.  $C_{16}H_{20}N_2O_3$ . Обчислено, %: N — 9,75.

$N^1$ -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- $N^2$ -sec-бутилсечовина (6c). Вихід — 79%, Т.пл. — 209°C.  $^1H$  ЯМР, δ, м.д.: 7,51 (м, 2H, H-4, H-7), 7,35 (т, 1H, H-6), 7,25 (т, 1H, H-5), 8,52, (с, 1H, NH), 8,13 (д,

1H, NH), 1,08 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,35 (кв, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,89 (с, 3H, N(CH)CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,40 (м, 4H, NCHCH<sub>3</sub>), 3,53 (м, 2H, N(CH)CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ІЧ, ν, см<sup>-1</sup>: 3309, 3095, 2966, 1699, 1649, 1621, 1566, 1503, 1449, 1427. УФ, ν, см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 43760 (10,2), 33780 (9,1). Знайдено, %: N — 9,26.  $C_{17}H_{22}N_2O_3$ . Обчислено, %: N — 9,24.

$N^1$ -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- $N^2$ -2-хлорфенілсечовина (6d). Вихід — 85%, Т.пл. — 252°C.  $^1H$  ЯМР, δ, м.д.: 8,08 (д, 1H, H-4), 7,98 (д, 1H, H-7), 7,65 (т, 1H, H-6), 7,55 (т, 1H, H-5), 7,20:7,50 (м, 3H), 7,10 (т, 1H), 9,53 (с, 1H, NH), 9,30 (с, 1H, NH), 1,38 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,39 (кв, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ІЧ, ν, см<sup>-1</sup>: 3312, 3098, 2969, 1699, 1657, 1623, 1588, 1555, 1475, 1443, 1424. УФ, ν, см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 42220 (11,8), 33780 (11,3). Знайдено, %: N — 7,85.  $C_{19}H_{17}ClN_2O_3$ . Обчислено, %: N — 7,84,

$N^1$ -(2-карбетоксибензо[*b*]фуран-3-іл)- $N^2$ -2,5-дифторфенілсечовина (6e). Вихід — 84%. Т.пл. — 256°C.  $^1H$  ЯМР, δ, м.д.: 8,04 (м, 2H, H-4, H-7), 7,53 (т, 1H, H-6), 7,51 (т, 1H, H-5), 7,33 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 9,89 (с, 1H, NH), 9,45 (с, 1H, NH), 1,18 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,20 (кв, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ІЧ, ν, см<sup>-1</sup>: 3315, 3096, 2965, 1703, 1660, 1623, 1584, 1558, 1523, 1491, 1443, 1425. УФ, ν, см<sup>-1</sup>, ( $\epsilon$  10<sup>-3</sup>, L · моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>): 42100 (26,4), 33860 (25,7). Знайдено, %: N — 7,82.  $C_{19}H_{16}F_2N_2O_3$ . Обчислено, %: N — 7,85.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали за методом двохкратних серійних розведень у рідкому та твердому поживному середовищах [6]. В якості розчинника сполук використовували ДМФА, для культивування мікроорганізмів використовували м'ясопептонний бульйон (серія 1 К.178, “Біолік”, Харків), м'ясопептонний агар (серія 2 К.734, “Біолік”, Харків), для вирощування грибів — агар Сабуро (серія 13, Росія). Мікробіологічною моделлю служив набір референс-штамів Музею мікроорганізмів Інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечнікова АМН України: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus anthracoides* ATCC 1312, *Candida albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження на 1 мл поживного середовища становило  $5 \cdot 10^5$  КУО, для грибів роду *Candida* мікробне навантаження становило  $2 \cdot 10^5$ .

## Література

1. А.с. 1681502 СССР / Т.И.Муханова, А.А.Столярчук, Г.И.Степанюк и др. (СССР) // РЖХим. — 1996. — 4031П.
2. Bilger C., Demerseman P., Buisson J. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 22, №1. — P. 213-219.
3. Заявка 2-48524 Япония / X.Найто, С.Китано, Й.Фукумото и др. // РЖХим. — 1991. — 4 О 20 П.
4. Пат. 5475092 США / V.J.Chari Ravi, V.S.Goldmakher, W.A.Blatter // РЖХим. — 1998. — 10 О 48 П.
5. Reddy B.S., Reddy A.P., Veeranagaiah V. // Ind. J. Chem. — 1988. — Vol. 27B, №12. — P. 1131-1133.
6. Ведьмина Е.А., Фурер Н.М. Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1964. — Т. 4. — С. 602-605.

Надійшла до редакції 14.03.2007 р.

УДК 547.543:547.26'122:548.737

## СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ S-ЕСТЕРІВ 2,3-ДІОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНОКСАЛІН-6-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

В.І.Лубенець, С.В.Василюк, О.В.Гой, С.О.Бут\*, О.М.Чернега\*, В.П.Новіков

Національний університет “Львівська політехніка”,  
79013, м. Львів, вул. С.Бандери, 12; E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

\* Інститут органічної хімії НАН України

*Ключові слова:* 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислота; S-естери

**Синтезовано нові S-естери 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти. Здійснено прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS. Проведено рентгеноструктурне дослідження натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти.**

**SYNTHESIS AND PROPERTIES 2,3-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-QUINOXALINE-6-THIOSULFONIC ACID S-ESTERS**

**V.I.Lubenets, S.V.Vasylyuk, O.V.Goy, S.A.Boot, A.N.Chernega, V.P.Novikov**

**The new S-esters of 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-thiosulfonic acid have been synthesized. The predicted screening of the biological activity of the compounds synthesized has been performed using the PASS program. The X-ray diffraction research of the sodium salt of 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-thiosulfonic acid has been carried out.**

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА S-ЭФИРОВ 2,3-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОКСАЛИН-6-ТИОСУЛЬФОКИСЛОТЫ**

**В.И.Лубенец, С.В.Василюк, О.В.Гой, С.А.Бут, А.Н.Чернега, В.П.Новиков**

**Синтезированы новые эфиры 2,3-диксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-тиосульфокислоты. Осуществлен прогнозированный скрининг биологической активности синтезированных соединений с использованием программы PASS. Проведено рентгеноструктурное исследование натриевой соли 2,3-диксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-тиосульфокислоты.**

Протягом останніх років сполуки, які містять гетероцикл хіноксаліну, все частіше привертують увагу як речовини широкого спектра біологічної дії. На сьогодні відомою є здатність похідних хіноксаліну проявляти антидепресантну, спазмолітичну, антисептичну, противірусну, протибактеріальну, рістрегулюючу, протиракову та інші види активності [1-9]. Продовжуючи дослідження співробітників кафедри біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ “Львівська політехніка” в галузі хімії похідних тіосульфокислот ми повідомляємо про отримання тіосульфонатних похідних на основі хіноксаліну і результати прогнозованого та експериментального скринінгу їх біологічної активності.

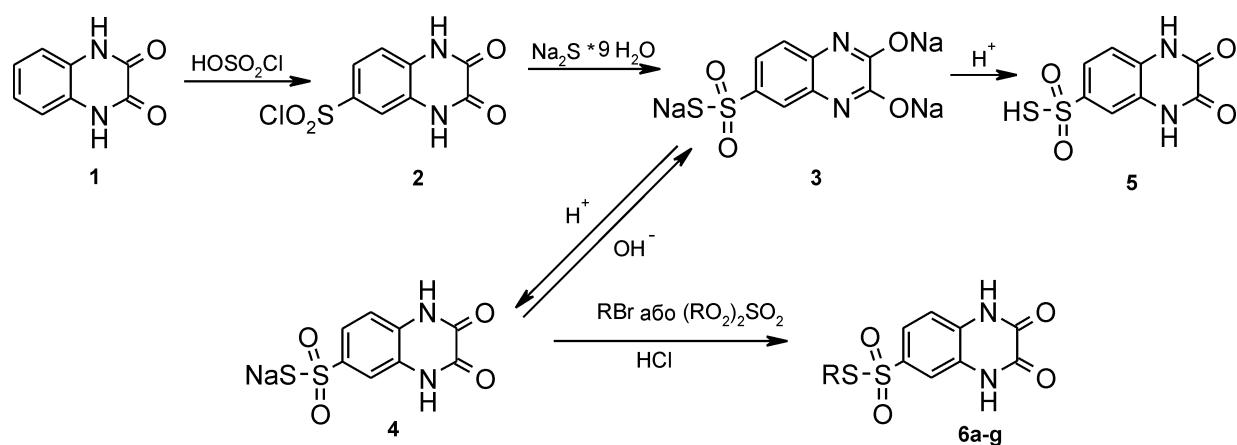
Синтез алкілових S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти здійснено з 1,4-дигідрохіноксалін-2,3-діону, отриманого конденсацією о-фенілендіаміну з оксалатною кислотою [10], за схемою 1.

Сульфохлоруванням хіноксаліндуону 1 п'ятимольною кількістю хлорсульфонової кислоти досягнуто 85% виходу сульфохлориду 2, окисновідновною взаємодією якого з розчином натрій сульфіду виділено в результаті лактим-лактамної таутомерії тіосульфонат у вигляді сполуки 3. При

підкисленні водного розчину тіосульфонату 3 ми отримали натрієву сіль 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти 4.

Будова сполуки 4 підтверджена рентгеноструктурним методом. Загальний вигляд аніона сполуки 4, а також основні довжини зв'язків і валентні кути наведені на рис. 1. Центральна біциклічна система N(1)N(2)C(1-8) практично плоска: відхилення атомів від середньоквадратичної площини не перевищують 0,066 Å°; двогранний кут між кільцями N(1)N(2)C(4)C(5)C(7)C(8) і C(1-6) складає лише 2,7°. Атоми N(1) і N(2) мають плоскотригональну конфігурацію зв'язків — відповідна сума валентних кутів у межах похиби експерименту складає 360,0°. У результаті спряження не-поділених електронних пар атомів N(1) і N(2) з π-системами подвійних зв'язків C(7)=O(3), C(8)=O(4) і бензольного кільця C(1-6) зв'язки N(1)-C(4) 1,405(8), N(1)-C(7) 1,358(9), N(2)-C(5) 1,410(9) і N(2)-C(8) 1,350(9) Å° є явно вкороченими у порівнянні зі стандартним для одинарних зв'язків N(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) значенням 1,45 Å° [11].

У кристалі сполуки 4 кожен з катіонів Na<sup>+</sup> координує шість атомів кисню (відповідні відстані Na · · · O складають 2,343-2,547(5) Å°), формуючи центросиметричні катіон-аніонні димери (рис. 2).



R= CH<sub>3</sub> (a), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (b), n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (c), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH (d), CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub> (e), n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (f), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (g)

Схема 1

У свою чергу, за рахунок системи міжмолекулярних водневих зв'язків O-H···O, N-H···O і O-H···S ці димери утворюють складну тривимірну систему.

Підкисленням тіосульфонатів 3, 4 хлоридною або оцтовою кислотами виділено досить стійку 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислоту 5, розчинну при нагріванні у воді, яка кристалізується із водного розчину у вигляді голчастих кристалів.

Будова сполук 5 підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ-та <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопії та мас-хроматоспектрології. Мас-спектрометрична поведінка 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислоти 5 свідчить, що під дією електронного удару утворюється нестійкий аніон-радикал (молекулярний іон) — відносна інтенсивність його піку не перевищує 5%. Початковий розпад цієї тіосульфокислоти свідчить про елімінування молекули сульфуру, тому основний пік масового іона — 225(100)[M-S]<sup>+</sup>. Температурні межі стійкості 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосуль-

фокислоти 5 встановлено методом термогравіметричного (ТГА) і диференціальнотермічного (ДТА) аналізів у динамічному режимі. У результаті досліджень встановлено, що ця кислота розкладається при нагріванні вище 180°C. При нагріванні її водного розчину при pH=1 вище 90°C 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислота 5 розкладається з виділенням сульфуру.

Алкілюванням натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислоти 4 в ацетоно-водному середовищі алкілбромідами та диметилсульфатом нами вперше отримані алкілові S-естери 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислоти 6a-g. Температури плавлення, дані елементного аналізу, ІЧ- та <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопії естерів 6a-g наведені в таблицях 1 та 2.

Проведено синтез карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислоти бі алкілюванням тіосульфонату 3 бромоцтовою кислотою та алкілюванням тіосульфонату 4 натрієвою сіллю бромоцтової кислоти. Вищі виходи цільового продукту отримано при ви-

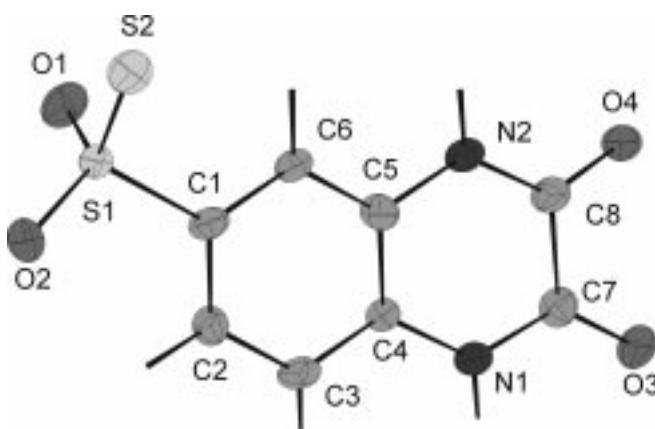


Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполуки 4.  
Основні довжини зв'язків (Å) і валентні кути (град.):  
S(1)-S(2) 1.962(3), S(1)-O(1) 1.461(6), S(1)-O(2) 1.448(5),  
S(1)-C(1) 1.785(7), N(1)-C(4) 1.405(8), N(1)-C(7) 1.358(9),  
N(2)-C(5) 1.410(9), N(2)-C(8) 1.350(9), C(4)N(1)C(7)  
124.9(6), C(5)N(2)C(8) 123.9(6).

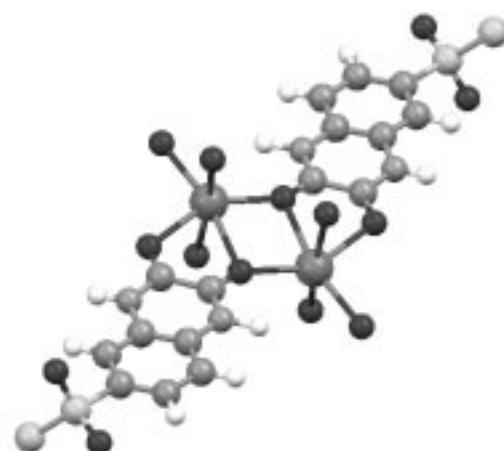


Рис. 2. Загальний вигляд центросиметричного катіон-аніонного димеру сполуки 4.

Таблиця 1

## Характеристики сполук 2-5, 6a-l, 7, 8

№	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %				Брутто-формула
			C	H	N	S	
2*	85	164	36,57 36,86	1,75 1,93	10,34 10,75	12,17 12,30	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
3	73	>300	29,19 29,63	1,15 0,93	8,21 8,64	20,15 19,75	C <sub>8</sub> H <sub>3</sub> Na <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
4	85	>300	33,96 34,29	1,98 1,79	9,56 9,99	22,61 22,88	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> NaN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
5	80	180 (з розклад.)	37,3 37,20	2,41 2,34	10,11 10,85	24,56 24,83	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6a	67	238-240	39,32 39,71	3,19 2,94	9,95 10,29	23,21 23,52	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6b	65	250-252	41,51 41,96	3,74 3,50	9,42 9,79	23,47 23,88	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6c	60	208-209	43,72 44,05	4,32 4,02	8,97 9,33	20,95 21,33	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6d	62	212-213	43,67 44,05	4,35 4,02	8,89 9,33	21,62 21,33	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6e	70	225-226	43,85 44,29	3,75 3,36	9,12 9,39	21,12 21,48	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6f	55	201-202	45,71 46,15	4,78 4,49	8,65 8,97	20,12 20,51	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6g	75	196-198	43,25 43,77	4,79 4,56	12,32 12,77	18,96 19,45	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
6h	92	300 (з розклад.)	37,72 37,97	2,62 2,53	8,47 8,86	19,90 20,25	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
6i	80	200 (з розклад.)	37,72 35,50	2,62 2,09	8,47 8,28	19,90 18,96	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Na
6j**	57	49-50	37,25 37,66	3,43 3,16	8,23 7,99	17,84 18,28	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
6k***	40	193-194	47,73 48,17	2,18 2,02	5,93 6,24	13,89 14,28	C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
6l	30	196-197	49,89 50,23	2,59 2,34	6,23 6,51	14,57 14,90	C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>
7****	62	>300	34,01 34,54	2,79 2,63	7,06 7,32	16,42 16,77	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>4</sub> O <sub>10</sub> Zn
8	62	255-257	46,23 46,56	2,29 2,10	7,98 8,35	18,74 19,12	C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> S <sub>4</sub>

\* Cl: Знайдено 12,97% Обчислено 13,6%

\*\* Cl: Знайдено 9,89% Обчислено 10,11%

\*\*\* Cl: Знайдено 7,63% Обчислено 7,89%

\*\*\*\* Cl: Знайдено 9,13% Обчислено 9,26%

користанні натрієвої солі бromoцтової кислоти. Натрієва сіль карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти 6h — високотопка речовина білого кольору частково розчинна у воді і у спиртах (вода:2-пропанол — 1:4). Дією розчину хлоридної кислоти сполуку 6h перетворювали на карбоксиметиловий S-естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти 6i (схема 2).

Взаємодія 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти з епіхлоргідрином в ацетоново-водному розчині без каталізатора відбува-

ється з  $\alpha$ -розкриттям оксиранового циклу. Синтезований 2-гідрокси-3-хлорпропіловий S-естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти 6j є в'язким легкотопким продуктом, розчинним у воді (схема 3).

Його будова підтверджена даними ІЧ-,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопій та елементним аналізом (табл. 1, 2). ІЧ-спектр сполуки 6j має інтенсивні смуги поглинання в області 1136, 1304  $\text{cm}^{-1}$ , які характеризують симетричні та асиметричні коливання  $\text{SO}_2$ -групи, уширену смугу поглинання в області 3260-3400  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає асоційованій гідроксиль-

Таблиця 2

Дані ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії сполук 4,5,6 а-г, і-і, 8

№	ІЧ-спектр, частота поглинання $\nu$ , см $^{-1}$	$^1\text{H}$ ЯМР спектр, хімічний зсув $\delta$ , м.д.
4	1136ys, 1336 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1584, 1596, 1608 (Ar); 1688 (CO); 1636, 3120 (NH)	6,27-6,82 м (3H, Ar), 11,16 с (1H, NHCO), 11,26 с (1H, NHCO)
5	1132ys, 1336 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1560, 1584, 1592 (Ar); 1688 (CO); 1624, 3128 (NH)	1,64 с (H, SH), 6,22-6,72 м (3H, Ar), 11,16 с (1H, NHCO), 11,26 с (1H, NHCO)
6a	1136ys, 1320 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1542, 1554, 1608 (Ar); 1696 (CO); 1628, 3192 (NH)	1,74 с (3H, SCH <sub>3</sub> ), 7,22-7,53 м (3H, Ar), 12,1 с (1H, NHCO), 12,25 с (1H, NHCO)
6b	1128ys, 1320 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1576, 1584, 1608 (Ar); 1688 (CO); 3112-3216 (NH)	1,26 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,25 к (2H, SCH <sub>2</sub> ), 7,26-7,58 м (3H, Ar), 12,11 с (1H, NHCO), 12,27 с (1H, NHCO)
6c	1120ys, 1312 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1586, 1592, 1608 (Ar); 1640 (NH); 1690 (CO); 3122-3210 (NHCO)	1,5 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 3,1 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,1 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,3-7,67 м (3H, Ar), 12,1 с (1H, NHCO), 12,3 с (1H, NHCO)
6d	1132ys, 1324 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1576, 1588, 1602 (Ar); 1632 (NH); 1696 (CO); 3122-3215 (NHCO)	1,28 м (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2,95 м (1H, SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 7,32-7,58 м (3H, Ar), 12,12 с (1H, NHCO), 12,36 с (1H, NHCO)
6e	1136ys, 1336 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1572, 1586, 1608 (Ar); 1636 (NH); 1696 (CO); 3120-3192 (NH)	4,08 д (2H, SCH <sub>2</sub> ), 5,12-5,32 м (2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5,52-5,68 м (1H, CH=), 7,30-7,56 м (3H, Ar), 12,12 с (1H, NHCO), 12,26 с (1H, NHCO)
6f	1128ys, 1332 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1584, 1588, 1592 (Ar); 1618 (NH); 1692 (CO)	0,88 м (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,12-1,89 м (4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,72 м (2H, S-CH <sub>2</sub> ), 7,32-7,64 м (3H, Ar), 12,1 с (1H, NHCO), 12,28 с (1H, NHCO)
6g	1128ys, 1340 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1586, 1596, 1616 (Ar); 1636 (NH); 1702 (CO), 3132-3212 (NH)	2,17 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 2,73 м (2H, N-CH <sub>2</sub> ), 2,92 м (2H, S-CH <sub>2</sub> ), 7,56-7,84 м (3H, Ar), 11,97 с (1H, NHCO), 12,1 с (1H, NHCO)
6i	1128ys, 1292 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ); 1542, 1598, 1612 (Ar); 1636 (NH); 1716 (CO)	3,67 к (2H, S-CH <sub>2</sub> ), 7,4-8,12 м (3H, Ar), 10,12 м (1H, OH), 11,84 с (1H, NHCO), 11,98 с (1H, NHCO)
6j	1136ys, 1304 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ), 1624(NH), 1704 (C=O), 3384 (NH), 3400-3260 (OH)	3,38 м (2H, S-CH <sub>2</sub> ), 3,64 м (2H, Cl-CH <sub>2</sub> ), 4,44 м (1H, OH-CH), 4,95 д (1H, OH), 7,64-7,96 м (3H, Ar), 11,92 с (1H, NHCO), 11,98 с (1H, NHCO)
6k	1134 $\alpha$ s, 1320 $\beta$ s ( $\text{SO}_2$ ), 1588, 1600 (C=C <sub>ap</sub> ), 1616 (NH), 1684 (C=O), 1702 (C=O), 3360 (NH)	7,76-8,64 м (7H, Ar), 11,84 с (1H, NHCO), 11,96 с (1H, NHCO)
6l	1144ys, 1328 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ), 1564, 1584, 1604 (C=C <sub>ap</sub> ), 1640, 1648, 1672 (C=O), 3200-3484 (OH)	7,76-8,48 м (7H, Ar), 11,86 с (1H, NHCO), 11,96 с (1H, NHCO), 12,26 м (1H, OH)
8	1136ys, 1324ys ( $\text{SO}_2$ ), 1592, 1600 (C=C <sub>ap</sub> ), 1612 (NH), 1680 (C=O), 1704 (C=O), 3360 (NH)	7,78-8,26 м (10H, Ar), 11,82 с (1H, NHCO), 11,86 с (1H, NHCO), 11,92 с (1H, NHCO), 11,98 с (1H, NHCO)

ній групі. Присутність 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалінового кільця підтверджена смугами 3384 см $^{-1}$  (NH), 1704 см $^{-1}$  (CO).

Тіосульфонат 3 у присутності цинку хлориду взаємодіє з епіхлоргідрином з утворенням (вихід 62%) цинкового комплексу 7, що підтверджено

даними ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектр сполуки 7 має смуги поглинання в області 1624 см $^{-1}$  (C=N), 1688 см $^{-1}$  (CO), а також смуги 1136ys, 1300 $\gamma$ as ( $\text{SO}_2$ ) і 3280-3416 (OH), що підтверджують присутність 2-гідрокси-3-хлорпропільного тіосульфатного фрагменту (схема 4).

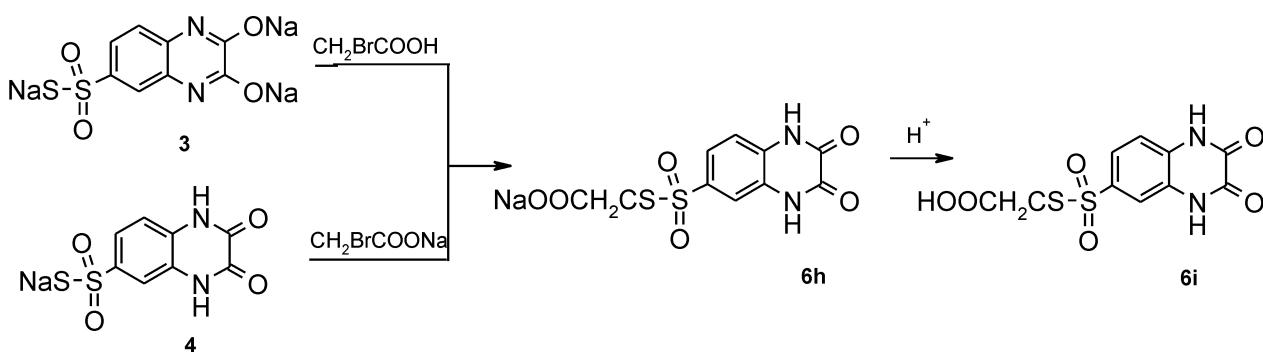


Схема 2

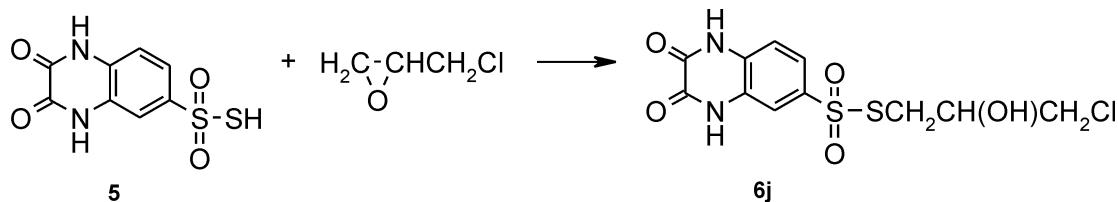


Схема 3

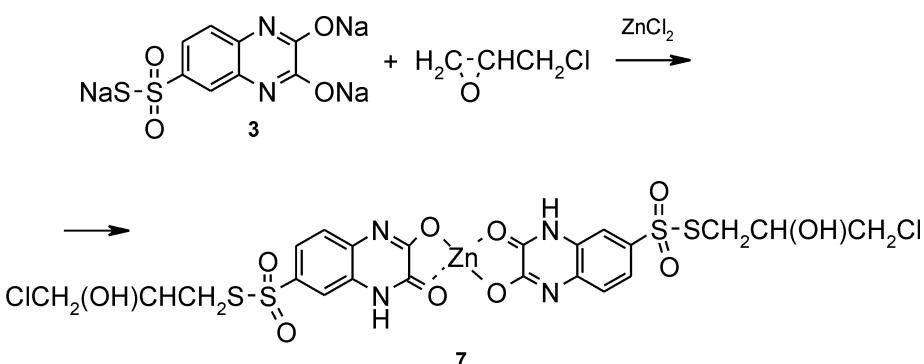


Схема 4

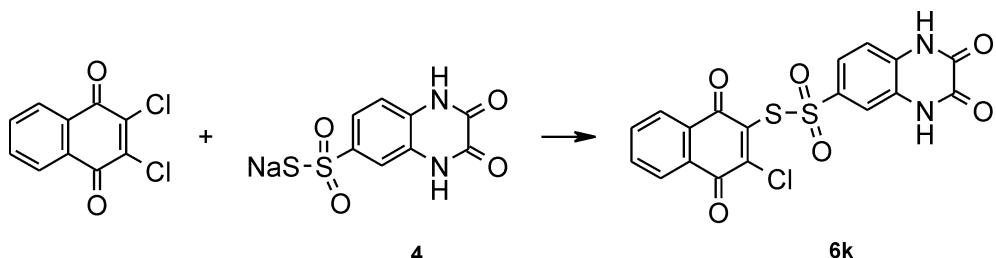


Схема 5

Одержаній комплекс 7 розкладається під дією хлоридної кислоти з отриманням сполуки 6j.

Нуклеофільним заміщенням галогенів у 2,3-дихлор-1,4-нафтохіоні та 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохіоні тіосульфонатом 4 нами синтезовано нафтохіонові S-естери 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіоксалін-6-тіосульфокислоти 6k,l, 8. Слід відзначити, що при взаємодії ацетонового розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохіону з кристалічною натрієвою сіллю 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіоксалін-6-тіосульфокислоти нами виділено лише продукт монозаміщення 6k (схема 5).

У випадку використання ацетоноводного розчину натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіоксалін-6-тіосульфокислоти відбувається заміщення двох атомів хлору з утворенням сполуки 8, характеристики якої подані в табл. 1 та 2 (схема 6).

Внаслідок зменшення реакційної здатності атома хлору в 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохіоні його заміщення натрієвою сіллю 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіоксалін-6-тіосульфокислоти відбувається значно важче. При тривалому кип'ятінні ацетоново-водного розчину 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохіону з сіллю тіосульфокислоти заміщення відбувається лише на 30% (табл. 1, 2) (схема 7).

Відомо, що сполуки з  $-SO_2S-$ -групою проявляють широкий спектр біологічної активності [12]. Немало з них запропоновані як лікарські засоби, консерванти фруктів та овочів, ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, інсектициди, радіопротектори. Для вивчення впливу хіоксалінового фрагменту на біологічну активність синтезованих тіосульфоестерів було досліджено антибактеріальну активність сполук 6a,b,e

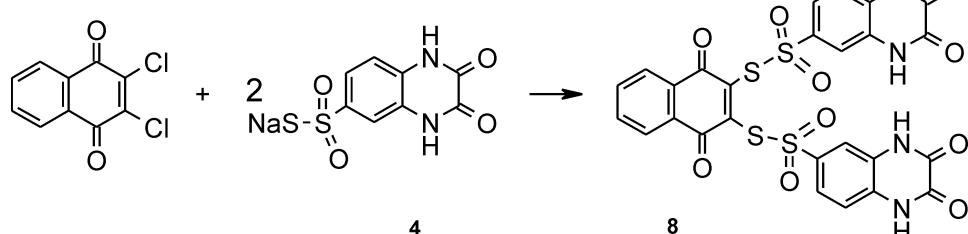


Схема 6

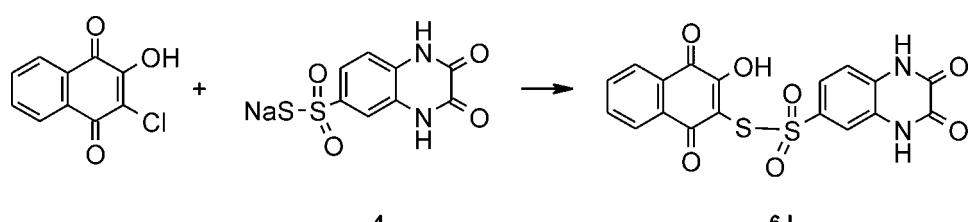


Схема 7

Таблиця 3

## Бактерицидна активність сполук 6a,b,e

№	Burkholderia				Alkaligenes			
	Розведення препарату				Розведення препарату			
	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>
6a	b/c	b/c	b/c	g	b/c	b/c	g	g
6b	b/c	g	g	g	g	g	g	g
6e	b/c	b/c	b/c	g	b/c	b/c	b/c	g

b/c - бактерицидна дія препарату; g - відсутня дія препарату

до бактерій Burkholderia та Alkaligenes в Інституті мікробіології і вірусології ім. Заболотного НАН України. Результати їх антибактеріальної дії наведені у табл. 3.

Із застосуванням комп'ютерної програми PASS [13, 14] нами був проведений прогнозуваний скрінінг біологічної активності 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксіноксалін-6-тіосульфокислоти 5, її натрієвої солі 4 та алкілових S-естерів 6a-f. Одержані результати наведені в табл. 4 та 5 і показують, що ці сполуки доцільно дослідити на різні види біологічної активності з метою пошуку нових регуляторів ліпідного метаболізму, нефрологічних, судинних, протигрибкових та інших лікарських засобів.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри зареєстровані на спектрофотометрі “Specord M 80” в таблетках з KBr. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР записані на спектрометрі “Varian VXR-300”, робоча частота — 300 МГц, внутрішній стандарт — ТМС. Хроматомас-спектри зареєстровані з використанням рідинного хроматографа “Agilent 1100 Series”, обладнаного діодно-матричним і мас-

селективним детектором “Agilent LC\MSD SL” (спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI); режим іонізації — одночасне сканування додатніх і від’ємних іонів у діапазоні маси 80-1000 m/z). Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТШХ на пластинах “Silufol UV 254”.

**2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксіноксалін-6-сульфонілхлорид (2).** До 101,57 мл (1,543 Моль) хлорсульфонової кислоти при температурі 0-5°C та інтенсивному перемішуванні протягом 30 хв додавали 50 г (0,309 Моль) 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксіноксаліну 1. Через 1 год витримки при температурі 0-5°C суміш нагрівали до 60°C та витримували до повного виділення HCl. Реакційну масу охолоджували і виливали на лід. Сірий осад, який випав, відфільтровували, сушили на повітрі. Вихід — 68,5 г (85%).

**Натрієва сіль 2,3-гідроксихіноксалін-6-тіосульфокислоти (3).** До 50,67 г (0,2111 Моль) Na<sub>2</sub>S\*9H<sub>2</sub>O в 60 мл води при температурі -5-0°C та інтенсивному перемішуванні додавали 50 г (0,1919 Моль) сульфохлориду 2. Після витримки при охолодженні протягом 1 год реакційну масу нагрівали до

Таблиця 4

#### Прогноз спектра біологічної активності з імовірністю Pa>50% алкілових S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксіноксалін-6-тіосульфокислоти (6a-f)

Активність	Pa (Pi)					
	6a	6b	6c	6d	6e	6f
Cardiovascular analeptic	0,513 (0,121)	-	-	0,609 (0,074)	-	-
Acute neurologic disorders treatment	0,622 (0,013)	0,506 (0,014)	0,536 (0,027)	0,533 (0,028)	0,611 (0,014)	0,554 (0,023)
Antacid	0,528 (0,088)	-	-	0,546 (0,057)	0,530 (0,085)	-
Fibrinolytic	-	-	-	0,517 (0,183)	-	-
Antifungal	0,527 (0,020)	0,697 (0,007)	0,599 (0,010)	0,532 (0,019)	0,725 (0,006)	0,611 (0,008)
Excitatory amino acid antagonist	-	0,506 (0,014)	-	-	-	-
Antitoxic	-	-	0,648 (0,016)	0,522 (0,048)	-	0,640 (0,017)
Antihypertensive	-	-	0,526 (0,032)	0,554 (0,026)	-	0,532 (0,031)
Radioprotector	-	-	-	0,540 (0,029)	-	-
Lipid metabolism regulator	-	-	-	-	0,854 (0,007)	-
Antihypercholesterolemic	-	-	-	-	0,547 (0,030)	-
Antiamebic	-	-	-	-	0,514 (0,007)	-

**Таблиця 5**

Прогноз спектра біологічної активності з імовірністю  $Pa > 50\%$  2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти (5) та її натрієвої солі (4)

Активність	$Pa (Pi)$	
	5	4
Cardiovascular analeptic	0,684 (0,035)	0,681 (0,036)
Acute neurologic disorders treatment	0,601 (0,015)	0,617 (0,014)
Anticonvulsant	0,564 (0,032)	-
Antacid	0,563 (0,034)	0,561 (0,036)
Fibrinolytic	0,608 (0,080)	0,604 (0,084)
NMDA receptor glycine site agonist	0,534 (0,029)	0,531 (0,030)
Convulsant	0,567 (0,075)	0,558 (0,079)
Antiinfective	0,529 (0,040)	-
ATPase inhibitor	0,512 (0,043)	0,509 (0,045)
Toxic	0,518 (0,051)	-
Alzheimer's disease treatment	0,502 (0,062)	0,500 (0,065)
HDL-cholesterol increasing	0,516 (0,083)	0,510 (0,087)
Arrhythmogenic	0,525 (0,132)	0,518 (0,136)
Psychosexual dysfunction treatment	0,507 (0,119)	0,504 (0,123)

70°C та витримували ще 1 год. Додавали 5 г активованого вугілля і витримували при нагріванні протягом 5 хв, після чого фільтрували. Фільтрат випарювали до 2/3 попереднього об'єму, охолоджували, осад, який випав, фільтрували. Вихід — 45,42 г (73%).

**Натрієва сіль 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти (4).** Розчин 15 г (0,0462 Моль) тіосульфонату 3 в мінімальній кількості води при кімнатній температурі підкисляли до нейтрально-го середовища, утворений осад фільтрували, очищали перекристалізацією з води. Вихід — 11 г (85%).

**2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислота (5).** Розчин 15 г (0,0462 Моль) тіосульфонату 3 в 70 мл води при кімнатній температурі підкисляли розчином HCl. Осад кислоти, який випав, фільтрували, промивали льодяною водою. Вихід — 9,5 г (80%).

**Загальна методика синтезу S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти (6a-g).** До розчину 12,9 г (0,0462 Моль) тіосульфонату 4 у водному ацетоні при кімнатній температурі додавали (0,0462 Моль) алкілюючого реагенту. Реакційну масу витримували при кімнатній температурі певний час, залежно від реакційної здатності алкілюючого реагенту. Осад, що випав, фільтрували, промивали водою і кристалізували з придатного розчинника.

**Натрієва сіль карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти (6h).** До розчину 15 г (0,0462 Моль) тіосуль-

фонату 3 в 70 мл ацетону та 15 мл води при кімнатній температурі додавали 6,4 г (0,0462 Моль) бромоцтової кислоти. Витримували протягом 1 доби. Осад, який випав, фільтрували, промивали водою, кристалізували з етанолу. Вихід — 12,49 г (80%).

Аналогічно з 13 г (0,0464 Моль) 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфонату натрію 4 в 50 мл ацетону та 15 мл і 7,47 г (0,0464 Моль) натрієвої солі бромоцтової кислоти отримували сполуку 6h. Вихід — 14,43 г (92%).

**Карбоксиметиловий S-естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти (6i).** Розчин 15 г (0,0444 Моль) натрієвої солі карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти 6h в 10 мл води і 40 мл 2-пропанолу при кімнатній температурі підкисляли розчином HCl. Осад, який випав, фільтрували, промивали льодяною водою. Вихід — 11,22 г (80%).

**2-Гідрокси-3-хлорпропіловий S-естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти (6j).** До суспензії 15 г (0,0581 Моль) 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти 5 в 25 мл води при перемішуванні прикачували розчин 5 мл (0,0639 Моль) піхлоргідрину в 25 мл ацетону. Реакційну масу витримували при кімнатній температурі на протязі однієї доби. Осад відфільтровували. Розчинник відганяли у вакуумі. Вихід 6j — 11,61 г (57%).

**2-О-цинк-3-оксо-6-(4-гідрокси-1,1-діоксо-5-хлоро-1,2-дітіапентил)-3,4-дигідрохіноксалін (7).** До розчину 15 г (0,0462 Моль) тіосульфонату 3 в 40 мл ацетону та 40 мл води при кімнатній температурі додавали 3,14 г (0,0231 Моль) безводного  $ZnCl_2$  і 5,8 мл (0,0504 Моль) епіхлоргідрину. Реакційну масу витримували при 20°C протягом однієї доби. Осад відфільтровували. Розчинник відганяли у вакуумі. Вихід — 10,94 г (62%). ІЧ-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1136 $\nu_s$ , 1300 $\nu_{as}$  ( $SO_2$ ), 1624 (NH), 1688 (CO), 3280-3416 (OH).

**2-(2-(2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-іл)-2,2-діоксо-1,2-дітіаетил)-3-хлоро-1,4-нафтохіон (6k).** До розчину 1 г (0,0044 Моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохіону в 20 мл ацетону охолодженого до -18°C при інтенсивному перемішуванні повільно додавали 1,23 г (0,0044 Моль) сухої натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти 4. Реакційну масу витримували на протязі 20 год, фільтрували. З фільтрату при охолодженні розчинник відганяли у вакуумі, одержаний кристалічний продукт промивали водою і очищали перекристалізацією з метанолу. Вихід продукту 6k — 0,79 г (40%).

**2,3-Ди(2-(2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-іл)-2,2-діоксо-1,2-дітіаетил)-1,4-нафтохіон (8).** До розчину 1 г (0,0044 Моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохіону в 20 мл ацетону охолодженого до -18°C при інтенсивному перемішуванні повільно додавали розчин 1,23 г (0,0044 Моль) натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосуль-

фокислоти 4 в 10 мл ацетону і 15 мл води. Реакційну масу витримували на протязі 20 год, фільтрували. З фільтрату при охолодженні розчинник відганяли у вакуумі, одержаний кристалічний продукт промивали водою і очищали перекристалізацією з метанолу. Вихід продукту 8 — 0,92 г (62%).

**2-(2-(2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-іл)-2,2-діоксо-1,2-дітіастил)-3-гідрокси-1,4-нафтохіон (6l).** До розчину 0,3 г (0,0014 Моль) 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохіону в 15 мл ацетону при перемішуванні додавали розчин 0,39 г (0,0014 Моль) натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти в 10 мл ацетону і 5 мл води. Реакційну масу витримували при кипінні протягом 8 год, фільтрували. З фільтрату розчинник відганяли у вакуумі, одержаний кристалічний продукт промивали холодною водою і очищали перекристалізацією із метанолу. Вихід продукту 6l — 0,18 г (30%).

#### Рентгеноструктурне дослідження

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 4 з лінійними розмірами  $0,34 \times 0,37 \times 0,43$  мм проведено при кімнатній температурі на автоматичному чотирикружному дифрактометрі Enraf-Nonius CAD-4 ( $\text{MoK}_\alpha$  — випромінення,  $\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$ , співвідношення швидкостей сканування  $2\theta/\omega$  1,2,  $\theta_{\max} 25^\circ$ , сегмент сфери  $0 \leq h \leq 5$ ,  $-9 \leq k \leq 9$ ,  $-15 \leq l \leq 15$ ). Всього було зібрано 2245 рефлексів. Кристали сполуки 4 триклинні, а  $a = 6,601(2)$ ,  $b = 7,892(2)$ ,  $c = 13,407(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 99,61(2)$ ,  $\beta = 95,68(2)$ ,  $\gamma = 102,91(2)^\circ$ ,  $V = 664,5(3) \text{ \AA}^3$ ,  $M = 334,3066$ ,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{обч}} = 1,67 \text{ g/cm}^3$ ,  $\mu = 4,65 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 328$ , просторова група  $P\bar{1}$  (N 2). Структура розшифрована прямим методом і уточнена методом найменших квадратів у повномат-

ричному анізотропному наближенні з використанням комплексу програм CRYSTALS [15]. В уточненні використано 1182 рефлексів з  $I > 3\sigma(I)$  (189 параметрів, що уточнюються, число рефлексів на параметр 6,3). Усі атоми водню в аніоні були виявлені з різницевого синтезу електронної густини. Атоми H(1) і H(2) були уточнені ізотропно. Положення атомів H сольватних молекул  $\text{H}_2\text{O}$  виявити не вдалося. При уточненні була використана вагова схема Чебишева [15] з п'ятьма параметрами: 0,64, -1,68, -0,20, -1,01 і -0,27. Кінцеві значення факторів розбіжності  $R = 0,076$  і  $R_w = 0,073$ , GOF 1,081. Залишкова електронна густина з ряду Фурье складає 0,56 і  $-0,56 \text{ e}/\text{\AA}^3$ . У процесі проведення експерименту кристал розкладався. При обробці експериментального масиву була введена відповідна поправка.

Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки 4 задепонований в Кембріджському банку структурних даних (FCDC № 601420).

#### Висновки

- Синтезовано та охарактеризовано 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоту, її натрієві солі та алкілові, алкілзаміщені та нафтохіонові S-естери.

- Досліджено антибактеріальну активність алкілових S-естерів до бактерій Burkholderia та Alkaligenes, проведено прогнозований скринінг синтезованих сполук з використанням комп’ютерної програми PASS. Встановлено, що речовини даного класу виявили антимікробну активність і є перспективними об’єктами досліджень у пошуку нових регуляторів ліпідного метаболізму, нефрологічних, судинних, протигрибкових та інших лікарських засобів.

#### Література

- Пат. США 4007184 // C. A. — 1977. — Vol. 86, 19008e.
- Mange A., Martinez M.J. // An. Quim. — 1976. — Vol. 72. — P. 263.
- Elina A.S., Musatova I.S., Padeiskya E.N., Shvarts G. Ya. // Khim-Pharm. Zh. — 1977. — Vol. 11. — P. 54.
- Ohmori J., Sakamoto S., Kuboto H. et al. // J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 37. — P. 467.
- Pelke J.D., Im H.K., Hamilkon B.J., Carter D.B. // Mol. Pharmacol. — 1992. — Vol. 42. — P. 294.
- TenBrink R.E., Im W.B., Sethy V.H. et al. // J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 37. — P. 758.
- Sun G., Uretsky N.J., Wallace L.J. et al. // J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 39. — P. 4430.
- Пат. Японії 7431688 // C. A. — 1974. — Vol. 81, 120670.
- Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. — М.: Химия, 1987. — 711 с.
- Ohmori J., Shimzu-Sasamata M., Okada M., Sakamoto S. // J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 39. — P. 3971-3979.
- Burke-Laing M., Laing M. // Acta Cryst. (B). — 1976. — Vol. 32. — P. 3216.
- Болдырев Б.Г., Билозор Т.К., Влязло Р.И. и др. Биоповреждения в промышленности. — Горький: ГГУ, 1983. — С. 44-52.
- Поройков В.В., Филимонов Д.А. Сборник "Азотистые гетероциклы и алкалоиды". — М.: Иридиум-пресс, 2001. — Т. 1. — С. 123-129.
- Поройков В.В. // Химия в России. — 1999. — Т. 2. — С. 8-12.
- Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. CRYSTALS, Issue 10, Chemical Crystallography Laboratory. — Univ. of Oxford. 1996.
- Carruthers J.R., Watkin D.J. // Acta Cryst. (A). — 1979. — Vol. 35, №3. — P. 698-699.

Надійшла до редакції 27.11.2006 р.

Робота виконана за підтримки фонду УНТЦ, проект 1930.

УДК 547.859 + 547.772.1

## КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ.

### 8.\* ГІДРОЛІТИЧНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ

**5-АЛКІЛ-1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-*d*]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ**

**ЯК ЗРУЧНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ N-АЛКІЛАМІДІВ**

**5-АМИНО-4-ПІРАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

А.В.Больбут, А.А.Ліщинський, М.В.Вовк

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

**Ключові слова:** 1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідини; аміди 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот; розщеплення

**Встановлено, що при дії лугу 5-алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они за- знають розщеплення до N-алкіламідів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот.**

#### **CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS.**

**8. HYDROLYTIC RING CLEAVAGE OF 5-ALKYL-1,5-DIHYDRO-4H-PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDIN-4-ONES AS A CONVENIENT METHOD OF SYNTHESIS FOR N-ALKYLAMIDES 5-AMINO-4-PYRAZOLOCARBOXYLIC ACIDS**

**A.V.Bol'but, A.A.Lishchynsky, M.V.Vovk**

***It has been found that 5-alkyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ones are subjected to hydrolytic cleavage to N-alkylamides 5-amino-4-pyrazolocarboxylic acids under the action of the alkali.***

#### **КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ.**

**8. ГИДРОЛИТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ 5-АЛКИЛ-1,5-ДИГИДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-*d*]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ КАК УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА N-АЛКІЛАМІДОВ 5-АМИНО-4-ПІРАЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

**А.В.Больбут, А.А.Лищинский, М.В.Вовк**

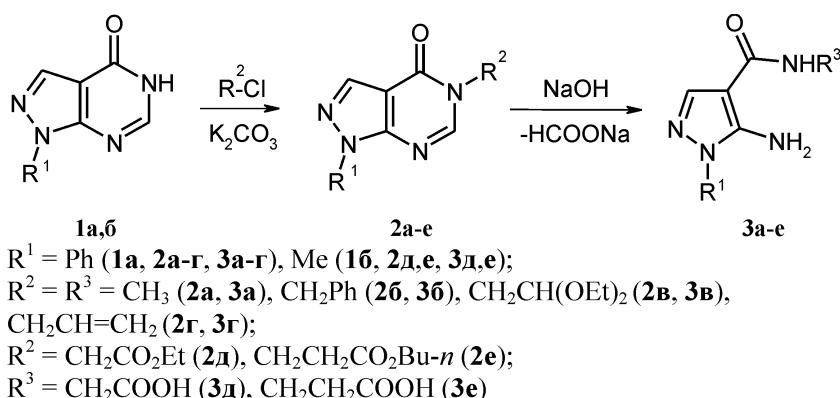
**Установлено, что при действии щелочи 5-алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-они подвергаются расщеплению в N-алкіламиды 5-амино-4-піразолкарбоновых кислот.**

Гідролітичне розщеплення 1,3-діазинового циклу в конденсованих піримідинах з утворенням сполук, що містять віцинально розташовані аміно- та карбомоїльну групи, раніше було досліджено на прикладах 3-бензилптеридону [2] та 3-заміщених гіпоксантинів [3-8]. В останньому випадку отримані продукти виявилися ефективними реагентами в синтезі похідних імідазо[4,5-е] [1,4]діазепіну [3-5]. Хімічна поведінка представників ряду піразоло[3,4-*d*]піримідину по відношенню до лугів не вивчалась. Саме тому з врахуванням факту, що схильність до лужного розщеплення піримідинового кільця притаманна тільки для N-3-заміщених структур [6], предметом цього повідомлення стало дослідження взаємодії 5-заміщених 1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів з гідроксидом натрію. Оскільки в літературі обмежена інформація стосовно вказаних сполук [9], нами розроблено метод їх синтезу, який базується на алкілюванні легкодоступних піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів 1а,б.

Знайдено, що взаємодія сполук 1а,б з різноманітними алкілюючими агентами в киплячому ацетонітрилі в присутності безводного карбонату калію приводить до утворення 5-алкілпіразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів 2а-е. Останні при нагріванні із спиртовим розчином гідроксиду натрію зазнають розмикання піримідинового кільця, а у випадку сполук 2д,е — також омилення естерних груп N-алкільних замісників. Продуктами цієї реакції є отримані з високими виходами N-заміщені аміди 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот 3а-е. Структура як вихідних 2а-е, так і цільових 3а-е сполук однозначно встановлена методами ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопії (схема).

Зазначимо, що в літературі описано всього декілька представників N-заміщених амідів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот, причому деякі з них згідно з даними авторів [10] видаються перспективними синтез-блоками для подальших гетероциклізацій. Для їх отримання використовується попередній захист аміногрупи [10] або активація

\* Повідомлення 7 див. [1]



Схема

карбоксильної групи [11] 5-амінопіразолкарбоно-вої кислоти з наступною конденсацією з амінами в присутності карбодіїмідів. Певні труднощі розділення цільових і побічних продуктів знижують ефективність та препаративну цінність такого методу.

У запропонованому нами способі вихідні піразоло[3,4-d]піримідин-4-они типу 1 з високими виходами отримують при взаємодії нітрилів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот з мурашиною кислотою [12]. У сукупності з їх подальшим алкілюванням і гідролітичним розщепленням сам підхід є своєрідною модифікацією регіоселективного N-алкілювання 4-N-незаміщених амідів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот за допомогою захисту 5-аміногрупи та одночасного захисту та активації карбамінової групи мурашиною кислотою. Після проведення N-алкілювання піримідинового циклу захисна функція мурашиної кислоти знімається дією лугу.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР  $^1H$  отримані на приладі Varian-Gemini (300 МГц, TMC) в розчинах DMSO-d<sub>6</sub>.

**5-Алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-они 2a-e.** До суміші 20 ммоль піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону 1a,b та 2,76 г (20 ммоль) безводного карбонату калію в 50 мл ацетонітрилу дода-вали 20 ммоль відповідного алкілгалогеніду і нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж 7 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 200 мл води, осад, який утворився, відфільтровували, промивали 25 мл води і сушили.

**5-Метил-1-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он 2a.** Вихід — 97%. Т.пл. — 208–210°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1705(C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ , β, м.ч.: 3,52 с (3Н,  $CH_3$ ), 7,41 т (1Н, Наром.), 7,58 т (2Н, Наром.), 8,04 д (2Н, Наром.), 8,37 с (1Н, Наром.), 8,50 с (1Н, Наром.). Знайдено, %: C — 63,45; H — 4,33; N — 24,58.  $C_{12}H_{10}N_4O$ . Вираховано, %: C — 63,71; H — 4,46; N — 24,76.

**5-Бензил-1-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он 2b.** Вихід — 93%. Т.пл. — 171–173°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1700 (C=O). Спектр

ЯМР  $^1H$ , β, м.ч.: 5,25 с (2Н,  $CH_2$ ), 7,26–7,50 м (6Н, Наром.), 7,58 т (2Н, Наром.), 8,03 д (2Н, Наром.), 8,38 с (1Н, Наром.), 8,73 с (1Н, Наром.). Знайдено, %: C — 71,36; H — 4,73; N — 18,44.  $C_{18}H_{14}N_4O$ . Вираховано, %: C — 71,51; H — 4,67; N — 18,53.

**5-(2,2-Діетоксіетил)-1-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он 2b.** Вихід — 87%. Т.пл. — 116–118°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1705 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ , β, м.ч.: 1,07 т (6Н,  $CH_3$ ), 3,40–3,72 м (4Н,  $CH_2$ ), 4,11 д (2Н,  $CH_2$ ), 4,74 т (1Н, CH), 7,43 т (1Н, Наром.), 7,59 т (2Н, Наром.), 8,03 д (2Н, Наром.), 8,40 д (2Н, Наром.). Знайдено, %: C — 61,03; H — 6,19; N — 16,12.  $C_{17}H_{20}N_4O_3$ . Вираховано, %: C — 62,18; H — 6,14; N — 15,96.

**5-Аліл-1-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он 2g.** Вихід — 89%. Т.пл. — 102–104°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1700 (C=O). Спектр ЯМР H, β, м.ч.: 4,67 д (2Н,  $CH_2$ ), 5,10–5,26 виродж. кв (2Н,  $CH_2$ ), 5,95–6,17 м (1Н, CH), 7,42 т (1Н, Наром.), 7,58 т (2Н, Наром.), 8,04 д (2Н, Наром.), 8,39 с (1Н, Наром.), 8,49 с (1Н, Наром.). Знайдено, %: C — 66,45; H — 4,82; N — 22,13.  $C_{14}H_{12}N_4O$ . Вираховано, %: C — 66,66; H — 4,79; N — 22,21.

**Етил 2-(1-метил-4-оксо-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)ацетат 2d.** Вихід — 95%. Т.пл. — 130–132°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1695 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ , β, м.ч.: 1,21 т (3Н,  $CH_3$ ), 3,93 с (3Н,  $CH_3$ ), 4,16 кв (2Н,  $CH_2$ ), 4,81 с (2Н,  $CH_2$ ), 8,11 с (1Н, Наром.), 8,41 с (1Н, Наром.). Знайдено, %: C — 50,76; H — 5,15; N — 23,55.  $C_{10}H_{12}N_4O_3$ . Вираховано, %: C — 50,84; H — 5,12; N — 23,72.

**n-Бутил 3-(1-метил-4-оксо-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)пропаноат 2e.** Вихід — 92%. Т.пл. — 70–72°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1690 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ , β, м.ч.: 0,87 т (3Н,  $CH_3$ ), 1,27 м (2Н,  $CH_2$ ), 1,52 м (2Н,  $CH_2$ ), 2,76 т (2Н,  $CH_2$ ), 4,00 т (2Н,  $CH_2$ ), 4,18 т (2Н,  $CH_2$ ), 7,97 с (1Н, Наром.), 8,33 с (1Н, Наром.). Знайдено, %: C — 55,85; H — 6,45; N — 19,97.  $C_{13}H_{18}N_4O_3$ . Вираховано, %: C — 56,10; H — 6,52; N — 20,13.

**N-(4-Алкіл)-5-аміно-1Н-піразолкарбоксаміди 3a-e.** До сусpenзії 15 ммоль 5-алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону в 40 мл етанолу додають 0,6 г (15 ммоль) гідроксиду натрію в 10 мл етанолу (у випадку 5-алкоксикарбоніл-алкілзаміщених похідних 1,2 г (30 ммоль) гідрокси-

ду натрію у 20 мл етанолу) і кип'ятити протягом 5 год. Розчинник випарюють, залишок промивають водою або кристалізують із суміші ізопропанол-гексан, 1:10.

**N-(4-Метил)-5-аміно-1-феніл-1Н-4-піразолкарбоксамід 3а.** Після випарювання розчинника твердий залишок промивають 15 мл води, відфільтрівують і сушать. Вихід — 86%. Т.пл. — 171–173°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3335 (NH), 1620 (амід 1, валентні коливання C=O), 1565 (амід 2, деформаційні коливання NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\beta$ , м.ч.: 2,73 д (3Н, CH<sub>3</sub>), 6,33 (2Н, NH<sub>2</sub>), 7,30–8,05 м (7Н, Наром., NH). Знайдено, %: С — 61,35; Н — 5,63; N — 25,75. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: С — 61,10; Н — 5,59; N — 25,91.

**N-(4-Бензил)-5-аміно-1-феніл-1Н-4-піразолкарбоксамід 3б.** Після випарювання розчинника твердий залишок промивають 15 мл води, відфільтрівують і сушать. Вихід — 84%. Т.пл. — 202–204°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3330 (NH), 1625 (амід 1), 1570 (амід 2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\beta$ , м.ч.: 4,43 д (2Н, CH<sub>2</sub>), 6,39 с (2Н, NH<sub>2</sub>), 7,18–7,60 м (10Н, Наром.), 7,99 т (1Н, Наром.), 8,47 т (1Н, NH). Знайдено, %: С — 69,68; Н — 5,45; N — 18,94. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: С — 69,85; Н — 5,52; N — 19,16.

**N-[4-(2,2-Діетоксіетил)]-5-аміно-1-феніл-1Н-4-піразолкарбоксамід 3в.** Після випарювання розчинника до твердого залишку додають 50 мл бензолу, фільтрують, фільтрат випарюють, продукт кристалізують із суміші ізопропанол-гексан, 1:10. Вихід — 63%. Т.пл. — 86–87°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3335 (NH), 1620 (амід 1), 1565 (амід 2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\beta$ , м.ч.: 1,13 т (6Н, CH<sub>3</sub>), 3,26 т (2Н, CH<sub>2</sub>), 3,40–3,72 м (4Н, CH<sub>2</sub>), 4,57 т (1Н, CH), 6,37 с (2Н, NH<sub>2</sub>), 7,32–7,64 м (5Н, Наром.), 7,95–8,17 м (2Н, Наром., NH). Знайдено, %: С — 60,15; Н — 6,87; N — 17,65. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вирахувано, %: С — 60,36; Н — 6,96; N — 17,60.

**N-(4-Аліл)-5-аміно-1-феніл-1Н-4-піразолкарбоксамід 3г.** Після випарювання розчинника твердий залишок промивають 15 мл води, відфільтрівують і сушать. Вихід — 82%. Т.пл. — 143–145°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3335 (NH), 1625 (амід 1), 1565 (амід 2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\beta$ , м.ч.: 3,85 т (2Н, CH<sub>2</sub>),

5,00–5,25 виродж. кв (2Н, CH<sub>2</sub>), 5,78–5,95 м (1Н, CH), 6,37 с (2Н, NH<sub>2</sub>), 7,32–7,65 м (5Н, Наром.), 7,97 т (1Н, Наром.), 8,09 т (1Н, NH). Знайдено, %: С — 64,70; Н — 5,73; N — 23,34. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: С — 64,45; Н — 5,82; N — 23,12.

**2-(5-Аміно-1-метил-1Н-4-піразолілкарбоксамідо)онтова кислота 3д.** Після випарювання розчинника до твердого залишку додають 20 мл води і нагрівають протягом 15 хв при 70°C. Осад відділяють фільтруванням, фільтрат підкислюють 10%-ним розчином соляної кислоти до нейтрального середовища. Продукт відфільтровують, промивають 5 мл води та сушать. Вихід — 78%. Т.пл. — 230–232°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2380–3500 (NH, CO<sub>2</sub>H), 1630 (амід 1), 1575 (амід 2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\beta$ , м.ч.: 3,51 с (3Н, CH<sub>3</sub>), 3,80 д (2Н, CH<sub>2</sub>), 6,15 с (2Н, NH<sub>2</sub>), 7,65 с (1Н, Наром.), 8,01 т (1Н, NH), CO<sub>2</sub>H-протон знаходиться в обміні з протонами води, що міститься у розчиннику. Знайдено, %: С — 42,26; Н — 5,03; N — 28,36. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вирахувано, %: С — 42,42; Н — 5,09; N — 28,27.

**3-(5-Аміно-1-метил-1Н-4-піразолілкарбоксамідо)пропанова кислота 3е.** Після випарювання розчинника до твердого залишку додають 20 мл води і нагрівають протягом 15 хв при 70°C. Осад відділяють фільтруванням, фільтрат підкислюють 10%-ним розчином соляної кислоти до нейтрального середовища. Продукт відфільтровують, промивають 5 мл води та сушать. Вихід — 73%. Т.пл. — 182–184°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2400–3500 (NH, CO<sub>2</sub>H), 1625 (амід 1), 1570 (амід 2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\beta$ , м.ч.: 2,45 т (2Н, CH<sub>2</sub>), 3,40 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 3,50 с (3Н, CH<sub>3</sub>), 6,12 с (2Н, NH<sub>2</sub>), 7,60 с (1Н, Наром.), 7,75 т (1Н, NH), 12,16 ш. с (CO<sub>2</sub>H). Знайдено, %: С 45,04; Н 5,75; N 26,23. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вирахувано, %: С — 45,28; Н — 5,70; N — 26,40.

## Висновки

Розроблено препаративно зручний метод синтезу N-алкіламідів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот, який ґрунтується на гідролітичному розщепленні 5-алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піrimідин-4-онів.

## Література

- Лебедь П.С., Вовк М.В. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вип. 2. — С. 31–34.
- Taylor E.C. // J. Am. Chem. Soc. — 1952. — Vol. 74. — P. 2380–2381.
- Bridson P.K., Weirich T.P. // J. Heterocyclic Chem. — 1988. — Vol. 28. — P. 1179–1182.
- Bridson P.K. // Heterocycles. — 1994. — Vol. 38, №5. — P. 1007–1014.
- Нілов Д.Б., Кадушкин А.В., Кербников А.Ф. и др. // Хим. фарм. журн. — 1995. — Т. 29, №2. — С. 27–31.
- Shaw E. // J. Am. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80. — P. 3899–3902.
- Rangan&tham D., Faroogui F., Bhattacharyya D. et al. // Tetrahedron. — 1986. — Vol. 42, №16. — P. 4481–4492.
- Aoyagi M., Minakawa N., Matsuda A. // Tetrahedron Lett. — 1993. — Vol. 34, №1. — P. 103–106.
- Cheng C.C., Robins R.K. // J. Org. Chem. — 1956. — Vol. 21. — P. 1240–1256.
- Mahdi O., Lavergne J.-P., Viallefond P. et al. // Bull. Soc. Chim. Fr. — 1995. — Vol. 132, №7. — P. 675–680.
- Bartröli J., Turmo E., Alguero M. et al. // J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41, №11. — P. 1855–1868.
- Peat A.J., Boucheron J.A., Dickerson S.H. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14, №9. — P. 2121–2126.

Надійшла до редакції 27.02.2007 р.

УДК 547.972.3+544.526:542.952.1

# КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ФЛАВОНОЛОВ.

## I. МЕХАНИЗМ ПРОТОНИРОВАНИЯ ФЛАВОНОЛОВ В ОСНОВНОМ И ВОЗБУЖДЕННОМ СОСТОЯНИЯХ

В.В.Мороз, А.Г.Чалый, А.Д.Рошаль

НИИ химии при Харьковском национальном университете им. В.Н.Каразина,  
61077, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: alexandre.d.rochal@univer.kharkov.ua

*Ключевые слова:* флавонолы; протолитические формы; протонирование; электронная спектроскопия

**Изучены кислотно-основные и спектральные характеристики протолитических форм флавонола и 4'-N,N-диметиламинофлавонола. Показано, что в возбужденном состоянии происходит инверсия констант протонирования 4'-N,N-диметиламинофлавонола. Однако в силу низкой скорости перепротонирования форм в S<sub>1</sub> состоянии последовательность протонирования основных центров в S<sub>0</sub> и S<sub>1</sub> состояниях одинакова.**

### THE ACID-BASIC PROPERTIES OF FLAVONOLS.

#### I. THE MECHANISM OF FLAVONOL PROTONATION IN THE GROUND AND EXCITED STATES

V.V.Moroz, A.G.Chaly, A.D.Roshal

*The acid-basic and spectral characteristics of the protolytic forms of flavonol and 4'-N,N-di-methylaminoflavonol have been investigated. It has been shown that the inversion of 4'-N,N-di-methylaminoflavonol protonation constants takes place in the excited state. However, because of a low re-protonation rate of the protolytic forms in the S<sub>1</sub> state, the sequence of protonation of the basic centres remains the same in S<sub>0</sub> and S<sub>1</sub> states.*

### КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ФЛАВОНОЛІВ.

#### I. МЕХАНІЗМ ПРОТОНУВАННЯ ФЛАВОНОЛІВ В ОСНОВНОМУ ТА ЗБУДЖЕНОМУ СТАНАХ

В.В.Мороз, А.Г.Чалий, О.Д.Рошаль

*Досліджено кислотно-основні і спектральні характеристики протолітичних форм флавонолу і 4'-N,N-диметиламінофлавонолу. Показано, що у збудженному стані відбувається інверсія констант протонування 4'-N,N-диметиламінофлавонолу. Однак через невелику швидкість перепротонування протолітичних форм у S<sub>1</sub> стані послідовність протонування основних центрів у S<sub>0</sub> і S<sub>1</sub> станах є однаковою.*

Производные флавонола (3-гидрокси-2-фенилхромона) (схема 1) являются перспективными флуоресцентными зондами, используемыми как для оценки полярности и протонодонорной способности окружающей среды [1-4], так и для детекции ионов металлов в растворах [5-7].

Важной особенностью флавонолов является значительное изменение кислотно-основных свойств орто-гидроксикарбонильных (ОГК) группировок в возбужденном состоянии, что приводит к фотопереносу протона (ФПП) и появлению характерной двухполосной флуоресценции.

Исследованиею переноса протона во флавонолах посвящено большое количество работ [8-13]. Показано, что решающим фактором, приводящим к ФПП, является значительное увеличение кислотности 3-гидроксигруппы ОГК фрагмента в возбужденном состоянии. Так, например, для соединения 1a в метаноле  $pK_a$  при возбуждении изменяется от 8 до -1 [6]. Фотодиссоциация образавшейся сильной кислоты сопровождается переносом протона через внутримолекулярную водородную связь и последующим протонировани-

ем атома кислорода карбонильной группы. Структура образующегося при этом фототаутомера представлена на схеме 1.

В указанных выше работах основное внимание удалено изменению кислотных свойств 3-гидроксигруппы, поскольку она является донором протона и от ее кислотности зависят кинетические характеристики ФПП и спектральные свойства молекул в целом. Тем не менее, вторым не менее важным фактором, влияющим на ФПП, являются протоноакцепторные свойства группы-приемника, карбонильной группы, основность которой при переходе в возбужденное состояние также

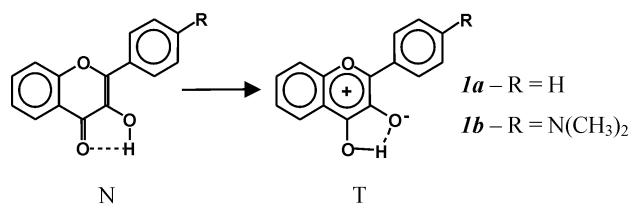


Схема 1. Структуры нейтральной (N) и фототаутомерной (T) форм исследуемых флавонолов 1a и 1b.

Таблиця 1

Спектральні характеристики протолітических форм і комплексів 1а і 1б\*

Вещество / форма		Метанол / вода			Ацетонитрил		
		$\lambda_{abs}$	$\lambda_{fl}$	$\Delta\nu_{st}$	$\lambda_{abs}$	$\lambda_{fl}$	$\Delta\nu_{st}$
1а	нейтральная форма	343	410** 536	4760 10520	339	404** 526	4740 10480
	катион	372	435	3900	-	-	-
	комплекс с Li <sup>+</sup>	403	426	1340	404	слаб.	-
1б	нейтральная форма	404	541	6260	397	526** 578	6190 7900
	катион	343	406	4490	342	525	11120
	дикатион	373	439	4040	-	-	-
	комплекс с Li <sup>+</sup>	452	560	4840	447	548	4120

\*  $\lambda_{abs}$ ,  $\lambda_{fl}$  — положення полос поглощення і випускання, нм;  $\Delta\nu_{st}$  — Стоксов сдвиг флуоресценции, см<sup>-1</sup>.

\*\* в верхній строкі приведені параметри форми N, в нижній — параметри форми T.

значительно повышается. К сожалению, кислотно-основные свойства карбонильного фрагмента флавонолов и его влияние на параметры ФПП в настоящее время изучены недостаточно.

Особый интерес представляют производные флавонолов, имеющие несколько взаимосвязанных протоноакцепторных групп. Это, в первую очередь, касается 4'-N,N-диалкиламинофлавонолов, аминогруппы которых могут выступать в качестве конкурентов в процессе протонирования.

Целью настоящей работы являлось сравнительное изучение процессов протонирования и исследование взаимодействия основных групп флавонолов в основном и возбужденном состояниях.

Поскольку в случае соединения 1б молекулы имеют протоноакцепторные группы разных типов, для уточнения механизма протонирования последних авторы также изучали поведение исследуемых соединений в присутствии перхлората лития. Ионы лития являются менее жесткими кислотами, чем протоны, поэтому они не взаимодействуют с атомами азота аминогрупп, но при этом связываются с атомами кислорода карбонильных фрагментов. Таким образом, сравнивая спектральные эффекты при увеличении кислотности и концентрации LiClO<sub>4</sub>, авторы разделяли процессы, обусловленные связыванием протона с протоноакцепторными группами разных типов.

Основные свойства исследуемых соединений, а также изменение спектральных свойств при переходах между протолітическими формами было исследовано методами спектрофотометрического и спектрофлуориметрического титрования. Спектральные характеристики обнаруженных протолітических форм и параметри равновесия между ними приведены в таблицах 1 и 2.

На рис. 1 показано, что титрование флавонола 1а водным раствором серной кислоты приводит к значительному батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения (2260 см<sup>-1</sup>). Это обусловлено протонированием атома кислорода карбонильной группы с последующей делокализацией положительного заряда на хромоновом фрагменте молекулы 1а и образованием бензопирилиевого катиона, имеющего меньшую энергию длинноволнового перехода.

Соединение 1а имеет высокую скорость ФПП и низкую константу скорости флуоресценции нейтральной формы N. Поэтому в его спектрах флуоресценции независимо от растворителя наблюдается слабая флуоресценция нейтральной формы и интенсивная полоса испускания фототаутомера. Увеличение концентрации кислоты приводит к исчезновению полос испускания обеих форм и появлению полосы катиона при 435 нм<sup>1</sup>. Наблюдаемые спектральные эффекти соответствуют описанным в статье [14].

Таблиця 2

Константи основності протолітических форм 1а і 1б\*

	pK <sub>b1</sub>		$\Delta pK_{b1}$	pK <sub>b2</sub>		$\Delta pK_{b2}$
	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>		S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	
1а	-2,82±0,03	1,95	+4,77	-	-	-
1б	2,67±0,02	-6,58	-9,25	-3,52±0,04	1,40	+4,92

\* величини pK<sub>b1</sub> 1а і pK<sub>b2</sub> 1б являються смішаними, константа pK<sub>b1</sub> 1б — концентраціонна.

<sup>1</sup> Флуоресценцию катиона наблюдали только в водных растворах, поскольку получить концентрацию кислоты, необходимую для протонирования 1а в ацетонитриле, невозможно вследствие разложения растворителя.

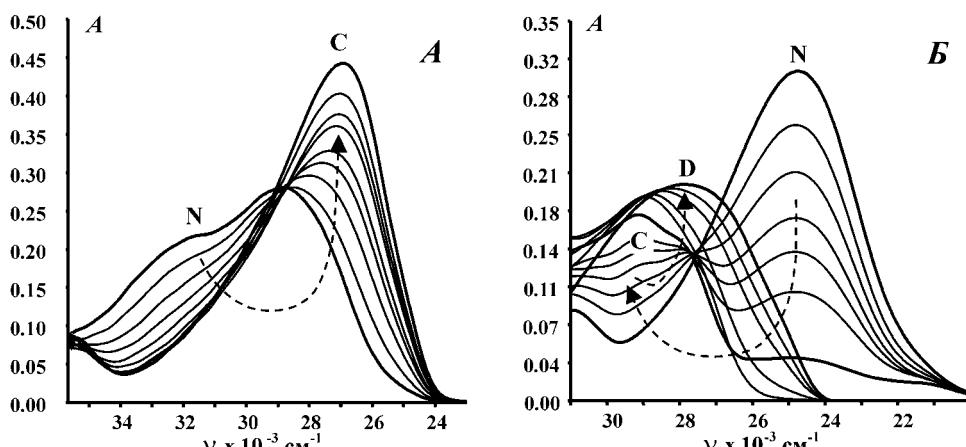


Рис. 1. Изменения в спектрах поглощения метанольных растворов 1а (А) и 1б (Б) при увеличении кислотности растворов от рН = 5 до H<sub>0</sub> = -9.

Аналогичное спектральное поведение незамещенного флавонола 1а наблюдается и при титровании его растворами LiClO<sub>4</sub>, что говорит об одинаковом механизме связывания ионов H<sup>+</sup> и Li<sup>+</sup> и об идентичности изменений электронного строения лиганда при протонировании и комплексообразовании.

4'-N,N-Диметиламинофлавонол 1б имеет две основные группы, что обуславливает наличие двухступенчатого механизма протонирования. Возможные механизмы протонирования приведены на схеме 2.

Поскольку атом азота диметиламиногруппы в основном состоянии обладает большими основными свойствами, чем атом кислорода карбонильного фрагмента, можно предложить, что при протонировании, в первую очередь, образуется "диметиламмониевый" катион 1б — С<sub>1</sub>. Этот механизм подтверждается как сравнением теоретических величин энタルпий образования монокатионов протонированных по диметиламино- и карбонильной группам, так и изменениями положений полос поглощения, происходящими в процессе титрования 1б растворами кислоты и перхлората лития.

Так, величина ΔH<sub>f</sub>, рассчитанная методом RM1 для монокатиона 1б протонированного по атому

азота, на 3,5 ккал/моль меньше, чем для катиона протонированного по атому кислорода (75,20 и 78,69 ккал/моль, соответственно). Учитывая, что значения энтропийного фактора для обоих изомеров-катионов примерно одинаковы, можно заключить, что энергия Гиббса для процесса протонирования 1б по диметиламиногруппе будет ниже, а протекание протонирования по этому пути будет предпочтительнее.

Как показывает эксперимент, увеличение кислотности среды при титровании 1б приводит последовательно к гипсохромному, а затем батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения (рис. 1б).

Наличие гипсохромного сдвига на первой стадии титрования может объясняться исчезновением в молекуле протонодонорной группы и уменьшением эффективного размера сопряженной системы, что однозначно указывает на связывание атома азота диметиламиногруппы. Подтверждением этого заключения может служить и тот факт, что спектр поглощения монокатиона 1б практически идентичен спектру нейтрального флавонола 1а.

Последующий батохромный сдвиг полосы поглощения 1б обусловлен протонированием карбонильной группы и соответствует сдвигу, наблюдал-

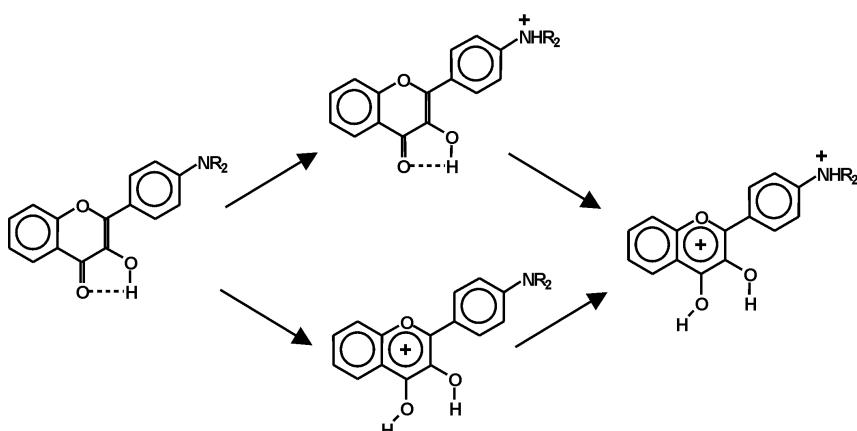


Схема 2. Предполагаемые механизмы протонирования 1б в основном и возбужденном состояниях.

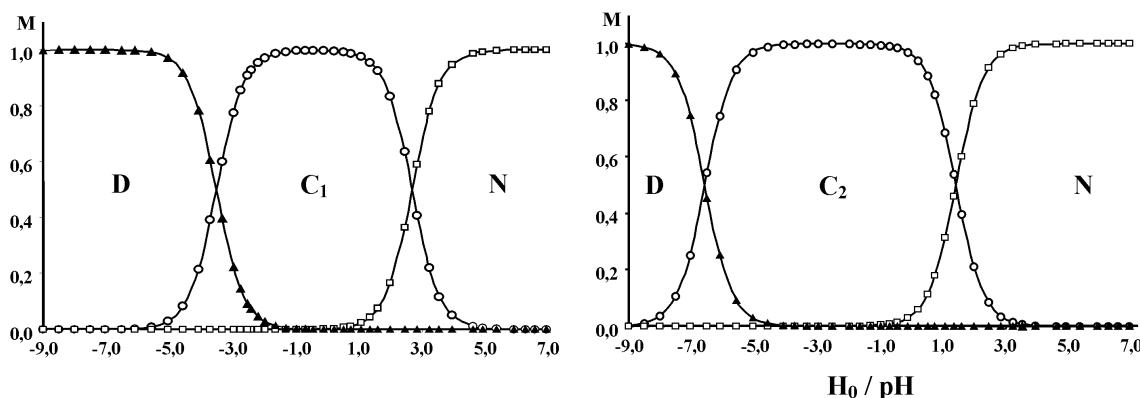


Рис. 2. Залежність мольної долі протолітических форм 1b в основному (А) і відштовхненому (Б) состояннях.

мому при протонуванні флавонола 1а. В присутстві іонів  $\text{Li}^+$ , способних к связуванню тільки з карбонильним фрагментом, набувається батохромний сдвиг полоси поглощення, що говорить об образуванні бензопірилиевого катіона і також може служити доказальним доказом предложеного механізму протонування молекули 1b.

Аналогічні висновки о механізмі протонування можна зробити і по величинам констант (табл. 2) — перша константа протонування 1b ( $pK_{b1} = 2,67$ ) близка по величині до аналогічним константам для амінів (2,5–5,1) [15], в то ж чася як величина  $pK_{b2}$  1b супоставима з  $pK_1$  1а (-3,52 і -2,82, відповідно). Боліж низка величина  $pK_{b2}$  1b по порівнянню з  $pK_1$  1а обумовлена тем, що в первому випадку відбувається присоединення протона до позитивно заряденої частини, а во второму — до нейтральної.

Таким чином, можна заключити, що в основному состоянии существует послідовність прототропних превращень  $N \leftrightarrow C_1 \leftrightarrow D$  (см. схему 2).

Как уже было отмечено выше, при возбуждении наблюдается рост кислотности 3-гидроксигруппы и основности карбонильного фрагмента, что приводит к ФПП. Как показано в [14], константа протонирования карбонила в возбужденном состоянии может на 9–10 порядков превышать эту же константу, измеренную в основном состоянии. Так, в случае соединения 1а величина  $\Delta pK_b^*$ , определенная по методу Ферстера, достигает значения 4,8.

Присутність диметиламіногруппи приводить до межфрагментному переносу заряда при возбуждении [12, 16, 17]. Вследствие этого кислотность 3-гидроксигруппы 1b в возбужденном состоянии существенно нижче, чем у 1а, що приводит до пониженню швидкості ФПП [13, 18]. Одновременно происходит существенное возрастание основности карбонильного фрагмента і падение основности диметиламіногруппи. Таким чином, послідовність протонування основних груп 1b в возбужденном состоянии може мати механізм, різний від такового в основному состоянии.

Расчет енталпій образования для возбужденных форм 1b показал, что более устойчивим в

відштовхненому состоянии є бензопірилиевий катіон  $C_2$  ( $\Delta H_f$  для  $C_2$  в возбужденном состоянии рівна 109,54 ккал/моль, в то ж чася як для  $C_1$  — 140,64 ккал/моль). Таким чином, згідно з теоретичними даними порядок протонування в возбужденном состоянии має бути  $N \leftrightarrow C_2 \leftrightarrow D$ .

Аналогічний висновок можна зробити на основі аналізу величин констант протонування в возбужденном состоянии, отриманих за методом Ферстера. Як слідує з табл. 2, константа протонування аміногруппи в возбужденном состоянии приблизно на 9,5 порядков нижче, ніж в основному состоянии. В то ж чася константа основності підвищується приблизно на 5 порядков. В результаті в великому інтервалі кислотності від  $H_0 = -7$  до  $pH = 2$  набувається зона інверсної основності диметиламино- і карбонильної груп, в якій має місце існування катіону  $C_2$  — пірилиевого типу з непротонованою диметиламіногрупой (рис. 2).

Несмотря на то, что представленные экспериментальные и теоретические данные свидетельствуют в пользу инверсного механизма протонирования в возбужденном состоянии, изменения в спектрах флуоресценции, наблюдавшиеся при увеличении кислотности растворов, противоречат этому механизму.

Прежде всего следует отметить, что в случае соединения 1b большое влияние на вид спектров флуоресценции оказывают протонодонорные свойства растворителя. В метаноле образование водородных связей с молекулами растворителя приводит к разрушению внутримолекулярной водородной связи — мостика, по которому протекает ФПП. Поэтому в спектрах флуоресценции преобладающей является полоса флуоресценции исходной нейтральной формы N. В ацетонитриле, образующем слабые водородные связи с 1b, в возбужденном состоянии преобладает фототаутомерная форма, и в спектрах флуоресценции полоса фототаутомера имеет большую интенсивность.

Полоса испускания бензопірилиевого катіона, имеющего в возбужденном состоянии більшу низку енергію, ніж у исходної нормальної

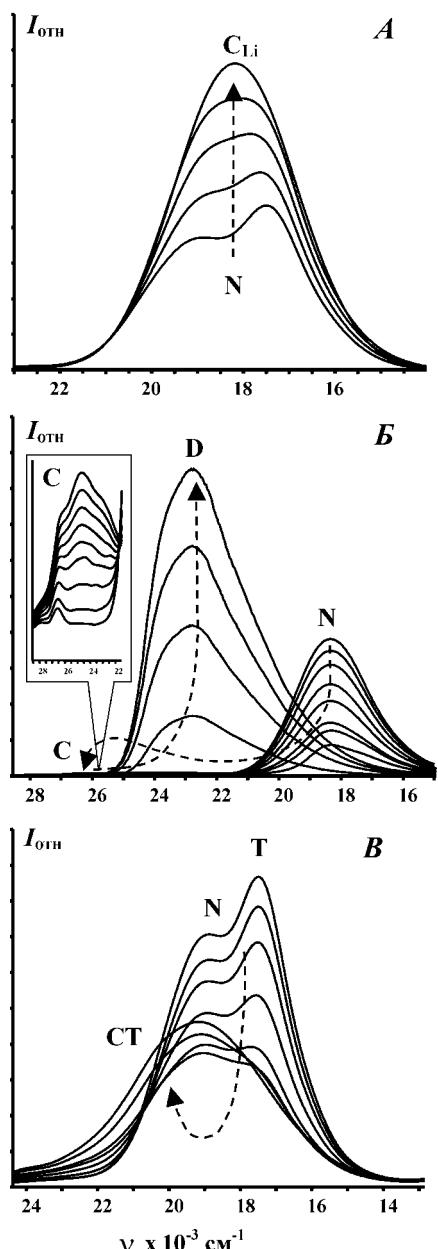


Рис. 3. Изменения в спектрах флуоресценции 1b в присутствии  $\text{LiClO}_4$  в ацетонитриле (А), а также в растворах разной кислотности в метаноле (Б) и ацетонитриле (В).

формы, но более высокую, чем у фототаутомера, должна наблюдаться между полосами нейтральной формы и фототаутомера. Однако вследствие различного вида спектральных кривых 1b в разных растворителях образование катиона в метаноле будет проявляться как батохромный сдвиг интенсивной полосы поглощения нейтральной формы, а в ацетонитриле — как гипсохромный сдвиг интенсивной полосы фототаутомера.

Именно такие спектральные эффекты наблюдается при титровании 1b раствором перхлората лития (рис. 3а).

Однако в кислых растворах спектральное поведение полос флуоресценции имеет противоположный характер. При увеличении концентрации

кислоты в метанольных растворах 1b наблюдаются последовательно гипсохромный и батохромный сдвиги полосы испускания относительно полос флуоресценции исходных нейтральной и фототаутомерной форм (рис. 3б). Наличие гипсохромного сдвига при присоединении первого протона может объясняться протонированием диметиламиногруппы и образованием сольватированного диметиламмониевого катиона 1b. Положение полосы испускания дикатионной формы 1b (439 нм) соответствует положению полосы испускания катиона флавонола 1a (435 нм) и его комплекса с  $\text{Li}^+$  (440 нм), что говорит о последующем протонировании карбонильной группы (схема 3а). Таким образом, результаты титрования 1b в метаноле говорят об одинаковых механизмах протонирования данного соединения как в основном, так и в возбужденном состояниях.

В ацетонитриле, где мы наблюдали присоединение только первого протона, увеличение кислотности приводило к появлению полосы при 522 нм с аномально высоким Стоксовым сдвигом —  $11120 \text{ см}^{-1}$  (рис. 3в). По спектральным характеристикам данная полоса испускания соответствует полосе фототаутомера 1a, что указывает на выключение из сопряжения аминогруппы и образование катион-фототаутомера TC, подобного фототаутомеру незамещенного флавонола (схема 3б). Таким образом, спектральные эффекты, наблюдавшиеся в ацетонитриле, также говорят в пользу механизма  $\text{N} \leftrightarrow \text{C}_1 \leftrightarrow \text{D}$ .

Как объяснить факт, что различные экспериментальные методы приводят к выводам о разных механизмах протонирования?

Если допустить, что вследствие инверсии величин констант  $K_b$  в возбужденном состоянии механизм протонирования изменяется, то необходимо принимать во внимание протекание процесса перепротонирования, то есть превращения катиона  $\text{C}_1$  в катион  $\text{C}_2$ . Если константа скорости этого процесса ( $k_{\text{C}_1 \rightarrow \text{C}_2}$ ) сравнима или выше по величине, чем суммарная константа излучательной и безызлучательной дезактивации катиона  $\text{C}_1$  ( $k_{\text{f}}(\text{C}_1) + k_{\text{d}}(\text{C}_1)$ ), то в спектрах флуоресценции должна наблюдаться полоса катиона  $\text{C}_2$  (при  $\sim 560 \text{ нм}$ ) и, возможно, полосы катиона  $\text{C}_1$  в метаноле (при  $\sim 450 \text{ нм}$ ) или катион-таутомера в ацетонитриле (при  $\sim 520 \text{ нм}$ ). В случае, если  $k_{\text{C}_1 \rightarrow \text{C}_2}$  ниже чем  $k_{\text{f}}(\text{C}_1) + k_{\text{d}}(\text{C}_1)$ , в спектрах флуоресценции будут наблюдаться лишь полосы испускания форм катиона  $\text{C}_1$ .

Измеренное время жизни катиона  $\text{C}_1$  составляет 210 пс, таким образом, константа скорости процесса перепротонирования должна быть существенно выше, чем  $4,8 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$ . Как было показано выше, в экспериментальных спектрах флуоресценции наблюдается только катион  $\text{C}_1$  и его фототаутомер. Следовательно, можно сделать вывод, что несмотря на изменение основности диметиламиногруппы и карбонильного фрагмента,

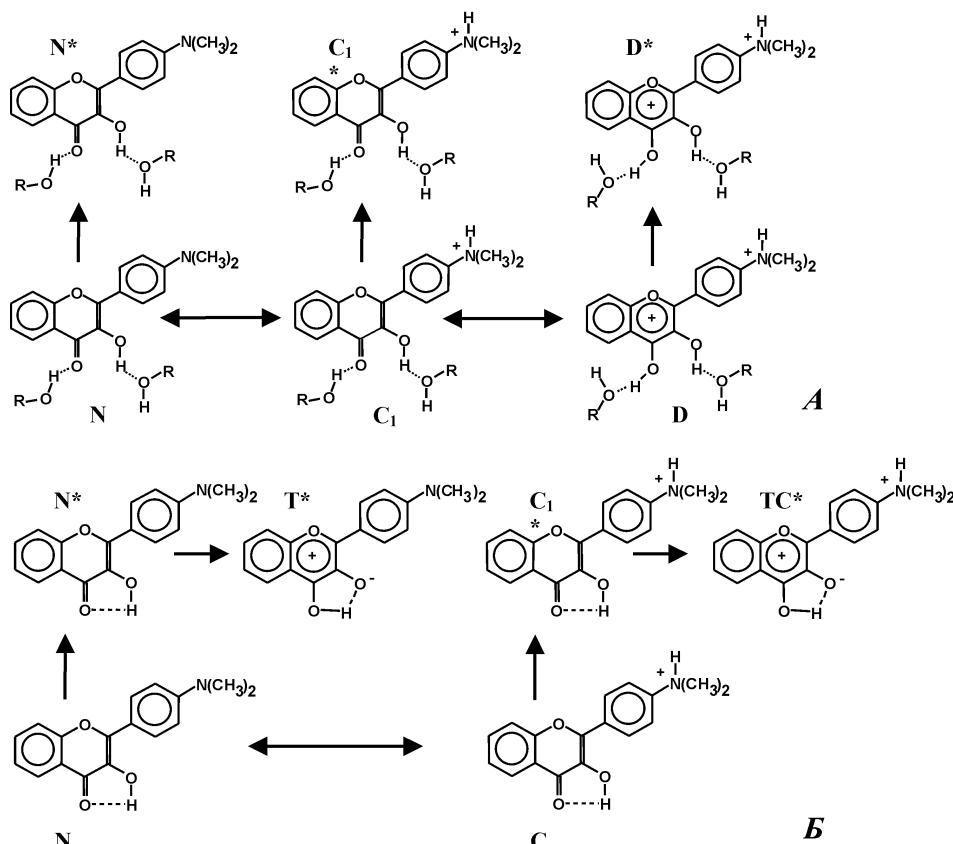


Схема 3. Схеми взаємопревращень протолітических форм 1b в основному і возбужденном состояниях, полученные на основе анализа спектров поглощения и флуоресценции в средах разной кислотности: А - в метаноле, Б - в ацетонитриле. Знаком (\*) отмечены формы в возбужденном состоянии.

равновесие между изомерными катионами в возбужденном состоянии не успевает сместься в сторону C<sub>2</sub> вследствие низкой скорости процесса перепротонирования.

#### Экспериментальная часть

Флавонолы 1a-1б были синтезированы методом Альгара-Флинна-Оямады по методике [19-20]. Структура веществ была подтверждена с использованием ЯМР и масс-спектрометрии.

Спектральные исследования проводили на спектрофотометре Hitachi U3210 и флуориметре Hitachi F4010. Концентрация исследуемых веществ в рабочих растворах находилась в пределах  $1 \cdot 10^{-5}$  –  $5 \cdot 10^{-5}$  М.

Определение смешанных констант протонирования в интервале pH от 6,5 до 1,0 в метаноле проводили путем кислотно-основного титрования метанольными растворами H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Определение констант протонирования в сильно-кислых областях (в интервале функций кислотности Гамметта Н<sub>0</sub> от 1,0 до -9) проводили в смесях серная кислота – вода.

Оценку величин констант протонирования и диссоциации в возбужденном состоянии проводили по методу Ферстера [21]. Расчеты pK\*<sub>b</sub> проводили, исходя из положения максимумов полос поглощения [22].

Математическая обработка спектров, в частности, их деконволюция на отдельные полосы поглощения и испускания, расчет констант равновесий между протолитическими формами проводили при помощи пакета программ Spectra Data Lab [23].

Квантово-химические расчеты проводили методом RM1 [24] с использованием программы MOPAC 2002 [25].

#### Выводы

Проведены сравнительные спектральные и квантово-химические исследования процессов протонирования и комплексообразования флавонола 1a и 4'-N,N-диметиламинофлавонола 1b. Анализ полученных данных показал, что у соединения 1b в основном состоянии присоединение первого протона происходит к атому азота диметиламино-группы; второй протон присоединяется к атому кислорода карбонильного фрагмента.

В возбужденном состоянии происходит внутримолекулярный межфрагментный перенос заряда, приводящий к изменению основности диметиламино- и карбонильной групп и проявляющийся в виде инверсии их констант протонирования. Однако, поскольку скорость перепротонирования (превращения диметиламмониевого катиона C<sub>1</sub> 1b в бензопирилиевый катион C<sub>2</sub>) в

возбужденном состоянии меньше скорости дезактивации  $C_2$ , порядок протонирования основных групп в возбужденном состоянии остается таким же, как и в основном состоянии. Процессами, конкурирующими с перепротонированием в воз-

бужденном состоянии, являются излучательная дезактивация сольватированного катиона  $C_1$  (в протонодонорных растворителях) либо быстрый безызлучательный процесс — образование катион-таутомера.

### Література

1. Пивоваренко В.Г. // Ukr. Bioorg. Acta. — 2005. — Vol. 3, №1. — P. 3-12.
2. Demchenko A.P. // FEBS Letters. — 2006. — Vol. 580. — P. 2951-2957.
3. Demchenko A.P., Klymchenko A.S., Pivovarenko V.G. et al. // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2003. — Vol. 5. — P. 461-468.
4. Demchenko A.P., Klymchenko A.S., Pivovarenko V.G. et al. // J. Fluoresc. — 2003. — Vol. 13. — P. 291-295.
5. Roshal A.D., Grigorovich A.V., Dorochenko A.O. et al. // J. Phys. Chem. A. — 1998. — Vol. 102. — P. 5907-5914.
6. Roshal A.D., Grigorovich A.V., Dorochenko A.O. et al. // J. Photochem. Photobiol. A. — 1999. — Vol. 127. — P. 89-100.
7. Невская Е.Н., Назаренко В.А. // Журн. аналит. химии. — 1972. — Т. 27, №9. — P. 1699-1714.
8. McMorrow D., Kasha M. // J. Phys. Chem. — 1984. — Vol. 88. — P. 2235-2243.
9. McMorrow D., Kasha M. // Chem. Phys. Lett. — 1979. — Vol. 68. — P. 382.
10. Strandjord A.J.G., Smith D.E., Barbara P.F. // J. Phys. Chem. — 1985. — Vol. 89. — P. 2362-2366.
11. Strandjord A.J.G., Barbara P.F. // J. Phys. Chem. — 1985. — Vol. 89. — P. 2355-2361.
12. Douhal A., Sanz M., Carranza M.A. et al. // Chem. Phys. Lett. — 2004. — Vol. 394. — P. 54-60.
13. Roshal A.D., Organero J.A., Douhal A. // Chem. Phys. Lett. — 2003. — Vol. 379. — P. 53-59.
14. Kumar S., Jain S.K., Sharma N., Rastogi R.C. // Spectrochim. Acta A. — 2001. — Vol. 57. — P. 299-308.
15. Линдсей Р.Дж. Ароматические амины. Общая органическая химия. — Т. 4. — М.: Химия, 1982. — С. 168-224.
16. Ormson S.M., Brown R.G., Volmer F., Rettig W. // J. Photochem. Photobiol. A. — 1994. — Vol. 81. — P. 65-72.
17. Ameer-Beg S., Ormson S.M., Poteau X. et al. // J. Phys. Chem. A. — 2004. — Vol. 108. — P. 6938-3943.
18. Swinney T.C., Kelley D.F. // J. Phys. Chem. A. — 1993. — Vol. 99. — P. 211-221.
19. Algar J., Hurley D.E. // Proc. R. Irish Acad., Sect. B. — 1936. — Vol. 43. — P. 83.
20. Smith M.A., Neumann R.M., Webb R.A. // J. Heterocycl. Chem. — 1968. — Vol. 5. — P. 425.
21. Forster Th. // Z. Electrochem. — 1950. — Vol. 54. — P. 42.
22. Мартынов И.И., Демяшкевич А.Б., Ужинов Б.М., Кузьмин М.Г. // Усп. химии. — 1977. — Vol. 46. — С. 3-16.
23. Дорошенко А.О. Spectra Data Lab. — Х.: ХНУ им. В.Н. Каразина, 1999.
24. Rocha G.B., Freire R.O., Simas A.M., Stewart J.J. P. // J. Comp. Chem. — 2006. — Vol. 27, №10. — P. 1101-1111.
25. Stewart J. P. P. MOPAC 2002, Tokyo: Fujitsu, 2002.

Надійшла до редакції 07.03.2007 р.

УДК 547.79 + 547.831 + 547.853 + 57.086

# ДОСЛІДЖЕННЯ ВАЗОАКТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПІРИДИНОВИХ ТА ПІРІМІДИНОВИХ ОСНОВ ТА ЇХНІХ КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ

І.Н.Яковенко, С.Р.Сливчук, В.С.Броварець

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

*Ключові слова:* піридини; пірімідини; кровоносні судини; вазодилататори

**Показана вазодилатуюча активність нових піридинових та пірімідинових основ та їхніх конденсованих аналогів при дії на ізольовані та попередньо скорочені фенілефрином сегменти каротидних артерій кроликів.**

**THE INVESTIGATION OF VASOACTIVE PROPERTIES OF NEW PYRIDINE AND PYRIMIDINE BASES AND THEIR CONDENSED ANALOGUES**

*I.N.Yakovenko, S.R.Slivchuk, V.S.Brovarets*

*The vasodilating activity of new pyridine and pyrimidine bases and their condensed analogues with their action on the rabbit carotid arteries segments isolated and previously reduced with phenylephrine has been shown.*

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПИРИДИНОВЫХ И ПИРІМІДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И ИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ**

*И.Н.Яковенко, С.Р.Сливчук, В.С.Броварец*

*Показана вазодилатирующая активность новых пиридиновых и пиримидиновых оснований и их конденсированных аналогов при их действии на изолированные и предварительно сокращенные фенилэфрином сегменты каротидных артерий кроликов.*

Вивчення біологічної активності нових хімічних сполук з метою їх можливого подальшого застосування в медичній практиці є одним з основних напрямків сучасної фармакології. Метою наших досліджень було вивчення впливу нещодавно синтезованих нових піридинових та пірімідинових основ і їх конденсованих аналогів [1, 2] на тонус ізольованих сегментів судин (див. табл.). Дослідження проводились на каротидних артеріях кроликів, які є добре вивченими у фізіологічних експериментах. Оскільки судинний тонус, який *in vivo* регулюється нейроендокринною системою, *in vitro* близький до нульового значення, ізольовані сегменти судин попередньо скорочували агоністом  $\alpha$ 1-адренорецепторів фенілефрином. Досліджувані сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО). Для дослідження нами були вибрані каротидні артерії кроликів оскільки в контрольних експериментах концентрації ДМСО, що відповідали аліквотам ДМСО-розвчинів досліджуваних сполук, не впливали на тонус саме цих артерій. На відміну від каротидних артерій кроликів, ізольовані сегменти аорти щурів дещо знижували свій тонус на фоні дії 0,1% розчину ДМСО. Кільцеві сегменти каротидних артерій кроликів діаметром 2,5 мм та довжиною 2 мм фіксувались ізометрично в камері з фізіологічним розчином

Кребса між сталевим стаціонарним гачком та ізометричним перетворювачем, з'єднаним з самописцем (TZ 213S, "Laboratorni pristroje", Чехія). У подальшому експериментальну камеру з судинами за допомогою перистальтичного насосу перфузували при 37°C розчином Кребса, який містив (ммоль/л): NaCl — 133; KCl — 4,7; CaCl<sub>2</sub> — 2,5; MgCl<sub>2</sub> — 1,2; NaHCO<sub>3</sub> — 10; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,38; глукозу — 7,8; HEPES — 10 (рН 7,4). Досліджувані сполуки додавали до перфузуючого судинний сегмент фізіологічного розчину Кребса і після досягнення плато змін судинного тонусу у відповідь на дію досліджуваної сполуки проводили відмівку ізольованого сегмента артерії від сполуки фізіологічним розчином Кребса.

Дію сполук на тонус судин порівнювали з дією відомого протимікозного лікарського засобу групи азолів — кетоконазолу, антимікотичні властивості якого пов'язують з його здатністю пригнічувати фермент цитохром P450 14-альфа-деметилазу (P45014DM), який бере участь у синтезі з ланостеролу основного компоненту біомембрани грибків ергостеролу. У літературі також відмічено, що антимікотичні препарати кетоконазол, міконазол, еконазол та клотrimазол [3, 4] також пригнічують інші ізоформи цитохрому P450, в тому числі фермент епоксигеназу, що синтезує із арахідонової

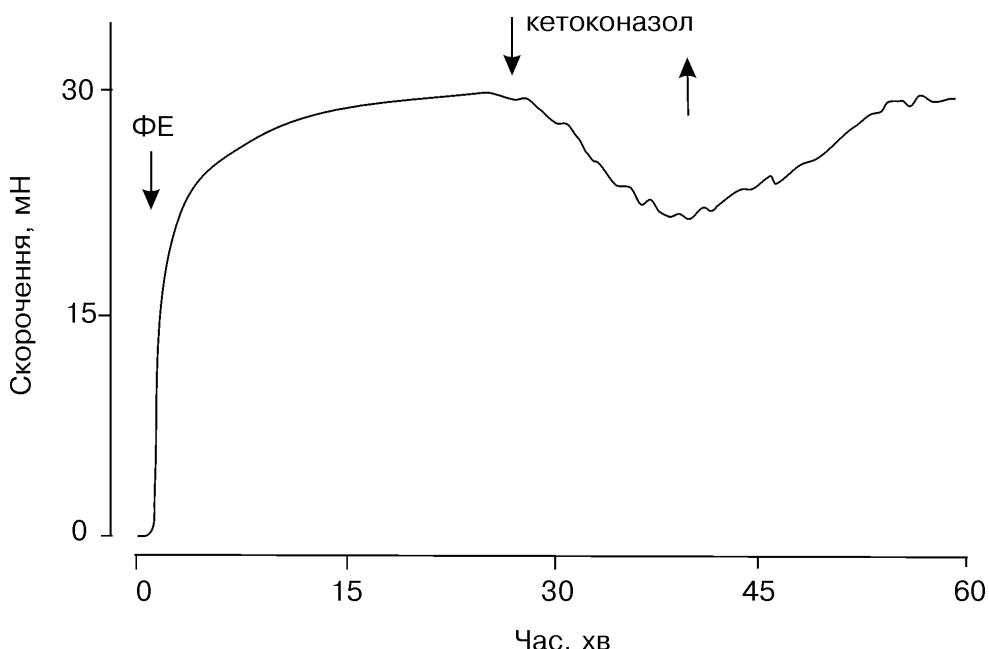


Рис. 1. Дія кетоконазолу на ізольовані сегменти каротидних артерій кроликів.

кислоти біологічно активні епоксіейкозатрієнові кислоти. Це дозволяє використовувати зазначені препарати в модельних наукових дослідженнях як інгібітори епоксигенази для вивчення внутрішньо-клітинної сигналізації в біологічних об'єктах.

На рис. 1, 2 показана типова динаміка зміни тонусу ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів при дії кетоконазолу (рис. 1) та синтезованого нами 4-фенілсульфоніл[1,2,3,4]тетразоло[1,5-а]хіноліну (рис. 2), який виявив найбільшу активність серед досліджених сполук. Сегменти судин попередньо скорочували фенілефрином (ФЕ,  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л). Стрілками показані моменти введення і видалення речовин з перфузуючого розчину. Сила скорочення представлена в міліньютонах (мН). Як видно з рис. 1 та 2, дія сполук була обертоною і після відмивки сегментів артерій від

них судинний тонус повертається до вихідного значення. Подібний ефект спостерігався і для інших піридинових і піримідинових основ, що досліджувалися в цій роботі.

Досліджені нами піридинові та піримідинові основи та їх конденсовані аналоги не викликали скорочення ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів, а деякі з них (5,6) у концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л призводили до суттєвої вазодилатації попередньо скорочених фенілефрином артерій. Таким же чином діяв відомий лікарський засіб кетоконазол. Найбільшу вазодилатуючу активність проявляла сполука (6), яка в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л та  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/л достовірно зменшувала тонус судин на  $26,9 \pm 1,4$  та  $72 \pm 2,1\%$  відповідно порівняно з контролем. Заміна фенілтіогрупи у сполуці (6) на фенілсульфонільну групу

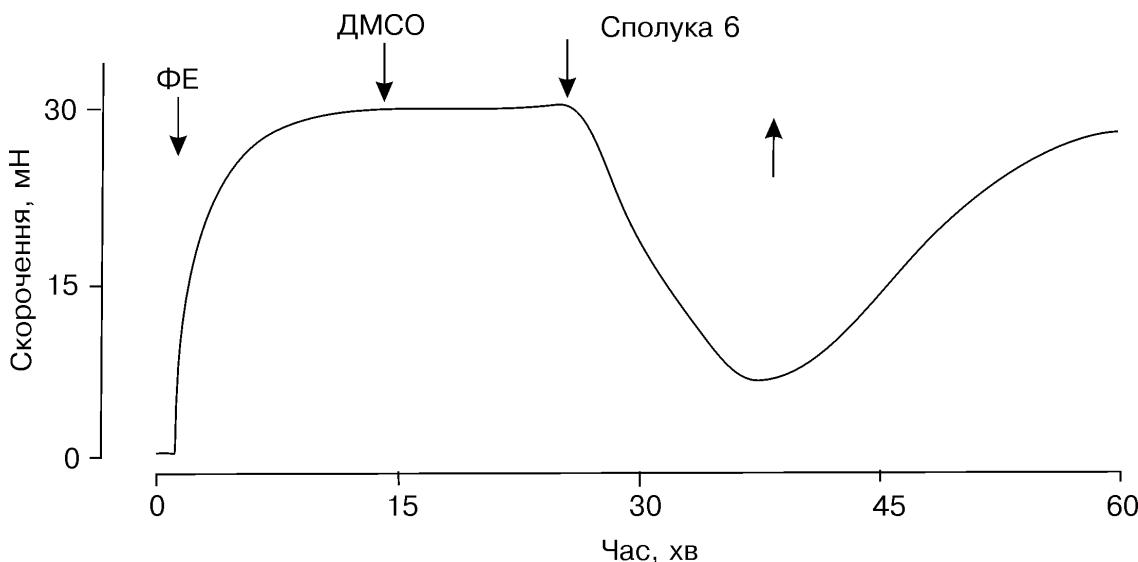


Рис. 2. Дія 4-фенілсульфоніл[1,2,3,4]тетразоло[1,5-а]хіноліну (6) на ізольовані сегменти каротидних артерій кроликів.

**Таблиця**

Вплив нових піридинових та піримідинових основ і їх конденсованих аналогів на тонус попередньо скорочених фенілефрином ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів.

Показники ( $M \pm m$ ;  $n = 3$ ) розраховані як процент від прийнятого за 100% скорочення, викликаного фенілефрином у концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л

Сполучка №	Формула	Процент від скорочення, викликаного фенілефрином	
		Концентрація	
		$1 \cdot 10^{-5}$ моль/л	$1 \cdot 10^{-6}$ моль/л
1		97,1±1,9	98,3±1,8
2		97,9±2,1	99,9±1,1
3		84,8±7,0	94,9±2,1
4		84,9±7,3	94,4±1,8
5		71,6±4,8*	91,9±3,1
6		26,9±1,4*	72,0±2,1*
7		89,0±4,0*	99,1±1,2
8		92,0±4,0	98,9±2,0
9	Кетоконазол	66,4±5,7*	92,9±2,6

\* - значення достовірно відрізняються від контролю ( $p < 0,05$ ).

помітно зменшує вазодилатуючу активність (див. сполучку 7 в табл.).

Зважаючи на те, що епоксіейкозатрієнові кислоти є ендогенними вазодилататорами, пригнічення їх синтезу кетоконазолом повинно було б приводити до вазоконстрикції. Однак при дії кетоконазолу та досліджуваних нами сполучок спостерігалася вазодилатація. Це може бути викликане тим, що ці сполучки також здатні змінювати рівень внутрішньоклітинного кальцію та активність іонних каналів у різних типах клітин [5-8]. Вони зв'язуються з гемом ряду ферментів та пригнічують їх активність, у тому числі тих, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, синтезі стероїдів [9, 10] та оксиду азоту [11, 12]. Як відмічено в літературі, у великих магістральних судинах, таких як каротидна артерія кроликів, аорта щурів і кроликів, ефекти антимікотичних препаратів (кетоконазолу, міконазолу) можуть бути обумовлені в основному їх прямою дією на  $K^+$ -та  $Ca^{2+}$ -іонні канали [9, 11, 12-14], оскільки в присутності арахідонової кислоти ці судини не продукують епоксіейкозатрієнових кислот [15-19].

Як відомо, фізіологічний механізм скорочення судин запускається шляхом збільшення концентрації  $Ca^{2+}$  в цитозолі судинних міоцитів. Зважаючи на це, можна припустити, що досліджені нами сполучки можуть приводити до зменшення рівня цитозольного  $Ca^{2+}$  в гладком'язових клітинах судин і таким чином викликати вазодилатацію. Однак, визначення детального механізму такої дії потребує додаткових досліджень.

**Висновки**

1. Серед нових піридинових та піримідинових основ і їх конденсованих аналогів знайдені вазоактивні сполучки, які в концентраціях  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л приводять до дилатації каротидних артерій кроликів.

2. Найбільшу вазодилатуючу активність серед досліджених сполучок у концентраціях  $1 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-6}$  моль/л виявив 4-фенілсульфоніл[1,2,3,4]тетразоло[1,5-а]хінолін, а це стимулює інтерес до більш глибокого вивчення такого класу сполучок з метою визначення детального механізму їх дії.

**Література**

1. Сливчук С.Р., Русанов Э.Б., Броварец В.С. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, №3. — С. 62-68.
2. Сливчук С.Р., Броварец В.С., Драч Б.С. // Доп. НАН України. — 2006. — №3. — С. 146-152.
3. Capdevila J., Gil L., Orellana M. et al. // Arch. Biochem. Biophys. — 1988. — Vol. 261, №2. — P. 257-263.
4. Zou A.P., Ma Y.H., Sui Z.H. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1994. — Vol. 268, №1. — P. 474-481.
5. Devor D.C., Singh A.K., Gerlach A.C. et al. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 1997. — Vol. 273, №2. — P. C531-C540.
6. Dumaine R., Roy M.L., Brown A.M. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — Vol. 286, №2. — P. 727-735.
7. Rittenhouse A.R., Parker C., Brugnara C. et al. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 1997. — Vol. 273, №1. — P. C45-C56.

Робота виконана завдяки фінансовій підтримці Українського науково-технологічного центру (УНТЦ), проект 3017(R).

8. Rittenhouse A.R., Vandorpe D.H., Brugnara C., Alper S.L. // *J. Membr. Biol.* — 1997. — Vol. 157, №2. — P. 177-191.
9. Rodrigues A.D., Gibson G.G., Ioannides C., Parke D.V. // *Biochem. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 36, №24. — P. 4277-4281.
10. Sheets J.J., Mason J.I., Wise C.A., Estabrook R.W. // *Biochem. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 35, №3. — P. 487-491.
11. Griscavage J.M., Hobbs A.J., Ignarro L.J. // *Adv. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 34. — P. 215-234.
12. Hurshman A.R., Marletta M.A. // *Biochemistry*. — 1995. — Vol. 34, №16. — P. 5627-5634.
13. Alvarez J., Montero M., Garcia-Sancho J. // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267, №17. — P. 11789-11793.
14. Villalobos C., Fonteriz R., Lopez M.G. et al. // *FASEB J.* — 1992. — Vol. 6, №9. — P. 2742-2747.
15. Oyekan A.O., McGiff J.C., Rosencrantz-Weiss P., Quilley J. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — Vol. 268, №1. — P. 262-269.
16. Pfister S.L., Spitzbarth N., Nithipatikom K. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, №47. — P. 30879-30887.
17. Pfister S.L., Spitzbarth N., Nithipatikom K. et al. *Endothelium- Dependent Hyperpolarizing Factors / Ed. by P.M. Vanhoutte.* — Amsterdam: Harwood, 1999. — P. 61-67.
18. Campbell W.B., Harder D.R. // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 84, №4. — P. 484-488.
19. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1997. — Vol. 18, №7. — P. 252-256.

Надійшла до редакції 20.03.2007 р.

УДК 547.785

## 2-[2-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИДИН-3-ІЛ]-1-(4-МОРФОЛІНІЛ)-1-ЕТАНОН

В.О.Ковтуненко, А.О.Лисаківський, Т.Т.Кучеренко, Л.М.Потіха

Київський національний університет ім. Т.Г.Шевченка,  
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: vkovtunenko@hotmail.com

**Ключові слова:** 2-амінопіридин; бензоілоцтова кислота; бромування; золпідем; імідазо[1,2-а]піридин

Вивчена можливість нового підходу до синтезу важкодоступних імідазо[1,2-а]піридинацетамідів, споріднених до відомих седативних препаратів золпідему та алпідему [1], що полягає у використанні як вихідної сполуки 1-(4-хлорфеніл)-4-(4-морфолініл)-1,4-бутандіону (1). При нагріванні 2-бром-1-(4-хлорфеніл)-4-(4-морфолініл)-1,4-бутандіону (2) з 2-амінопіридином у толуолі одержано суміш 2-[2-(4-хлорфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-1-(4-морфолініл)-1-етанону (3) та (E)-1-(4-хлорфеніл)-4-(4-морфолініл)-2-бутен-1,4-діону (4) (схема).

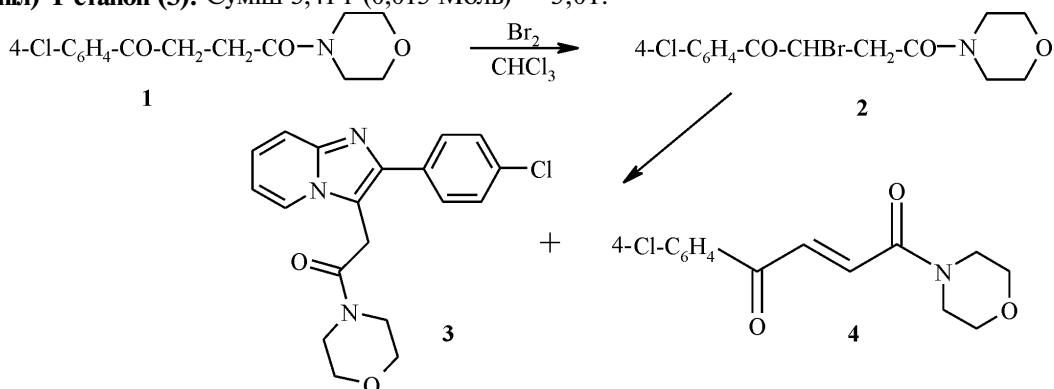
Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  зареєстровані на приладі Mercury 400 (Varian) (400 МГц), внутрішній стандарт — ТМС.

**2-Бром-1-(4-хлорфеніл)-4-(4-морфолініл)-1,4-бутандіон (2).** Одержані за методикою [2] з використанням хлороформу як розчинника. Вихід — 2,56 г (47,4%), Т.пл. — 94–95 °C (EtOH). Знайдено, %: C — 46,55; H — 4,06; Br — 22,18; Cl — 9,84; N — 3,86.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_3$ . Вирахувано, %: C — 46,63; H — 4,19; Br — 22,16; Cl — 9,83; N — 3,88.

**2-[2-(4-Хлорфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]-1-(4-морфолініл)-1-етанон (3).** Суміш 5,41 г (0,015 Моль)

сполуки 2 та 1,4 г (0,015 Моль) 2-амінопіридину нагрівають в 30 мл толуолу 2 протягом год. Розчин декантують з осаду і витримують при 20–22 °C протягом 24 год. Осад, що випав з розчину, відфільтровують і перекристалізовують з етанолу. Вихід — 1,17 г (22%), Т.пл. — 239–241 °C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\beta$ , м.д.: 3,53 м (2H, N-CH<sub>2</sub>He), 3,64 м (6H, O-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>He), 4,20 с (2H, 3-CH<sub>2</sub>), 6,88 т (1H,  $^3\text{J}$  7,0 Гц, H-6), 7,25 т (1H,  $^3\text{J}$  7,5 Гц, H-7), 7,47 д (2H,  $^3\text{J}$  8,5 Гц, H-3', H-5'), 7,54 д (1H,  $^3\text{J}$  8,5 Гц, H-8), 7,66 д (2H,  $^3\text{J}$  8,5 Гц, H-2', H-6'), 8,20 д (1H,  $^3\text{J}$  7,0 Гц, H-5). Знайдено, %: C — 64,01; H — 5,05; Cl — 9,98; N — 11,87.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вирахувано, %: C — 64,13; H — 5,10; Cl — 9,96; N — 11,81.

Фільтрат випаровують при зниженному тиску, залишок перекристалізовують з метанолу та одержують (E)-1-(4-хлорфеніл)-4-(4-морфолініл)-2-бутен-1,4-діон (4). Вихід — 1,93 г (46%), Т.пл. — 134–135 °C (MeOH). Знайдено, %: C — 60,02; H — 4,94; Cl — 12,66; N — 5,09.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ . Вирахувано, %: C — 60,11; H — 5,04; Cl — 12,67; N — 5,01.



Схема

### Література

1. Trapani G., Laquintana V., Denora N. et al. // J. Med. Chem. — 2005. — Vol. 48. — P. 292–305.
2. Trapani G., Franco M., Ricciardi L. et al. // J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 40. — P. 3109–3118.

Надійшла до редакції 05.04.2007 р.

УДК 547.756:54.057

# ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ОСНОВІ ІЗАТИН-3-ГІДРАЗОНУ

В.В.Болотов, С.В.Колісник, С.В.КовальоваНаціональний фармацевтичний університет,  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua**Ключові слова:** ізатин-3-гідразон; 2-оксоіндолін; діетилоксалат; конденсація за Кляйзеном

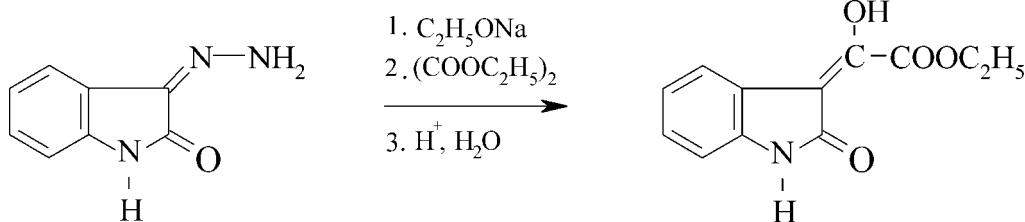
Пропонується новий спосіб одержання етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, який використовується як проміжна сполука в синтезі речовин з високою фізіологічною активністю.

Відомий спосіб одержання етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти полягає у тому, що ізатин-3-гідразон в умовах реакції Кіжнера-Вольфа [1] утворює натрієву сіль 2-оксоіндоліну. Дією кислоти її перетворюють на 2-оксоіндолін. Останній в умовах складноефірної конденсації за Кляйзеном утворює з діетилоксалатом цільовий продукт [2, 3].

Недоліком цього способу є двостадійність процесу, що супроводжується додатковими витратами реактивів і довготривалістю.

Враховуючи те, що металевий натрій і абсолютний етанол використовуються як на стадії одержання натрієвої солі 2-оксоіндоліну з гідразону, так і на стадії отримання етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з 2-оксоіндоліну, розроблений однореакторний спосіб отримання етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, минаючи стадію виділення проміжного продукту 2-оксоіндолу. Після закінчення процесу відновлення ізатин-3-гідразону в реакційну суміш додають еквімолекулярну кількість діетилоксалату, а реакційну суміш кип'ятять протягом 40 хвилин (схема).

**Етиловий ефір 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти.** До гарячого (60–70°C) розчину 2,0 г (0,087 Моль)



Схема

**Література**

1. Jackson A.H. // Chem. Ind. — 1965. — P. 1652.
2. Porter J.C., Robinson S.R., Wyler M. // J. Chem. Soc. — 1941. — P. 620.
3. Horner L. // Ann. — 1941. — 548. — P.117.

Надійшла до редакції 21.06.2007 р.

натрію в 50 мл абсолютноого етанолу додають порціями 5,0 г (0,03 Моль) подрібненого ізатин-3-гідразону, що супроводжується інтенсивним виділенням азоту. Після додавання всієї кількості гідразону реакційну суміш нагрівають на водяній бані до повного припинення виділення азоту.

До остиглої при кімнатній температурі суміші додають 4,06 мл (0,03 Моль) діетилоксалату та кип'ятять на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 40 хв. Утворюється желеподібна маса, яку охолоджують і переносять у холодну воду, підкислену кислотою хлористоводневою. Жовтий осад, який утворився, відфільтровують і переважристалізовують із етанолу. Вихід — 5,8 г (83% у перерахунку на вихідний ізатин-3-гідразон). Температура плавлення одержаного етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти складає 175–176°C, що співпадає з температурою плавлення цього ефіру, одержаного у відповідності з прототипом. Знайдено, %: С — 61,75; Н — 4,69; N — 5,98. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>. Вирахувано, %: С — 61,80; Н — 4,75, N — 6,01.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що такий спосіб синтезу приводить до збільшення виходу цільового продукту при збереженні ступеня його чистоти і дозволяє скоротити витрати металевого натрію, абсолютноого етанолу та часу.

## ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СТАТЕЙ

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

### ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Статья должна быть напечатана с использованием редакторов WORD (текстовая часть), ISIS (химические формулы и схемы), EXCEL (графики). Текст печатается через два интервала шрифтом Times New Roman 12 pt на белой бумаге стандартного размера (формат А4, 210x297 мм) с полями по 2 см с каждой стороны.

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

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

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

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

1) Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. М.: ВИНТИ, 1985. Т. 5; 1993. Т. 7. 2) Глоссарий терминов, используемых в физической органической химии. ЖОрХ. 1995, 31. Вып. 7, 8, 10-12. 3) Глоссарий терминов, используемых в теоретической органической химии. ЖОрХ. 2001, 37. Вып. 1. 4) IUPAC: Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H. Oxford: Pergamon Press, 1979. 5) A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Re-

commendation 1993). Blackwell Scientific Publication, 1993; (см. <http://www.acdlabs.com>). 6) Г.Б.Бокий, Н.А.Голубкова. Введение в номенклатуру ИЮПАК. М. 1983. 7) Російсько-український словник наукової термінології. Біологія, хімія, медицина. К: Наукова думка, 1996.

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

Размерности всех физических величин выражаются в Международной системе СИ.

*Следует использовать общепринятую аббревиатуру:*

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

- TEA (триэтиламин)
- THF (тетрагидрофуран)
- TFA (трифтормукусная кислота)
- TFAA (трифтормукусный ангидрид)
- Py (пиридин)

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

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

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

Константы и данные элементного анализа приводятся в следующем виде: Т. кип. 81°C (10 мм рт.ст.), Т.пл. 50–52°C (EtOH), спектроскопические характеристики. Найдено, %:C 63,06; H 5,05; Cl 21,00. M+ 154.  $C_9H_{11}Cl_2N_2O$ . Вычислено %: C 63,22; H 5,01; Cl 21,20. M. 154,88.

При описании спектров ЯМР используют сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квартет, м — мультиплет. Пример: Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\sigma$ , м.д.: 1.40 с (3Н,  $CH_3$ ), 2,07–2,65 м (6Н,  $3CH_2$ ), 4,78 с (1Н,  $CH$ ), 5,27д (J 7,5 Гц), 9,05с (1Н, OH).

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

Список литературы приводится после экспериментальной части в соответствии с примерами:

#### Статьи:

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

#### Тезисы докладов:

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

**Монографии:**

1. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. — Л.: Химия, 1977. — 359 с.
2. Андронати С.А. Гидазепам. — К.: Наукова думка, 1992. — 200 с.
3. Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет. — К.: Здоров'я, 1983. — 224 с.
4. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. Руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ / Пер. с нем. Ред. А.Б. Томчин. — Л.: Химия, 1981. — 621 с.
5. Modern Organocopper Chemistry / Ed. N.Krause. — Weinheim: Wiley-MCP, 2002.
6. Organic Synthesis / Eds. S.F. Martin, R.L. Danheiser, E.J.J. Grabowski et al. — Vol. 76. — New York: John Wiley&Sons, Inc., 1999.
7. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. / Пер. с англ. Ред. М.Вудли, А.Уэлан. — М.: Практика, 1995. — 832 с.
8. Yagupolskij L.M. Introduction of Fluorine by Halogen Fluorides. Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl). — Stuttgart: Thieme, 1999. — Vol. E10a. — P. 234-264.
9. Новые фторирующие реагенты в органическом синтезе / Ред. Л.С.Герман, С.В.Земков. — Новосибирск: Наука (СО), 1987. — 120 с.
10. Промышленные фторорганические продукты: Справ. изд. / Б.Н.Максимов, В.Г.Барabanov, И.Л.Серушкин и др. — С.-Пб: Химия, 1996. — 544 с.

**Сборники:**

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

**Диссертации и авторефераты:**

1. Ковальова А.М. Фармакогностичне дослідження рослин родин Fabaceae, Apiaceae, Convallariaceae, Asteraceae та перспективи їх використання в медицині: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. — Х., 2002. — 24 с.
2. Таран К.А. Синтез, хімічні та біологічні властивості анілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохіолін-3-карбонових кислот і їх аналогів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2002. — 22 с.

**Авторские свидетельства и патенты:**

1. А.с. 1489778 (1989). СССР // Б.И. — 1989. — №24.
2. Пат. 1741 (1994). Україна // Б.В. — 1994. — №3.
3. Пат. EP 248587 (Япония) // С.А. — 1990. — Vol. 113. — 78695 b.

4. Пат. Японии 2268 190 // С.А. — 1991. — Vol. 115. — 49974 с.
5. Пат. WO 92 03,451 (1992) // С.А. — 1993. — Vol. 119. — 28357 w.
6. Пат. США 4939131 // РЖХим. Сер. хим. — 1992. — Т. 190, №3. — 30 106 П.

**Депонированные рукописи:**

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

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

Таблицы прилагаются на отдельных листах, снабжаются порядковым номером и заголовком. Структурные формулы в таблицах, как правило, не приводятся. Примечания к таблицам индексируются буквами, которые располагаются в алфавитном порядке по горизонтали таблицы.

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

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

Графический материал размером 50x100 мм должен быть представлен на отдельном листе и в электронном виде отдельным файлом.

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

## ЗМІСТ

ЗАКОНОМІРНОСТІ ЦИКЛОАЦИЛЮВАННЯ ТІОСЕЧОВИН 3-АРИЛ-2-ПРОПЕНОЇЛХЛОРИДАМИ	3
В.М.Брицун, М.О.Лозинський . . . . .	
СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ 2-ГІДРОКСІОКСАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ	7
П.О.Безуглий, В.А.Георгіянц, В.В.Гриненко, Н.В.Гарна . . . . .	
ПОЛУЧЕНИЕ 1,3-ДИАРИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-КАРБАЛЬДЕГИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ХЛОРАЛЬАМИДОВ	
Б.А.Демидчук, В.С.Броварец, Б.С.Драч . . . . .	12
СИНТЕЗ, МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧА ТА БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ N,N-ДИМЕТИЛ-N-(ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)МЕТИЛАМИНІВ	
В.О.Чорноус, О.І.Панімарчук, М.К.Братенко, І.П.Бурденюк, І.Ф.Мещишен, М.В.Вовк . . . . .	16
АЛКІЛУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-АМІНОХІНАЗОЛІН-2-ТІОНІВ	
О.В.Колесніков, С.М.Коваленко, О.Г.Друшляк, В.П.Черних . . . . .	22
2-АМІНО-6-ТРИФТОРОМЕТОКСІБЕНЗОТІАЗОЛ (ПРЕПАРАТ “БОРИЗОЛ”) ТА СУПУТНІ ЙОМУ ДОМІШКИ	
В.Л.Макітрук, Ю.О.Нужа, К.І.Петко, Ю.А.Фіалков, А.С.Шаламай, Л.М.Ягупольський . . . . .	28
СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛКИЛ 3-АМИНО-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТИОКСО- 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОТИЕНО[2,3-д]ПИРИМИДИН-6-КАРБОКСИЛАТОВ	
С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, В.П.Черных . . . . .	34
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЭТИЛ 6-АРИЛ-3-МЕТИЛ-6,7-ДИГИДРО- 5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-б][1,3,4]ТИАДИАЗИН-7-КАРБОКСИЛАТА	
А.М.Демченко, В.А.Янченко, А.В.Гутов, А.Н.Чернега, М.О.Лозинский . . . . .	41
ЗАКОНОМІРНОСТІ ЦИКЛОАЦИЛЮВАННЯ ТІОАМІДІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ АКТИВНУ МЕТИЛЕНОВУ ГРУПУ	
В.М.Брицун, А.М.Єсипенко, М.О.Лозинський . . . . .	46
СИНТЕЗ НЕСИМЕТРИЧНИХ ТІОСЕЧОВИН ТА СЕЧОВИН НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 3-АМІНОБЕНЗО[б]ФУРАН- 2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА ДІЯ	
О.В.Ільченко, О.В.Заремба, А.А.Шеряков, С.М.Коваленко, В.П.Черних, В.Ю.Євсюкова . . . . .	52
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ S-ЕСТЕРІВ 2,3-ДІОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНОКСАЛІН- 6-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ	
В.І.Лубенець, С.В.Василюк, О.В.Гой, С.О.Бут, О.М.Чернега, В.П.Новіков . . . . .	56
КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ.	
8. ГІДРОЛІТИЧНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ 5-АЛКІЛ-1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-д]ПІРИМІДИН- 4-ОНІВ ЯК ЗРУЧНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ N-АЛКІЛАМІДІВ 5-АМІНО-4-ПІРАЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ	
А.В.Больбут, А.А.Лішинський, М.В.Вовк . . . . .	64
КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ФЛАВОНОЛОВ. I. МЕХАНИЗМ ПРОТОНИРОВАНИЯ ФЛАВОНОЛОВ В ОСНОВНОМ И ВОЗБУЖДЕННОМ СОСТОЯНИЯХ	
В.В.Мороз, А.Г.Чалый, А.Д.Рошаль . . . . .	67
ДОСЛІДЖЕННЯ ВАЗОАКТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПІРИДИНОВИХ ТА ПІРИМІДИНОВИХ ОСНОВ ТА ЇХНІХ КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ	
І.Н.Яковенко, С.Р.Сливчук, В.С.Броварець . . . . .	74
2-[2-(4-ХЛОРФЕНІЛ)ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИДИН-3-ІЛ]-1-(4-МОРФОЛІНІЛ)-1-ЕТАНОН	
В.О.Ковтуненко, А.О.Лисаківський, Т.Т.Кучеренко, Л.М.Потіха . . . . .	78
ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ОСНОВІ ІЗАТИН-3-ГІДРАЗОНУ	
В.Болотов, С.В.Колісник, С.В.Ковальова . . . . .	79
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ . . . . .	80

## CONTENTS

THE REGULARITIES OF THE THIOUREAS CYCLOACYLATION BY 3-ARYL-2-PROPOENOYLCHLORIDES	
V.N.Britsun, M.O.Lozinsky . . . . .	3
SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF N-SUBSTITUTED AMIDES OF 2-HYDROXYOXANYLIC ACID	
P.A.Bezugly, V.A.Georgiyants, V.V.Grinenko, N.V.Garnaya . . . . .	7
THE SYNTHESIS OF 1,3-DIARYL-1H-1,2,4-TRIAZOLE-5-CARBALDEHYDES AND ITS DERIVATIVES ON THE BASIS OF CHLORALAMIDES	
B.A.Demidchuk, V.S.Brovarets, B.S.Drach . . . . .	12
SYNTHESIS, MEMBRANE-STABILIZING AND BACTERICIDAL ACTIVITY OF N,N-DIMETHYL-N-(PYRAZOL-4-YL)METHYLAMINES QUATERNARY SALTS	
V.A.Chornous, O.I.Panimarchuk, M.K.Bratenko, I.P.Burdenyuk, I.F.Meshchishen, M.V.Vovk . . . . .	16
ALKYLATION OF 4-AMINOQUINAZOLIN-2-TIONES DERIVATIVES	
A.V.Kolesnikov, S.N.Kovalenko, A.G.Drushlyak, V.P.Chernykh . . . . .	22
BORIZOLE MEDICINE AND ITS CONCOMITANT ADMIXTURES	
V.L.Makitruk, Yu.O.Nuzha, K.I.Petko, Yu.A.Fialkov, A.S.Shalamay, L.M.Yagupolsky . . . . .	28
THE SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF ALKYL 3-AMINO-5-METHYL-4-OXO- 2-THIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROTHIENO[2,3-d]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLATES	
S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.I.Fedosov, V.P.Chernykh . . . . .	34
SYNTHESIS AND PROPERTIES OF ETHYL 6-ARYL-3-METHYL-6,7-DIHYDRO- 5H-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-b][1,3,4]THIADIAZINE-7-CARBOXYLATES	
A.M.Demchenko, V.A.Yanchenko, A.V.Gutov, A.N.Chernega, M.O.Lozinsky . . . . .	41
THE CYCLOACYLATION REGULARITIES OF THIOAMIDES CONTAINING ACTIVE METHYLENE GROUP	
V.N.Britsun, A.N.Yesipenko, M.O.Lozinsky . . . . .	46
THE SYNTHESIS OF UNSIMMETRICAL THIOUREAS AND UREAS BASED ON THE DERIVATIVES OF 3-AMINOBENZO[b]FURAN CARBOXYLIC ACID AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY	
Ye.V.Ilchenko, O.V.Zaremba, A.A.Sheryakov, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh, V.Yu.Evsyukova . . . . .	52
SYNTHESIS AND PROPERTIES 2,3-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDRO- QUINOXALINE-6-THIOSULFONIC ACID S-ESTERS	
V.I.Lubenes, S.V.Vasylyuk, O.V.Goy, S.A.Boot, A.N.Chernega, V.P.Novikov . . . . .	56
CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS.	
8. HYDROLYTIC RING CLEAVAGE OF 5-ALKYL-1,5-DIHYDRO-4H-PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDIN- 4-ONES AS A CONVENIENT METHOD OF SYNTHESIS FOR N-ALKYLAMIDES 5-AMINO- 4-PYRAZOLOCARBOXYLIC ACIDS	
A.V.Bol'but, A.A.Lishchynsky, M.V.Vovk . . . . .	64
THE ACID-BASIC PROPERTIES OF FLAVONOLS.	
I. THE MECHANISM OF FLAVONOL PROTONATION IN THE GROUND AND EXCITED STATES	
V.V.Moroz, A.G.Chaly, A.D.Roshal . . . . .	67
THE INVESTIGATION OF VASOACTIVE PROPERTIES OF NEW PYRIDINE AND PYRIMIDINE BASES AND THEIR CONDENSED ANALOGUES	
I.N.Yakovenko, S.R.Slivchuk, V.S.Brovarets . . . . .	74