

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 4(20), 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.Льченко (Київ), В.І.Кальченко (Київ), С.М.Коваленко (Харків), В.М.Ковальов (Харків), В.О.Ковтуненко (Київ), Т.А.Костіна (відповідальний секретар), В.П.Кухар (Київ), В.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 елементорганічних 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). Бюлетень ВАК України, №4, 2004р.

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії, протокол №19 від 19.11.2007 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №4 від 30.11.2007 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 05.06.2003р.

Підписано до друку 03.12.2007 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 4(20), 2007

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2007

УДК 547.466.1

SYNTHESIS OF A NEW SPIROCYCLIC γ -LACTAM DERIVATIVES FROM 3-HALOGENO-3-TRIFLUOROACETYL-1-METHYL-2-PYRROLIDINONES

Jean-Philippe Bouillon

Laboratoire Sciences et Methodes Separatives (SMS), EA 3233, Universite de Rouen, Institut de Recherche en Chimie Organique Fine (IRCOF), F-76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France. E-mail: jean-philippe.bouillon@univ-rouen.fr

Keywords: fluorine; heterocycle; lactam; spirocyclic derivative; cyclization

3-Bromo and 3-chloro-3-trifluoroacetyl-1-methyl-2-pyrrolidinones have been obtained by the halogenation reaction of the corresponding 3-trifluoroacetyl derivatives. These compounds were fully characterized as hydrates after simple filtration on silica gel. Reactions of 3-halogeno-3-trifluoroacetyl derivatives with benzathioamide and benzamidine lead to the formation of new spirocyclic γ -lactams in moderate yields and the corresponding product of the dehalogenation of the starting substance.

СИНТЕЗ НОВИХ СПІРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ γ -ЛАКТАМУ З 3-ГАЛОГЕНО-3-ТРИФЛУОРОАЦЕТИЛ-1-МЕТИЛ-2-ПІРОЛІДИНОНІВ

Жан-Філіп Буйон

3-Бromo- і 3-хлоро-3-трифлуороацетил-1-метил-2-піролідінони були отримані галогенуванням відповідних 3-трифлуороацетил похідних. Ці сполуки були охарактеризовані як гідрати після фільтрування через силікагель. Реакції 3-галогено-3-трифлуороацетил похідних з амідом тіобензойної кислоти і бензамідіном приводять до утворення з помірними виходами нових спіроциклічних γ -лактамів та відповідного продукту дегалогенування вихідної речовини.

СИНТЕЗ НОВЫХ СПІРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ γ -ЛАКТАМА ИЗ 3-ГАЛОГЕНО-3-ТРИФТОРАЦЕТИЛ-1-МЕТИЛ-2-ПИРРОЛИДИНОНОВ

Жан-Филипп Буйон

3-Бром- и 3-хлор-3-трифторацетил-1-метил-2-пирролидиноны были получены галогенированием соответствующих 3-трифторацетил производных. Эти соединения были охарактеризованы как гидраты после фильтрования через силикагель. Реакции 3-галогено-3-трифторацетил производных с амидом тиобензойной кислоты и бензамидином приводят к образованию с умеренными выходами новых спироциклических γ -лактамов и соответствующего продукта дегалогенирования исходного вещества.

The increasing interest in trifluoromethylated heterocycles [1-3] and the need of new fluorinated scaffolds for parallel synthesis prompted us to investigate the application of 3-trifluoroacetyl-1-alkyl γ -lactams towards the synthesis of new heterocycles. It was previously shown that 3-trifluoroacetyl-1-methyl-2-pyrrolidinone (3-TFA-NMP) 1, obtained by β -trifluoroacetylation of the corresponding lactam [4], is an excellent versatile building block, especially as 1,3-bis-electrophile, for the preparation of a large variety of trifluoromethyl nitrogen-containing heterocycles such as pyrazole 2 (from methylhydrazine) [5], pyrimidine 3 (from benzamidine) [6], and benzoxazolidine or benzimidazolidine 4 (from 2-aminophenol or o-phenylenediamine) [7] (Scheme 1).

Moreover, 3-TFA-NMP 1 was also easily transformed into new spirocyclic heterocycles by Robinson annelation with α,β -unsaturated ketones (Scheme 2). Such reactions were general and efficient leading to

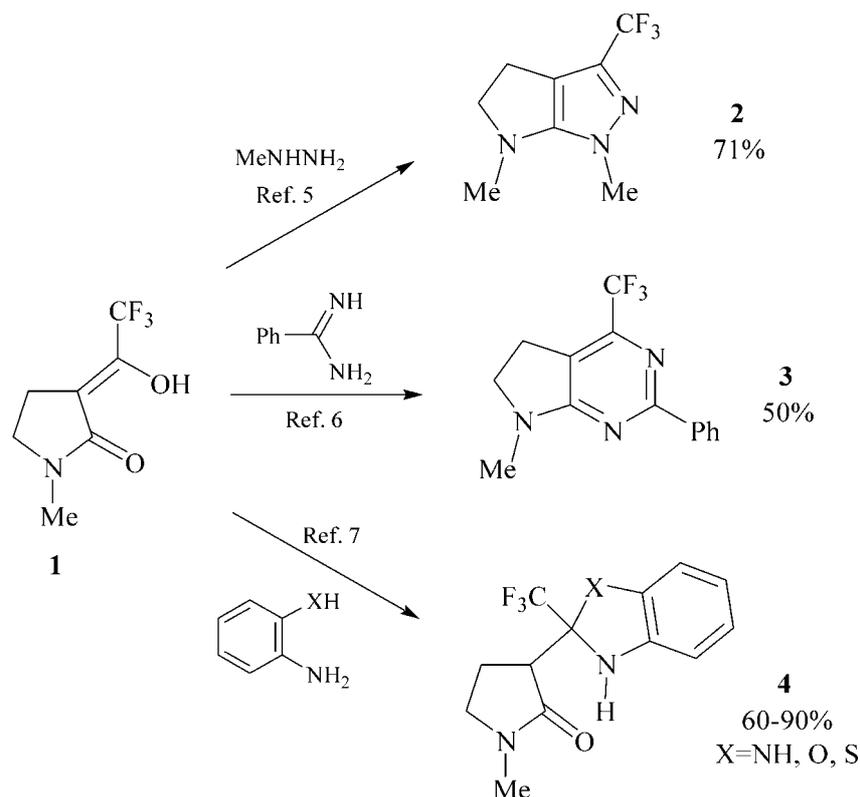
various substituted spirocyclic cyclohexenones 5 in high yields [8, 9].

Continuing our efforts directed toward the development of versatile fluorinated building blocks and the synthesis of trifluoromethyl heterocycles, we studied new heterocyclizations from 3-halogeno-3-trifluoroacetyl-1-methyl-2-pyrrolidinone in order to prepare new type of spirocyclic compounds (Scheme 3).

We report in the present paper on the full investigation of the synthesis of 3-halogeno-3-trifluoroacetyl lactams and their reactions with mono- or bis-nucleophiles.

1. Halogenation reactions of 3-TFA-NMP

Among β -trifluoroacetyl carbonyl derivatives, 3-halogeno-3-trifluoroacetyl-1-alkyl- (or 1-aryl-) γ -lactams and their corresponding 4,4,4-trifluoroacetamides are not reported so far. On the other hand, α -chloro- α -trifluoroacetyl- γ -butyrolactone [10] and ethyl 2-chloro [11-13] (or 2-bromo- [14, 15]) -4,4-tri-



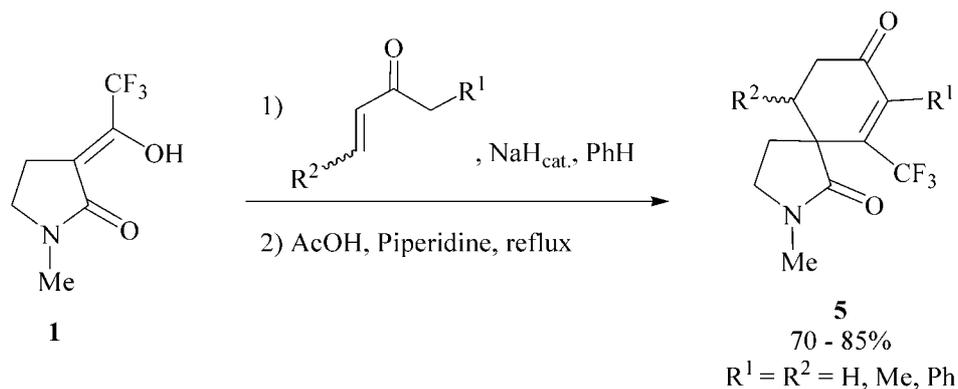
Scheme 1

fluoroacetoacetate were prepared by halogenation of the corresponding dicarbonyl derivatives using chlorine, sulfuryl chloride or bromine, respectively.

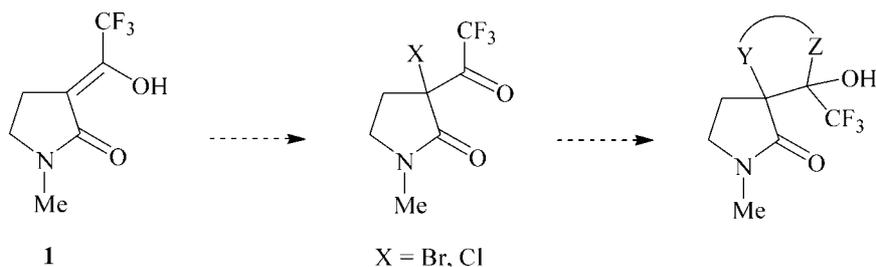
In a first attempt, a mixture of 3-TFA-NMP **1**, sulfuric acid and ice was treated at 0°C with bromine, without success. Indeed, the conversion was very low (<10%) and the hydrate of **1** was almost quantitatively recovered. Then, a solution of **1** and bromine in carbon tetrachloride was irradiated using 300 watts light for

1h at room temperature affording 83% yield of the brominated compound **6** (Scheme 4). It is worth noting that the light power was quite important as only 50% conversion was obtained after 12h using a 150 watts light.

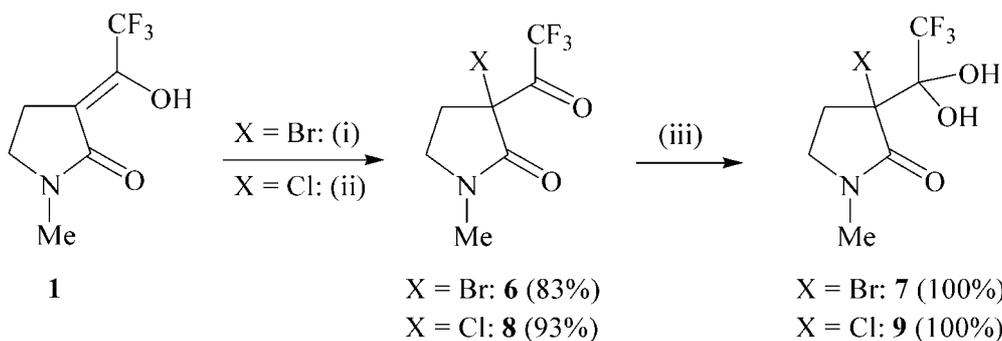
The 3-chloro-3-TFA-NMP **8** was obtained in high yield (93%) by addition of sulfuryl chloride to compound **1** and distillation under reduced pressure (Scheme 4).



Scheme 2



Scheme 3

Scheme 4. Conditions and Reagents: (i): Br₂, hv, CCl₄, 1h, rt; (ii): SO₂Cl₂, 1h, rt; (iii): chromatography on silica gel.

As reported in the literature for trifluoromethylketones [16], lactams **6** and **8** underwent spontaneous partial hydration by air moisture exposure affording complicated ¹H and ¹³C NMR spectra. This problem was solved by filtration of **6**, **8** through silica gel column (eluent: diethyl ether) leading to the corresponding hydrates **7**, **9** in quantitative yields (Scheme 4). These two new 2-pyrrolidinones are in good agreement with their NMR, IR and MS data (see experimental section).

2. Substitution and cyclization reactions of 3-halogeno-3-TFA-NMP

2-Aryl-4-trifluoromethylthiazoles bearing ester or amide function at the 5-position are well known in the literature because of their pharmaceutical and agrochemical activities (for recent applications, see references [17–19]). Moreover, it was also reported that α-chloro-α-trifluoroacetyl-γ-butyrolactone and ethyl 2-chloro (or 2-bromo-) -4,4,4-trifluoroacetoacetate are interesting precursors for the synthesis of trifluoromethyl nitrogen-containing heterocycles. Their reactions with thiourea gave 2-amino-4-trifluoromethylthiazoles which were sometimes accompanied with 2-amino-4-hydroxy-4-trifluoromethylthiazolidine derivatives depending on the reaction conditions [10, 15, 20, 21].

Ethyl 2-bromo-4,4,4-trifluoroacetoacetate was also reacted in the presence of various substituted 2-aminopyridines as 1,3-bis-nucleophiles, in order to prepare imidazo[1,2-a]pyridines as potential antiulcer agents, but there was only one example affording 74% yield of the desired heterocycle [22].

2.1. Substitution reactions with mono-nucleophiles

In order to check the halogen displacement, we performed several substitution reactions with mono-functionalized nucleophiles such as primary amines

and thiols. First, the 3-chloro lactam **8** was reacted with benzylamine and triethylamine in THF giving a complex mixture of fluorinated compounds. Among them, the N-benzyl trifluoroacetamide **10** [23] was isolated in 33% yield, resulting from a retro-Claisen type process (Scheme 5). This phenomenon seemed to be general with other primary amines and was already observed in the reactions of **1** with various o-phenylenediamines [7].

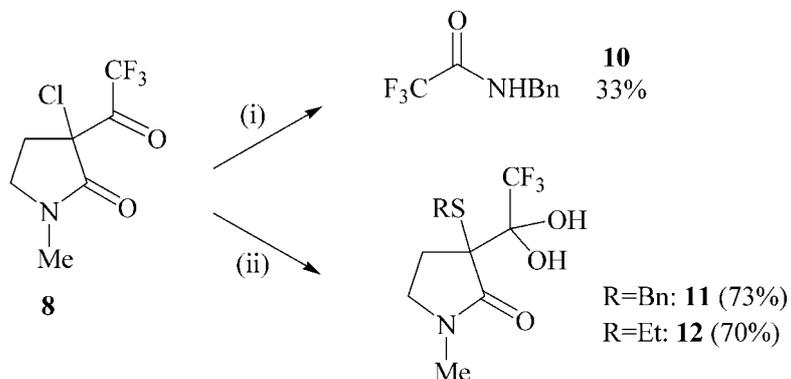
On the other hand, ethyl- and benzylthiols and compound **8** gave clean transformations (yields >70%) into the substitution products using the same reaction conditions (Scheme 5). The hydrates **11**, **12** were obtained after silica gel chromatography (eluent: petroleum ether/ether 50:50). All NMR data, IR, MS and microanalyses are in good agreement with the proposed structures.

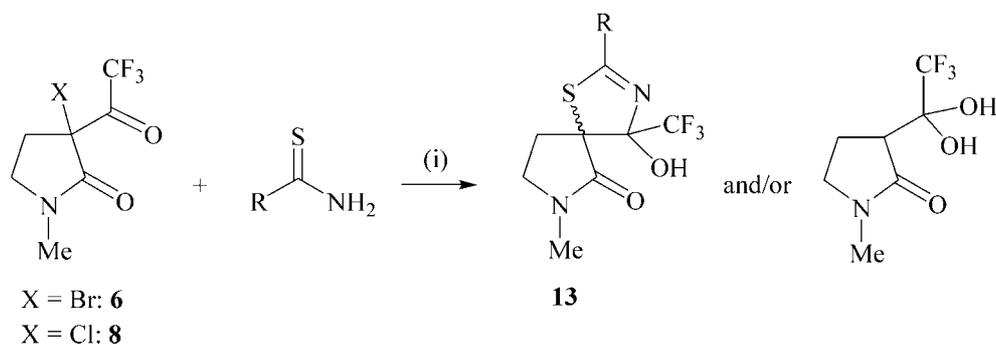
Once halogen substitution was checked, we were interested to investigate more complex cyclization using bifunctionalized nucleophiles.

2.2. Cyclization reactions with bis-nucleophiles

As it was mentioned in our small survey of the literature (see above), trifluoromethylated thiazoles and imidazo[1,2-a]pyridines exhibit interesting agrochemical [24] and antiulcer [22] activities, respectively. Therefore, we were interested to try new heterocyclizations with γ-lactams **6** and **8** in order to prepare spirocyclic analogues of such heterocycles.

The first attempt was performed with thiourea and 2-bromo derivative **6** under usual conditions (EtOH, reflux) [15], without success (Scheme 6, Table 1: entry 1). Although total conversion of **6** was observed, the hydrate of **1** was the main isolated product (yield: 63%) accompanied with very small amounts of others fluo-

Scheme 5. Conditions and Reagents: (i): BnNH₂, Et₃N, THF; (ii): RSH, Et₃N, THF then chromatography on silica gel.



Scheme 6. Conditions and Reagents: (i): EtOH reflux, 1h-24h.

minated compounds. The formation of hydrate could be explained by a dehalogenation reaction of **6** followed by hydration of **1** during silica gel chromatography. The same observation was made for 3-chloro derivative **8** in more drastic conditions (Table 1: entry 2).

More interesting was the reaction with benzthioamide (Scheme 6, Table 1: entry 3). Indeed, the mixture of **8** and benzthioamide was refluxed for 10h in EtOH solution giving the spirocyclic lactam **13** (18% yield) as a mixture (71:29) of diastereomers and the hydrate of **1** (36% yield). Unfortunately, the conversion remained almost unchanged even after reflux for 48h. The confirmation of spirocyclic structure will be discussed later.

In a second set of experiments, we turned our attention to the heterocyclizations with benzamides or synthetic equivalents. First, taking into account the easy transformation of ethyl 2-bromo-4,4,4-trifluoroacetate into imidazo[1,2-a]pyridine [22], the compound **8** was reacted with 2-aminopyridine in boiling ethanol. Unfortunately, the conversion was very low (<15%) and no final product was detected in the crude mixture by ^{19}F NMR and GC-MS.

Then, benzamidine was chosen as a model for nitrogen-containing 1,3-bis-nucleophiles. A mixture of **8** and benzamidine (obtained by neutralisation of its hydrochloride salt) was refluxed in ethanol for 15h leading to 30% conversion. Small amounts of the desired product **14** was detected in the crude mixture by ^{19}F NMR ($\delta_{\text{CF}_3} = -77.1$ ppm as a singlet) and GC-MS ($m/z = 313$ [M^+]). In order to increase conversion and yield of **14**, a mixture of **8** and benzamidine was heated without solvent at 100°C for 3h (Scheme 7). The spirocyclic lactam **14**, as only one diastereomer (even in the crude mixture), was isolated in 25% yield accompanied with a small quantity of the starting material (conversion $\sim 90\%$).

An important problem was to confirm the structure of the new trifluoromethylated spirocyclic heterocycles. First of all, all NMR spectra (^{19}F , ^1H , ^{13}C), IR, MS and elemental analysis are in good agreement with the structures of **13** and **14**. Moreover, we decided to compare carefully selected NMR and IR data of compounds **7**, **9**, **11** and spirocyclic heterocycles **13**, **14**. As shown in Table 2, selected ^{13}C NMR data ($\delta_{\text{C}2-\text{C}5}$) and IR ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) data confirmed the γ -lactam skeleton. The chemical shifts of carbon C-3 and C-6 are also in good agreement with an aliphatic quaternary spirocyclic junction (for C-3) and with a trifluoromethyl hemiaminal function (for C-6: quartet, $^2\text{C,FJ} \sim 30$ Hz), respectively.

The regiochemistry of compound **13** was proposed based on the structure of 4-hydroxy-4-trifluoromethylthiazolines **15**, already described in the literature [15, 25-28] (Table 2). In addition, to our best knowledge, the other regioisomer **16** was never reported so far.

In conclusion, this study extends the field of synthetic applications of 3-trifluoroacetyl- γ -lactams. 3-Trifluoroacetyl-1-methyl-2-pyrrolidinone **1** was easily converted into its new 3-bromo- and 3-chloro derivatives **6** and **8**, in good yields. The compound **8** was an interesting precursor for the synthesis of new 3-alkylsulfanyl-2-pyrrolidinones **11**, **12** and spirocyclic γ -lactams **13** and **14**. Unfortunately, the yields of such heterocycles remained low.

Experimental section

Melting points were taken using a Dr Tottoli apparatus and are uncorrected. IR (ν in cm^{-1}) and mass spectra (electronic impact) were measured on a Perkin-Elmer 1710, and a Finnigan Mat TSQ 70 apparatus, respectively. Microanalyses were measured at the University of Rouen on a ThermoQuest EA1110

Table 1

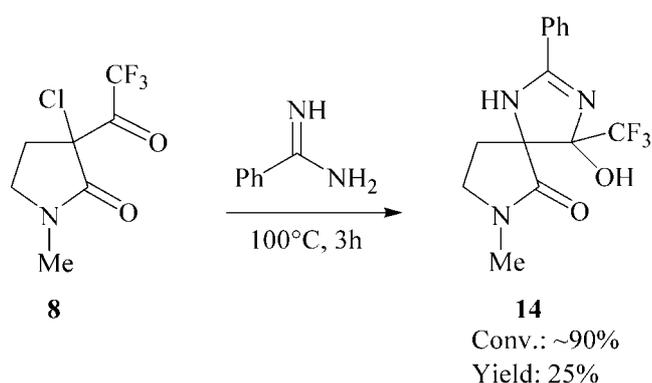
Reactions of lactones **6**, **8** with thiourea and benzthioamide

Entry	Starting material	R	Duration (h)	Conversion (%)	Spirolactam (%)*	Hydrate of 1 (%)*
1	6	NH_2	1	100**	-	63
2	8	NH_2	18	100**	-	48
3	8	Ph	10	80**	13 (18)***	36

* Isolated yield.

** Small amount of other fluorinated compounds were detected in the crude mixture by ^{19}F NMR.

*** Mixture (71:29) of diastereomers.



Scheme 7

CHNS-O apparatus. The ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectra (δ in ppm, J in Hz) were run on Varian VXR-200 and Gemini-200 spectrometers at 200 MHz (^1H), 188.2 MHz (^{19}F) and 50.3 MHz (^{13}C), using 5-mm probes. The samples were dissolved in CDCl_3 . The TMS signal was taken as internal reference for ^1H and ^{13}C spectra, while CFCl_3 was used as an internal reference for the ^{19}F spectra. ^{13}C NMR spectra were obtained from proton-coupled spectra. The following abbreviations are used: s singlet, brs broad singlet, d doublet, t triplet, q quartet and m multiplet. Flash chromatography was run using silica gel Merck 60 (0.040-0.060 mm).

Sulfonyl chloride, triethylamine and benzthioamide are commercially available and were distilled before use. THF and ethanol were dried over Na and distilled before use. Benzamidine was obtained by neutralisa-

tion of benzamidine hydrochloride with an aqueous solution of potassium hydroxide 1N (until pH = 8-9) and extraction (3 times) with dichloromethane.

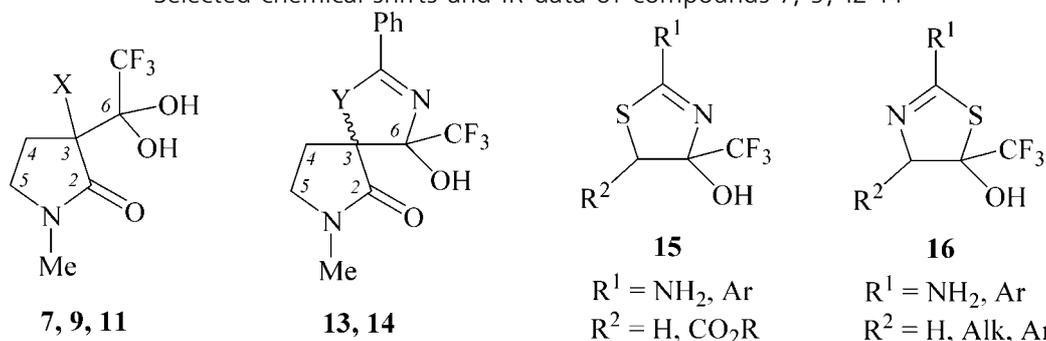
Preparation of compound (6) (Scheme 4)

Bromine (4.79 g, 30 mmol) was added to a solution of lactam 1 (5.85 g, 30 mmol) in carbon tetrachloride (18 mL), at room temperature under argon atmosphere. The resulting mixture was irradiated using 300 watts light for 1h. The conversion of the starting material was monitored by ^{19}F NMR. After evaporation of solvent, the residue was purified by distillation under reduced pressure (94-95°C/0.1 mm Hg) to give 6.82 g (yield: 83 %) of the compound 6 (red oil). In order to avoid spontaneous partial hydration of the trifluoroacetyl function, compound 6 was filtered through silica gel (eluent: diethyl ether) affording the corresponding hydrate 7 in quantitative yield. All analyses were performed on hydrate derivative.

White solid. mp 105-106°C. ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.47 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 14.5$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CBr}$), 2.8-3.0 (m, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CBr}$), 2.96 (s, 3H, NMe), 3.33 (m, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{NMe}$), 3.52 (m, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{NMe}$), 4.04 (brs, 1H, OH), 7.49 (brs, 1H, OH). ^{19}F NMR (CDCl_3 , δ ppm): -79.7 (s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 30.5 (q, $^1J_{\text{C,H}} = 139.6$, $^6J_{\text{C,F}} = 1.5$ Hz, NMe), 32.7 (tm, $^1J_{\text{C,H}} = 137.7$, $^4J_{\text{C,F}} = 2.3$ Hz, CH_2CBr), 46.5 (tm, $^1J_{\text{C,H}} = 143.5$, $^5J_{\text{C,F}} = 1.1$ Hz, CH_2NMe), 57.1 (s, CBr), 94.4 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.2$ Hz, CCF_3), 121.9 (qd, $^1J_{\text{C,F}} = 287.8$, $^3J_{\text{C,H}} = 9.3$ Hz, CF_3), 172.2 (s, CO). IR (KBr, cm^{-1}): 3327, 2949, 2894, 1673, 1503, 1449, 1417, 1314. MS (EI): $m/z = 294$ [M+2], 292 [M+], 275, 273, 223, 194, 176, 98, 69.

Table 2

Selected chemical shifts and IR data of compounds 7, 9, 12-14



Entry	X	Y	Cpd*	$\delta_{19\text{F}}$	$\delta_{\text{C-2}}$	$\delta_{\text{C-3}}$	$\delta_{\text{C-4}}$	$\delta_{\text{C-5}}$	$\delta_{\text{C-6}}$	ν_{CO} (cm^{-1})
1	Br	-	7	-79.7	172.2	57.1	32.7	46.5	94.4	1673
2	Cl	-	9	-80.3	171.5	64.9	31.8	46.3	94.6	1675
3	SBn	-	11	-80.2	173.0	53.4	29.2	46.4	96.6	1666
4a	-	S	13a**	-78.0	172.1	63.4	29.7	46.4	104.9	1682
4b	-	S	13b***	-77.7	173.5	67.9	26.0	45.8	103.7	1682
5	-	NH	14****	-77.1	168.0	89.5	26.8	44.7	87.7	-

* NMR solvent: CDCl_3 , δ (ppm).

** Major diastereomer.

*** Minor diastereomer.

**** NMR solvent: CD_3COCD_3 , δ (ppm).

Preparation of compound (8) (Scheme 4)

Sulfuryl chloride (SO₂Cl₂, 8.10 g, 60 mmol) was added dropwise to lactam 1 (9.75 g, 50 mmol), at room temperature under argon atmosphere. The resulting mixture was then stirred at this temperature for 1h. After evaporation of the excess of chlorinating reagent, the crude was purified by distillation under reduced pressure (98- 99°C/0.4 mm Hg) giving 10.65 g (yield: 93 %) of the 3-chlorolactam 8 (colourless oil). This compound 8 was filtered through silica gel (eluent: diethyl ether) affording the corresponding hydrate 9 in quantitative yield. All analyses were performed on hydrate derivative.

White solid. mp 91-92°C. ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.40 (dd, ²J_{H,H} = 14.1, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, 1H, CH_AH_BCCl), 2.8-2.9 (m, 1H, CH_AH_BCCl), 2.98 (s, 3H, NMe), 3.38 (m, 1H, CH_AH_BNMe), 3.59 (m, 1H, CH_AH_BNMe), 3.69 (brs, 1H, OH), 7.63 (brs, 1H, OH). ¹⁹F NMR (CDCl₃, δ ppm): -80.3 (s). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 30.4 (q, ¹J_{C,H} = 140.2, ⁶J_{C,F} = 1.6 Hz, NMe), 31.8 (tm, ¹J_{C,H} = 137.9, ⁴J_{C,F} = 2.4 Hz, CH₂CCl), 46.3 (tm, ¹J_{C,H} = 143.7, ⁵J_{C,F} = 1.2 Hz, CH₂NMe), 64.9 (s, CCl), 94.6 (q, ²J_{C,F} = 32.1 Hz, CCF₃), 121.9 (qdd, ¹J_{C,F} = 287.7, ³J_{C,H} = 9.2, ³J_{C,H} = 2.2 Hz, CF₃), 171.5 (s, CO). IR (KBr, cm⁻¹): 3331, 2947, 2903, 1675, 1504, 1447, 1418, 1315. MS (EI): m/z = 249 [M+2], 247 [M⁺], 230, 228, 194, 178, 131, 69. Formula: C₇H₉ClF₃NO₃: calcd. C 33.95, H 3.66, N 5.66; found C 34.03, H 3.60, N 5.49.

Reaction of compound (8) with benzylthiol (Scheme 5)

To a mixture of benzylthiol (0.37 g, 3 mmol) and triethylamine (0.30 g, 3 mmol) in THF (5 mL), at 0°C under argon atmosphere, was added a solution of 3-chlorolactam 8 (0.69 g, 3 mmol) in THF (5 mL). After stirring for 12h at room temperature, the crude mixture was filtered then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a mixture (50:50) of petroleum ether and diethyl ether affording 0.73 g (yield: 73%) of the hydrated compound 11.

White solid. mp 89-91°C. ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.87 (dd, ²J_{H,H} = 14.2, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 1H, CH_AH_BCS), 2.6-2.9 (m, 1H, CH_AH_BCS), 2.91 (s, 3H, NMe), 3.28 (m, 1H, CH_AH_BNMe), 3.50 (m, 1H, CH_AH_BNMe), 4.01 (d, ²J_{H,H} = 11.3 Hz, CH_AH_BS), 4.08 (brs, 1H, OH), 4.30 (d, ²J_{H,H} = 11.3 Hz, CH_AH_BS), 7.2-7.4 (m, 5H, Ph), 7.5-7.8 (brm, 1H, OH). ¹⁹F NMR (CDCl₃, δ ppm): -80.2 (s). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 29.2 (tm, ¹J_{C,H} = 136.4, ⁴J_{C,F} = 2.4 Hz, CH₂CS), 30.0 (q, ¹J_{C,H} = 139.2 Hz, NMe), 35.6 (tm, ¹J_{C,H} = 144.4 Hz, CH₂S), 46.4 (tm, ¹J_{C,H} = 142.5 Hz, CH₂NMe), 53.4 (s, CS), 96.6 (q, ²J_{C,F} = 31.0 Hz, CCF₃), 122.5 (qd, ¹J_{C,F} = 288.1, ³J_{C,H} = 9.1 Hz, CF₃), 127.3 (dm, ¹J_{C,H} = 159.7 Hz, CH Ph), 128.5 (dm, ¹J_{C,H} = 159.6 Hz, 2 x CH Ph), 129.3 (dm, ¹J_{C,H} = 159.5 Hz, 2 x CH Ph), 136.0 (s, C_q Ph), 173.0 (sm, ⁴J_{C,F} = 1.1 Hz, CO). IR (KBr, cm⁻¹): 3308, 3259, 3031, 2958, 2883, 1666, 1602, 1498, 1456, 1417, 1265. MS (EI): m/z = 335 [M⁺], 248, 220, 213, 195, 126, 91, 77, 69. Formula: C₁₄H₁₆F₃NO₃S: calcd. C 50.14, H 4.81, N 4.18; found C 50.20, H 5.00, N 4.12.

Reaction of compound (8) with ethanethiol (Scheme 5)

The same procedure described for compound 11 was used to prepare the 2-pyrrolidinone 12 (yield: 70% after chromatography on silica gel). Oil. ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.25 (t, 3H, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, SCH₂CH₃), 2.0-2.6 (m, 2H, CH₂CH₂NMe), 2.7-2.8 (m, 2H, SCH₂CH₃), 2.93 (s, 3H, NMe), 3.31 (m, 1H, CH_AH_BNMe), 3.52 (m, 1H, CH_AH_BNMe), 4.1 (brs, 1H, OH), 7.5-7.7 (brm, 1H, OH). ¹⁹F NMR (CDCl₃, δ ppm): -80.5 (s). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 14.2 (qm, ¹J_{C,H} = 137.8 Hz, SCH₂CH₃), 28.2 (tm, ¹J_{C,H} = 137.5 Hz, SCH₂CH₃), 29.3 (tm, ¹J_{C,H} = 136.4, ⁴J_{C,F} = 2.4 Hz, CH₂CH₂NMe), 30.3 (q, ¹J_{C,H} = 139.4 Hz, NMe), 46.0 (tm, ¹J_{C,H} = 142.5 Hz, CH₂NMe), 53.2 (s, CS), 96.7 (q, ²J_{C,F} = 31.0 Hz, CCF₃), 122.2 (qm, ¹J_{C,F} = 288.1 Hz, CF₃), 172.8 (sm, ⁴J_{C,F} = 1.1 Hz, CO). IR (film, cm⁻¹): 3305, 3260, 2958, 2883, 1666, 1265. MS (EI): m/z = 273 [M⁺], 248, 235, 213, 195, 128.

Reaction of compound (8) with benzthioamide (Scheme 6, Table 1: entry 3)

To a solution of 3-chlorolactam 8 (0.92 g, 4 mmol) in dry ethanol (8 mL) was added portionwise benzthioamide (0.82 g, 6 mmol). The resulting mixture was refluxed for 10h. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude was diluted with CH₂Cl₂ (15 mL) then washed with water (10 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a mixture (15:85) of petroleum ether and diethyl ether affording 0.24 g (yield: 18%) of spiro lactam 13 as a mixture (71:29) of diastereomers, 0.31 g (yield: 36%) of hydrate of 1 and 0.18 g (conversion: 80%) of 8.

Oil. IR (film, cm⁻¹): 3179, 3052, 2987, 1682, 1600, 1576, 1448, 1436, 1407. MS (EI): m/z = 331 [M+1], 330 [M⁺], 261, 227, 205, 144, 130, 98, 77, 69.

Major diastereomer 13a: ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.4-2.5 (m, 1H, CH_AH_BCH₂NMe), 2.8-3.0 (m, 1H, CH_AH_BCH₂NMe), 2.97 (s, 3H, NMe), 3.1-3.5 (m, 2H, CH₂NMe), 3.8 (brs, 1H, OH), 7.4-7.6 (m, 3H, Ph), 7.88 (dm, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 2H, Ph). ¹⁹F NMR (CDCl₃, δ ppm): -78.0 (s). ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 29.7 (tm, ¹J_{C,H} = 134.9, ⁴J_{C,F} = 2.6 Hz, CH₂CH₂NMe), 30.0 (q, ¹J_{C,H} = 139.6 Hz, NMe), 46.4 (tm, ¹J_{C,H} = 143.7, ⁵J_{C,F} = 1.8 Hz, CH₂NMe), 63.4 (s, C_q, CCO), 104.9 (q, ²J_{C,F} = 29.4 Hz, CCF₃), 122.9 (q, ¹J_{C,F} = 288.3 Hz, CF₃), 128.0 (dm, ¹J_{C,H} = 161.5 Hz, 2 x CH Ph), 128.2 (dm, ¹J_{C,H} = 161.5 Hz, 2 x CH Ph), 131.2 (s, C_q Ph), 132.4 (dm, ¹J_{C,H} = 161.7 Hz, CH Ph), 171.0 (s, C_q), 172.1 (s, C_q).

Minor diastereomer 13b: selected ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.92 (s, 3H, NMe). ¹⁹F NMR (CDCl₃, δ ppm): -77.7 (s). Selected ¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 26.0 (tm, ¹J_{C,H} = 134.7 Hz, CH₂CH₂NMe), 30.1 (q, ¹J_{C,H} = 139.5 Hz, NMe), 45.8 (tm, ¹J_{C,H} = 142.7 Hz, CH₂NMe), 67.9 (s, C_q), 103.7 (q, ²J_{C,F} = 28.7 Hz, CCF₃), 123.0 (q, ¹J_{C,F} = 288.1 Hz, CF₃), 132.1 (s, C_q Ph), 131.6 (dm, ¹J_{C,H} = 161.4 Hz, CH Ph), 168.9 (s, C_q), 173.5 (s, C_q).

Reaction of compound (8) with benzamidine (Scheme 7)

A mixture of 3-chlorolactam 8 (0.92 g, 4 mmol) and benzamidine (0.48 g, 4 mmol) was heated at 100°C for 3h. After cooling, the crude was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL), washed with an aqueous solution of NaOH 0.1M (5 mL) then water (5 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a mixture (10:90) of petroleum ether and diethyl ether affording 0.31 g (yield: 25%) of spirolactam 14 as only one diastereomer and 99 mg (conversion: ~ 90%) of 8.

Oil. ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.41 (m, 1H, CH_AH_BCH₂NMe), 2.91 (s, 3H, NMe), 3.02 (dd, ²J_{H,H} = 13.6, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 1H, CH_AH_BCH₂NMe),

3.29 (dd, ²J_{H,H} = 9.4, ³J_{H,H} = 9.3 Hz, 1H, CH_AH_BNMe), 3.43 (m, 1H, CH_AH_BNMe), 7.41 (dd, ³J_{H,H} = 7.7, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 2H Ph), 7.52 (t, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, 1H Ph), 7.99 (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 2H Ph). ¹⁹F NMR (CDCl₃, δ ppm): -77.1 (s). ¹³C NMR (CD₃COCD₃, δ ppm): 26.8 (tm, ¹J_{C,H} = 135.7 Hz, CH₂CH₂NMe), 30.6 (q, ¹J_{C,H} = 138.7 Hz, NMe), 44.7 (tm, ¹J_{C,H} = 144.7 Hz, CH₂NMe), 87.7 (q, ²J_{C,F} = 29.8 Hz, CCF₃), 89.5 (sm, C_q, CCO), 123.9 (q, ¹J_{C,F} = 284.6 Hz, CF₃), 126.3 (t, ²J_{C,H} = 7.9 Hz, C_q Ph), 128.4 (dd, ¹J_{C,H} = 162.1, ²J_{C,H} = 7.6 Hz, 2 x CH Ph), 128.9 (ddd, ¹J_{C,H} = 162.7, ²J_{C,H} = 7.3, ²J_{C,H} = 6.3 Hz, 2 x CH Ph), 132.6 (dt, ¹J_{C,H} = 161.7, ²J_{C,H} = 7.6 Hz, CH Ph), 166.7 (sm, C_q), 168.0 (sm, C_q). IR (film, cm⁻¹): 3250, 3051, 2985, 1675, 1605, 1550. MS (EI): m/z = 313 [M⁺], 295, 244, 77, 69.

References

1. *Fluorine in Bioorganic Chemistry* / J.T. Welch, S. Eswarakrishnan, Eds. — New York etc.: John Wiley & Sons, 1991.
2. Burger K., Wucherpfennig U., Brunner E. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1994. — Vol. 60. — P. 1-15.
3. Begue J.-P., Bonnet-Delpon D. *Chimie Bioorganique et Medicinale du Fluor.* — Paris etc.: EDP Sciences / CNRS Editions, 2005.
4. Bouillon J.P., Ates C., Maliverney C. et al. // *Org. Prep. Proceed. Int.* — 1994. — Vol. 26, №2. — P. 249-255.
5. Bouillon J.P., Ates C., Janousek Z., Viehe H.G. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №32. — P. 5075-5078.
6. Bouillon J.P., Bouillon V., Wynants C. et al. // *Heterocycles.* — 1994. — Vol. 37, №2. — P. 915-932.
7. Bouillon J.P., Wynants C., Janousek Z. et al. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1994. — Vol. 103, №5-6. — P. 243-255.
8. Bouillon J.P., Janousek Z., Viehe H.G. // *Polish J. Chem.* — 1994. — Vol. 68. — P. 2315-2322.
9. Bouillon J.P., Wynants C., Janousek Z., Viehe H.G. // *J. Pract. Chem.* — 1996. — Vol. 338. — P. 538-543.
10. Archer S., Perianayagan C. // *J. Med. Chem.* — 1979. — Vol. 22, №3. — P. 306-309.
11. Dickey, McNally // *US Patent.* — 1948. — P. 2, 442, 345.
12. Hill H.M., Towne E.B., Dickey J.B. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 72, №7. — P. 3289-3289.
13. Walborsky H.M., Baum M.Z. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1958. — Vol. 80, №1. — P. 187-192.
14. Cherbuliez E., Weber G., Rabinowitz J. // *Helv. Chim. Acta.* — 1965. — Vol. 48, №6. — P. 1423-1430.
15. Tanaka K., Nomura K., Odo H. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1991. — Vol. 28, №4. — P. 907-911.
16. Begue J.P., Bonnet-Delpon D. // *Tetrahedron.* — 1991. — Vol. 47, №20-21. — P. 3207-3258.
17. Bartoli J., Turmo E., Anguita M. // *PCT Int. Appl.* — 1997. — WO 9705131; *Chem. Abstr.* — 1997. — Vol. 126. — 212156.
18. Sierra M.L. // *PCT Int. Appl.* — 2001. — WO 2001040207; *Chem. Abstr.* — 2001. — Vol. 135. — 19630.
19. Boy K.M., Wu Y.-J., Guernon J.M. // *PCT Int. Appl.* — 2004. — WO 2004060281; *Chem. Abstr.* — 2004. — Vol. 141. — 140426.
20. Lee L.F., Schleppek F.M., Howe R.K. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1985. — Vol. 22. — P. 1621-1628.
21. Dickey J.B., Towne E.B., Wright G.F. // *J. Org. Chem.* — 1955. — Vol. 20, №4. — P. 499-510.
22. Kaminski J.J., Bristol J.A., Puchalski C. et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28, №7. — P. 876-892.
23. Keck G.E., Wager, T.T., McHardy S.F. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №40. — P. 11755-11772.
24. Meyer R. *Thiazole and its derivatives.* — Metzger J.V., Ed. — New York etc.: John Wiley & Sons, Inc., 1979. — Part 1. — Chap. 4.
25. Stone C.A. // *Ger. Offen.* — 1977. — DE 2705863; *Chem. Abstr.* — 1977. — Vol. 87. — 177980.
26. Reitz D.B., Koepke J.P., Blaine E.H. et al. // *PCT Int. Appl.* — 1991. — WO 9101724; *Chem. Abstr.* — 1991. — Vol. 115. — 183950.
27. Denes L.R. // *PCT Int. Appl.* — 1995. — WO 9509846; *Chem. Abstr.* — 1995. — Vol. 123. — 143917.
28. Cantin L.-D., Choi S., Clark R.B., et al. // *PCT Int. Appl.* — 2004. — WO 2004058174; *Chem. Abstr.* — 2004. — Vol. 141. — 123483.

Надійшла до редакції 30.07.2007 р.

УДК 54.057: 547.7: 547.743.1

ДИМЕРИЗАЦИЯ N-АРИЛТЕТРАМОВЫХ КИСЛОТ И ИХ 3-КАРБЭТОКСИПРОИЗВОДНЫХ

В.А.Зубков, О.В.Кизь, С.Г.Таран, И.С.Гриценко

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

Ключевые слова: пирролидин-2,4-дион; N-арилтетрамовая кислота; димеризация

Синтезированы новые производные тетрамовой кислоты — этиловые эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1H-пирроло-3-карбоновых кислот. Показано, что гидролиз этих соединений приводит к димеризации пирролидин-2,4-дионов с образованием 4-гидрокси-1,1'-диарил-1,5,1',2'-тетрагидро-[3,3']бипирролил-2,5'-дионов.

DIMERIZATION OF THE N-ARYLTETRAMIC ACIDS AND THEIR 3-CARBETHOXY DERIVATIVES

V.A.Zubkov, O.V.Kiz, S.G.Taran, I.S.Gritsenko

New derivatives of the tetramic acid — the ethyl esters of 4-hydroxy-2-oxo-1-aryl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-carboxylic acids have been synthesized. It has been shown that hydrolysis of these compounds yields the dimerization of pyrrolidine-2,4-diones forming 4-hydroxy-1,1'-diaryl-1,5,1',2'-tetrahydro[3,3']bipyrrolyl-2,5'-diones.

ДИМЕРИЗАЦІЯ N-АРИЛТЕТРАМОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ 3-КАРБЕТОКСИПОХІДНИХ

В.О.Зубков, О.В.Кизь, С.Г.Таран, І.С.Гриценко

Синтезовано нові похідні тетрамової кислоти — етилові ефіри 4-гідрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигідро-1H-піроло-3-карбонових кислот. Показано, що гідроліз цих сполук приводить до димеризації піролідин-2,4-діонів з утворенням 4-гідрокси-1,1'-діарил-1,5,1',2'-тетрагідро-[3,3']біпіроліл-2,5'-діонів.

Азотсодержащие гетероциклы являются структурным фрагментом многих природных соединений, обладающих широчайшим спектром биологического действия. Достаточно значимо среди них представлены производные пиррола, в том числе пирролидин-2,4-дионы (тетрамовые кислоты), хорошо известные как соединения, проявляющие антибактериальную, противовирусную, цитотоксическую и другие виды биологической активности [1]. Одним из первых предложенных способов получения 3-замещенных тетрамовых кислот является синтез Ласеу, который представляет собой внутримолекулярную циклизацию N-ацил- α -аминокислот по Дикману [2]. Этот метод до сих пор не утратил свою практическую значимость и широко используется в препаративных и комбинаторных синтезах различных производных тетрамовых кислот [3, 4]. Поэтому для получения мало-

изученных (как это следует из анализа литературных данных) N-арилтетрамовых кислот мы остановились на этом хорошо зарекомендовавшем себя способе.

Синтез этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1H-пирроло-3-карбоновых кислот (3а, б) был осуществлен, исходя из этиловых эфиров N-арилглицинов (1а, б). Ацильные производные 2а, б, полученные при взаимодействии эфиров 1а, б с этоксималонилхлоридом, без дополнительной очистки были подвергнуты циклизации по Дикману, в результате чего были выделены целевые соединения 3а,б (схема 1).

Возможность дальнейшей модификации структуры N-арилтетрамовых кислот с участием метиленовой группы в положении 3 пирролидинового кольца побудила нас предпринять попытку гидролизовать эфиры 3а, б с последующим декарбок-

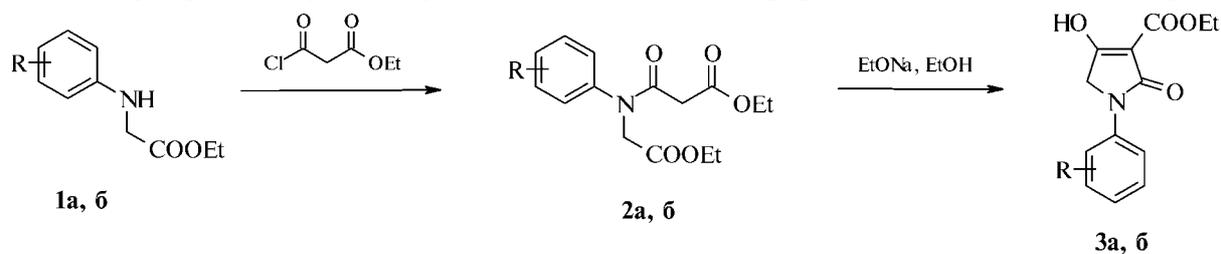
1-3: R = H(a); R = 4-CH₃ (б)

Схема 1

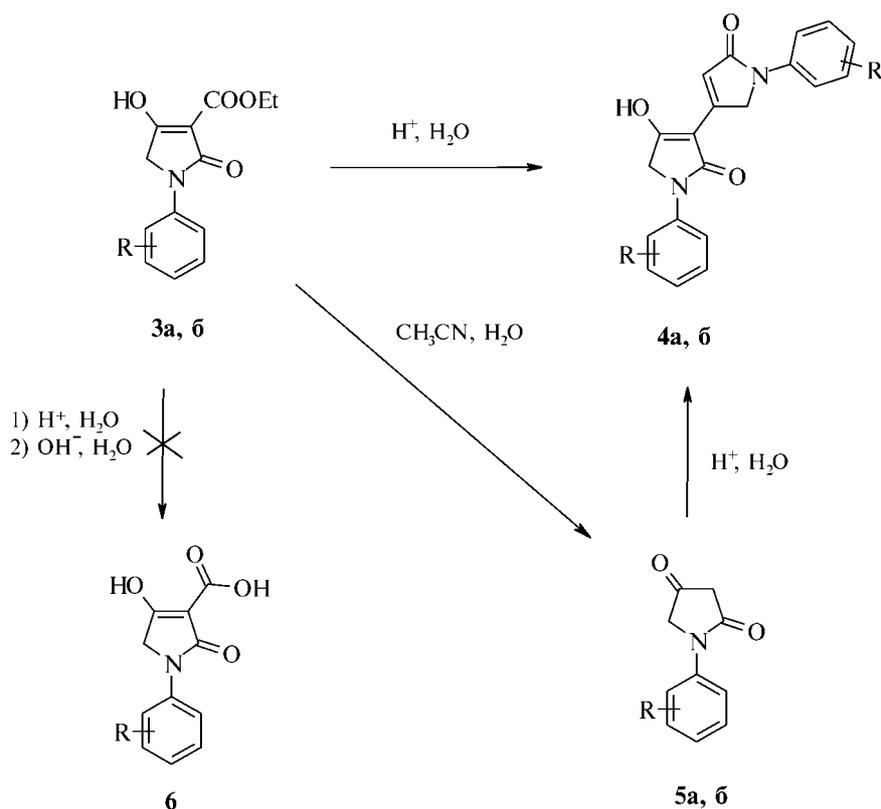


Схема 2

лированием ожидаемых кислот 6 (схема 2). Однако длительное кипячение эфира 3a в 1M водных растворах NaOH и KOH, а также в водных растворах щелочей с добавлением полярных органических растворителей не привело к ожидаемому результату. В случае кислотного гидролиза наблюдалась противоположная картина — при нагревании эфира 3a в присутствии разведенной HCl практически сразу же из реакционной среды выпадал осадок, который плохо растворяется в большинстве органических растворителей и имеет высокую температуру плавления. Интересно, что аналогичное соединение было получено также при попытке перекристаллизовать эфир 3a из водного этанола.

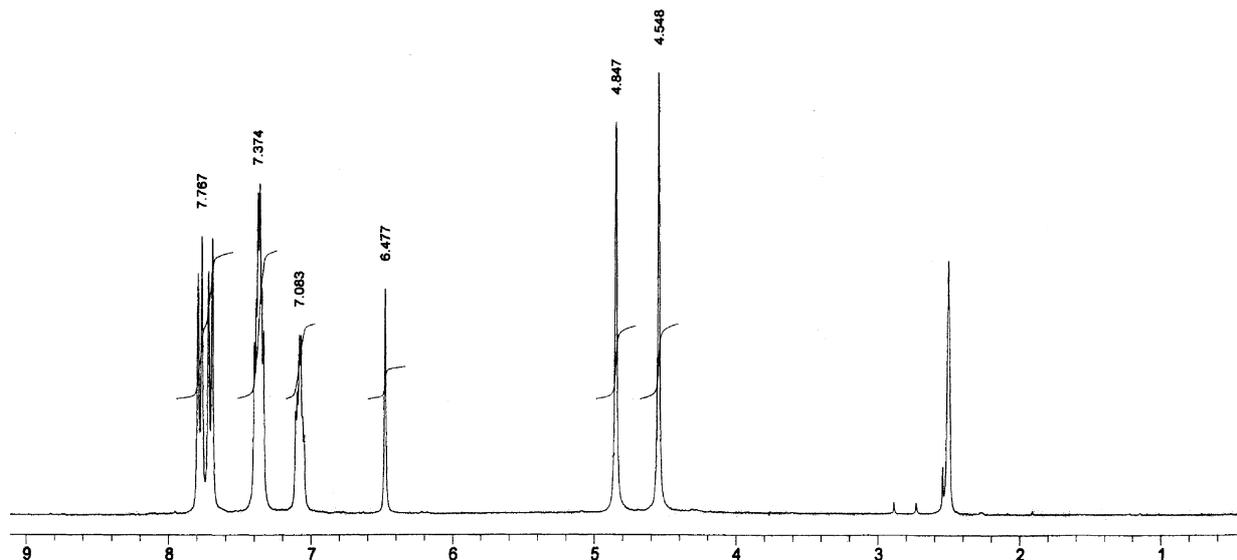
Для установления структуры полученного соединения был применен комплекс инструментальных методов анализа. Так, молекулярный ион продукта кислотного гидролиза этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1H-пирроло-3-карбоновой кислоты (3a) имеет массу 332, что указывает на более глубокие процессы, чем гидролиз сложноэфирной группы. Спектры ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C (рис. 1, 2) также свидетельствуют о том, что реакция не останавливается на стадии гидролиза, и в дальнейших превращениях участвуют, как минимум, две молекулы тетрамовой кислоты. В спектре ЯМР 1H отчетливо видно наличие двух метиленовых групп при 4,85 м.д. и 4,55 м.д., десяти ароматических протонов двух фенильных радикалов, а также наблюдается син-

глетный сигнал протона, находящегося у атома углерода в sp^2 -гибридизации — 6,48 м.д.

Из спектрограммы ЯМР ^{13}C этого же соединения (рис. 2) следует, что в его структуре присутствуют или три карбонильных атома углерода, или же углеродные атомы фенольного гидроксила — сигналы при 172,88 м.д.; 170,33 м.д. и 168,40 м.д.

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о том, что в условиях кислотного гидролиза этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1H-пирроло-3-карбоновой кислоты (3a) подвергается димеризации с образованием 4-гидрокси-1,1'-диарил-1,5,1',2'-тетрагидро-[3,3']бипирролил-2,5'-диона (4a). Предложенная структура 4a полностью согласуется с данными ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Интересно, что согласно литературным источникам, нагревание в воде эфиров N-незамещенных пирролидин-2,4-дион-3-карбоновых кислот приводило к их декарбалкоксилированию, а в качестве побочного выделяли продукт самоконденсации аналогичной структуры [5, 6]. Как показали наши исследования, в случае введения в пирролидиновую структуру N-арильного радикала были получены исключительно димеры 4 а,б.

Для выяснения роли электроноакцепторной карбэтоксигруппы в положении 3 пирролидинового цикла в процессе димеризации мы провели эксперимент с участием 3-незамещенных N-арилтетрамовых кислот 5a, б, которые были получены по методам Y.Isowa и В.Г.Граница [6, 7]. При

Рис. 1. ЯМР ^1H спектр соединения 4а.

непродолжительном кипячении в водно-спиртовой среде кислот 5а, б как в присутствии, так и в отсутствии минеральных кислот также были выделены димеры 4а, б с количественными выходами (схема 2). Таким образом, можно утверждать, что присутствие карбэтоксигруппы в положении 3 не является определяющим фактором димеризации N-арилтетрамовых кислот, которую можно рассматривать как частный случай кислотно-катализируемой альдольно-кетоновой конденсации.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C синтезированных соединений записаны на приборе Varian VXR-300, рабочая частота 300 МГц для ЯМР ^1H и 75.4 МГц для ЯМР ^{13}C , внутренний стандарт TMS.

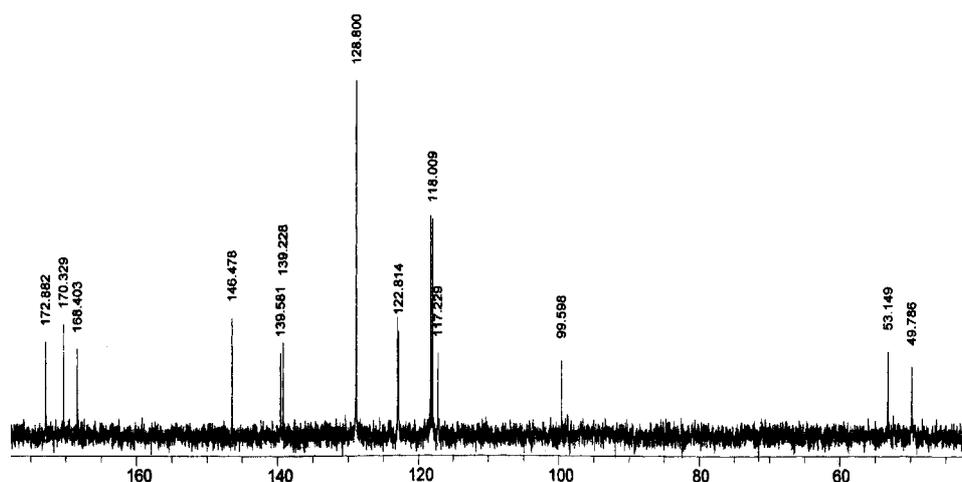
Общая методика получения этиловых эфиров N-этоксикарбонилметил-N-арил-малонаминовых кислот (2а, б)

0,02 Моль соответствующего N-арилглицина растворяют в 50 мл хлороформа, добавляют 0,02 Моль

триэтиламина и при охлаждении на ледяной бане прикапывают раствор 0,025 Моль этоксималонилхлорида в 50 мл хлороформа. Реакционную массу выдерживают в течение нескольких часов при комнатной температуре, затем прибавляют 200 мл воды и подкисляют разбавленной HCl до pH 3-4. Хлороформный слой отделяют, высушивают над безводным Na_2SO_4 и отгоняют хлороформ при пониженном давлении. Полученный сиропобразный остаток без дальнейшей очистки используют в следующей стадии синтеза.

Этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновой кислоты (3а)

Этиловый эфир N-этоксикарбонилметил-N-фенилмалонаминовой кислоты (2а), полученный в предыдущем опыте, растворяют в 25 мл абсолютного этанола. К полученному раствору прибавляют раствор этанолята натрия (приготовленного из 0,5 г Na в 25 мл абсолютного этанола) и реакционную смесь кипятят в течение 1 часа с обратным холодильником. Далее смесь охлаждают, подкис-

Рис. 2. ЯМР ^{13}C спектр соединения 4а.

ляют конц. HCl и выпавший осадок отфильтровывают. Выход — 68% (в пересчете на N-фенилглицин (1a)). Т.пл. — 172-174°C (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆) δ , м. д.: 7.64 (2H, д, H_{аром.}); 7.33 (2H, т, H_{аром.}); 7.04 (1H, т, H_{аром.}); 4.45 (2H, с, CH₂); 4.16 (2H, к, CH₂CH₃); 1.22 (3H, т, CH₂CH₃). Протон OH группы находится в дейтеробмене.

Соединение (36) получено аналогично. Выход — 60% (в пересчете на N-(п-толил)глицин (16)). Т.пл. — 230°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆) δ , м. д.: 7.51 (2H, д, H_{аром.}); 7.16 (2H, д, H_{аром.}); 4.43 (2H, с, CH₂); 4.16 (2H, к, CH₂CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃); 1.23 (3H, т, CH₂CH₃). Протон OH группы находится в дейтеробмене.

4-Гидрокси-1,1'-дифенил-1,5,1',2'-тетрагидро-[3,3']дипирролил-2,5'-дион (4a). Метод А: 0,005 Моль этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновой кислоты (3a) кипятят в 50 мл 70% этанола в присутствии 1 мл конц. HCl. Через 10 мин реакционную массу охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают. Выход — 89%. Т.пл. >300°C (из ДМФА).

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Iотн, %): 332 [M]⁺ (24), 255 (10), 226 (35), 211 (80), 209 (100), 198 (81), 181 (42), 170 (30), 154 (14), 143 (39), 130 (18), 106 (20).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆) δ , м. д.: 7.77 (4H, м, H_{аром.}); 7.37 (4H, м, H_{аром.}); 7.08 (2H, м, H_{аром.}); 6.48 (1H, с, -CH=); 4.85 (2H, с, CH₂); 4.55 (2H, с, CH₂).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-D₆) δ , м. д.: 172.88 (>C = O); 170.33 (>C=O); 168.40 (=C-OH); 146.48 (>C = пиррола); 139,58 (>C = фенила); 139,23 (>C = фенила); 128,80 (-CH = фенила); 122,96 (-CH = фенила); 122,81 (-CH = фенила); 118,24 (-CH = фенила); 118,01 (-CH = фенила); 117,23 (-CH = пиррола); 99.60 (>C = пиррола); 53.15 (-CH₂-); 49.79 (-CH₂-).

Литература

1. Brodyck J., Royles L. // *Chem. Rev.* — 1995. — Vol. 95. — P. 1981-2001.
2. Lacey R.N. // *J. Chem. Soc.* — 1954. — P. 850-854.
3. Simon M.J., Jonathan E.U., Marcel K. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 5932-5941.
4. Пат. 5874589 (США), МПК С 07 D 211/40, С 07 D 207/00. *Methods for synthesizing diverse collections of tetramic acids and derivatives thereof* / A.David Campbell, Todd T. Romoff. — №896799; Заявл.: 18.07.1997. Оpubл.: 23.02.1999 НКИ 548/540; 546/220; 548/539.— 13.
5. Mulholland T.P.C., Foster R., Haydock D.B. // *J. Chem. Soc. — Perkin Trans. 1.* — 1972. — P. 2121-2128.
6. Isowa Y., Ohta M. // *Bull. Chem. Soc.* — 1962. — Vol. 35. — P. 1941-1944.
7. Пат. 2223266 С1 Росс. Федерация, МПК С 07 D 207/44, А 61 К 31/4015, А 61 Р 25/08. *Способ получения противосудорожного средства "Бепродон" / В.Г.Граник, И.К.Сорокина, О.Б.Романова. Россия.* — №2003108287/15; Заявл.: 26.03.2003. Оpubл.: 10.02.2004. — Бюл. №4. — 11 с.

Надійшла до редакції 12.08.2007 р.

Метод Б: 0,01 Моль 1-фенил-пирролидин-2,4-диона (5a) кипятят в 50 мл 70% этанола в присутствии 1 мл конц. HCl. Через 10 мин реакционную массу охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают. Выход — 85%. Полученный образец не дает депрессии температуры плавления с веществом, полученным по методу А.

Соединение 4б получено аналогично: Выход — 75%. Т.пл. >300°C (из ДМФА).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D₆) δ , м. д.: 7.63 (2H, д, H_{аром.}); 7.56 (2H, д, H_{аром.}); 7.17 (4H, м, H_{аром.}); 6.45 (1H, с, -CH=); 4.79 (2H, с, CH₂); 4.49 (2H, с, CH₂); 2.27 (3H, с, CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃).

1-Фенил-пирролидин-2,4-дион (5a). 0,005 Моль этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновой кислоты (3a) кипятят в 1 л ацетонитрила, к которому добавлен 1 мл воды, в течение 2 часов. Растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса до объема 100 мл. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход — 54%. Т.пл. — 189-191°C (из лед. уксусной кислоты) Спектр ЯМР ^1H (хлороформ-D₆) δ , м. д.: 7.62 (2H, м, H_{аром.}); 7.43 (2H, м, H_{аром.}); 7.23 (1H, м, H_{аром.}); 4.34 (2H, т, CH₂); 3.32 (2H, т, CH₂).

Соединение 5б получено аналогично; выход — 52% Т.пл. — 244-246°C (из лед. уксусной кислоты).

Выводы

1. Путём внутримолекулярной конденсации этиловых эфиров N-этоксикарбонилметил-N-арилмалонаминовых кислот по Дикману осуществлен синтез этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновых кислот.

2. Показано, что в условиях кислотного гидролиза этиловые эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1-арил-2,5-дигидро-1Н-пирроло-3-карбоновых кислот подвергаются димеризации с образованием 4-гидрокси-1,1'-диарил-1,5,1',2'-тетрагидро-[3,3']дипирролил-2,5'-диононов.

УДК 547.789.1; 547.825

ИССЛЕДОВАНИЕ КРОСС-РЕЦИКЛИЗАЦИИ 4-АРИЛ-2,6-ДИАМИНО-3,5-ДИЦИАНО-4Н-ТИОПИРАНОВ С АЛКИЛИРУЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ

В.Д.Дяченко

Луганский национальный педагогический университет им. Т.Шевченко,
91011, г. Луганск, ул. Оборонная, 2. E-mail: dvd_lug@online.lg.ua

Ключевые слова: кросс-рециклизация; 4Н-тиопираны; алкилирующие реагенты; реакция Ганча; 3-арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилы; тиено[2,3-*b*]пиридины; малонодинитрил

*Изучена кросс-рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4Н-тиопиранов с α -галогенкетонами, α -хлорацетамидом и бензиловым эфиром монохлоруксусной кислоты, в результате которой получены замещённые 3-арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилы и тиено[2,3-*b*]пиридины. Строение синтезированных соединений подтверждено методами масс-, ИК- и ПМР-спектроскопии.*

THE STUDY OF THE CROSS-RECYCLIZATION OF 4-ARYL-2,6-DIAMINO-3,5-DICYANO-4H-THIOPYRANS WITH ALKYLATING REAGENTS

V.D.Dyachenko

*The cross-recyclization of 4-aryl-2,6-diamino-3,5-dicyano-4H-thiopyrans with α -halogenketones, α -chloroacetamide and ethyl chloroacetate has been studied, as a result the substituted 3-aryl-2-(thiazol-2-yl)acrylonitriles and thieno[2,3-*b*]pyridines have been obtained. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by the mass-, IR- and NMR-spectroscopy.*

ДОСЛІДЖЕННЯ КРОС-РЕЦИКЛІЗАЦІЇ 4-АРИЛ-2,6-ДІАМІНО-3,5-ДИЦИАНО-4Н-ТІОПІРАНІВ З АЛКІЛЮЮЧИМИ РЕАГЕНТАМИ

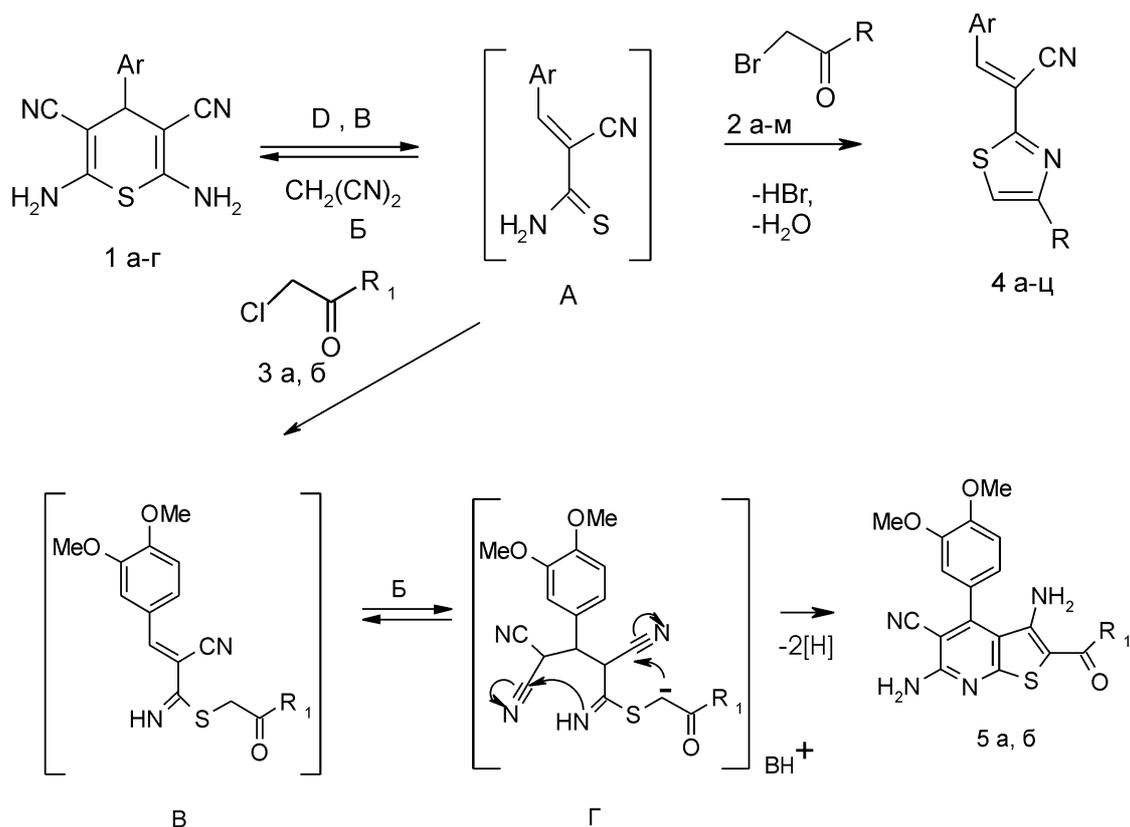
В.Д.Дяченко

*Вивчена крос-рециклізація 4-арил-2,6-діаміно-3,5-диціано-4Н-тіопіранів з α -галогенкетонами, α -хлорацетамідом та бензиловим естером монохлоруксусної кислоти, в результаті якої були одержані заміщені 3-арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонітрили та тієно[2,3-*b*]піридини. Будову синтезованих сполук підтверджено методами мас-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.*

Методы синтеза 4-алкил(арил, гетарил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4Н-тиопиранов основаны на трёхкомпонентной конденсации альдегидов, малонодинитрила и цианотиоацетамида [1] или взаимодействия алкил(арил, гетарил)метилиденмалонитрилов с цианотиоацетамидом в условиях реакции Михаэля [2]. Отметим, что первоначально им было приписано строение тиоамидов 2,4,4-трициано-3-арил-3-бутеновой кислоты [3]. При изучении химических свойств указанных выше тиопиранов было показано, что они способны к рециклизации в кипящем этаноле в присутствии аминов в 6-амино-4-арил-3,5-дициано-2(1Н)-тионы [4]. Введение в реакцию рециклизации замещённых 2,6-диамино-4-арил-3,5-дициано-4Н-тиопиранов илидов пиридиния привело к образованию 4-арил-3-(1-пиридиний)-5-циано-3,4-транс-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов [5], применение гидразина или анилина вместо илидов пиридиния — к 2,6-диаминозамещённым 3,5-дициано-2(1Н)-тионам [6], а вовлечение в эту рециклизацию алифатических кетонов заканчивалось образованием 5,6-диалкил(циклоалкил)-4-арил-3-циано-2(1Н)-тионов [7].

В настоящем исследовании изучена новая кросс-рециклизация 2,6-диамино-3,5-дициано-4Н-тиопиранов 1а с алкилирующими реагентами — α -бромкетонами 2а, бензиловым эфиром монохлоруксусной кислоты 3а и α -хлорацетамидом 3б. Установлено, что при кипячении в н-бутаноле эквивалентных количеств тиопиранов 1 и α -галогенкетонов 2 в присутствии каталитических количеств N-метилморфолина образуются замещённые 3-арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилы 4а-д, перспективные для создания препаратов медицинского назначения [8]. В то же время замена в данной рециклизации соединений 2 на алкилирующие реагенты 3а, б при прочих равных условиях изменяет направление трансформации тиопиранов 1. В этом случае были выделены замещённые 3,6-диамино-2-карбамоил(бензилоксикарбонил)-5-циано-2(1Н)-тионы 5а, б — потенциальные противомикробные препараты [9].

Образование замещённых акрилонитрила 4 можно объяснить возникновением в реакционной смеси арилметилиденцианотиоацетамида А и малонодинитрила Б вследствие раскрытия тиопиранового цикла и реализации ретро-реакции Михаэля.



В = N-метилморфолин. 1 а Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, б Ar = 3-MeO-4-PhCH₂OC₆H₃, в Ar = 4-EtOC₆H₄, г Ar = 4-MeOC₆H₄. 2 а R = 4-BrC₆H₄, б R = циклопропил, в R = 4-MeOC₆H₄, г R = 4-ClC₆H₄, д R = 2-НОС₆H₄, е R = 6-метил-2-этилтио-3-цианопирид-5-ил, ж R = 4-циклогексилфенил, з R = кумарин-3-ил, и R = 3,4-Cl₂C₆H₃, к R = 4-MeC₆H₄, л R = 4-PhC₆H₄, м R = 4-BuC₆H₄. 3, 5 а R₁ = PhCH₂O, б R₁ = NH₂. 4 а Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, R = 4-BrC₆H₄; б Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, R = циклопропил; в Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, R = 4-MeOC₆H₃; г Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, R = 4-ClC₆H₄; д Ar = 3-MeO-4-PhCH₂OC₆H₃, R = циклопропил; е Ar = 3-MeO-4-PhCH₂OC₆H₃, R = 2-НОС₆H₄; ж Ar = 3-MeO-4-PhCH₂OC₆H₃, R = 6-метил-2-этилтио-3-цианопирид-5-ил; з Ar = 3-MeO-4-PhCH₂OC₆H₃, R = 4-циклогексилфенил; и Ar = 3-MeO-4-PhCH₂OC₆H₃, R = кумарин-3-ил, к Ar = 4-EtOC₆H₄, R = 4-ClC₆H₄; л Ar = 4-EtOC₆H₄, R = 3,4-Cl₂C₆H₃; м Ar = 4-EtOC₆H₄, R = 4-MeC₆H₃; н Ar = 4-EtOC₆H₄, R = кумарин-3-ил; о Ar = 4-EtOC₆H₄, R = 4-PhC₆H₄; п Ar = 4-EtOC₆H₄, R = 4-BuC₆H₄; р Ar = 4-MeOC₆H₄, R = 3,4-Cl₂C₆H₃; с Ar = 4-MeOC₆H₄, R = 4-MeC₆H₄; т Ar = 4-MeOC₆H₄, R = кумарин-3-ил; у Ar = 4-MeOC₆H₄, R = 4-PhC₆H₄; ф Ar = 4-MeOC₆H₄, R = 4-BuC₆H₄; х Ar = 4-MeOC₆H₄, R = циклопропил; ц Ar = 4-MeOC₆H₄, R = 4-BrC₆H₄

Схема

При этом создаются условия для осуществления реакции Ганча, при которой и образуются тиазолзамещённые акрилонитрилы 4.

Вероятно, схема образования соединений 5 включает алкилирование арилметиленцианотиоацетамидов А производными монохлоруксусной кислоты 3 до соответствующих 5-алкилтиопроизводных В, к которым по Михаэлю присоединяется малонитрил Б. Дальнейшая двойная внутримолекулярная циклизация возникшего таким путём аддукта Г приводит к замещённым тиено[2,3-б]пиридинам 5.

Физико-химические и спектральные характеристики (табл. 1, 2; эксперим. часть) подтверждают строение соединений 4 и 5. Так, в ИК-спектрах

наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний сопряжённой нитрильной группы при 2214-2229 см⁻¹, а также полосы поглощения валентных и деформационных колебаний аминогруппы тиено[2,3-б]пиридинов при 3190-3408 см⁻¹ и 1648-1650 см⁻¹ соответственно. ПМР-спектры данных соединений характеризуются наличием сигналов протонов ароматических заместителей в соответствующих областях δ (табл. 2), а также сигнала протона этиленового фрагмента в виде синглета при δ 7,99-8,49 м.д. (для соединений 4) и сигналов протонов аминогруппы в виде уширенных синглетов при δ 5,71-7,52 м.д. (для соединений 5). Масс-спектры синтезированных соединений отвечают “азотному пра-

Таблица 1

Характеристики замещённых 3-арил-2-(4-R-тиазол-2-ил)акрилонитрилов 4а-ц

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %			Выход
			С	Н	N	С	Н	N	
4а	C ₂₀ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	150-152	56,14	3,48	6,39	56,22	3,54	6,56	79
4б	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	121-123	65,20	5,01	8,85	65,36	5,16	8,97	90
4в	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	127-128	66,49	4,62	7,33	66,65	4,79	7,40	75
4г	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	145-146	62,60	3,79	7,15	62,74	3,95	7,32	80
4д	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	72-74	70,91	5,05	7,13	71,11	5,19	7,21	82
4е	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	165-166	70,72	4,46	6,18	70,89	4,58	6,36	66
4ж	C ₂₉ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂	183-185	6,18	4,55	10,49	66,39	4,61	10,68	77
4з	C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₂ S	200-201	75,72	5,84	5,40	75,86	5,97	5,53	89
4и	C ₂₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	194-196	70,61	3,88	5,49	70,72	4,09	5,69	85
4к	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	121-122	65,31	3,95	7,46	65,48	4,12	7,64	74
4л	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	129-131	59,70	3,35	6,82	59,86	3,52	6,98	71
4м	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	107-109	72,68	5,06	7,84	72,81	5,24	8,09	90
4н	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	177-179	68,77	3,84	6,80	68,99	4,03	6,99	69
4о	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	138-140	76,28	4,75	6,69	76,44	4,94	6,86	60
4п	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	73-75	74,02	6,00	7,12	74,19	6,23	7,21	65
4р	C ₁₉ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	161-163	58,82	3,07	7,11	58,93	3,12	7,23	82
4с	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	119-120	72,07	4,75	8,33	72,26	4,85	8,43	79
4т	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	199-200	68,19	3,42	7,06	68,38	3,65	7,25	64
4у	C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	161-163	75,94	4,41	6,89	76,12	4,60	7,10	66
4ф	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	73-75	73,58	5,80	7,26	73,77	5,92	7,48	71
4х	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	74-76	67,89	4,84	9,76	68,06	5,00	9,92	86
4ц	C ₁₉ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	128-129	57,32	3,14	6,89	57,44	3,30	7,05	81

вилу” [10], а наличие в них иона [M+2]⁺ свидетельствует о присутствии в молекуле атома S [11] (эксперим. часть).

Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений зарегистрированы на приборе “ИКС-29” в вазелиновом масле. Спектры ПМР измерены на приборах “Bruker WP-100SY” (100 МГц) (для соединений 1в, 4в, к-ц), “Gemini-200” (199,975 МГц) (для соединений 4б, д, ж), “Varian Mercury-400” (400,397 МГц) (для соединений 1а, б, 4а, г, и, 5а, б) и “Bruker DRx500” (500,13 МГц) (для соединений 4е, з) в растворах DMSO-d₆, внутренний стандарт — ТМС. Хромато-масс-спектры соединений 4а, е, ж зарегистрированы на спектрометре “Kratos MS-890” (70ЭВ) с применением прямого ввода образца в ионный источник. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, ацетонгексан 3:5, проявитель — пары йода и УФ-облучение).

4-Арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4Н-тиопираны 1а-г получены по методике [12].

2,6-Диамино-4-(3,4-диметоксифенил)-3,5-дициано-4Н-тиопиран 1а. Выход — 81%, Т.пл. — 193-195°С (EtOH). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3195, 3312, 3404 (NH₂), 2198 пл. (C≡N), 1646 д (NH₂). Спектр ПМР, δ, м.д.: 3,71 (3H, с, MeO), 3,75 (3H, с, MeO), 4,18 (1H, с, H-4), 6,92 (1H, д, J = 5,68 Гц, H_{аром.}),

6,78 (1H, с, H_{аром.}), 6,82 (4H, уш.с, 2NH₂), 6,91 (1H, д, J = 8,68 Гц, H_{аром.}). Найдено, %: С — 57,20; Н — 4,28; N — 17,77. C₁₅H₁₄N₄O₂S. Вычислено, %: С — 57,31; Н — 4,49; N — 17,82.

4-(4-Бензилокси-3-метоксифенил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4Н-тиопиран 1б. Выход — 73%, Т.пл. — 184-186°С (EtOH). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3204, 3300, 3411 (NH₂), 2200 пл. (C≡N), 1647 д (NH₂). Спектр ПМР, δ, м.д.: 3,72 (3H, с, MeO), 4,19 (1H, с, H-4), 5,04 (2H, с, CH₂), 6,71 (1H, д, J = 8,11, H_{аром.}), 6,84 (1H, с, H_{аром.}), 6,89 (4H, уш.с, 2NH₂), 7,07 (1H, д, J = 8,11 Гц, H_{аром.}), 7,29-7,48 (5H, м, Ph). Найдено, %: С — 64,49; Н — 4,42; N — 14,18. C₂₁H₁₈N₄O₂S. Вычислено, %: С — 64,60; Н — 4,65; N — 14,35.

2,6-Диамино-3,5-дициано-4-(4-этоксифенил)-4Н-тиопиран 1в. Выход — 77%, Т.пл. — 183-185°С (EtOH). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3185, 3299, 3390 (NH₂), 2206 пл. (C≡N), 1644 д (NH₂). Спектр ПМР, δ, м.д.: 1,31 (3H, т, J = 6,17 Гц, Me), 3,99 (2H, к, J = 6,17 Гц, CH₂), 4,19 (1H, с, H-4), 6,85 (4H, уш.с, 2NH₂), 6,91 (2H, д, J = 7,92 Гц, H_{аром.}), 7,14 (2H, д, J = 7,92 Гц, H_{аром.}). Найдено, %: С — 60,21; Н — 4,68; N — 18,60. C₁₅H₁₄N₄O₂S. Вычислено, %: С — 60,38; Н — 4,73; N — 18,78.

2,6-Диамино-4-(4-метоксифенил)-3,5-дициано-4Н-тиопиран 1г охарактеризован в работе [12].

3-Арил-2-(4-R-тиазол-2-ил)акрилонитрилы 4 а-ц. Смесь 10 ммоль соответствующих тиопирана 1 и 10 ммоль б-бромкетона 2 в 20 мл 1-бутанола кипятят 5 ч, еще горячей отфильтровывают через

Таблица 2

ИК- и ПМР-спектры замещённых 3-арил-2-(4-R-тиазол-2-ил)акрилонитрилов 4а-ц

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1} , $\text{C}\equiv\text{N}$	ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д. (КССВ, J, Гц)		
		H-3, с	H-5 тиазола, с	Другие сигналы
4а	2218	8,17	7,89	3,88 с (3H, Me); 3,94 с (3H, Me); 7,02 д (1H, J = 3,81 Гц, Наром.); 7,55 м (3H, Наром.); 7,73 с (1H, Наром.); 7,94 д (2H, J = 7,51 Гц, Наром.)
4б	2222	7,99	7,66	0,91 м (4H, 2CH ₂ циклопропана); 2,03 м (1H, H ¹ циклопропана); 3,85 с (3H, Me); 3,87 с (3H, Me); 7,03 д (1H, J = 8,59 Гц); 7,19 с (1H, Наром.); 7,53 д (1H, J = 8,32 Гц, Наром.)
4в	2220	8,23	8,04	3,82 с (3H, Me); 3,84 с (3H, Me); 3,87 с (3H, Me); 7,01 д и 7,46 д (по 2H, J = 8,12 Гц)
4г	2219	8,29	8,21	3,82 с (3H, Me); 3,89 с (3H, Me); 7,16 д (1H, J = 8,13 Гц, Наром.); 7,55 д и 8,04 д (по 2H J = 7,68 Гц, C ₆ H ₄); 7,71 д (1H, J = 8,13 Гц, Наром.); 7,74 с (1H, Наром.)
4д	2224	8,00	7,68	0,92 м (4H, H циклопропана); 2,04 м (1H, H циклопропана); 3,88 с (3H, Me); 5,16 с (2H, CH ₂ O); 7,09 д (1H, J = 8,42 Гц, Наром.); 7,17 с (1H, Наром.); 7,30-7,53 м (6H, Наром.)
4е	2225	8,22	7,78	3,88 с (3H, Me); 5,21 с (2H, CH ₂); 6,92 м (2H, Наром.); 7,19-7,48 м (8H, Наром.); 7,69 д (1H, J = 8,15 Гц, Наром.); 8,11 д (1H, J = 8,02 Гц, Наром.); 10,42 уш.с (1H, OH)
4ж	2216	8,37	8,18	1,40 т (3H, J = 7,24 Гц, CH ₂ CH ₃); 2,80 с (3H, Me); 3,14 к (2H, CH ₂); 3,88 с (3H, MeO); 5,18 с (2H, CH ₂ O); 7,16 д (1H, J = 8,60 Гц, Наром.); 7,32-7,48 м (5H, Наром.); 7,61 д (1H, J = 8,60 Гц, Наром.); 7,73 с (1H, Наром.); 8,03 с (1H, Наром.)
4з	2219	8,29	8,17	1,26 м (1H, H циклогексана); 1,34-1,49 м (4H, H циклогексана); 1,73-1,86 м (6H, H циклогексана); 3,86 с (3H, Me); 5,22 с (2H, CH ₂ O); 7,26-7,49 м (8H, Наром.); 7,71 д (1H, J = 8,15 Гц, Наром.); 7,79 с (1H, Наром.); 7,94 д (2H, J = 7,68 Гц, Наром.)
4и	2227	8,44	8,20	3,90 с (3H, Me); 5,16 с (2H, CH ₂); 7,15 д (1H, J = 8,13 Гц, Наром.); 8,22-8,96 м (11H, Наром.); 8,78 с (1H, H-4 кумарина)
4к	2226	8,24	8,18	1,33 т (3H, J = 6,14 Гц, Me); 4,08 к (2H, J = 6,14 Гц, CH ₂); 7,07 д (2H, J = 8,02 Гц, Наром.); 7,50 д (2H, J = 7,97 Гц, Наром.); 7,97-8,13 м (4H, Наром.)
4л	2226	8,39	8,24	1,36 т (3H, J = 6,08 Гц, Me); 4,14 к (2H, J = 6,08 Гц, CH ₂); 7,09 д (2H, J = 9,04 Гц, Наром.); 7,71 д (1H, J = 8,01 Гц, Наром.); 7,93-8,18 м (4H, Наром.)
4м	2220	8,25	8,19	1,35 т (3H, J = 6,13 Гц, CH ₂ CH ₃); 2,34 с (3H, Me); 4,12 к (2H, J = 8,13 Гц, CH ₂); 7,10 д (2H, J = 8,03 Гц, Наром.); 7,27 д (2H, J = 7,86 Гц, Наром.); 7,84-8,12 м (4H, Наром.)
4н	2222	8,45	8,23	1,37 т (3H, J = 6,12 Гц, Me); 4,16 к (2H, J = 6,12 Гц, CH ₂); 7,09 д (2H, J = 7,86 Гц, Наром.); 7,42 д (2H, J = 7,91 Гц, Наром.); 7,54-8,13 м (4H, Наром.); 8,80 с (1H, H-4 кумарина)
4о	2224	8,29	8,14	1,35 т (3H, J = 6,14 Гц, Me); 4,13 к (2H, J = 6,14 Гц, CH ₂); 7,09 д (2H, J = 8,15 Гц, Наром.); 7,45 д (2H, J = 8,02 Гц, Наром.); 7,74-8,06 м (9H, Наром.)
4п	2225	8,28	8,19	0,89 т (3H, J = 6,21 Гц, Me); 1,22-1,75 м (7H, 2CH ₂ и CH ₂ CH ₂ O); 2,60 т (2H, J = 6,47 Гц, CH ₂); 4,12 т (2H, J = 6,17 Гц, OCH ₂); 7,09 д (2H, J = 7,88 Гц, Наром.); 7,27 д (2H, J = 8,06 Гц, Наром.); 7,81-8,03 м (4H, Наром.)
4р	2227	8,39	8,24	3,86 с (3H, Me); 7,13 д (2H, J = 8,95 Гц, Наром.); 7,70 д (1H, J = 7,64 Гц, Наром.); 7,91-8,12 м (4H, Наром.)
4с	2218	8,27	8,16	2,35 с (3H, Me); 3,86 с (3H, MeO); 7,15 д и 7,92 д (по 2H, J = 7,98 Гц, C ₆ H ₄); 7,29 и 8,06 д (по 2H, J = 8,12 Гц, C ₆ H ₄)
4т	2223	8,49	8,30	3,87 с (3H, Me); 7,15 д и 8,08 д (по 2H, J = 8,42 Гц, C ₆ H ₄); 7,34-7,96 м (4H, Наром.); 8,84 с (1H, H-4 кумарина)
4у	2214	8,26	8,13	3,86 с (3H, Me); 7,11 д (2H, J = 9,01 Гц, Наром.); 7,46 д (2H, J = 7,34 Гц, Наром.); 7,75 м (5H, Наром.); 7,91 м (4H, Наром.)
4ф	2219	8,24	8,14	0,90 т (3H, J = 7,19 Гц, Me); 1,11-1,72 м (4H, 2CH ₂); 2,59 т (2H, J = 7,07 Гц, CH ₂); 3,86 с (3H, MeO); 7,13 д и 8,04 д (по 2H, J = 8,03 Гц, C ₆ H ₄); 7,27 д и 7,93 д (по 2H, J = 7,95 Гц, C ₆ H ₄)
4х	2229	8,38	7,38	0,90 м (4H, 2CH ₂); 2,12 м (1H, H циклопропана); 3,86 с (3H, Me); 7,16 д и 7,94 д (по 2H, J = 7,99 Гц, C ₆ H ₄)
4ц	2225	8,25	8,19	3,85 с (3H, Me); 7,12 д и 8,04 д (по 2H, J = 8,14 Гц, C ₆ H ₄); 7,66 д 7,91 д (по 2H, J = 7,98 Гц, C ₆ H ₄)

складчатый фильтр и оставляют на сутки. Образовавшийся осадок отделяют, промывают этанолом и гексаном. Получают соединения 4а-ц, которые перекристаллизовывают из 1,4-диоксана (табл. 1, 2).

Масс-спектр соединения 4а, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 428 (64) $[\text{M}+2]^+$, 427 (46) $[\text{M}+1]^+$, 426 (71) $[\text{M}]^+$, 425 (47) $[\text{M}-1]^+$, 400 (15), 205 (22), 173 (19), 133 (42), 89 (100), 77 (14), 63 (19), 40 (93), 34 (6).

Масс-спектр соединения 4е, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 442 (4) $[\text{M}+2]^+$, 441 (6) $[\text{M}+1]^+$, 440 (11) $[\text{M}]^+$, 349 (9), 149 (8), 121 (10), 91 (100) $[\text{PhCH}_2]^+$, 77 (8), 65 (10), 40 (5).

Масс-спектр соединения 4ж, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 526 (6) $[\text{M}+2]^+$, 525 (7) $[\text{M}+1]^+$, 524 (10) $[\text{M}]^+$, 433 (5), 300 (4), 171 (9), 91 (100) $[\text{PhCH}_2]^+$, 77 (6), 65 (8), 40 (4).

Бензил-3,6-диамино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат 5а получен аналогично соединениям 4 при соответствующей замене α -бромкетонен 2 на бензиловый эфир монохлоруксусной кислоты 3а. Выход — 71%, Т.пл. — 226-228°C (i-PrOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3190, 3315, 3408 (NH₂), 2222 (C≡N), 1714 (C=O), 1650 (NH₂). Спектр ПМР, δ , м.д.: 3,78 (3H, с, MeO), 3,86 (3H, с, MeO), 5,27 (2H, с, CH₂), 5,71

(2H, уш.с, NH₂-3), 7,09 (1H, д, J = 8,12 Гц, H_{аром.}), 7,15 (1H, с, H_{аром.}), 7,22 (1H, д, J = 8,12 Гц, H_{аром.}), 7,34-7,48 (5H, м, Ph), 7,52 (2H, уш.с, NH₂). Найдено, %: C — 62,44; H — 4,21; N — 11,98. C₂₄H₂₀N₄O₄S. Вычислено, %: C — 62,60; H — 4,38; N — 12,17.

3,6-Диамино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-цианотиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид 5б получен аналогично соединению 5а при соответствующей замене эфира 3а на α-хлорацетамид 3б. Выход — 69%, Т.пл. — 274-276°C (BuOH). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3211, 3299, 3405 (NH₂), 2218 (C≡N), 1670 (C=O), 1648 д (NH₂). Спектр ПМР, δ, м.д.: 3,77 (3H, с, MeO), 3,86 (3H, с, MeO), 5,74 (2H, уш.с, NH₂-3), 6,96 (2H, уш.с, CONH₂), 7,09 (1H, д, J = 8,11 Гц, H_{аром.}), 7,04 (1H, с, H_{аром.}), 7,17 (1H, д, J =

8,11 Гц, H_{аром.}), 7,28 (2H, уш.с, NH₂). Найдено, %: C — 55,02; H — 3,95; N — 18,78. C₁₇H₁₅N₅O₃S. Вычислено, %: C — 55,28; H — 4,09; N — 18,96.

Выводы

1. Кросс-рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4Н-тиопиранов с δ-бромкетонами в кипящем 1-бутаноле приводит к образованию замещённых 3-арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилов.

2. Кросс-рециклизация 2,6-диамино-4-(3,4-диметоксифенил)-3,5-дициано-4Н-тиопирана с α-хлорацетамидом или бензиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в кипящем 1-бутаноле приводит к образованию 3,6-диамино-2-карбамоил(бензилоксикарбонил)-4-(3,4-диметоксифенил)-5-цианотиено[2,3-b]пиридинов.

Литература

1. Fathy F. A.-L. // *Bull. Soc. Jpn.* — 1989. — Vol. 62. — P. 3768-3770.
2. Elgemeie G.E.H., Mohamed S.M.M., Sherif Sh.M. et al. // *Heterocycles.* — 1985. — Vol. 23. — P. 3107-3110.
3. Шестопалов А.М., Мортиков В.Ю., Нестеров В.Н. и др. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1984. — С. 2409-2410.
4. Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Шаранин Ю.А. и др. // *ЖОрХ.* — 1997. — Т. 33. — С. 1084-1087.
5. Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. // *ЖОрХ.* — 1991. — Т. 27. — С. 1349-1356.
6. Shams H.Z., Elkholy Y.M., Ibrahim N.S. et al. // *J. Pract. Chem.* — 1988. — В. 330. — P. 817-819.
7. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М. // *ЖОрХ.* — 1989. — Т. 25. — С. 1331-1335.
8. Пат. США 5559158 // *РЖХим.* — 1999. — 110170П.
9. Ataby F.A., Elneairy M.A.A., Elsayed M.S. // *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1999. — Vol. 149. — P. 49-64.
10. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. *Основы масс-спектропии органических соединений.* — М.: МАИК Наука / Интерпериодика, 2001. — 286 с.
11. Сильверстейн Р., Басслер Г., Мерил Т. *Спектрометрическая идентификация органических соединений.* — М.: Мир, 1977. — 422 с.
12. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Нестеров В.Н. и др. // *ЖОрХ.* — 1989. — Т. 25. — С. 1323-1330.

Надійшла до редакції 25.10.2006 р.

УДК 547.751/.752: 542.91:547.811

СИНТЕЗ 4-(1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ) ПОХІДНИХ 2-АМІНО-4Н-ПІРАНУ ТА 2-АМІНО-4,6,7,8-ТЕТРАГІДРО- 1Н-ХІНОЛІН-5-ОНУ

Р.Г.Редькін, Л.А.Шемчук, В.П.Черних, О.В.Шишкін*, С.В.Шишкіна*

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: ruslan_red@ukr.net.

* ДНУ НТК “Інститут монокристалів” НАН України

Ключові слова: індоли; 2-аміно-4Н-пірани; 2-аміно-1Н-хінолін-5-он; трикомпонентна конденсація; реакція Міхаеля; рентгеноструктурний аналіз

Синтезовано нові гетероциклічні сполуки — 4-(1Н-індол-3-іл) похідні 2-аміно-4Н-пірану та 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-хінолін-5-ону на основі трикомпонентної конденсації 3-форміл-індолу з метиленактивними нітрилами та 1,3-дикетонами або їх синтетичними аналогами.

THE SYNTHESIS OF 4-(1H-INDOL-3-YL) DERIVATIVES OF 2-AMINO-4H-PYRANE AND 2-AMINO-4,6,7,8-TETRAHYDROQUINOLIN-5-ONE

R.G.Redkin, L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, O.V.Shishkin, S.V.Shishkina

The new heterocyclic compounds of 4-(1H-indol-3-yl) derivatives of 2-amino-4H-pyrane and 2-amino-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one on the basis of the three-component condensation of 3-formyl-indol with methylene active nitriles and 1,3-diketones or their synthetic analogues have been synthesized.

СИНТЕЗ 4-(1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ) ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-4Н-ПИРАНА И 2-АМИНО-4,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-1Н-ХИНОЛИН-5-ОНА

Р.Г.Редькин, Л.А.Шемчук, В.П.Черных, О.В.Шишкин, С.В.Шишкина

Синтезованы новые гетероциклические соединения — 4-(1Н-індол-3-іл) производные 2-аміно-4Н-пірана и 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-хінолін-5-она на основе трехкомпонентной конденсации 3-формил-індола с метиленактивными нитрилами и 1,3-дикетонами или их синтетическими аналогами.

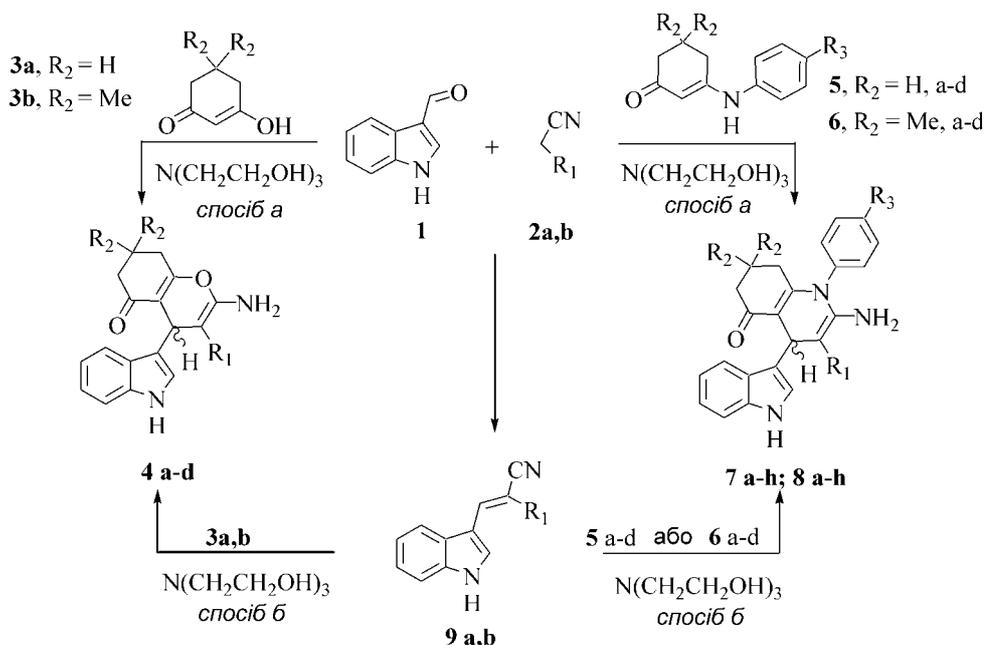
Відомо, що ненасичені нітрили легко взаємодіють з 1,3-циклогександіоном за Міхаелем, з утворенням похідних 2-аміно-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-бензо[б]пірану [1, 2]. В деяких роботах вказувалось на можливість альтернативного шляху перебігу реакції приєднання ненасичених нітрлів до 1,3-циклогексанів [3]. Однак пізніше було показано, що арил(гетарил)метиленмалоннітрили при взаємодії з 1,3-дикетонами утворюють відповідні 2-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-пірани [4, 5]. Окрім 1,3-дикетонів в реакції з динітрилами було використано їх синтетичні гетероциклічні еквіваленти — 3-метилпіразолон-5 [6, 7] та 4-гідроксикумарин [8]. У роботах [9, 10] було запропоновано більш привабливий синтетичний метод з використанням трикомпонентної реакції між альдегідом, відповідним нітрилом та 1,3-дикетонами, що в результаті також приводило до вищезгаданих 4Н-піранів. Раніше ми вже використовували трикомпонентну конденсацію за участю ізатинів, 3-метилпіразолону-5 та метиленактивних нітрлів для синтезу спіроциклічних похідних 4Н-пірану [11].

Введення в реакцію Міхаеля з динітрилами замість 1,3-дикетонів відповідних анілідів призво-

дить до похідних 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-хінолін-5-онів [12]. Проте, похідні 3-індоліл-2-Р-акрилонітрилу в реакції Міхаеля та власне 3-форміліндол в трикомпонентній реакції з динітрилами, 1,3-дикетонами або їх вищезгаданими синтетичними еквівалентами не вивчались.

Крім того, нас цікавив синтез нових похідних індолу з метою пошуку непеptидних аналогів мелатоніну, що містять пірановий та хіноліновий цикли. Адже фрагменти 4Н-пірану входять до складу багатьох біологічно активних речовин, наприклад, алкалоїд рикціокарпін А та В [13], а дигідропіридинової фрагмент до складу цілого ряду препаратів з групи антагоністів кальцію [14, 15]. У той же час молекули, що поєднують у собі індольний радикал та вищезгадані фрагменти, практично не досліджені.

Продовжуючи дослідження з пошуку структурних аналогів мелатоніну, ми провели синтез нових гетероциклічних систем на основі трикомпонентної конденсації 3-форміліндолу 1 з метиленактивними нітрилами та 1,3-дикетонами 11, 3а, 3б або їх синтетичними еквівалентами — анілідами 1,3-дикетонів 5а,б, 6а,б, 4-гідроксикумарином 13



- 4**, R₁ = CN, R₂ = H (a); R₁ = CO₂Et, R₂ = H (b); R₁ = CN, R₂ = CH₃ (c); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me (d);
5, R₂ = H, R₃ = H (a); R₂ = H, R₃ = Me (b); R₂ = H, R₃ = OMe (c); R₂ = H, R₃ = OH (d);
6, R₂ = Me, R₃ = H (a); R₂ = Me, R₃ = Me (b); R₂ = Me, R₃ = OMe (c); R₂ = Me, R₃ = OH (d);
7, R₁ = CN, R₂ = H, R₃ = H (a); R₁ = CO₂Et, R₂ = H, R₃ = H (b); R₁ = CN, R₂ = H, R₃ = Me (c); R₁ = CO₂Et, R₂ = H, R₃ = Me (d); R₁ = CN, R₂ = H, R₃ = OMe (e); R₁ = CO₂Et, R₂ = H, R₃ = OCH₃ (f); R₁ = CN, R₂ = H, R₃ = OH (g); R₁ = CO₂Et, R₂ = H, R₃ = OH (h);
8, R₁ = CN, R₂ = Me, R₃ = H (a); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me, R₃ = H (b); R₁ = CN, R₂ = Me, R₃ = Me (c); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me, R₃ = Me (d); R₁ = CN, R₂ = Me, R₃ = OMe (e); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me, R₃ = OMe (f); R₁ = CN, R₂ = Me, R₃ = OH (g); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me, R₃ = OH (h);
9, R₁ = CN (a), R₁ = CO₂Et (b)

Схема 1

та 3-метилпіразолоном-5 15. Отримані цільові сполуки містять структурно закріплений в 4Н-пірановому 4a-d, 10a,b, 12a,b та 14a,b або 1Н-хіноліновому циклі сполук 7-8 аміноалкільний фармакофор, характерний для молекули мелатоніну та інших біологічно активних індоламінів.

Використанням у трикомпонентній конденсації 3-форміліндолу 1 з метиленактивними нітрилами (2a — малондинітрилом і 2b — ціаноцтовим естером) та циклічними 1,3-дикетонами 3a, 3b при кип'ятінні в етанолі впродовж 4 годин у присут-

ності триетаноламіну були отримані похідні 2-аміно-3-R₁-4-(1Н-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-хромену 4a,b та 2-аміно-3-R₁-4-(1Н-індоліл-3-іл)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-хромену 4c,d з виходами 58-75 % (спосіб а, схема 1, табл. 1).

Використання в цій реакції замість 1,3-дикетонів відповідних їм анілідів 5a,b, 6a,b приводить до 2-аміно-3-R₁-4-(1Н-індол-3-іл)-7,7-R₂-5-оксо-1-арил-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолінів 7a-h, 8a-h з виходами 35-62% (спосіб а, схема 1, табл. 1).

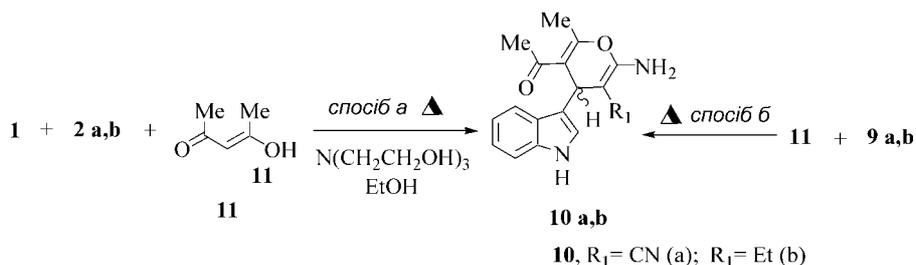


Схема 2

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики отриманих сполук 4a-d; 7a-h; 8a-h; 10a,b; 12a,b та 14a,b

Сполука	Радикали			Т.пл., °С	Вихід, %**	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	R ₁	R ₂	R ₃			С	Н	N		С	Н	N
4a	CN	H	-	152-154	72 (36)	71,02	4,73	14,04	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂	70,81	4,95	13,76
4b	CO ₂ Et	H	-	132*	58 (30)	67,87	5,97	8,15	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	68,17	5,72	7,95
4c	CN	Me	-	179-181	75 (43)	72,21	5,95	12,73	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	72,05	5,74	12,60
4d	CO ₂ Et	Me	-	144*	62 (29)	69,60	6,55	7,49	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	69,46	6,36	7,36
7a	CN	H	H	163-165	57 (35)	75,56	5,42	14,84	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O	75,77	5,30	14,73
7b	CO ₂ Et	H	H	153*	46 (45)	73,24	5,95	9,60	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₃	73,05	5,89	9,83
7c	CN	H	Me	167-169	62 (42)	76,16	5,92	14,20	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O	76,12	5,62	14,20
7d	CO ₂ Et	H	Me	147*	45 (32)	73,22	6,45	9,78	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₃	73,45	6,16	9,52
7e	CN	H	OMe	182-184	52 (46)	73,22	5,37	13,12	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂	73,15	5,40	13,65
7f	CO ₂ Et	H	OMe	176*	44 (37)	71,17	5,71	9,12	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄	70,88	5,95	9,18
7g	CN	H	OH	197-199	48 (29)	73,02	5,02	13,98	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₂	72,71	5,08	14,13
7h	CO ₂ Et	H	OH	185*	35 (30)	70,70	5,84	9,26	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₄	70,41	5,68	9,47
8a	CN	Me	H	254-256	55 (43)	76,22	6,12	13,92	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O	76,45	5,92	13,72
8b	CO ₂ Et	Me	H	209-211	42 (31)	74,01	6,12	9,03	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₃	73,82	6,42	9,22
8c	CN	Me	Me	235-237	63 (42)	76,94	6,06	13,47	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O	76,75	6,20	13,26
8d	CO ₂ Et	Me	Me	202-204	38 (35)	74,03	6,52	8,91	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₃	74,18	6,65	8,95
8e	CN	Me	OMe	248-251	57 (42)	73,84	6,07	13,04	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₂	73,95	5,98	12,78
8f	CO ₂ Et	Me	OMe	219	43 (30)	71,69	6,49	8,63	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₄	71,73	6,43	8,65
8g	CN	Me	OH	287-289	59 (45)	73,48	5,91	13,06	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂	73,57	5,70	13,20
8h	CO ₂ Et	Me	OH	263*	41 (32)	71,51	6,36	8,74	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄	71,32	6,20	8,91
10a	CN	-	-	144-146	69 (35)	69,51	5,13	14,43	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	69,61	5,15	14,33
10b	CO ₂ Et	-	-	121	38 (33)	67,15	6,11	8,04	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	67,05	5,92	8,23
12a	CN	-	-	283*	77 (39)	71,14	3,72	11,94	C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₃	70,98	3,69	11,82
12b	CO ₂ Et	-	-	266*	54 (30)	68,39	4,78	7,15	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₅	68,65	4,51	6,96
14a	CN	-	-	297-299	56 (31)	66,14	4,72	23,92	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O	65,97	4,50	24,04
14b	CO ₂ Et	-	-	264*	35 (32)	63,79	5,21	16,75	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃	63,89	5,36	16,56

Примітки:

* - сполука плавиться з розкладанням;

** - за дужками вихід за способом а, а у дужках - за способом б.

Аніліди 5a,b, 6a,b були синтезовані за методикою [16] при взаємодії еквімолярних кількостей вихідних 1,3-дикетонів 3a, 3b з відповідними анілінами.

Заміна 1,3-дикетонів 3a, 3b на ацетилацетон 11 приводить до відповідних 5-ацетил-2-аміно-3-R₁-4-(1H-індол-3-іл)-6-метил-4H-піранів 10a,b з виходом 54-77% (спосіб а, схема 2, табл. 1).

Трикомпонентна конденсація 3-форміліндолу 1 з метиленактивними нітрилами 2a,b та гетероаналогами 1,3-дикетонів — 4-гідроксікумарином 13 та 3-метилпіразолоном-5 15 з утворенням похідних 2-аміно-4-(1H-індол-3-іл)-4H-пірано[3,2-с]хромен-5-ону 12a,b з виходом 54-77% та 6-аміно-5-R₁-4-(1H-індол-3-іл)-3-метил-2,4-дигідропірано[2,3-с]піразолу 14a,b з виходом 35-56% (спосіб а, схема 3, табл. 1).

Сполуки 14a,b можуть існувати у вигляді таутомерів А та В, однак у кристалічному вигляді подібні пірано[2,3-с]піразоли існують у вигляді структури А, що було доведено в попередніх наших дослідженнях [11]. Конденсацією 3-форміліндолу 1 з похідними 2a,b ціаноцтової кислоти за Кньовенагелем здобуто 3-індоліл-2-R₁-акрилоні-

рили 9a,b, які були використані для зустрічного синтезу речовин 4a-d, 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b, 14a,b (схема 1-3).

Так, 3-індоліл-2-R₁-акрилонітрили 9a,b взаємодіють в реакції Міхаеля з 1,3-дикетонами 11, 3a, 3b або анілідами 5a,b, 6a,b в етанолі в присутності триетаноламіну при кип'ятінні впродовж 2 годин з утворенням вищезгаданих похідних 4H-пірану 4a-d, 10a,b (спосіб б, схема 1, 2) або похідних 1-арил-1,4,5,6,7,8-гексагідрохіноліну 7a-h, 8a-h. Аналогічно перебігає взаємодія 9a,b з 4-гідроксікумарином 13 та 3-метилпіразолоном-5 15 з утворенням похідних пірано[3,2-с]хромену 12a,b з виходом 30-39% та пірано[2,3-с]піразолу 14a,b з виходом 35-32% (спосіб б, схема 3, табл. 1). У випадку використання 4-гідроксікумарину 13 для виділення похідних 12a,b реакційну суміш після охолодження підкислювали до рН 3,0-4,0 за універсальним індикаторним папером, що пов'язано із солеутворенням за α-пірановим фрагментом.

Таким чином, використання 3-індоліл-2-R₁-акрилонітрилів 9a,b для синтезу зазначених сполук у реакції Міхаеля дає дещо менші виходи порівняно із способом а і крім того потребує

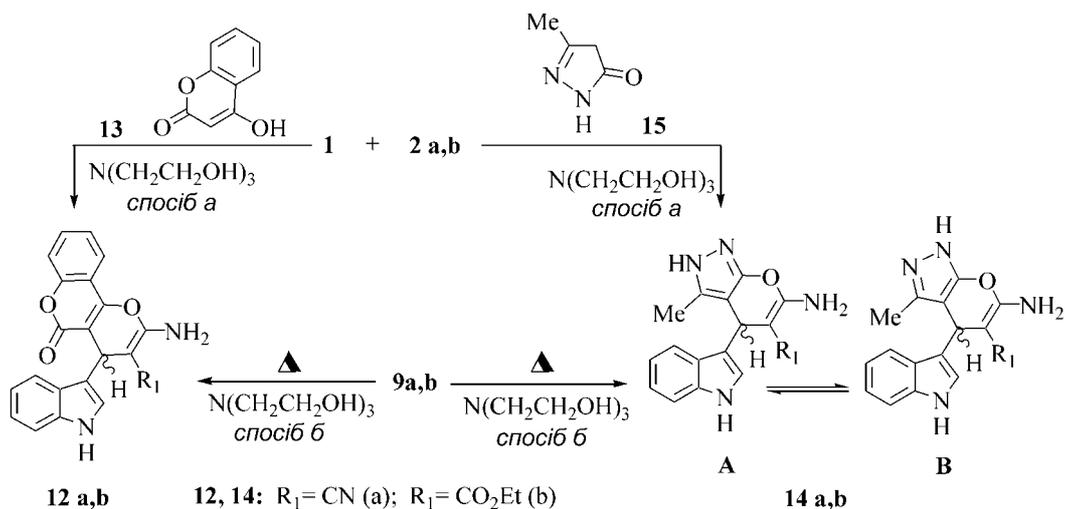


Схема 3

попереднього синтезу акрилонітрилів 9a,b, а тому є менш зручним в препаративному відношенні.

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих сполук наведено у табл. 1.

В ІЧ-спектрах цільових сполук спостерігаються смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням асоційованої α -аміногрупи близько $3382\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$, та таутомерної їй $=\text{C}=\text{NH}$ групи $3187\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$, валентним коливанням ароматичних $\text{C}\text{--}\text{H}$ груп $3010\text{--}3061\text{ cm}^{-1}$, коливанням $\text{C}=\text{O}$ групи близько 1600 cm^{-1} . Смуга, що відповідає валентним коливанням нітрильної групи, спостерігається близько 2200 cm^{-1} .

В ЯМР ^1H спектрах сполук 4a-d, 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b та 14a,b сигнал протону NH -групи індольного кільця існує у вигляді синглету близько 10,5-11,5 м.ч., синглет протону CH -групи γ -піранового ядра, синглет двох протонів α - NH_2 -групи — близько 6,5-6,90 м.ч., який частково накладається на сигнали протонів ароматичної системи індольного ядра, та інших ароматичних замасників в області 6,5-8,75 м.ч. (табл. 2).

Слід зазначити, що у випадку речовин 7a-h, 8a-h сигнал NH -групи індольного кільця проявляється у більш слабкому полі при 12,5 м.ч. у вигляді уширеного синглету. Крім того, в спектрах сполук 14a,b у слабкому полі спостерігається синглет протону NH -групи піразольного ядра близько 12,0 м.ч. (табл. 2). Протони NH -груп піразольно-

го, індольного кільця і α -аміногрупи піранового циклу здатні легко обмінюватися при додаванні $[\text{D}_2\text{H}_2]\text{O}$ в розчині сполук в DMSO-d_6 , що виявляється зникненням сигналів протонів відповідних груп в ЯМР ^1H спектрах сполук. В ЯМР ^{13}C спектрі 6-аміно-5-ціано-4-(1H-індол-3-іл)-3-метил-2,4-дигідропірано[2,3-с]піразолу 14a (рис. 1) було ідентифіковано ключовий сигнал хірального sp^3 атома вуглецю 4- CH -групи піранового ядра при δ 28,39 м.ч., сигнал sp^3 атома метильної групи піразольного ядра при δ 9,559 м.ч., характерний сигнал sp^2 атома вуглецю $=(\alpha\text{-C})\text{NH}_2$ -групи при 160,434 м.ч. та β -атома вуглецю γ -піранового циклу при δ 154,178 м.ч., а також сигнали відповідних α' - та β' -вуглецевих атомів анельованої грані пірано[2,3-с]піразольної системи при 136,790 та 135,502 м.ч. відповідно. Сигнал атома вуглецю нітрильної групи проявляється при 116,759 м.ч.

Співвіднести сигнали атомів вуглецю, пов'язаних із протонами, нам вдалося завдяки процедурі реєстрації АРТ-спектра (рис. 2). Сигнали атомів вуглецю 4- CH -групи піранового ядра та CH -груп ароматичної системи індолу та метильної групи піразолу направлені донизу, а сигнали четвертинних атомів — вверх.

Враховуючи, що 3-індоліл-2- R_1 -акрилонітрили 9a,b є прохіральними реагентами, очевидно, що приєднання за β -вуглецевим атомом та утворення нового $\text{C}\text{--}\text{C}$ зв'язку приводить до утворення

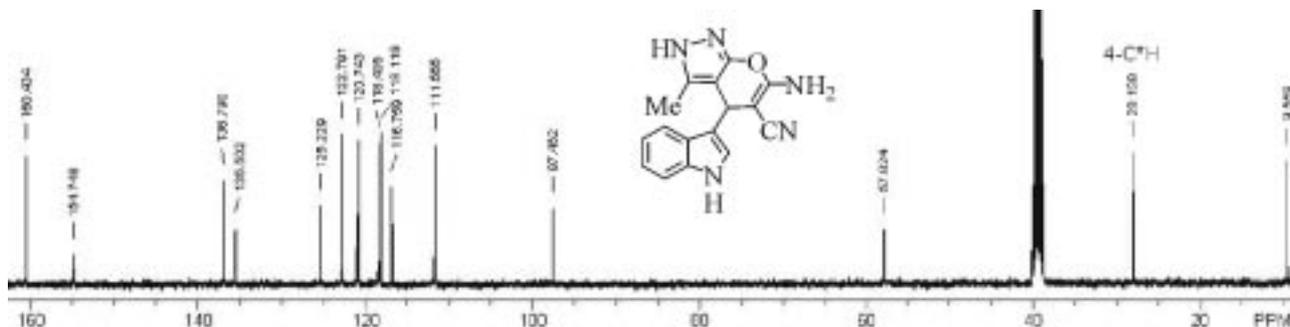


Рис. 1. ЯМР ^{13}C спектр 6-аміно-5-ціано-4-(1H-індол-3-іл)-3-метил-2,4-дигідропірано[2,3-с]піразолу 14a.

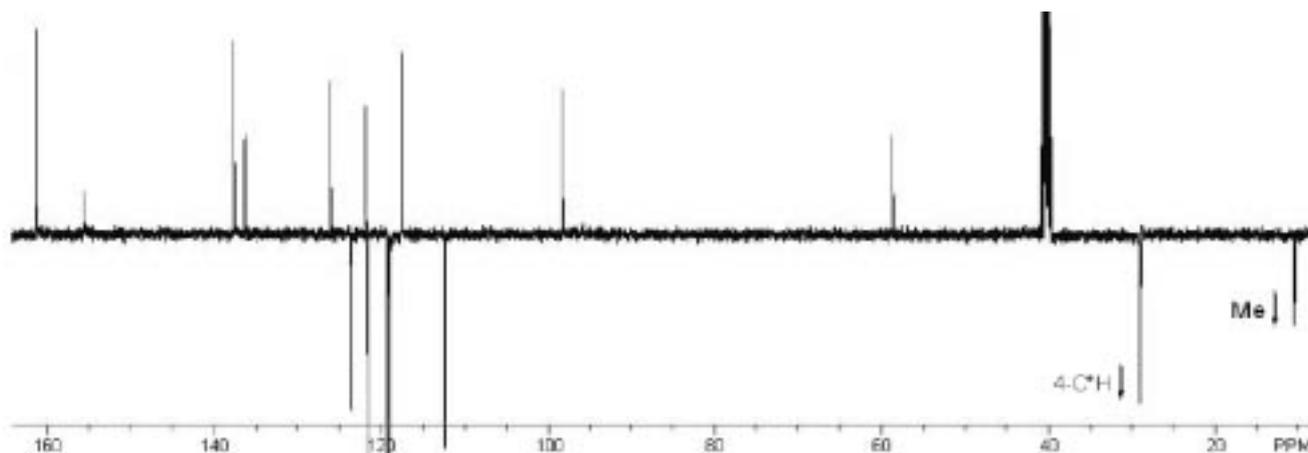


Рис. 2. APT¹³C спектр 6-аміно-5-ціано-4-(1H-індол-3-іл)-3-метил-2,4-дигідропірано[2,3-с]піразолу 14a.

хірального центру, який залишається і після формування γ -піранового циклу в молекулах сполук 4a-d, 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b та 14a,b. У свою чергу, формування певного енантіомера залежить від напрямку атаки карбаніоніонами 1,3-дикарбонільних сполук 11, 3a, 3b, 5 a,b, 6 a,b або їх та гетероаналогами 13, 15 площини π -зв'язку в молекулі нітрилів 9a,b. Зважаючи на планарну будову молекул 9a,b та відсутність просторових перешкод, приєднання до них вищезазначених карбонільних реагентів повинно приводити до формування рівної суміші R- та S-ізомерів, тобто утворення рацемату.

Підтвердити очікуване утворення рацемату та детально дослідити будову синтезованих сполук дозволив рентгеноструктурний аналіз кристалів однієї із синтезованих сполук, а саме — 2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a (рис. 3 та 4).

Так, було виявлено, що в асиметричній частині елементарного осередку знаходяться дві молекули

дзеркальних ізомерів A та B, що відрізняються декотрими геометричними параметрами. γ -Пірановий цикл у молекулах A та B знаходиться в конформації сильно сплющеної асиметричної ванни (параметри складчастості [17]: $S = 0.18$, $\Theta = 70.5^\circ$, $\Psi = 6.9^\circ$ в молекулі A та $S = 0.25$, $\Theta = 66.6^\circ$, $\Psi = 9.4^\circ$ у молекулі B). Відхилення атомів O(1) і C(7) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає -0.07° , -0.19° для A та 0.09° , 0.26° для B, відповідно.

Тетрагідроцикл в обох молекулах розупорядкований по двох конформаціях (C і D у молекулі A та E і F у молекулі B) напівкрісло з рівновірною заселеністю (параметри складчастості: $S = 0.57$, $\Theta = 27.6^\circ$, $\Psi = 24.3^\circ$ конформер C в молекулі A, $S = 0.81$, $\Theta = 40.2^\circ$, $\Psi = 18.3^\circ$ конформер D у молекулі A, $S = 0.80$, $\Theta = 42.9^\circ$, $\Psi = 16.6^\circ$ конформер E у молекулі B та $S = 0.45$, $\Theta = 56.2^\circ$, $\Psi = 6.5^\circ$ конформер F у молекулі B).

Відхилення атомів C(3) і C(4) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає

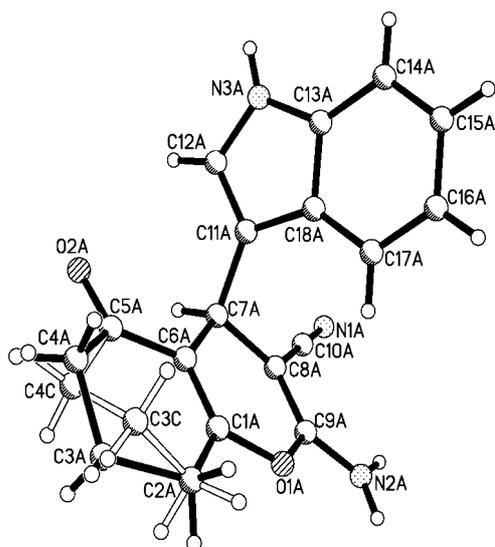


Рис. 3. Будова та нумерація атомів у молекулі R,S-2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a за даними рентгеноструктурного дослідження.

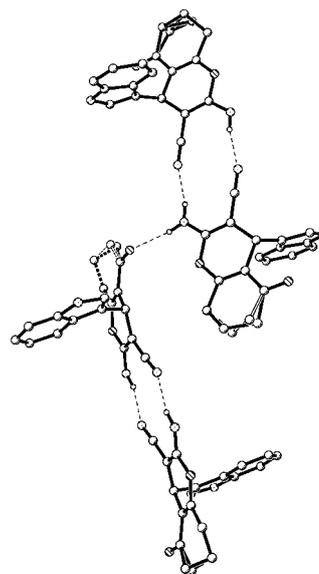


Рис. 4. Упаковка молекул енантіомерів R,S-2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a у кристалах.

Таблиця 2

ЯМР ^1H спектри сполук 4a-d; 7a-h; 8a-h; 10a,b; 12a,b та 14a,b

Сполука	δ_{H} (200 MHz, DMSO- d_6), м.ч.
4a	1,98 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,60 т (2H, CH ₂), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,4 м (5H _{інд.}), 10,82 с (1H, NH)
4b	2,20 т (2H, CH ₂), 1,90 м (2H, CH ₂), 2,59 т (2H, CH ₂), 4,50 с (1H, CH), 6,98 с (2H, NH ₂), 7,1-7,6 м (5H _{інд.}), 11,0 с (1H, NH), 1,0 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃)
4c	2,63 с (2H, CH ₂), 1,0 д (6H, C(CH ₃) ₂), 2,88 с (2H, CH ₂), 4,48 с (1H, CH), 6,96 с (2H, NH ₂), 6,98-7,4 м (5H _{інд.}), 10,85 с (1H, NH)
4d	2,63 с (2H, CH ₂), 1,0 м (8H, C(CH ₃) ₂ +CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,88 с (2H, CH ₂), 4,48 с (1H, CH), 6,96 с (2H, NH ₂), 6,98-7,4 м (5H _{інд.}), 10,90 с (1H, NH)
7a	1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,60 т (2H, CH ₂), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,8 м (5H _{інд.} +5Ar), 11,82 с (1H, NH)
7b	1,25 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,60 т (2H, CH ₂), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,8 м (5H _{інд.} +5Ar), 11,82 с (1H, NH)
7c	1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,27 д (5H, CH ₂ +CH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 11,82 с (1H, NH)
7d	1,23 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,0 м (2H, CH ₂), 2,23 т (2H, CH ₂), 2,28 д (5H, CH ₂ +CH ₃), 4,42 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 11,82 с (1H, NH)
7e	1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,26 д (2H, CH ₂), 3,82 с (3H, OCH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 11,87 с (1H, NH)
7f	1,28 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,26 д (2H, CH ₂), 3,82 с (3H, OCH ₃), 4,2 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 11,82 с (1H, NH)
7g	1,97 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,25 д (2H, CH ₂), 4,58 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 9,40 с (1H, OH), 11,84 с (1H, NH)
7h	1,25 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,96 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,25 д (2H, CH ₂), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,65 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,63 м (5H _{інд.} +4 Ar), 9,40 с (1H, OH), 11,80 с (1H, NH)
8a	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,12 с (2H, CH ₂), 5,22 с (1H, CH), 8,40 с (2H, NH ₂), 6,83-8,7 м (5H _{інд.} +5Ar), 12,75 с (1H, NH)
8b	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 1,25 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,12 с (2H, CH ₂), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 5,22 с (1H, CH), 8,40 с (2H, NH ₂), 6,83-8,7 м (5H _{інд.} +5Ar), 12,75 с (1H, NH)
8c	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,25 д (5H, CH ₂ +CH ₃), 5,22 с (1H, CH), 8,40 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 12,75 с (1H, NH)
8d	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 1,25 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,27 д (5H, CH ₂ +CH ₃), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 5,15 с (1H, CH), 8,50 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 12,50 с (1H, NH)
8e	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,3 с (2H, CH ₂), 3,85 с (3H, OCH ₃), 5,10 с (1H, CH), 8,72 с (2H, NH ₂), 6,85-8,5 м (5H _{інд.} +4 Ar), 12,50 с (1H, NH)
8f	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 1,22 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,3 с (2H, CH ₂), 3,85 с (3H, OCH ₃), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 5,10 с (1H, CH), 8,72 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 12,50 с (1H, NH)
8g	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,23 с (2H, CH ₂), 5,10 с (1H, CH), 8,72 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 9,40 с (1H, OH), 12,50 с (1H, NH)
8h	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 1,35 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,98 с (2H, CH ₂), 2,23 с (2H, CH ₂), 4,25 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 5,0 с (1H, CH), 8,52 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 9,40 с (1H, OH), 12,50 с (1H, NH)
10a	1,98 с (3H, CH ₃), 2,15 с (3H, COCH ₃), 6,10 с (1H, CH), 6,90 с (2H, NH ₂), 6,98-7,6 м (5H _{інд.}), 12,50 с (1H, NH _{інд.})
10b	1,22 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,98 с (3H, CH ₃), 2,15 с (3H, COCH ₃), 4,39 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 6,10 с (1H, CH), 6,90 с (2H, NH ₂), 6,98-7,6 м (5H _{інд.}), 12,50 с (1H, NH _{інд.})
12a	5,10 с (1H, CH), 6,90 с (2H, NH ₂), 7,10-7,8 м (9H, 5H _{інд.} +4Ar), 12,50 с (1H, NH _{інд.})
12b	5,10 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,15-7,90 м (9H, 5H _{інд.} +4Ar), 12,50 с (1H, NH _{інд.})
14a	1,98 с (3H, CH ₃), 4,98 с (1H, CH), 6,85 с (2H, NH ₂), 6,98-7,6 м (5H _{інд.}), 12,50 с (1H, NH _{інд.}), 10,98 с (1H, NH)
14b	1,22 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,98 с (3H, CH ₃), 4,98 с (1H, CH), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 6,85 с (2H, NH ₂), 6,98-7,6 м (5H _{інд.}), 10,98 с (1H, NH), 12,50 с (1H, NH _{інд.})

0.29 Å і -0.21 Å, відповідно в С, -0.61 Å та 0.23 Å в D, 0.61 Å та -0.21 Å в E та 0.52 Å і 0.12 Å, в конформері F.

Індольний замісник розташований практично перпендикулярно до площини γ -піранового кільця (торсійний кут C(1)-C(60)-C(7)-C(11) -112.2(2)° у молекулі А та -109.6(2)° у молекулі В) і помітно розвернутий відносно неї (торсійний кут C(6)-C(7)-C(11)-C(18) 71.3(2)° в А і 65.7(3)° у В).

Загальний вигляд системи міжмолекулярних водневих зв'язків геометричних ізомерів А та В представлено на рис. 4.

У кристалах молекули А та В утворюють центросиметричні димери зі своїми енантіомерами за

рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N(2a)-H(2Nb)...N(1a)' (2-х, 2-у, -z) H...N 2.23 Å N-H...N 160° і N(2b)-H(2Nd)...N(1b)' (1-х, -у, -z) H...N 2.20 Å N-H...N 167°. Димери, у свою чергу, пов'язані один з одним міжмолекулярними водневими зв'язками N(3a)-H(3Na)...O(2a)' (2-х, 0.5+у, -0.5-z) H...O 2.05 Å N-H...O 165° и N(2a)-H(2Na)...O(2b)' H...O 2.23 Å N-H...O 157°.

Таким чином, досліджені кристали 2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a представляють собою рацемат, а тому 1,3-циклоприєднання 3-індоліл-2-R₁-акрилонітрилів 9a,b до 1,3-дикарбонільних сполук 11, 3a, 3b, 5 a,b, 6 a,b або їх та гетероаналогів 13, 15, як і

очікувалося, не є енантіоселективним, а тому, очевидно, і всі інші отримані речовини є рацематами.

Експериментальна частина

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів R,S-2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a. Кристали 4a моноклінні, $C_{18}H_{15}N_3O_2$, при 20°C $a = 14.469(1)$, $b = 8.630(1)$, $c = 24.854(1)$ Å, $\beta = 97.64(1)^\circ$, $V = 3075.7(3)$ Å³, $M_r = 305.33$, $Z = 8$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{розрахов}} = 1.319$ г/см³, μ (MoK α) = 0.088 мм⁻¹, $F(000) = 1280$. Параметри елементарного осередку та інтенсивності 16112 віддзеркалень (5316 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.036$) виміряно на дифрактометрі “Xcalibur-3” (MoK α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура розшифрована прямими методами з використанням комплексу програм SHELXTL [18]. При уточненні накладалися обмеження на довжини зв'язків у розупорядкованих фрагментах Csp^3-Csp^2 1.50 Å і Csp^3-Csp^3 1.54 Å. Положення атомів водню отримані з різницевого синтезу електронної густини, а в розупорядкованій частині розраховані геометрично. Всі атоми водню уточнювалися по моделі “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = 1.2U_{\text{екв}}$ неводневого атома, пов'язаного з даним водневим. Структура уточнена по F_2 повноматричних МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.101$ по 5237 віддзеркаленнях ($R_1 = 0.040$ по 2687 віддзеркаленнях з $F > 4\sigma$ (F), $S = 0.842$). Кристалографічні параметри, координати атомів і геометричні параметри молекул структури 4a були задепоновані у Кембриджському банку структурних даних CCDC 662334.

R,S-2-Аміно-3-R₁-4-(1H-індоліл-3-іл)-7,7-R₂-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромени (4a-d).

Спосіб а. До розчину 1,45 г (0,01 Моль) 3-форміліндолу в 25 мл етанолу додавали 0,66 г (0,01 Моль) малондинітрилу 2a або 1,1 мл (0,01 Моль) ціаноцтового естеру 2b, 0,01 Моль відповідного 1,3-дикетону 11, 3a, 3b та 1,3 мл (0,01 Моль) триетаноламіну. Отриману реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4 год та після охолодження залишали до випадіння осаду в холодильник. Осад, що випадав, перекристалізували з етанолу, фільтрували, сушили на повітрі.

Спосіб б. До розчину 1,93 г (0,01 Моль) 3-індоліл-2-ціано-акрилонітрилу 9a або 2,30 мл (0,01 Моль) етилового естеру 2-ціано-3-(1H-індол-3-іл)-акрилової кислоти 9b в 25 мл етанолу додавали 1,3 мл (0,01 Моль) триетаноламіну та 0,01 Моль відповідного 1,3-дикетону 11, 3a, 3b. Отриману реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год та після охолодження залишали до випадіння осаду в холодильник. Далі поступали, як описано для способу а.

Література

1. Шаранина Л.Г., Нестеров В.Н., Клокол Г.В. и др. // *ЖОрХ.* — 1986. — Т. 22, вип.6. — С. 1315-1322.

Аналогічно були одержані сполуки 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b та 14a,b. У випадку 12a,b після охолодження реакційну суміш, отриману за способами а та б, підкислювали HCl до pH 3,0-4,0 за універсальним індикаторним папером та залишали до випадіння осаду. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук наведено в табл. 1. Проба змішування сполук 4a-d, 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b та 14a,b отриманих за способами а та б не дає депресії температури плавлення.

3-Індоліл-2-ціано-акрилонітрил 9a.

До розчину 1,45 г (0,01 Моль) 3-форміліндолу при охолодженні в 15 мл етанолу додавали 1,3 мл (0,01 Моль) триетаноламіну, а потім, ретельно перемішуючи, обережно додавали 0,66 г (0,01 Моль) малондинітрилу 2a. Реакційну суміш, що поступово набувала світло-коричневого кольору перемішують близько 2 год до випадіння бурого осаду продукту. Вихід — 91%, Т.пл. — 256°C (з розкладанням) (Т.пл. — 254°C [19]).

Етиловий естер транс-2-ціано-3-(1H-індол-3-іл)-акрилової кислоти 9b.

До розчину 1,45 г (0,01 Моль) 3-форміліндолу в 15 мл етанолу додавали 1,3 мл (0,01 Моль) триетаноламіну, а потім, ретельно перемішуючи, додавали 1,1 мл (0,01 Моль) ціаноцтового естеру 2b. Реакційну суміш, що поступово набувала світло-коричневого кольору, кип'ятили протягом 1,5 год, а потім залишали в холодильнику до випадіння осаду продукту. Вихід — 89%, Т.пл. — $163-165^\circ\text{C}$ ($164-165^\circ\text{C}$ літ. [20]).

Висновки

1. На основі трикомпонентної конденсації 3-форміліндолу з метилен активними нітрилами, 1,3-дикетонами або їх синтетичними еквівалентами — анілідами 1,3-дикетонів, 4-гідроксикумарином або 3-метилпіразолоном-5 одержано ряд 4-індоліл похідних 2-аміно-4H-пірану та 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1H-хінолін-5-ону, що містять структурно закріплені в 4H-пірановому або 1H-хіноліновому циклі аміноалкільний фармакофор, характерний для молекули мелатоніну та інших біологічно активних індоламінів. Отримані сполуки містять хіральный центр при 4-СН-групі піранового ядра.

2. Всі синтезовані сполуки були також отримані альтернативним способом — конденсацією 3-індоліл-2-R₁-акрилонітрилів з відповідними карбонільними сполуками в реакції Міхаеля, однак у цьому випадку виходи цільових сполук були меншими.

3. Рентгеноструктурне дослідження будови отриманих сполук показало, що синтезовані сполуки представляють собою рацемати, а тому використані для синтезу реакції не є енантіоселективними, що узгоджується з теоретичними поясненнями перебігу механізму 1,3-циклоприєднання.

2. Tu Sh., Wang H., Feng J. et al. // *Syn. Com.* — 2001. — Vol. 31, №17. — P. 2663-2666.
3. Kandeel Z.E., Farag Ah.M., Shaaban M.R., Elnagdi M.H. // *J. Heteroatom Chem.* — 1996. — Vol. 7, №1. — P. 35-38.
4. Abdel-Latif F.F., Mashaly M.M., El-Gawish E.H. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1995. — №5. — P. 1220-1228.
5. Low J.N., Cobo J. // *Acta Cryst. Section C.* — 2003. — №59. — P. 38-39.
6. Шестопалов А.М., Якубов А.П., Цыганов Д.В. и др. // *ХГС.* — 2002. — №10. — С. 1345-1354.
7. Дяченко В.Д., Русанов Э.Б. // *ХГС.* — 2004. — №2. — С. 270-281.
8. Al-Haiza M.A., Mostafa M.S., El-Kady M.Y. // *Molecules.* — 2003. — №8. — P. 275-286.
9. Ipsita D., Pulak J.B. // *Tetrahedron Lett.* — 2004. — №45. — P. 8625-8627.
10. Клокол Г.В., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // *ХГС.* — 1999. — №10. — С. 1363-1365.
11. Redkin R. Gr., Shemchuk L.A., Chernykh V.P., Shishkin O.V., Shishkina S.V. // *Tetrahedron.* — 2007. — Vol. 63, №46. — P. 11444-11450.
12. Сторожев М.Ф., Лиелбридис И.Э. // *ХГС.* — 1993. — №9. — С. 1227-1232.
13. Abdelrazek F.M., Metz P., Farrag E.K. // *Arch. Pharm. Med. Chem.* — 2004. — №337. — P. 482-485.
14. Ковтуненко В.Ю. Лікарські засоби з дією на периферійну нервову систему. — К.: Прінтлайн, 2005. — С. 237-241.
15. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б. // *Докл. Рос. акад. наук.* — 2001. — Т. 377, №4. — С. 493-500.
16. Hammouda M., Mashaly M.M., Afsah E.M. // *Pharmazie.* — 1994. — Vol. 49, №5. — P. 364-366.
17. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // *J. Phys. Org. Chem.* — 1990. — №3. — P. 147-154.
18. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data, University of Gottingen, Germany, 1998.*
19. Narsaiah A.V., Basak A.K., Visali B., Nagaiah K. // *Synth. Commun.* — 2005. — Vol. 34, №16. — P. 2893-2901.
20. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Basak A.K. et al. // *Chem. Inform.* — 2004. — Vol. 35, №22. — P. 522-526.

Надійшла до редакції 05.10.2007 р.

УДК 547.796

(1H-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)БЕНЗОЙНІ ТА 3-[(1H-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)ФЕНИЛ]-2-ПРОПЕНОВІ КИСЛОТИ — РЕАГЕНТИ ДЛЯ СИНТЕЗУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Н.Т.Походило, В.С.Матійчук, М.Д.Обушак

Львівський національний університет ім. Івана Франка,
79005, м. Львів, вул. Кирила і Мефодія, 6. E-mail: obushak@in.lviv.ua

Ключові слова: похідні тетразолу; 1H-тетразол; похідні коричної кислоти; ацилювання; натрію азид; гетероциклізація

Взаємодією амінобензойних та амінокоричних кислот з натрію азидом і етилортоформіатом одержано 4-(1H-тетразол-1-іл)бензойні кислоти та (2E)-3-[4-(1H-тетразол-1-іл)феніл]-2-пропенові кислоти, амідкуванням яких одержано відповідні аміди.

(1H-TETRAZOL-1-YL)BENZOIC ACIDS AND 3-[(1H-TETRAZOL-1-YL)PHENYL]-2-PROPENOIC ACIDS ARE THE REAGENTS FOR THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, N. D. Obushak

By the interaction of aminobenzoic acids and aminocinnamic acids with sodium azide and orthoethylformiate (1H-tetrazol-1-yl)benzoic acids and (2E)-3-[(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-propenoic acids have been synthesized. The corresponding amides have been obtained.

(1H-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)БЕНЗОЙНІЕ И 3-[(1H-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)ФЕНИЛ]-2-ПРОПЕНОВЫЕ КИСЛОТЫ — РЕАГЕНТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Н. Т. Походило, В. С. Матийчук, Н. Д. Обушак

Взаимодействием аминобензойных и аминокоричных кислот с азидом натрия и этилортоформіатом синтезированы 4-(1H-тетразол-1-ил)бензойные кислоты и (2E)-3-[4-(1H-тетразол-1-ил)феніл]-2-пропеновые кислоты, амидированием которых получены соответствующие амиды.

Одним із важливих і перспективних напрямків у синтезі біологічно активних речовин є хімічна модифікація фармакофорів. Відомо, що похідні тетразолу виявляють різні види фармакологічної активності, деякі з них використовують як ліки. Наприклад, Losartan та його аналоги (Valsartan, Irbesartan, Tasosartan, Rapisartan) є антагоністами ангіотензину II і широко використовуються при лікуванні підвищеного кров'яного тиску [1-5]. Ряд похідних тетразолу виявляє протизапальну [6], аналгетичну [7, 8], протигрибкову [9] і антивірусну [10] дію.

Слід зазначити, що тетразолний цикл є біоізостерним до карбоксильної групи, що додатково робить актуальним синтез та дослідження сполук цього ряду [11], оскільки карбонові кислоти та їх похідні є зручними реагентами у побудові комбінаторних бібліотек для високоефективного скринінгу [12, 13]. Тетразолілбензойні кислоти як реагенти не досліджувались, оскільки донедавна вони були неописані [14, 15], що обумовлено невеликою кількістю синтетичних методів їх одержання.

Найпоширенішим методом синтезу тетразолів є 1,3-біполярне циклоприєднання органічних чи неорганічних азидів до сполук, що містять C=N зв'язок — азометинів, нітрилів, ізонітрилів та інших аналогічних сполук [14, 15]. Як правило, такі реагенти слід одержувати окремо.

Перспективним, але мало дослідженим є метод однореакторного конструювання тетразолного циклу [16, 17]. Азометиновий фрагмент генерується при взаємодії аміну з ортомурашиним ефіром, а утворений інтермедіат у тих же умовах реагує з натрію азидом.

У цій праці ми використали саме такий підхід для синтезу тетразолілкоричних 11, 12 та тетразолілбензойних 15, 16 кислот — перспективних реагентів у створенні комбінаторних бібліотек.

Для синтезу цільових сполук ми використали нітроаніліни 1, 2 або нітробензальдегіди 3, 4, на основі яких одержано відповідні броместери 5, 6 та нітрокоричні кислоти 7, 8, відновлення яких дало мета- і пара-амінокоричні кислоти 9, 10. При

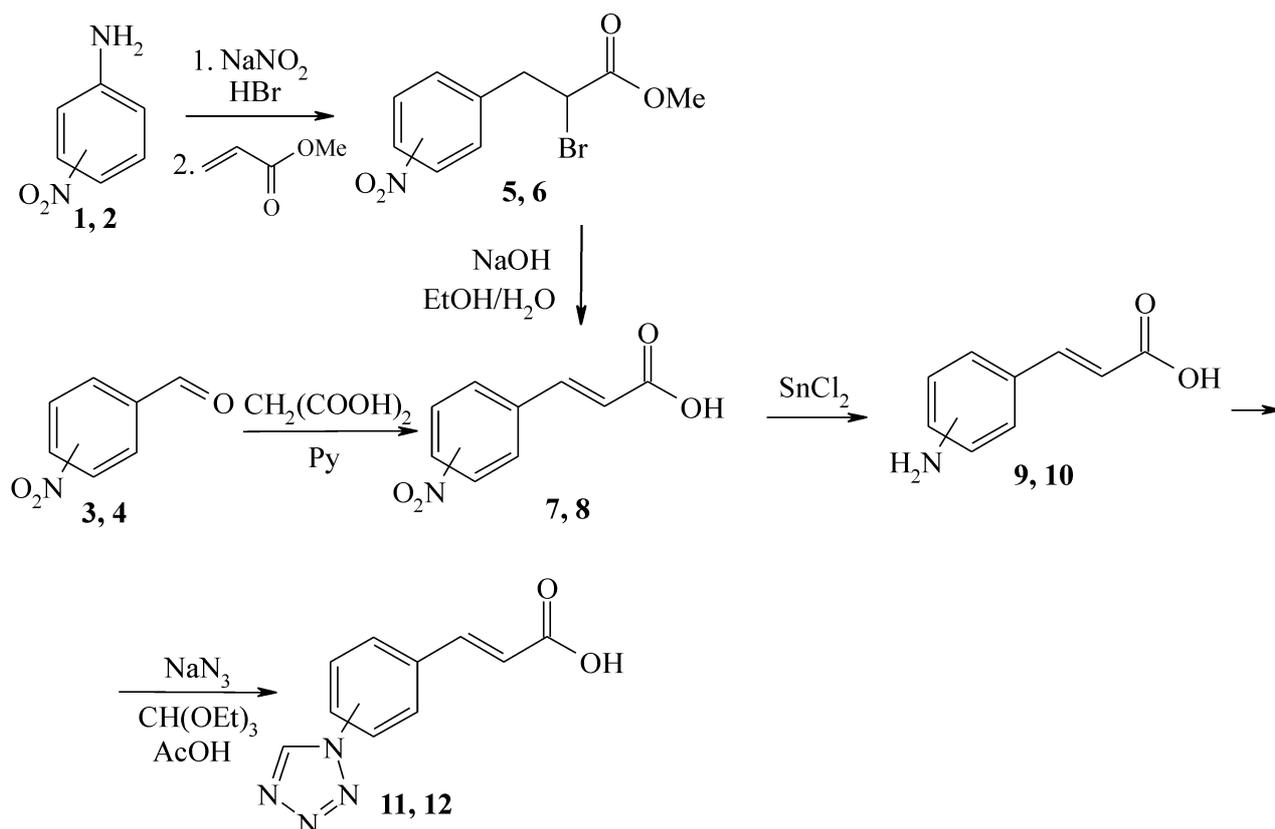


Схема 1

дії на кислоти 9, 10 натрію азиду та триетилортоформіату синтезовані тетразолкарбонові кислоти 11, 12 з високими виходами (схема 1).

Аналогічно мета- і пара-амінобензойні кислоти 13, 14 були використані для синтезу тетразолкарбонових кислот 15, 16, на основі яких через

стадію одержання хлорангідридів 17, 18 синтезовано аміди 19-25 (схема 2).

Будову одержаних сполук доведено методом ЯМР ^1H спектроскопії. Сигнали тетразольного протону знаходяться в області 10.06-10.18 м.ч. Константи спин-спінової взаємодії у фрагменті $\text{CH}=\text{CH}$

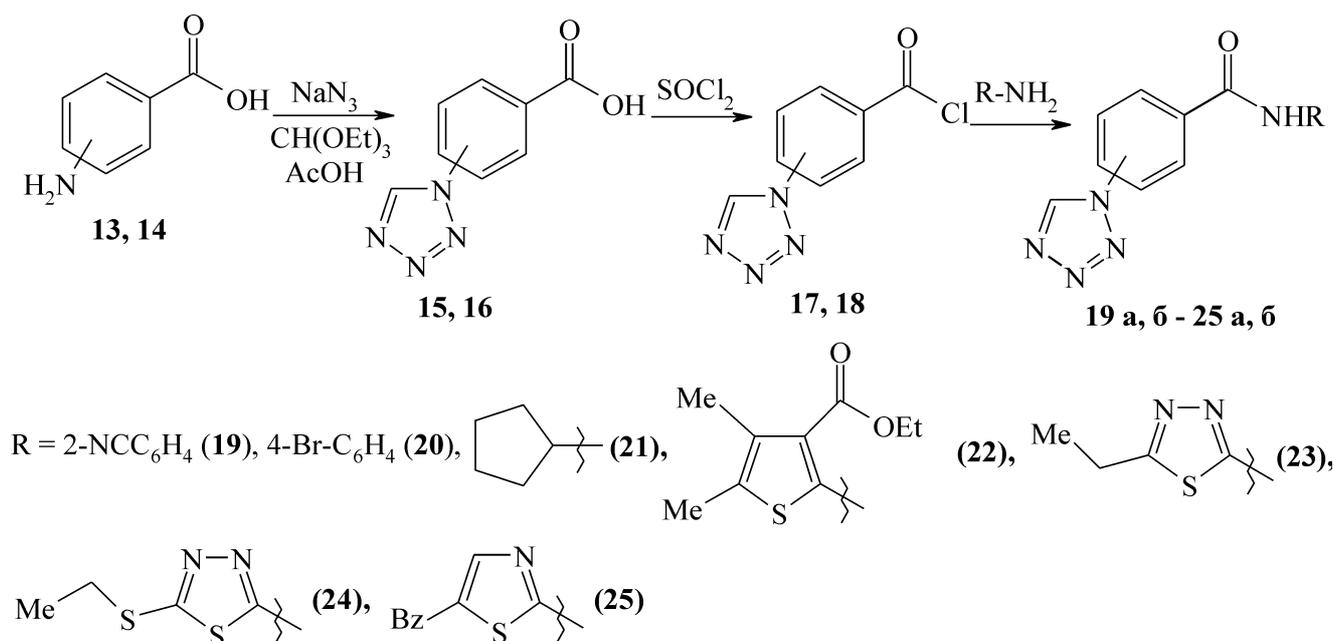


Схема 2

кислот 11, 12 становлять 15,6 Гц, що вказує на Е-конфігурацію цих сполук.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Мегсигу-400 (400 МГц) у ДМСО- d_6 . Хімічні зсуви (δ , м. ч.) наведено відносно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.), константи спіну-спінової взаємодії (J) вказано у Гц. Броместери 5, 6 синтезували за методикою [18]. Реакції 3, 4 \rightarrow 7, 8; 5, 6 \rightarrow 7, 8 та 7, 8 \rightarrow 9, 10 проводили за відомими методиками [19].

4-(1Н-Тетразол-1-іл)бензойна кислота 15. До суспензії 6,9 г (50 ммоль) пара-амінобензойної кислоти 1 і 3,9 г натрію азиду в 25 мл етилортоформату додавали при перемішуванні 40 мл оцтової кислоти і нагрівали протягом 4 год при 95-100°C. Після охолодження додавали 7 мл концентрованої хлоридної кислоти, фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі водоструменевої помпи, залишок перекристалізували із 2-пропанолу. Вихід — 81%. Т.пл. — 255-256°C. Знайдено, %: С — 50.40, Н — 3.08, N — 29.55. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 50.53, Н — 3.18, N — 29.46.

Кислоти 11, 12, 16 синтезували аналогічно.

3-(1Н-Тетразол-1-іл)бензойна кислота 16. Вихід — 72%. Т.пл. — 189°C. Знайдено, %: С — 50.34, Н — 3.11, N — 29.39. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 50.53, Н — 3.18, N — 29.46.

3-[4-(1Н-Тетразол-1-іл)феніл]-2-пропенова кислота 11. Вихід — 87%. Т.пл. — 244°C. Знайдено, %: С — 55.26, Н — 3.66, N — 25.97. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 55.55, Н — 3.73, N — 25.91. Спектр ЯМР ^1H : 6.58 д (1Н, J=15.6, CH=), 7.62 д (1Н, J=15.6, CH=), 7.89 д (2Н, J=7.8, 3,5-Н₂, С₆Н₄), 7.98 д (2Н, J=7.8, 2,6-Н₂, С₆Н₄), 10.10 с (1Н, тетразол), 12.39 ш.с (COOH).

3-[3-(1Н-Тетразол-1-іл)феніл]-2-пропенова кислота 12. Вихід — 73%. Т.пл. — 177°C. Знайдено, %: С — 55.62, Н — 3.65, N — 25.76. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 55.55, Н — 3.73, N — 25.91. Спектр ЯМР ^1H : 6.68 д (1Н, J=15.6, CH=), 7.60-7.68 м (2Н, С₆Н₄+CH), 7.75 д (1Н, J=7.8, С₆Н₄), 7.96 д (1Н, J=7.8, С₆Н₄), 8.29 с (1Н, С₆Н₄), 10.11 с (1Н, тетразол), 12.37 ш.с (COOH).

4-(1Н-Тетразол-1-іл)бензоїл хлорид 17. Суміш 9,5 г (0,05 Моль) кислоти 15 і 3,7 мл (0,05 Моль) тіонілхлориду в 50 мл діоксану кип'ятили протягом 1 год зі зворотним холодильником. Охолоджували, утворений осад відфільтровували та промивали гексаном. Вихід — 92%.

3-(1Н-Тетразол-1-іл)бензоїл хлорид 18. Синтезували аналогічно з кислоти 16. Вихід — 84%.

Загальна методика синтезу амідів 19-25. До 5 ммоль аміну та 0,7 мл триетиламіну у діоксані додавали 5 ммоль хлорангідриду 17 або 18. Витримували на

протязі 3 год і розводили водою. Осад відфільтровували і перекристалізували з етанолу.

N-(2-Ціанофеніл)-4-(1Н-тетразол-1-іл)бензамід 19а. Вихід — 91%. Т.пл. — 231°C. Знайдено, %: С — 61.88, Н — 3.40, N — 28.88. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: С — 62.06, Н — 3.47, N — 28.95. Спектр ЯМР ^1H : 7.41 псевдо т (1Н, С₆Н₄CN), 7.64 д (1Н, J=7.8, С₆Н₄CN), 7.72 т (1Н, J=7.8, С₆Н₄CN), 7.79 д (1Н, J=6.8, С₆Н₄CN), 8.14 д (2Н, J=8.8, 3,5-Н₂, С₆Н₄), 8.26 д (2Н, J=8.8, 2,6-Н₂, С₆Н₄), 10,17 с (1Н, тетразол), 10,65 с (1Н, NH).

N-(2-Ціанофеніл)-3-(1Н-тетразол-1-іл)бензамід 19б. Вихід — 84%. Т.пл. — 194°C. Знайдено, %: С — 61.81, Н — 3.55, N — 28.90. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: С — 62.06, Н — 3.47, N — 28.95. Спектр ЯМР ^1H : 7.42 т (1Н, J=7.8, С₆Н₄CN), 7.62 д (1Н, J=7.8, С₆Н₄CN), 7.72 псевдо т (1Н, С₆Н₄CN), 7.77-7.84 м (2Н, С₆Н₄CN+С₆Н₄, 8.15-8.21 м (2Н, С₆Н₄), 8.59 с (1Н, 2-Н, С₆Н₄), 10.15 с (1Н, тетразол), 10.75 с (1Н, NH).

N-(4-Бромфеніл)-4-(1Н-тетразол-1-іл)бензамід 20а. Вихід — 93%. Т.пл. — 247°C. Знайдено, %: С — 48.97, Н — 2.82, N — 20.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}$. Обчислено, %: С — 48.86, Н — 2.93, N — 20.35. Спектр ЯМР ^1H : 7.45 д (2Н, J=8.8, 3,5-Н₂, С₆Н₄Br), 7.77 д (2Н, J=8.8, 2,6-Н₂, С₆Н₄Br), 8.10 д (2Н, J=8.8, 3,5-Н₂, С₆Н₄), 8.21 д (2Н, J=8.8, 2,6-Н₂, С₆Н₄), 10.17 с (1Н, тетразол), 10.39 с (1Н, NH).

N-(4-Бромфеніл)-3-(1Н-тетразол-1-іл)бензамід 20б. Вихід — 87%. Т.пл. — 207°C. Знайдено, %: С — 48.66, Н — 2.80, N — 20.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}$. Обчислено, %: С — 48.86, Н — 2.93, N — 20.35. Спектр ЯМР ^1H : 7.46 д (2Н, J=8.8, 3,5-Н₂, С₆Н₄Br), 7.75-7.80 м (3Н, С₆Н₄Br+С₆Н₄), 8.12 д (2Н, J=8.8, 4,6-Н₂, С₆Н₄), 8.53 с (1Н, 2-Н, С₆Н₄), 10.14 с (1Н, тетразол), 10.45 с (1Н, NH).

N-Циклопентил-4-(1Н-тетразол-1-іл)бензамід 21а. Вихід — 76%. Т.пл. — 196°C. Знайдено, %: С — 60.78, Н — 5.76, N — 27.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Обчислено, %: С — 60.69, Н — 5.88, N — 27.22. Спектр ЯМР ^1H : 1.52-1.63 м (4Н, CH₂), 1.70-1.80 м (2Н, CH₂), 1.88-1.99 м (2Н, CH₂), 4.20-4.28 м (1Н, CH), 8.00 д.д (2Н, J=1.9, J=8.8, 2,6-Н₂, С₆Н₄), 8.08 д.д (2Н, J=1.9, J=8.8, 3,5-Н₂, С₆Н₄), 8.29 д (1Н, J=6.8, NH), 10.12 с (1Н, тетразол).

N-Циклопентил-3-(1Н-тетразол-1-іл)бензамід 21б. Вихід — 78%. Т.пл. — 184°C. Знайдено, %: С — 60.51, Н — 5.78, N — 27.31. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Обчислено, %: С — 60.69, Н — 5.88, N — 27.22. Спектр ЯМР ^1H : 1.52-1.64 м (4Н, CH₂), 1.70-1.80 м (2Н, CH₂), 1.88-2.00 м (2Н, CH₂), 4.22-4.31 м (1Н, CH), 7.67 т (1Н, J=7.8, С₆Н₄), 7.99-8.05 м (2Н, С₆Н₄), 8.34 д (1Н, J=6.8, NH), 8.39 с (1Н, 2-Н С₆Н₄), 10.08 с (1Н, тетразол).

Етил 4,5-диметил-2-[[4-(1Н-тетразол-1-іл)бензоїл]аміно]-3-тіофен-карбоксілат 22а. Вихід — 94%.

Т.пл. — 227°С. Знайдено, %: С — 54.88, Н — 4.73, N — 18.79. $C_{17}H_{17}N_5O_3S$. Обчислено, %: С — 54.97, Н — 4.61, N — 18.86. Спектр ЯМР 1H : 1.41 т (3H, J=7.2, CH_3), 2.24 с (3H, CH_3), 2.29 с (3H, CH_3), 4.37 к (2H, J=7.2, CH_2), 8.12 д (2H, J=8.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.17 д (2H, J=8.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.17 с (1H, тетразол), 12.21 с (1H, NH).

Етил 4,5-диметил-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)бензоїл]аміно]-3-гіофен-карбоксилат 22б. Вихід — 93%. Т.пл. — 200°С. Знайдено, %: С — 54.80, Н — 4.73, N — 18.79. $C_{17}H_{17}N_5O_3S$. Обчислено, %: С — 54.97, Н — 4.61, N — 18.86. Спектр ЯМР 1H : 1.40 т (3H, J=7.2, CH_3), 2.25 с (3H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 4.39 к (2H, J=7.2, CH_2), 7.85 т (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.00 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.22 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.51 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.20 с (1H, тетразол), 12.23 с (1H, NH).

N-(5-Етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 23а. Вихід — 85%. Т.пл. — 268°С. Знайдено, %: С — 47.54, Н — 3.76, N — 32.44. $C_{12}H_{11}N_7OS$. Обчислено, %: С — 47.83, Н — 3.68, N — 32.54. Спектр ЯМР 1H : 1.40 т (3H, J=7.8, CH_3), 3.03 к (2H, J=7.8, CH_2), 8.12 д (2H, J=8.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.37 д (2H, J=8.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.17 с (1H, тетразол), 13.04 ш.с (1H, NH).

N-(5-Етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 23б. Вихід — 82%. Т.пл. — 239°С. Знайдено, %: С — 47.72, Н — 3.59, N — 32.42. $C_{12}H_{11}N_7OS$. Обчислено, %: С — 47.83, Н — 3.68, N — 32.54. Спектр ЯМР 1H : 1.40 т (3H, J=7.8, CH_3), 3.03 к (2H, J=7.8, CH_2), 7.78 псевдо т (1H, C_6H_4), 8.19 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.26 д (1H, J=6.8, C_6H_4), 8.73 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.09 с (1H, тетразол), 13.14 ш.с (1H, NH).

N-(5-Етилсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 24а. Вихід — 89%. Т.пл. — 255°С. Знайдено, %: С — 43.06, Н — 3.25, N —

29.32. $C_{12}H_{11}N_7OS_2$. Обчислено, %: С — 43.23, Н — 3.33, N — 29.41. Спектр ЯМР 1H : 1.43 т (3H, J=7.3, CH_3), 3.26 к (2H, J=7.3, CH_2), 8.13 д (2H, J=7.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.37 д (2H, J=7.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.18 с (1H, тетразол), 13.24 ш.с (1H, NH).

N-[5-(Етилсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 24б. Вихід — 77%. Т.пл. — 215°С. Знайдено, %: С — 43.31, Н — 3.18, N — 29.46. $C_{12}H_{11}N_7OS_2$. Обчислено, %: С — 43.23, Н — 3.33, N — 29.41. Спектр ЯМР 1H : 1.44 т (3H, J=7.3, CH_3), 3.27 к (2H, J=7.3, CH_2), 7.79 псевдо т (1H, C_6H_4), 8.21 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.27 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.74 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.09 с (1H, тетразол), 13.25 ш.с (1H, NH).

N-(5-Бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 25а. Вихід — 91%. Т.пл. — 231°С. Знайдено, %: С — 59.40, Н — 3.95, N — 23.09. $C_{18}H_{14}N_6OS$. Обчислено, %: С — 59.65, Н — 3.89, N — 23.19. Спектр ЯМР 1H : 4.11 с (2H, CH_2), 7.18-7.33 м (6H, Ph+тіазол), 8.08 д (2H, J=8.2, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.32 д (2H, J=8.2, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.15 с (1H, тетразол), 12.57 с (1H, NH).

N-(5-Бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 25б. Вихід — 94%. Т.пл. — 198°С. Знайдено, %: С — 59.71, Н — 3.78, N — 23.11. $C_{18}H_{14}N_6OS$. Обчислено, %: С — 59.65, Н — 3.89, N — 23.19. Спектр ЯМР 1H : 4.11 с (2H, CH_2), 7.18-7.33 м (6H, Ph+тіазол), 7.75 т (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.15 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.21 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.69 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.06 с (1H, тетразол), 12.58с (1H, NH).

Висновки

Розроблено спосіб синтезу 3- і 4-(1H-тетразол-1-іл) бензойних кислот та (2E)-3-[4- або 3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]-2-пропенових кислот і показані можливості їх застосування в органічному синтезі.

Література

1. Ribadeneira M.D., Aungst B.J., Eyermann C.J., Huang S.-M. // *Pharm. Res.* — 1996. — Vol. 13. — P. 227-233.
2. Wexler R.R., Greenlee W.J., Irvin J.D. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 625-656.
3. Schmidt B., Schieffer B. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 2261-2270.
4. Santagada V., Fiorino F., Perissutti E. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1149-1152.
5. Tanaka T., Okuda T., Yamamoto Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2004. — Vol. 52. — P. 830-835.
6. Bekhit A.A., El-Sayed O.A., Aboulmagd E., Park J.Y. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39. — P. 249-255.
7. Rajasekaran A., Thampi P.P. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39. — P. 273-279.
8. Kozikowski A.P., Zhang J., Nan F. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P.1729-1738.
9. Upadhayaya R.S., Jain S., Sinha N. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39. — P. 579-592.
10. Faucher A.-M., While P.W., Brochu C. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P. 18-21.
11. Herr R. // *J. Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 10. — P. 3379-3393.
12. Gordon E.M., Kerwin J.F. *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery.* — 1998. — 544 p.
13. Thompson L.A., Ellman J.A. // *Chem. Rev.* — 1996. — Vol. 96. — P. 555-600.

14. Колдобский Г.К., Островский В.А. // Усп. хим. — 1994. — №10. — С. 847-865.
15. Колдобский Г.И. // ЖОрХ. — 2006. — №4. — С. 487-504.
16. Гапоник П.Н., Каравай В.П., Григорьев Ю.В. //ХГС. — 1985. — №11. — С. 1521-1524.
17. Vorobiov A.N., Gaponik P.N., Petrov P.G., Ivashkevich O.A. // Synthesis. — 2006. — P. 1307.
18. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганушак Н.И. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34. — С. 266-271.
19. Органикум: Т. 1-2 / Пер. с нем. — М.: Мир, 1992. — 398 с.

Надійшла до редакції 31.05.2007 р.

УДК 547.78

ПОЛУЧЕНИЕ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 2-АЦИЛАМИНОТИАЗОЛО[2,3-*b*]ТИАЗОЛИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ АМИДОФЕНАЦИЛИРУЮЩИХ РЕАГЕНТОВ

А.Г.Баля, В.С.Броварец, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02660, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: амидофенацилирующие реагенты; дитиокарбамат аммония;
5-ациламино-2-меркаптотиазолы; 2-ациламинотиазоло[2,3-*b*]тиазолиевые соли

Продукты взаимодействия амидофенацилирующих реагентов сначала с дитиокарбаматом аммония, а затем с α -галогенокарбонильными соединениями удалось превратить в неизвестные ранее 2-ациламинотиазоло[2,3-*b*]тиазолиевые соли.

THE SYNTHESIS OF 3,5-DISUBSTITUTED 2-ACYLAMINOTHIAZOLO[2,3-*b*]-THIAZOLIUM SALTS ON THE BASIS OF AMIDOPHENACYLATING REAGENTS

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

*The reaction products of the amidophenacylating reagents have been successfully transformed into the previously unknown 2-acylaminothiazolo[2,3-*b*]thiazolium salts with the help of ammonium dithiocarbamate at first and then with α -halogenocarbonyl compounds.*

ОДЕРЖАННЯ 3,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 2-АЦИЛАМІНОТІАЗОЛО[2,3-*b*]-ТІАЗОЛІЄВИХ СОЛЕЙ НА ОСНОВІ АМІДОФЕНАЦИЛЮЮЧИХ РЕАГЕНТІВ

А.Г.Баля, В.С.Броварець, Б.С.Драч

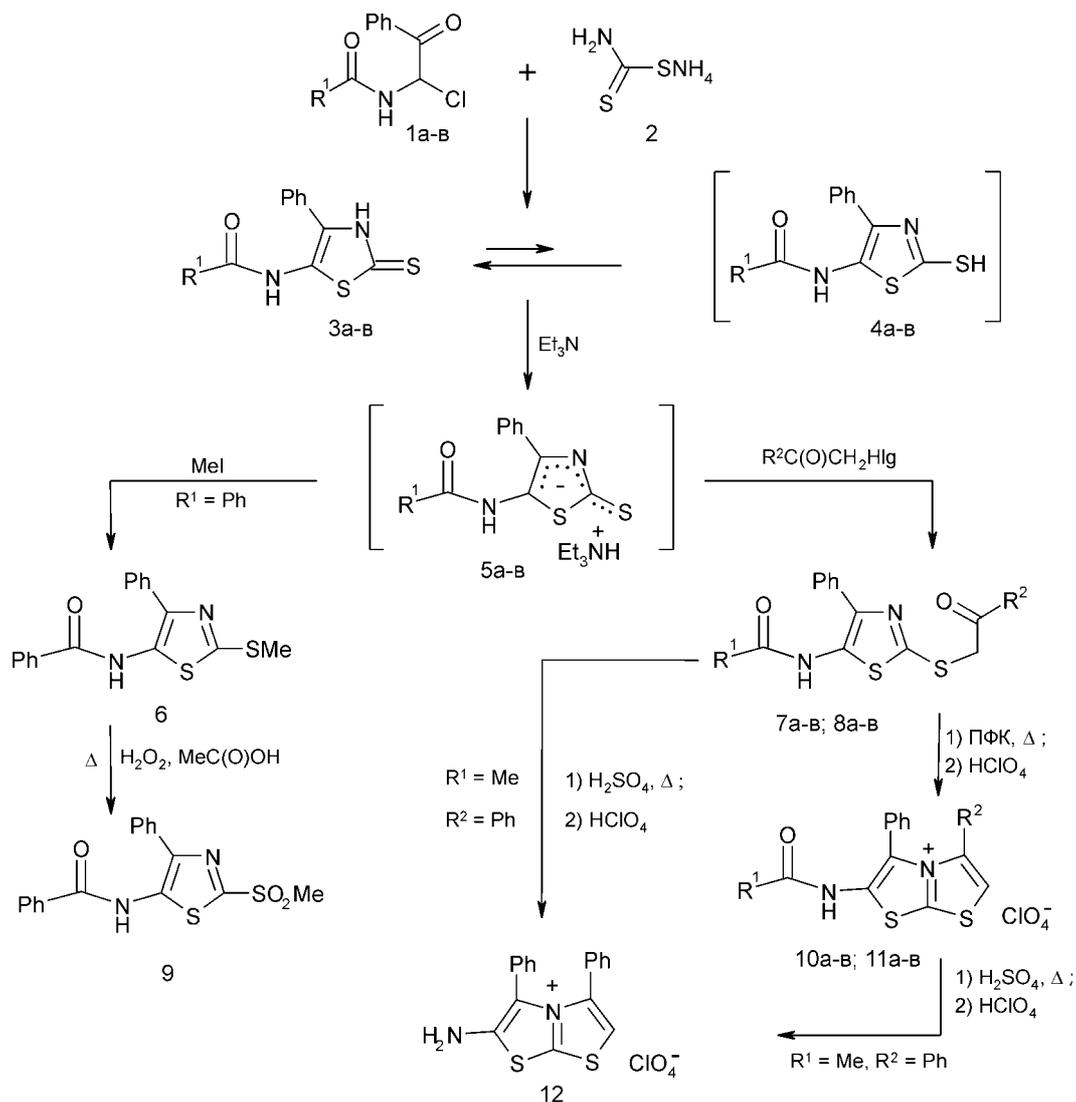
*Продукти взаємодії амідофенацилюючих реагентів спочатку з дитіокарбаматом амонію, а потім з α -галогенокарбонільними сполуками вдалося перетворити на невідомі раніше 2-ациламініотіазоло[2,3-*b*]тіазолієві солі.*

В процессе систематического исследования циклоконденсаций на основе доступных амидофенацилирующих реагентов (1) [1-7] нами впервые изучено их взаимодействие с дитиокарбаматом аммония (2), которое оказалось частным случаем синтеза Ганча [8] и приводит, как показано на схеме, к 5-ациламино-2-меркапто-4-фенил-1,3-тиазолам. Подобно многим 2-меркапто-1,3-азолам таутомерное равновесие (3) \rightleftharpoons (4) сильно смещено в сторону тионамидной формы [9], что следует из рассмотрения ЯМР ^1H спектров, в которых обнаружен узкий синглетный сигнал в области $\sim 13,1$ - $13,3$ м.д., отнесенный к протону группировки —NHC(S)— . Вместе с тем в области 5-7 м.д. ожидаемый сигнал протона меркаптогруппы не обнаружен, что свидетельствует, очевидно, о низком содержании тиольной формы (4) в диметилсульфоксидном растворе.

Несмотря на эти результаты, тиольную структуру (4) вряд ли стоит игнорировать, поскольку некоторые превращения продуктов циклоконденсации реагентов (1) с дитиокарбаматом аммония могут быть связаны именно с этой формой. Так, при действии триэтиламина оба таутомера (3) и (4) должны превращаться в одну и ту же мезомерную структуру (5), которая направленно метилируется, ацетонируется и фенацилируется по

атому серы. Строение полученных соединений (6-8), представленных в табл. 1, установлено комплексными спектральными и химическими методами. Например, продукт S-метилирования соединения (5б) удалось окислить пероксидом водорода в уксусной кислоте и получить 5-бензоил-амино-2-метил-4-фенил-1,3-тиазол (9). Сравнение спектров ЯМР ^1H родственных соединений (6) и (9) показало, что сигнал метильной группы после окисления смещается в область слабого поля на 0,8 м.д. вследствие превращения сульфидного фрагмента в сульфонильный. Вместе с тем строение продуктов S-ацетонирования (7) и S-фенацилирования (8) подтверждено введением их в известную циклоконденсацию [10], которая протекает при нагревании до 140°C в полифосфорной кислоте.

Участие группировки $\text{—CH}_2\text{C(O)—}$ в превращениях (7) \rightarrow (10) и (8) \rightarrow (11), представленных на схеме, согласуется с данными ИК- и ЯМР ^1H спектров (табл. 2). Эти превращения аналогичны образованию более простых тиазоло[2,3-*b*]тиазолиевых солей, не содержащих функциональных заместителей [10]. Оказалось, что наличие ациламинных остатков в соединениях (7) и (8) не мешает образованию тиазоло[2,3-*b*]тиазолиевого катиона. Особый интерес представляют его 2-аце-



R¹ = Me(а), Ph(б), 4-MeC₆H₄(в); R² = Me (7,10), Ph (8,11);

Hlg = Cl (R² = Me), Br (R² = Ph); ПФК - полифосфорная кислота

Схема

тиламинопроизводные, поскольку они легко деацетилируются в серной кислоте, что удобно в некоторых случаях для введения в положение 2 конденсированной системы незамещенной аминогруппы [см., например, превращение (8а)→(12)].

В заключение отметим, что другие модификации ациламинных остатков в новых азолиевых солях (10, 11) будут рассмотрены в дальнейшем.

Экспериментальная часть

ИК-спектры новых соединений получали на спектрометре Spesord M-80 в таблетках с KBr, а спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Varian VXR-300 в растворе DMCO-d₆ с TMS в качестве внутреннего стандарта. Константы, выходы и элементные анализы новых соединений приведены в табл. 1, а данные ИК- и ЯМР ¹H спектров — в табл. 2.

N-(1-Хлорофенил)амиды карбоновых кислот (1а-в) синтезировали по методике, описанной в работах [2, 11].

5-Ациламино-4-фенил-1,3-тиазол-2(3Н)-тионы (3а-в). Смесь 0,015 Моль одного из соединений (1а-в), 1,65 г (0,015 Моль) дитиокарбамата аммония (2) в 40 мл безводного ТГФ перемешивали 24 ч, растворитель упаривали, добавляли 40 мл безводного метанола и кипятили 1 ч, метанол упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения (3а-в) перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

5-Бензоиламино-2-метилтио-4-фенил-1,3-тиазол (6). К суспензии 3,12 г (0,01 Моль) соединения (3б) в 20 мл безводного метанола добавляли при

Таблица 1

Характеристики соединений (3, 6-12)

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °С (этанол)	Найдено, %			Вычислено, %		
				Cl	N	S	Cl	N	S
3а	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₅ S ₂	85	256-258 _{разл.} *	-	11,03	25,53	-	11,19	25,62
3б	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅ S ₂	89	251-252 _{разл.} *	-	8,90	20,41	-	8,96	20,53
3в	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅ S ₂	91	264-266 _{разл.} *	-	8,43	19,51	-	8,58	19,64
6	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅ S ₂	82	119-121	-	8,41	19,49	-	8,58	19,64
7а	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	67	107-109**	-	9,01	20,83	-	9,14	20,93
7б	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	72	112-114**	-	7,51	17,25	-	7,60	17,40
7в	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂	75	136-138	-	7,25	16,57	-	7,32	16,76
8а	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	59	143-145	-	7,48	17,21	-	7,60	17,40
8б	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂	63	127-129	-	6,35	14,68	-	6,51	14,89
8в	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	67	138-140	-	6,15	14,25	-	6,30	14,42
9	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂	76	179-180***	-	7,63	17,71	-	7,81	17,89
10а	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₅ S ₂	53	277-279 _{разл.} ****	9,03	7,03	16,31	9,11	7,20	16,49
10б	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S ₂	39	315-316 _{разл.}	7,68	6,07	14,09	7,86	6,21	14,22
10в	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S ₂	57	242-244 _{разл.}	7,45	5,85	13,68	7,62	6,02	13,79
11а	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S ₂	62	305-307 _{разл.} ****	7,68	6,03	14,05	7,86	6,21	14,22
11б	C ₂₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S ₂	60	271-273 _{разл.} ****	6,73	5,41	12,46	6,91	5,46	12,50
11в	C ₂₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S ₂	65	276-278 _{разл.} ****	6,53	5,15	12,01	6,72	5,31	12,16
12	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S ₂	59****	207-209 _{разл.}	8,49	6,81	15,49	8,67	6,85	15,68

* Уксусная кислота.

** Изопропиловый спирт.

*** Ацетонитрил.

**** Метилловый спирт.

***** Выход по способу а.

перемешивании 1,4 мл (0,01 Моль) триэтиламина и 0,63 мл (0,01 Моль) метилйодида. Смесь перемешивали 24 ч при 20-25°С, большую часть метанола удаляли в вакууме, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола.

2-Ацетонилтио-5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазолы (7а-в). К раствору 0,0025 Моль одного из соединений (3а-в) в 30 мл безводного метанола добавляли сначала 0,35 мл (0,0025 Моль) триэтиламина, а потом 0,2 мл (0,0025 Моль) хлороацетона. Смесь перемешивали 24 ч при 20-25°С, большую часть метанола удаляли в вакууме, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали кристаллизацией.

5-Ациламино-2-фенацилтио-4-фенил-1,3-тиазолы (8а-в). К раствору 0,0025 Моль одного из соединений (3а-в) в 30 мл безводного метанола добавляли сначала 0,35 мл (0,0025 Моль) триэтиламина, а потом 0,5 г (0,0025 Моль) бромацетофенона. Смесь перемешивали 24 ч при 20-25°С, большую часть метанола удаляли в вакууме, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола.

5-Бензоиламино-2-метил-4-фенил-1,3-тиазол (9). К раствору 1,63 г (0,005 Моль) соединения (6) в 20 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании и охлаждении льдом добавляли 1,7 г (0,015 Моль) 30%-го водного раствора пероксида водорода, смесь перемешивали 24 ч при 20-25°С, добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из ацетонитрила.

2-Ациламино-5-метил-3-фенилтиазоло[2,3-б]тиазол-4-ий перхлораты (10а-в) и 2-ациламино-3,5-дифенилтиазоло[2,3-б]тиазол-4-ий перхлораты (11а-в). Смесь 0,001 Моль одного из соединений (7а-в, 8а-в) и 3,5 г полифосфорной кислоты выдерживали 9 ч при 140°С, охлаждали, выливали на измельченный лёд (20 г), раствор фильтровали, к фильтрату добавляли 1 мл 70%-го водного раствора HClO₄, выпавший осадок отфильтровывали и очищали кристаллизацией.

2-Амино-3,5-дифенилтиазоло[2,3-б]тиазол-4-ий перхлорат (12). а. Смесь 1,1 г (0,003 Моль) соединения (8а) и 12 мл охлажденной концентрированной серной кислоты выдерживали 3 ч при 100°С, охлаждали, обрабатывали 100 мл охлажденного безводного диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 20 мл воды и обрабатывали 1 мл 70%-го водного раствора HClO₄. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола.

б. Смесь 1,35 г (0,003 Моль) соединения (11а) и 12 мл охлажденной концентрированной серной кислоты выдерживали 3 ч при 100°С, охлаждали, обрабатывали 100 мл охлажденного безводного диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 20 мл воды и обрабатывали 1 мл 70%-го водного раствора HClO₄. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этанола, выход — 81%.

Проба смешения двух образцов соединения (12), полученных способами а и б, не давала

Таблица 2

Данные ИК-, ЯМР ^1H спектров синтезированных соединений

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1} (KBr)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMCO- d_6)
3а	1050 (C=S), 1680 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,01 с (3H, CH ₃), 7,23-7,79 м (5H, C ₆ H ₅), 10,30 с (1H, NH), 13,10 с (1H, NH)
3б	1060 (C=S), 1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	7,39-7,88 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,59 с (1H, NH), 13,32 с (1H, NH)
3в	1070(C=S), 1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,38 с (3H, CH ₃), 7,25-7,78 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,48 с (1H, NH), 13,31 с (1H, NH)
6	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,58 с (3H, CH ₃), 7,28-7,98 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,79 с (1H, NH)
7а	1660 (NC=O), 1710 (C=O) 3200-3400 (NH, асоц.)	2,11 с (3H, CH ₃), 2,27 с (3H, CH ₃), 4,15 с (2H, CH ₂), 7,29-7,69 м (5H, C ₆ H ₅), 10,61 с (1H, NH)
7б	1670 (NC=O), 1720 (C=O) 3200-3400 (NH, асоц.)	2,30 с (3H, CH ₃), 4,23 с (2H, CH ₂), 7,32-7,96 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,89 с (1H, NH)
7в	1660 (NC=O), 1710 (C=O) 3200-3400 (NH, асоц.)	2,30 с (3H, CH ₃), 2,40 с (3H, CH ₃), 4,21 с (2H, CH ₂), 7,28-7,47 м (9H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,75 с (1H, NH)
8а	1650 (NC=O), 1700 (C=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,10 с (3H, CH ₃), 4,82 с (2H, CH ₂), 7,23-8,05 м (10H, 2C ₆ H ₅), 10,56 с (1H, NH)
8б	1650 (NC=O), 1700 (C=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	4,90 с (2H, CH ₂), 7,27-8,08 м (15H, 3C ₆ H ₅), 10,84 с (1H, NH)
8в	1655 (NC=O), 1700 (C=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,40 с (3H, CH ₃), 4,89 с (2H, CH ₂), 7,28-8,09 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 10,75 с (1H, NH)
9	1160. 1320 (SO ₂). 1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	3,39 с (3H, CH ₃), 7,41-8,01 м (10H, 2C ₆ H ₅), 11,60 с (1H, NH)
10а	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	1,80 с (3H, CH ₃), 2,14 с (3H, CH ₃), 7,25-7,63 м (5H, C ₆ H ₅), 7,74 с (1H, CH), 11,00 с (1H, NH)
10б	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	1,87 с (3H, CH ₃), 7,46-7,81 м (11H, 2C ₆ H ₅ , CH), 11,37 с (1H, NH)
10в	1660 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	1,86 с (3H, CH ₃), 2,38 с (3H, CH ₃), 7,27-7,80 м (10H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , CH), 11,25 с (1H, NH)
11а	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,14 с (3H, CH ₃), 7,01-7,27 м (10H, 2C ₆ H ₅), 7,92 с (1H, CH), 10,92 с (1H, NH)
11б	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	6,99-7,77 м (15H, 3C ₆ H ₅), 7,99 с (1H, CH), 11,31 с (1H, NH)
11в	1650 (NC=O) 3100-3300 (NH, асоц.)	2,38 с (3H, CH ₃), 7,02-7,82 м (14H, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 7,98 с (1H, CH), 11,19 с (1H, NH)
12	3350, 3450 (NH ₂)	6,26 ш.с (2H, NH ₂), 6,96-7,16 м (10H, 2C ₆ H ₅), 7,89 с (1H CH)

депрессии температуры плавления. ИК-спектры этих образцов также были идентичными.

Выводы

1. Найдено, что амидофенацилирующие реагенты легко взаимодействуют с дитиокарбаматом аммония и дают с высоким выходом 5-ациламино-4-фенил-1,3-тиазол-2(3H)-тионы.

2. Показано, что такие производные 2-меркапто-1,3-тиазола вполне направленно взаимодействуют с хлороацетоном и фенацилбромидом с образованием соответствующих продуктов S-ацетонилирования или S-фенацилирования, которые после нагревания в полифосфорной кислоте и обработки хлорной кислотой превращаются в 3,5-дизамещенные 2-ациламинотиазоло[2,3-*b*]тиазолий перхлораты.

Литература

1. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ*. — 1972. — Т. 8, №6. — С. 1224-1227.
2. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ*. — 1973. — Т. 9, №2. — С. 414-419.
3. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ХГС*. — 1974. — №7. — С. 928-931.
4. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ЖОрХ*. — 1973. — Т. 9, №11. — С. 2368-2372.
5. Драч Б.С., Долгушина И.Ю., Сеница А.Д. // *ЖОХ*. — 1975. — Т. 45, №6. — С. 1251-1255.
6. Белюга А.Г., Броварец В.С., Чернега А.Н., Драч Б.С. // *ЖОФХ*. — 2004. — Т.2, №4. — С. 25-31.
7. Hantzsch A., Weber J.H. // *Ber.* — 1887. — Bd. 20. — P. 3118-3132.
8. Barone R., Chanon M., Gallo R. *Aminothiazoles and their Derivatives*. In: *Thiazole and its Derivatives* / Ed. J.V.Metzger. — N.Y: John Wiley & Sons, 1979. — Vol. 34, part II. — P. 32-71.
9. Katritzky A.R., Lagowski J.M. *Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds: IV. Five-Membered Rings with Two or More Hetero Atoms*. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry* / Ed. A.R.Katritzky. — New York and London: Academic Press, 1963. — Vol. 2. — P. 61-62.
10. Bradsher C.K., Jones W.J. // *J. Org. Chem.* — 1967. — Vol. 32, №7. — P. 2074-2079.
11. Белюга А.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2004. — Т. 74. — С. 1529-1533.

Надійшла до редакції 30.07.2007 р.

Работа выполнена при финансовой поддержке Украинского научно-технологического центра, проект 3017 (R).

УДК 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

3-ФТОРОБЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИДИ ГАЛОГЕНОЗАМІЩЕНИХ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ВЛАСТИВОСТІ

А.О.Ткач, О.С.Головченко, І.В.Українець, Л.О.Петрушова

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua*Ключові слова: бензиліденгідрозиди; галогенування; гідрозиди;
4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти; протитуберкульозна активність***За результатами проведених досліджень встановлено, що галогенування бензольної частини хінолінового ядра в 3-фторобензиліденгідрозиди 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот супроводжується значним посиленням антимікобактеріальної активності, однак водночас призводить також і до суттєвого зростання цитотоксичності.****3-FLUOROBENZYLIDENE HYDRAZIDES OF HALOGEN SUBSTITUTED 4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DI-HYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ANTITUBERCULOUS PROPERTIES**

A.A.Tkach, O.S.Golovchenko, I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova

According to the results of the investigations performed it has been found that halogenation of the benzene part of the quinoline nucleus in 3-fluorobenzylidene hydrazides of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids is accompanied by a significant increase of the antimycobacterial activity, but it also simultaneously leads to the significant growth of cytotoxicity.**3-ФТОРБЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИДЫ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СВОЙСТВА**

А.А.Ткач, О.С.Головченко, И.В.Украинец, Л.А.Петрушова

По результатам проведенных исследований установлено, что галогенирование бензольной части хинолинового ядра в 3-фторбензилиденгидразидах 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот сопровождается значительным усилением антимикобактериальной активности, однако одновременно приводит также и к существенному росту цитотоксичности.

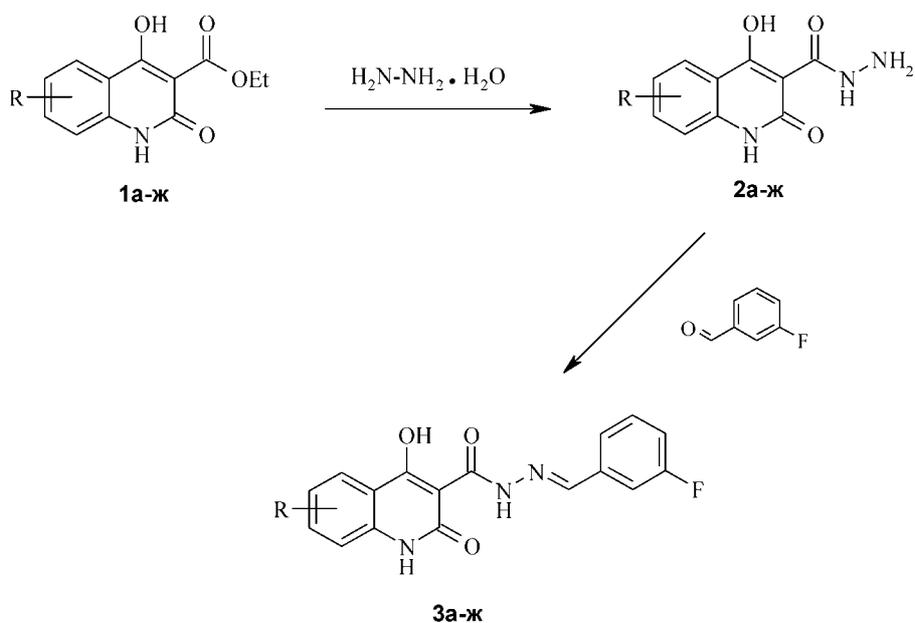
Численні структурно-біологічні дослідження, проведені науковцями за декілька останніх десятиліть, що минули з моменту появи на ринку перших фторохінолонових антибіотиків, однозначно довели позитивний вплив на силу антимікробної дії атома азоту в шостому положенні 4-оксо-1,4-дигідрохінолінового ядра [1]. І тільки недавно було доведено, що висока активність притаманна не лише фторопохідним — інші галогени також здатні проявляти аналогічний посилюючий ефект [2]. Схожа картина спостерігалась нами і при вивченні протитуберкульозних властивостей гетериламідів, близьких за будовою 1R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот [3]. Як виявилось, галогенування бензольної частини хінолонового фрагменту і в даному випадку приводить до зростання активності у 2-4 рази порівняно з незаміщеними аналогами, причому незалежно від того, який саме галоген знаходиться у кільці.

Враховуючи наведені обставини, є доцільною хімічна модифікація описаних раніше фторозаміщених бензиліденгідрозидів 1R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, які в до-

слідках *in vitro* продемонстрували високу антимікобактеріальну дію [4]. Коло можливих об'єктів дослідження при цьому було свідомо обмежене лише мета-фтор-ізомерами як найбільш активними.

Синтез цільових бензиліденгідрозидів 3a-ж здійснено за двостадійною лінійною схемою, яка передбачає попереднє виділення проміжних гідрозидів 2a-ж, одержаних гідрозидом вихідних етилових ефірів галогензаміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот 1a-ж. Висока реакційна здатність етилових ефірів 1a-ж зумовлює практично кількісні виходи гідрозидів 2a-ж, які, в свою чергу, з характерною для реакцій такого типу легкістю реагують з мета-фторобензальдегідом, утворюючи відповідні бензиліденгідрозиди 3a-ж.

Всі одержані речовини (табл. 1) являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, практично нерозчинні у воді, малорозчинні в спирті, при кімнатній температурі помірно розчинні в ДМФА та ДМСО. Перебіг реакцій у представленому на схемі 1 напрямку легко контролюється спектрами ЯМР ¹H (табл. 2). Разом з тим визначити природу галогену в хіно-



1-3: а R = 6-F; б R = 6,7-F₂; в R = 6-Cl; г R = 7-Cl; д R = 6-Br; е R = 6,8-Br₂; ж R = 6-I

Схема 1

лоновому кільці спектроскопія ЯМР ¹H, на жаль, не в змозі. Тому для доведення будови кінцевих бензиліденгідразидів 3а-ж нами додатково використана хроматомас-спектрометрія (табл. 3), яка дозволяє окрім хроматографічної чистоти досліджуваних сполук підтвердити також і присутність в їх молекулах конкретно того чи іншого галогену.

У мас-спектрах усіх без виключення бензиліденгідразидів 3а-ж спостерігаються піки молекулярних іонів, хоча їх інтенсивність і не перевищує

10%. Мультиплетність цих піків та співвідношення інтенсивностей окремих сигналів у них повністю відповідають ізотопному складу і є типовими для кожного галогену та кількості його атомів у молекулі [6]. Цікаво, що викликана електронним ударом первинна фрагментація молекулярних іонів бензиліденгідразидів 3а-ж переважно відбувається не за зв'язком N—N як слід того було б чекати, тому що у похідних гідрозину цей зв'язок зазвичай є найслабшим [7], а за гідрозидним зв'яз-

Таблица 1

Характеристики гідразидів 2а-ж та бензиліденгідразидів 3а-ж

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С*	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	Н	С	Н	Н	
2а	C ₁₀ H ₈ FN ₃ O ₃	~200	50,52	3,51	17,63	50,64	3,40	17,72	96
2б	C ₁₀ H ₇ F ₂ N ₃ O ₃	~200	47,16	2,88	16,56	47,07	2,76	16,47	95
2в	C ₁₀ H ₈ ClN ₃ O ₃	~200	47,43	3,12	16,48	47,35	3,18	16,57	97
2г	C ₁₀ H ₈ ClN ₃ O ₃	~200	47,40	3,09	16,50	47,35	3,18	16,57	99
2д	C ₁₀ H ₈ BrN ₃ O ₃	~200	40,19	2,82	14,19	40,29	2,71	14,10	96
2е	C ₁₀ H ₇ Br ₂ N ₃ O ₃	~200	31,77	1,80	11,07	31,86	1,86	11,15	99
2ж	C ₁₀ H ₈ IN ₃ O ₃	~200	34,85	2,39	12,25	34,81	2,34	12,18	97
3а	C ₁₇ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₃	338-340	59,59	3,30	12,14	59,48	3,23	12,24	90
3б	C ₁₇ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₃	367-369	56,63	2,67	11,55	56,52	2,79	11,63	88
3в	C ₁₇ H ₁₁ ClFN ₃ O ₃	345-347	56,67	3,01	11,60	56,76	3,08	11,68	91
3г	C ₁₇ H ₁₁ ClFN ₃ O ₃	336-338	56,65	3,00	11,58	56,76	3,08	11,68	94
3д	C ₁₇ H ₁₁ BrFN ₃ O ₃	321-323	50,58	2,67	10,49	50,52	2,74	10,40	92
3е	C ₁₇ H ₁₀ Br ₂ FN ₃ O ₃	307-309	42,34	2,15	8,62	42,27	2,09	8,70	96
3ж	C ₁₇ H ₁₁ FIN ₃ O ₃	310-312	45,20	2,38	9,38	45,25	2,46	9,31	90

* Всі гідразиди 2а-ж при температурі близько 300 °С не плавлячись втрачають молекулу гідрозину і перетворюються на відповідні симетричні N,N'-ди-(4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіноліноіл)-гідрозини, що характерно для таких сполук [5].

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H гідразидів 2а-ж та бензиліденгідразидів 3а-ж

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м. д.					
	4-OH (1H, c)	1-NH (1H, c)	CONHN (1H, c)	N=CH (1H, c)	H аром. (м)	NH ₂ (2H, c)
2а	17,15	13,20	11,08	-	7,81-7,24 (3H)	4,96
2б	17,08	13,27	11,01	-	7,92-7,22 (2H)	5,15
2в	16,92	13,13	11,34	-	7,98-7,21 (3H)	5,07
2г	17,15	13,20	11,08	-	7,86-7,18 (3H)	5,12
2д	16,90	13,04	11,17	-	8,01-7,23 (3H)	5,16
2е	17,03	13,19	11,25	-	8,16 (1H, c); 8,12 (1H, c)	5,05
2ж	16,94	13,28	11,21	-	8,17-7,07 (3H)	5,13
3а	16,53	13,36	11,92	8,47	7,83-7,14 (7H)	-
3б	16,82	13,30	11,85	8,50	7,91-7,20 (6H)	-
3в	16,48	13,27	12,10	8,49	7,94-7,19 (7H)	-
3г	16,62	13,33	11,98	8,48	7,85-7,16 (7H)	-
3д	16,60	13,28	12,08	8,48	8,10-7,18 (7H)	-
3е	16,55	13,07	11,90	8,52	8,15-7,23 (6H)	-
3ж	16,49	13,25	12,01	8,47	8,24-7,12 (7H)	-

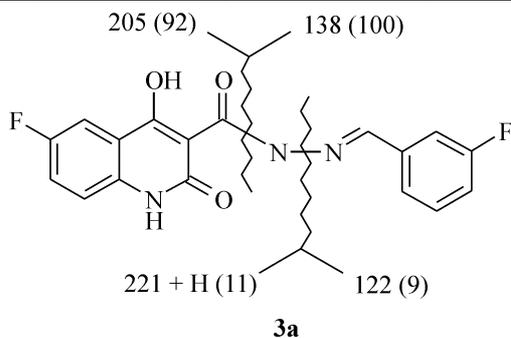


Схема 2

ком CO—NHN. Свідченням цього є присутній в усіх спектрах максимально інтенсивний фторобензиліденгідразинний осколочний пік з m/z 138 та високоінтенсивні піки відповідних ацилкатіонів, тоді як імовірність розриву зв'язку N—N приблизно у 10 разів нижча (схема 2).

Дослідження протитуберкульозних властивостей гідразидів 2а-ж та мета-фторобензиліденгідрازی-

дів 3а-ж галогензаміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот проведені *in vitro* в Національному інституті алергії та інфекційних захворювань США в рамках міжнародної програми ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) радіометричним методом [8, 9] відносно *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Наведені у табл. 4 результати первинного мікробіологічного скринінгу (перший рівень випробовувань) свідчать про те, що вихідні гідразиди 2а-ж у більшості випадків виявилися малоактивними. Лише гідразид 7-хлорохінолін-3-карбонової кислоти 2-г у початковій концентрації 6,25 мкг/мл несподівано продемонстрував 99%-ве пригнічення здатності мікобактерій туберкульозу до розмноження, тоді як його 6-галогенозаміщені аналоги 2а-в,д-ж показали напрочуд низьку активність. Перехід до мета-фторобензиліденгідразидів 3а-ж, як і очікувалось, супроводжується значним посиленням антимікобактеріальної дії.

Таблиця 3

Мас-спектри бензиліденгідразидів 3а-ж

Сполука	m/z (I _{отн.} , %)
3а	343 [M] ⁺ (7), 222 (11), 205 (92), 179 (10), 138 (100), 122 (9); 111 (34); 94 (28)
3б	361 [M] ⁺ (9), 240 (23), 223 (97), 197 (16), 138 (100), 140 (15); 111 (42); 94 (30)
3в*	359 [M] ⁺ (5), 238 (10), 221 (85), 195 (11), 138 (100), 111 (30); 94 (24); 75 (13)
3г*	359 [M] ⁺ (10), 238 (13), 221 (80), 195 (17), 138 (100), 111 (35); 94 (21); 75 (10)
3д**	403 [M] ⁺ (4), 282 (9), 265 (53), 239 (12), 138 (100), 111 (37); 94 (32); 75 (24)
3е**	481 [M] ⁺ (3), 360 (4), 343 (48), 317 (9), 138 (100), 111 (39); 94 (35); 75 (31)
3ж	451 [M] ⁺ (9), 330 (14), 313 (85), 287 (19), 138 (100), 111 (46); 94 (40); 75 (27)

* Значення m/z наведені тільки для ізотопу ^{35}Cl .** Значення m/z наведені тільки для ізотопу ^{79}Br .

Таблиця 4

Біологічні властивості гідразидів 2а-ж та бензиліденгідразидів 3а-ж

Сполука	Протитуберкульозна активність		Цитотоксичність	
	пригнічення росту <i>Mycobacterium tuberculosis</i> в концентрації 6,25 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл	ІС, мкг/мл	SI
2а	53	-	-	-
2б	0	-	-	-
2в	57	-	-	-
2г	99	6,25	> 10	> 1,6
2д	32	-	-	-
2е	0	-	-	-
2ж	0	-	-	-
3а	0	-	-	-
3б	98	6,25	0,8	0,128
3в	99	3,13	Не розчинний	Не розчинний
3г	96	6,25	1	0,16
3д	99	1,56	Не розчинний	Не розчинний
3е	0	-	-	-
3ж	99	1,56	0,49	0,31

Однак і в цій групі сполук не обійшлося без несподіванок — 6-фторозаміщений продукт 3а, всупереч сподіванням, виявився взагалі нездатним хоча б у якійсь мірі впливати на ріст тест-штаму.

Другий рівень випробовувань — визначення дійсної мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) згідно з прийнятими в ТААСФ критеріями проводиться тільки для речовин, які в концентрації 6,25 мкг/мл затримують ріст мікобактерій туберкульозу не менше, ніж на 90%. На цьому ж рівні визначається ще один важливий показник відібраних сполук — цитотоксичність (ІС₅₀). Випробовування проводяться при концентраціях 10 х МІК по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Для зручності результати наводяться у вигляді індексу селективності (SI), який являє собою відношення цитотоксичності до мінімальної інгібуючої концентрації. Задовільними зазвичай вважаються речовини, індекс селективності яких складає не менше 10. Незважаючи на те, що цитотоксичність деяких зразків (наприклад, мета-фторобензиліденгідразидів 3в,д) з причини їх недостатньої розчинності у водному ДМСО визначити за стандартною методикою так і не вдалося, в цілому можна констатувати, що досліджувана група сполук даний тест не пройшла (табл. 4). Тобто переобтяження хінолонової структури атомами галогену призводить до занадто високого зростання цитотоксичності.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H усіх синтезованих речовин зареєстровані на приладі Varian Mercury-VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). В усіх випадках

розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — ТМС. Хроматомас-спектри бензиліденгідразидів 2а-ж записані на приладі Hewlett Packard 5890/5972 в режимі повного сканування в діапазоні 35-700 *m/z*, іонізація електронним ударом 70 eV; хроматографічна колонка Hewlett Packard-5MS: довжина 25 м, внутрішній діаметр 0,2 мм, нерухома фаза — плівка полісилоксану (5% дифенілполісилоксан, 95% диметилполісилоксан) товщиною 0,33 мікрон, газ-носій — гелій. Етилові ефіри галогенозаміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (1а-ж) синтезовані за розробленою раніше методикою [3]. У роботі використані комерційні галогенозаміщені антранілові кислоти фірми "Lancaster" та мета-фторобензальдегід фірми "Fluka".

Гідразиди галогенозаміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2а-ж). Загальна методика одержання. До розчину 0,01 Моль етилового ефіру відповідної галогенозаміщеної 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1а-ж) в 20 мл етилового спирту додають 0,011 Моль (у перерахунку на фактичний вміст) гідразин-гідрату. Через 2 год реакційну масу розбавляють холодною водою. Осад гідразиду 2, який при цьому виділяється, відфільтровують, промивають холодною водою, сушать.

3-Фторобензиліденгідразиди галогенозаміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (3а-ж). Загальна методика одержання. До розчину 0,01 Моль гідразиду 2а-ж в 15 мл суміші 1:1 ДМФА та етилового спирту додають 1,2 мл (0,011 Моль) мета-фторобензальдегіду і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Піс-

ля цього реакційну масу охолоджують до кімнатної температури і поміщають у морозильну шафу (температура близько 0°C) на декілька годин. Кристалічний осад фторобензиліденгідрозиду 3-ж відфільтровують, промивають охолодженим спиртом, потім водою і сушать.

Висновки

1. Для визначення структурно-біологічних закономірностей здійснено синтез серії 3-фторобен-

зиліденгідрозидів галогенозамішених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, будова яких підтверджена елементним аналізом, ЯМР ¹H та хроматомас-спектрами.

2. На підставі проведених мікробіологічних досліджень зроблено висновок про недоцільність галогенування бензольної частини хінолінового ядра, оскільки така модифікація значно посилює не тільки протитуберкульозну активність, а й цитотоксичність.

Література

1. Мокрушина Г.А., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — Т. 29, №9. — С. 5-19.
2. Li X.H., Tian Z.M., Miao H. et al. // *Yao Xue Xue Bao.* — 1997. — Vol. 32, №11. — P. 844-851.
3. Ukrainets I.V., Sidorenko L.V., Petrushova L.A., Gorokhova O.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2006. — Vol. 42, №1. — P. 64-69.
4. Українець І.В., Прокопенко О.С., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. // *Вісник фармації.* — 2004. — №3(39) — С. 3-8.
5. Українець І.В., Ткач А.А., Моспанова Е.В., Свечникова Е.Н. // *ХГС.* — 2007. — №8. — С. 1196-1203.
6. Терентьев П.Б., Станкявичус А.П. *Масс-спектрометрия биологически активных азотистых оснований.* — Вильнюс: Моклас, 1987. — С. 239-255.
7. Иоффе Б.В., Кузнецов М.А., Потехин А.А. *Химия органических производных гидразина.* —Л.: Химия, 1979. — С. 55.
8. Siddiqui S.H. // *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria.* In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. H.D.Isenberg.* — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.
9. Inderleid C.B., Nash K.A. // *Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids.* In: *Antibiotics in Laboratory Medicine / 4-th ed.* — Ed. Lorian V. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.

Надійшла до редакції 12.10.2007 р.

Автори щиро вдячні Національному інституту алергії та інфекційних захворювань США за вивчення протитуберкульозних властивостей синтезованих нами речовин (контракт №01-AI-45246).

УДК 547.587.51:547.79

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-[1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ]КУМАРИНОВ

А.С.Детистов, И.А.Журавель*, С.Н.Коваленко*, В.В.Казмирчук**

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,
61077, Украина, г. Харьков, пл. Свободы, 4.

* Национальный фармацевтический университет

** Научно-исследовательский институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова

Ключевые слова: 1,2,4-оксадиазол; кумарин; биологическая активность

Предложен новый метод препаративного получения 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-кумаринов, основанный на one-pot реакции кумарин-3-карбоновых кислот, КДИ и ариламидоксимов. Проведен микробиологический скрининг полученных соединений.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-[1,2,4-OXADIAZOL-5-YL]COUMARINES

A.S.Detistov, I.A.Zhuravel', S.N.Kovalenko, V.V.Kazmirchuk

A new method for the preparative obtaining of 3-[1,2,4-oxadiazol-5-yl]coumarins based on the one-pot condensation of coumarin-3-carboxylic acids, CDI and arylamidoximes has been proposed. The microbiological screening of the compounds obtained has been performed.

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 3-[1,2,4-ОКСАДІАЗОЛ-5-ІЛ]КУМАРИНІВ

О.С.Детистов, І.О.Журавель, С.М.Коваленко, В.В.Казмірчук

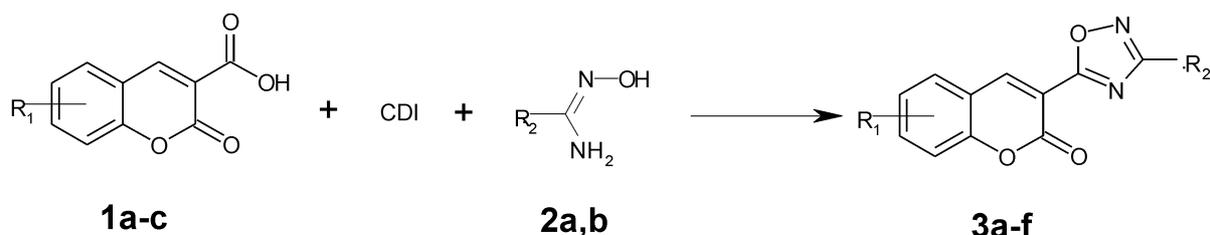
Запропоновано новий метод препаративного одержання 3-[3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]кумаринів, заснований на one-pot реакції кумарин-3-карбонових кислот, КДІ та арил-амідоксимів. Проведено мікробіологічний скринінг одержаних сполук.

Одним из перспективных направлений современной медицинской химии является объединение в одной структуре нескольких фармакофоров с целью создания новых биоактивных молекул с расширенным спектром микробиологического действия. Как известно, производные 1,2,4-оксадиазола широко используются как антиангинальные (*Proxodolol*), противосудорожные (*Irampanel*), противовирусные (*Pleconaril*) средства. Среди препаратов, содержащих кумариновый цикл, известны *Anseculin* (ингибитор ацетилхолинэстеразы), *Picumast* (антиаллергическое и антиастматическое средство), *Proendotel* (вазодилататор) и др. Таким образом, интересными объектами с точки зрения фармакологического потенциала являются гетероциклические системы, в структуре которых содержатся 1,2,4-оксадиазоловый (изоксадиазольный) и кумариновый циклы. На сегодняшний день в литературе существуют сведения о синтезе и различных видах активности такого класса соединений. Так, 4-[1,2,4-оксадиазол-3-ил]кумарины, проявляющие антиоксидантную и противовоспалительную активность, были получены реакцией кумаринил-4-амидоксимом с ацилхлоридами или ортоформиатами [1-3]. Изомерные 4-[1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумарины, способные ингибировать трипсин, β -глюкуронидазу, 12-липоксигеназу, доступны для получения взаимодействием арилнитрилоксида с метоксимом кумаринил-4-карбальдегида [4]. Описаны способы получения 3-[3-арил-

1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов реакцией различных функциональных производных кумарин-3-карбоновых кислот с ариламидоксимами; исследовано их противоопухолевое действие [5, 6]. В течение последних лет опубликован ряд работ, где приводятся синтезы соединений, проявляющих противомикробную и антибактериальную активность, в структурах которых 1,2,4-оксадиазольный цикл находится в качестве заместителя и непосредственно не связан с кумариновым остовом [7-10].

Нами предложен новый метод препаративного получения 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов и проведен микробиологический скрининг полученных соединений. Синтез соединений 3a-f осуществляли взаимодействием кумарин-3-карбоновых кислот 1a-c, активированных с помощью карбодиимидазола (КДИ, CDI), с ариламидоксимами 2a,b. При этом формирование 3,5-дизамещенного оксадиазольного цикла происходило в результате *one-pot* процедуры при последовательном введении в реакцию исходных реагентов.

Активирование карбоксильной группы осуществляется за счёт образования промежуточного имидозолида кумарин-3-карбоновой кислоты, который легко вступает во взаимодействие с ариламидоксимами. Первоначально образующийся продукт О-замещения при повышении температуры циклизуется, формируя 1,2,4-оксадиазольный фрагмент.



$R_1 = 6\text{-Br}, 7\text{-CH}_3\text{O}, 7\text{-(C}_2\text{H}_5)_2\text{N};$

$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$

Схема

Таблица 1

Основные характеристики 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов 3a-f

Соединение	R ₁	R ₂	Брутто-формула	Выход, %	Т.пл., °С	w(N), % расч./эксп.
3a	6-Br	C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₉ BrN ₂ O ₃	40	222	7,59 / 7,60
3b	6-Br	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₁₈ H ₁₁ BrN ₂ O ₄	65	262-264	7,02 / 7,02
3c	7-CH ₃ O	C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₄	59	207-208	8,75 / 8,77
3d	7-CH ₃ O	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₅	68	221-222	8,00 / 8,01
3e	7-(C ₂ H ₅) ₂ N	C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	38	205-206	11,63 / 11,65
3f	7-(C ₂ H ₅) ₂ N	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	43	218-219	10,74 / 10,75

Предложенный способ синтеза 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов позволяет получать конечные продукты с высокими выходами без выделения интермедиатов и исключает необходимость синтеза функциональных производных кумаринил-3-карбоновых кислот, что в некоторых случаях практически не осуществимо.

Исходные кислоты 1a-c получали взаимодействием салициловых альдегидов с кислотой Мельдрума в присутствии пиперидина [11]. Синтез ариламидоксимов 2a,b осуществляли согласно методике, рекомендованной Тиemanом и Кругером [12].

Структура синтезированных соединений установлена и подтверждена спектральными методами. Положение и мультиплетность сигналов Н-4, Н-5,

Н-6, Н-7 и Н-8 в спектрах ¹Н ЯМР соответствует характеру замещения в кумариновом цикле (табл. 2).

В ИК-спектрах наблюдаются характерные полосы валентных колебаний С=О лактона (1744-1752 см⁻¹) и малоинтенсивные полосы колебаний связей С=N оксадиазольного фрагмента, которые в большинстве случаев накладываются на полосы валентных колебаний ароматических С=C связей. Положение и интенсивность полос поглощения в спектрах УФ/Вид характерны для 3-замещенной кумариновой системы. Объединение двух гетероциклических фрагментов в одной молекуле сопровождается bathochromным сдвигом длинноволновой полосы поглощения.

Изучение противомикробной и фунгицидной активности синтезированных соединений проводи-

Таблица 2

Спектральные характеристики 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов 3a-f

Соединение	Спектральные данные
3a	¹ Н ЯМР, δ, м.д.: 7.46 (d, 1H, H-8), 7.60 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H, H-7), 8.06 (m, 2H), 8.26 (d, 1H, H-5), 9.15 (s, 1H, H-4)
3b	¹ Н ЯМР, δ, м.д.: 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 7.14 (d, 2H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, H-8), 7.92 (dd, 1H, H-7), 8.00 (d, 2H, Ar-H), 8.28 (d, 1H, H-5), 9.08 (s, 1H, H-4)
3c	¹ Н ЯМР, δ, м.д.: 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 7.08 (d, 1H), 7.08 (s, 1H, H-8), 7.59 (m, 3H), 7.91 (d, 1H, H-5), 8.08 (m, 2H), 9.05 (s, 1H, H-4). ИК, ν, см ⁻¹ : 1752, 1600, 1368, 1280, 1228. УФ/Вид, ν•10 ⁻³ , см ⁻¹ (ε•10 ⁻³ , л/моль•см): 42.5 (24.6), 27.2 (28.2)
3d	¹ Н ЯМР, δ, м.д.: 3.81(s, 3H, OCH ₃), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 7.12(d, 2H, Ar-H), 7.12(m, 2H), 7.94 (d, 1H, H-5), 8.00 (d, 2H, Ar-H), 9.15 (s, 1H, H-4). ИК, ν, см ⁻¹ : 1744, 1602, 1568, 1372, 1284, 1260. УФ/Вид, ν•10 ⁻³ , см ⁻¹ (ε•10 ⁻³ , л/моль•см): 39.7 (18.0), 39.7 (19.9)
3e	¹ Н ЯМР, δ, м.д.: 1.20 (t, 6H, 2CH ₃), 3.45 (q, 4H, 2-CH ₂ -), 6.53 (d, 1H, H-8), 6.80 (dd, 1H, H-6), 7.58 (m, 3H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, H-5), 8.03 (m, 2H, Ar-H), 8.85 (s, 1H, H-4)
3f	¹ Н ЯМР, δ, м.д.: 1.12 (t, 6H, 2CH ₃), 3.50 (q, 4H, 2-CH ₂ -), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 6.60 (d, 1H, H-8), 6.80 (dd, 1H, H-6), 7.10 (d, 2H, Ar-H), 7.71 (d, 1H, H-5), 7.88 (d, 2H, Ar-H), 8.82 (s, 1H, H-4)

Таблица 3

Противомикробная активность 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов 3a-f

Соединение	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>B. anthracoides</i> ATCC 1312	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК	МБстК/МБцК
3a	125.0/250.0	31.2/62.5	125.0/125.0	62.5/62.5	62.5/125.0	62.5/125.0
3b	31.2/62.5	31.2/62.5	31.2/62.5	31.2/62.5	31.2/62.5	31.2/62.5
3c	125.0/250.0	62.5/125.0	62.5/125.0	62.5/62.5	125.0/125.0	250.0/250.0
3d	62.5/125.0	31.2/62.5	125.0/125.0	62.5/62.5	31.2/62.5	62.5/125.0
3e	125.0/125.0	31.2/62.5	62.5/62.5	62.5/62.5	62.5/62.5	250.0/250.0
3f	62.5/62.5	62.5/62.5	62.5/62.5	125.0/125.0	62.5/125.0	62.5/125.0

ли на базе лаборатории противомикробных средств научно-исследовательского института микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова (г. Харьков). Противомикробное действие изучали методом двукратных серийных разведений в жидкой и твердой питательных средах по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Анализируемые вещества растворяли в ДМФА, для культивирования микроорганизмов использовали бульон Хоттингера (рН 7,2-7,4). Микробная нагрузка на 1 мл питательной среды составляла $5 \cdot 10^5$ микробных единиц. Для культивирования грибов рода *Candida* использовали среду Сабуро с микробной нагрузкой $2 \cdot 10^5$ микробных единиц. В ходе анализа определяли минимальную бактериостатическую (МБстК) и бактерицидную (МБцК) концентрации.

Проведенный скрининг показал, что синтезированные нами соединения в эксперименте показали среднюю и умеренную противомикробную активность (табл. 3). При этом во всех случаях введение метоксильной группы в ароматическое кольцо повышает активность соединений в отношении *S. aureus* и *C. albicans*. Наибольшую противомикробную активность показало соединение 3b, содержащее в своей структуре метоксильную группу и атом брома в качестве заместителей.

Проведенный микробиологический скрининг показал перспективность поиска противомикробных веществ в данном ряду соединений.

Литература

1. Nicolaidis D., Filaktakidou K., Litinas K. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 33, №9. — P. 715-724.
2. Nicolaidis D., Fylaktakidou K., Litinas K. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1998. — Vol. 35, №3. — P. 619-625.
3. Vrakas D., Tsantili-Kakoulidou A., Hadjipavlou-Litina D. // *QSAR Comb. Sci.* — 2003. — Vol. 22, №6. — P. 622-629.
4. Nicolaidis D., Fylaktakidou K., Litinas K. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, №3. — P. 967-971.
5. Пат. WO 2003007955 (2003) // С.А. — 1999. — Vol. 138. — 131087 у.
6. Пат. DE 2344834 (1974) // С.А. — 1973. — Vol. 81. — 38958 w.
7. Gordon D. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1385.
8. Liang T. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 6627.
9. Ferrar B. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 1994. — Vol. 4. — P. 45.
10. Kohara Y. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 5228.
11. Bilokin Y., Vasylyev M., Bylov I. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 34, №11. — P. 997.
12. Tieman F. // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* — 1885. — №18. — P. 1689.

Надійшла до редакції 12.10.2007 р.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП. Спектры ^1H ЯМР записаны на приборе Varian VXR-400 в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры снимали на спектрометре Tensor 27 в таблетках КВг. Спектры УФ/Вид снимали на спектрофотометре ESRecord M40F в этаноле.

Общая методика синтеза 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов 3a-f

Смесь 10 ммоль соответствующей кумарин-3-карбоновой кислоты, 10 ммоль (0,16 г) КДИ в 2 мл диметилформамида выдерживают при 70-80°C в течение 20 мин. Затем к реакционной смеси прибавляют 12 ммоль соответствующего амидоксида и повышают температуру среды до 110°C. Нагревание продолжают в течение 3 часов. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом (2 x 5 мл) и кристаллизуют из смеси этанол — диметилформамид. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1-2.

Выводы

1. Разработан новый удобный метод получения 3-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]кумаринов, основанный на *one-pot* реакции кумарин-3-карбоновых кислот, КДИ и ариламидоксимов.

2. Изучена противомикробная и фунгицидная активность синтезированных соединений.

УДК 547.455.623'233.1

МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2- И 4-КАРБОКСИФЕНИЛГЛИКОЗИДОВ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА

В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, С.А.Котляр*, В.Я.Чирва

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

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

Ключевые слова: межфазный катализ; краун-эфир; гликозилирование; перманганат калия; окисление; “спейсерные” гликозиды

Межфазное гликозилирование 2- и 4-гидроксibenзальдегидов 2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- α -D-глюкопиранозилхлоридом приводит к 2- и 4-формилфенил-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- β -D-глюкопиранозидам, *in situ* окисляющимся твердым перманганатом калия до соответствующих карбоксифенилгликозидов. 15-Краун-5 проявляет высокую каталитическую активность в последовательных межфазных процессах гликозилирования и окисления. Полученные “спейсерные” гликозиды гладко ацилируют β -аланин и триптамин.

THE INTERPHASE CATALYSIS: ONE-POT SYNTHESIS OF 2- AND 4-CARBOXYPHENYL GLYCOSIDES OF N-ACETYLGLUCOSAMINE

V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, S.A.Kotlyar, V.Ya.Chirva

*The interphase glycosilation of 2- and 4-hydroxybenzaldehydes by 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl chloride leads to 2- and 4-formylphenyl 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosides, which are *in situ* oxidizing by the solid potassium permanganate to the corresponding carboxyphenyl glycosides. 15-Crown-5 shows a high catalytic activity in the consecutive interphase processes of glycosilation and oxidation. The “spacer armed” glycosides obtained acylate smoothly β -alanine and tryptamine.*

МІЖФАЗНИЙ КАТАЛІЗ: СПОСІБ ОТРИМАННЯ 2- І 4-КАРБОКСИФЕНІЛГЛІКОЗИДІВ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМІНУ

В.О.Кур'янов, Т.О.Чупахіна, С.А.Котляр, В.Я.Чирва

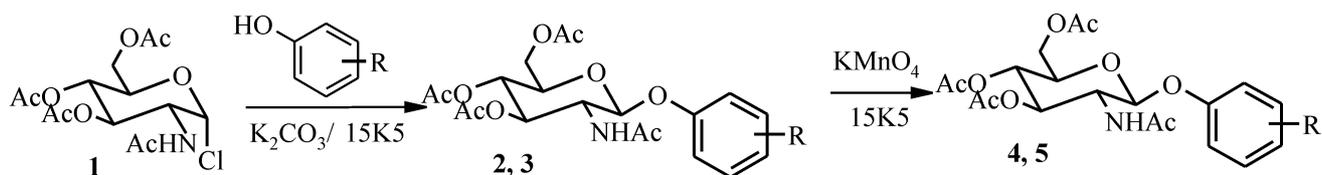
Міжфазне глікозилювання 2- і 4-гідроксibenзальдегідів 2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- α -D-глюкопіранозилхлоридом призводить до 2- і 4-формілфеніл-2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- β -D-глюкопіранозидам, які легко та з добрими виходами окиснюються *in situ* твердим перманганатом калію до відповідних карбоксифенілглікозидів. 15-Краун-5 виявляє високу каталітичну активність у послідовних міжфазних процесях глікозилювання і окиснювання. Отримані “спейсерні” глікозиди гладко ацилюють β -аланін і триптамін.

Среди гликозидов нейтральных и аминоксахаров [1-8] “спейсерные” гликозиды (СГ), содержащие в агликонной части молекулы способную к трансформации функциональную группу, занимают особое место, находя применение как синтоны для конъюгации с биологически активными соединениями, полимерными матрицами, в твердофазном синтезе различных производных моно- и олигосахаридов [9-11]. Возможность избирательной модификации функциональных групп углеводного либо агликонного фрагментов в молекулах СГ обуславливает интерес к ним как скаффолдам в комбинаторной химии.

Для поиска новых либо модификации существующих способов синтеза СГ представляется целесообразным применение принципов межфазно-

го катализа [12-15], ранее успешно использованного нами в некоторых реакциях гликозилирования [16-19]. В настоящем сообщении обсуждается новый способ получения карбоксилсодержащих спейсерированных гликозидов N-ацетилглюкозамина и трансформация их в потенциально биологически активные молекулы.

Синтез карбоксифенилгликозидов N-ацетилглюкозамина проводится в четыре стадии [20] и заключается в последовательной обработке 2-ацетидами-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- α -D-глюкопиранозилхлорида 1 метилсалицилатом в щелочной среде, выделении и дезацетилировании полученного гликозида, омылении сложного метилового эфира в агликонной части и реакетилировании кислоты до триацетата. Нами [21, 22]



2 R = 2-CHO

3 R = 4-CHO

4 R = 2-COOH

5 R = 4-COOH

Рис. 1. Схема синтеза гликозидов 2-5.

реакцией хлорида 1 с 2- и 4-гидроксибензальдегидами в межфазных условиях получены соответствующие формилфенилгликозиды 2, 3 и проведено их окисление раствором хромового ангидрида в серной кислоте (реактив Джонса) до 2- и 4-карбоксифенилгликозидов 4, 5. Хотя количество стадий процесса сокращено до двух, промежуточное выделение чистых альдегидов 2 и 3 необходимо.

Продолжая эти исследования, мы разработали способ синтеза кислот 4 и 5 в межфазных условиях ("твердое тело-органический растворитель"), согласно которому образующиеся из хлорида 1 альдегиды 2 и 3 *in situ* окисляются твердым KMnO_4 (рис. 1).

Стехиометрическое гликозилирование 2- и 4-гидроксибензальдегидов хлоридом 1 проводили в системе "твердый K_2CO_3 -ацетонитрил", используя, аналогично описанному нами ранее [16, 17], 4,5-кратный избыток основания и каталитические (20% по субстрату, Моль) количества 15-краун-5 (15K5). Полную конверсию гликозил-донора 1 в

соединениях 2, 3 контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ, система А). Последующее прибавление к полученной смеси пятикратного (в пересчете на хлорид 1, Моль) избытка твердого KMnO_4 за 2 ч интенсивного перемешивания также приводит к количественной конверсии (ТСХ) альдегидов 2 и 3 в кислоты 4 и 5, выделенные в чистом виде, с выходами 76 и 85%, соответственно. При использовании меньшего количества окислителя соединения 2 и 3 конвертируют не полностью. Таким образом, 15K5 проявляет и сохраняет высокую каталитическую активность в двух последовательно протекающих процессах (гликозилирования и окисления), а "отравление" катализатора либо его сорбция (капсулирование) неорганическими соединениями в условиях эксперимента не происходит.

Строение синтезированных кислот 4 и 5 установлено ^1H ЯМР спектроскопией (табл.) с использованием соединений-свидетелей. Уширенные синглеты с химическим сдвигом 12,63 и 12,73 м.д., соответственно (табл.), указывают на

Таблица

^1H ЯМР спектры синтезированных соединений 4, 5, 8-10

		Химические сдвиги (м.д) и КССВ (Гц)				
		4	5	8	9	10
Гликозидный остаток	H1 ($J_{1,2}$)	5,33д (8,4)	5,42д (8)	5,47д (8,4)	5,43д (8,1)	5,43д (8,4)
	H2 ($J_{2,3}$)	4,14м	4,09ддд (9,9)	4,23м	4,03ддд (9,9)	4,03ддд (9,9)
	H3 ($J_{3,4}$)	5,15дд (9,9)	5,44дд (9,9)	5,24дд (9,9)	5,22дд (9,9)	5,22дд (9,9)
	H4 ($J_{4,5}$)	4,93дд (9,6)	5,08дд (9,6)	4,97дд (9,6)	4,93дд (9,6)	4,94дд (9,6)
	H5 ($J_{5,6a}$, $J_{5,6b}$)	4,14м	3,91ддд (2,4; 5,4)	4,06м	4,19м	4,19м
	H6a,b (J_{gem})	4,14м	4,14дд	4,23дд (12)	4,23м	4,06м
	NHAc	1,76с	1,78с	1,82с	1,78с	1,78с
	OAc	1,93с	1,99с	2,01с	1,91с	2,03с
	NH ($J_{NH,2}$)	7,93д (9,3)	7,78д (8,4)	8,17д (9,6)	8,08д (9)	7,58д (8,1)
Агликон	Alk	-	-	2,54м	3,48м	2,58м
	CONH(CH ₂) ₂	-	-	7,89т	8,44т	8,51т
		7,09т	7,23д	7,49т	7,55д	-
		-	6,98д	7,95д	-	7,08д
	С _{индол} , NH _{индол}	-	-	-	-	6,98т
	COOH	12,68ус	12,63ус	12,24ус	12,19ус	-

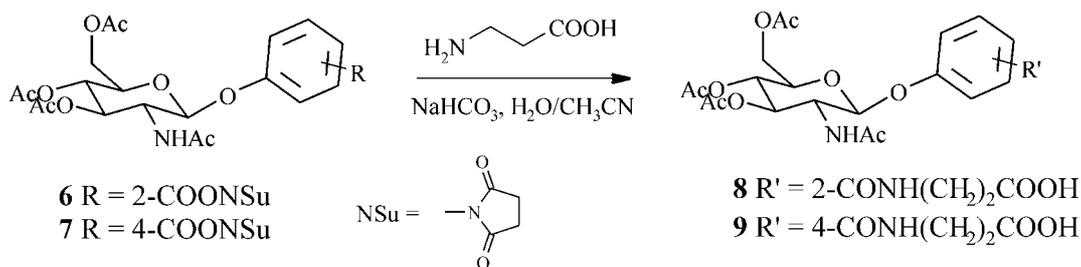


Рис. 2. Схема синтеза N-ациламинокислот 8 и 9.

наличие карбоксильной группы в соединениях 4 и 5. Установлено, что деструкция альдегидов 2 и 3 при межфазном окислении не происходит, что подтверждается как анализом (сопоставлением) сигналов O- и N-ацетильных групп и скелетных протонов, так и отсутствием на хроматограммах зон неидентифицированных (отличных от продуктов 4 и 5) соединений.

Кислоты 4 и 5 использованы нами для получения активированных эфиров 6 и 7, из которых синтезированы новые соединения — амиды 8-10 (рис. 2 и 3). Выбор β-аланина в качестве объекта ацилирования обусловлен нашим интересом к синтезу углеводов-аминокислотных производных [23], для ряда которых была установлена нейротропная активность [24, 25]. Триптамин был выбран как бифункциональный амин, амидное производное которого по атому азота боковой цепи могло быть подвергнуто дальнейшей модификации по индольному атому азота.

Эфиры 6 и 7 получали последовательной обработкой кислот 4, 5 N-гидроксисукцинимидом и дициклогексилкарбодиимидом в среде безводного ацетонитрила [26] и использовали, не выделяя из реакционной смеси. N-Ацилирование β-аланина эфирами 6 и 7 до целевых N-ациламинокислот 8 и 9 проводили по известному методу [23-26] “солевых защит”, заключающемся в ацилировании натриевой соли аминокислоты активированным эфиром. Такой подход позволяет исключить из процесса традиционную предварительную модификацию (защиту) карбоксильной группы аминокислоты до сложноэфирной [26].

Таким образом, сравнительно с применением бензиловых или трет-бутиловых эфиров аминаминокислот [26], процесс получения производных 8 и 9 сокращен нами на две стадии при хорошем (56 и 66%, соответственно) выходе целевых продуктов. Отметим, что хотя в условиях эксперимента в слабощелочной среде частичный гидролиз активированных эфиров (ТСХ, система Б) и наблюдается, омыление сложноэфирных ацетильных защитных групп не происходит.

Синтез амида 10 осуществляли конденсацией активированного эфира 7 с триптамином (рис. 3). Обнаружено, что конверсия эфира 7 в амид 10 происходит полностью без образования побочных продуктов. Выход соединения 10, выделенного колоночной хроматографией, составлял 78%, а его строение установлено с помощью ¹H ЯМР спектроскопии (табл.).

Синтез амида 10 осуществляли конденсацией активированного эфира 7 с триптамином (рис. 3).

Обнаружено, что конверсия эфира 7 в амид 10 происходит полностью без образования побочных продуктов. Выход соединения 10, выделенного колоночной хроматографией, составлял 78%, а его строение установлено с помощью ¹H ЯМР спектроскопии (табл.).

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе ПТП-1, оптическое вращение при 20-22°C — на поляриметре Polamat-A (длина волны λ=546 нм); ¹H ЯМР спектры получали для растворов в DMSO-d₆ на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт — тетраметилсилан. ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-AФВ-УФ (“Сорбполимер”, Россия) с использованием систем растворителей бензол — этанол 10:1 (А), бензол — этанол — уксусная кислота 100:10:1 (Б). Вещества обнаруживали обработкой 2% раствором серной кислоты в бутаноле-1 с последующим нагреванием при 200-300°C. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Ацетонитрил готовили, как описано в [27]. Использовали KMnO₄, ч.д.а. и N-гидроксисукцинимидом

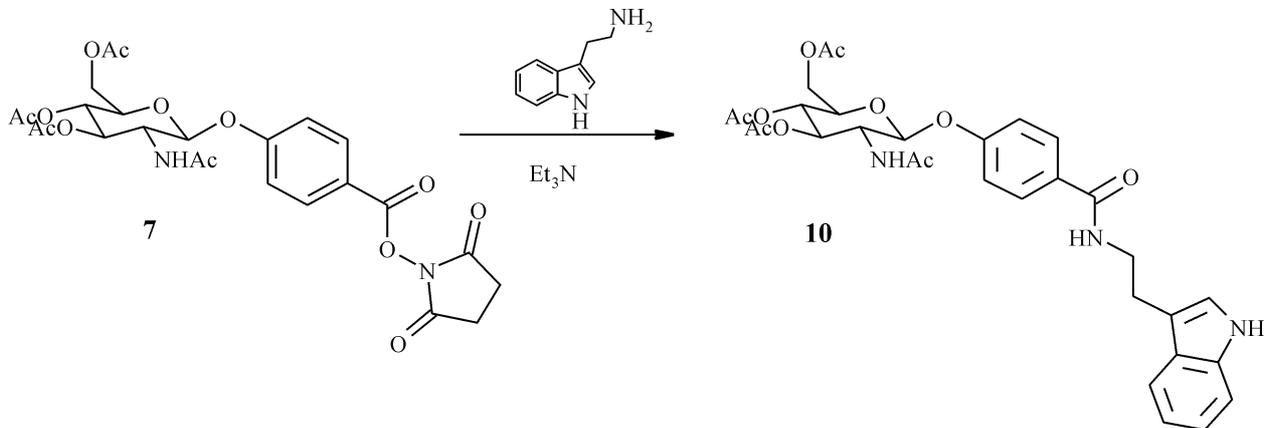


Рис. 3. Схема синтеза конъюгата 10.

имид (ACROS), N,N'-дициклогексилкарбодимид (Merck), β-аланин (Reanal), триптамин (Lancaster).

2-Карбоксифенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид 4. К раствору 0,5 г (1,37 ммоль) свежеприготовленного хлорида 1 [28] в 15 мл сухого ацетонитрила прибавляли 0,167 г (1,37 ммоль) салицилового альдегида, 0,85 г (6,17 ммоль) мелкоизмельченного безводного K₂CO₃, 0,054 г (0,274 ммоль) 15K5 и интенсивно перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии хлорида 1 (11 ч, ТСХ). В реакционную смесь вносили 1,08 г (6,85 ммоль) кристаллического мелко растертого KMnO₄, интенсивное перемешивание продолжали до полной конверсии (2 ч, ТСХ) 2-формилфенилгликозида 2. Суспензию разбавляли 30 мл хлороформа, обрабатывали 50 мл 30%-ного водного раствора щавелевой кислоты, полученную смесь перемешивали до полного растворения неорганических солей. Отделяли органический слой, водный экстрагировали хлороформом (3x15 мл). Объединенный экстракт промывали водой (2x15 мл), отделяли, сушили безводным Na₂SO₄. Фильтровали, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали добавлением 10 мл сухого эфира и получали 0,49 г (76%) кислоты 4, Т.пл. — 128-129°C (эфир), [α]₅₄₆ -34° (с 1,0; хлороформ). Лит. данные [16]: Т.пл. — 139-140 (ледяная уксусная кислота или этилацетат-эфир); [17, 18]: 127-129°C (эфир), [α]₅₄₆ -35° (с 1,0; хлороформ).

4-Карбоксифенил-2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид 5. Получали аналогично описанному выше для соединения 4 из 0,5 г (1,37 ммоль) хлорида 1. Выход — 0,54 г (85%), Т.пл. — 227-228°C, [α]₅₄₆ -8° (с 1,0; ДМСО). Лит. данные [17, 18]: Т.пл. — 225-228°C, [α]₅₄₆ -9° (с 1,0; ДМСО).

N-[2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозилокси)-бензоил]-β-аланин 8. К раствору 0,5 г (1,07 ммоль) кислоты 4 в 20 мл безводного ацетонитрила последовательно прибавляли 0,135 г (1,18 ммоль) N-гидроксисукцинимид и 0,242 г (1,18 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодимид. Перемешивали в течение 3 ч до полной конверсии субстрата (ТСХ, система Б). Образовавшийся осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, промывали на фильтре ацетонитрилом (2x10 мл). Фильтрат, содержащий активированный эфир кислоты 4, смешивали со свежеприготовленной (из 0,096 г (1,07 ммоль) аминокислоты и 0,18 г (2,14 ммоль) NaHCO₃) натриевой солью β-аланина. Реакционную смесь интенсивно перемешивали до полной конверсии эфира кислоты 4 (5-6 ч, ТСХ, система Б). Растворитель

удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли 15 мл воды, раствор подкисляли 1 н. раствором HCl до pH 3. Образовавшуюся кислоту 4 экстрагировали хлороформом (3x15 мл), объединенный экстракт сушили безводным Na₂SO₄. Отфильтровывали от осушителя, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Выделенный твердый остаток кристаллизовали из пропанола-2. Выход соединения 8 составил 0,3 г (56%); Т.пл. — 103-105°C, [α]₅₄₆ -35,4° (с 1,0; хлороформ).

N-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозилокси)-бензоил]-β-аланин 9. Получали аналогично описанному выше для соединения 8, из 0,5 г (1,07 ммоль) кислоты 5 и 0,096 г (1,07 ммоль) β-аланина. Получали 0,38 г соединения 9 (66%); Т.пл. — 208-211°C, [α]₅₄₆ -14,6° (с 1,0; хлороформ).

N-2'-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозилокси)-бензоил]-триптамин 10. К активированному эфиру 7, полученному из 0,5 г (1,07) кислоты 5 (аналогично описанному выше для соединения 8) прибавляли 0,172 г (1,07 ммоль) триптамина и 0,163 мкл (1,18 ммоль) триэтиламина. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч до окончания конденсации (ТСХ, система А). Растворитель удаляли при пониженном давлении, целевой продукт выделяли колоночной хроматографией, элюируя бензол → бензол — пропанол-2, 10:1. Выход амида 10 составил 0,65 г (78%); Т.пл. — 228-230°C, [α]₅₄₆ -4° (с 1,0; DMSO).

Выводы

1. В присутствии каталитических количеств 15-краун-5 межфазное гликозилирование 2- и 4-гидроксibenзальдегидов 2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозилхлоридом и последующее окисление образующихся *in situ* формилфенилгликозидов KMnO₄ позволяют получить целевые “спейсерированные” 2- и 4-карбоксифенилгликозиды в одну стадию и увеличить их выход.

2. Межфазный катализатор — 15-краун-5 проявляет и сохраняет высокую каталитическую активность в последовательно протекающих (“твердое тело-органический растворитель”) процессах гликозилирования и окисления.

3. Предложенный метод может быть распространен и на другие гликозиды N-ацетилглюкозамина, содержащие карбонильную группу в ароматическом ядре.

4. На примере ацилирования β-аланина и триптамина показана возможность конъюгации полученных “спейсерированных” гликозидов с аминокислотами и первичными аминами.

Литература

1. Цветков Ю.Е., Бакиновский Л.В., Кочетков Н.К. // *Биоорганическая химия*. — 1986. — Т. 12, №8. — С. 1144-1146.
2. Lefrancier P., Derrien M., Ledertan I. et al. // *Int. J. Peptide Protein Res.* — 1978. — Vol. 11. — P. 289-296.
3. Кочетков Н.К., Дмитриев Б.А., Черняк А.Я. // *Биоорганическая химия*. — 1977. — Т. 3, №6. — С. 752-756.

4. Земляков А.Е., Курьянов В.О., Сидорова Е.А. и др. // *Химия природн. соедин.* — 1997. — №5. — С. 724-730.
5. Ovchinnikova T.V., Ter-Grigoryan A.G., Pazyulina G.V. et al. // *Rus. J. of Bioorg. Chem.* — 1997. — Vol. 23, №1. — P. 55-68.
6. Hao Cheng, Xianhua Cao, Ming Xian et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 645-652.
7. Chowdhury A. R., Siriwardena A., Boons G.-J. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 7805-7807.
8. Jacquinet J.-C., Paulsen H. // *Tetrahedron Lett.* — 1981. — Vol. 22, №15. — P. 1387-1390.
9. Schweizer F., Hindsgaul O. // *Current Opinion in Chem. Biol.* — 1999. — Vol. 3. — P. 291-298.
10. Khersonsky S.M., Ho Ch.M., Garcia M.-anne F. et al. // *Current Topics in Med. Chem.* — 2003. — №3. — P. 617-643.
11. Gruner S.A.W., Locardi E., Lohof E. et al. // *Chem Rev.* — 2002. — Vol. 102. — P. 491-514.
12. Яновская Л.А., Юфит С.С. *Органический синтез в двухфазных системах.* — М.: Химия, 1982. — 185 с.
13. Юфит С.С. *Механизм межфазного катализа / Ред. Э.П.Серебряков.* — М.: Наука, 1984. — 264 с.
14. Вебер В., Гокель Г. *Межфазный катализ в органическом синтезе.* — М.: Мир, 1980. — 327 с.
15. Демлов Э., Демлов З. *Межфазный катализ: Пер. с англ. / Ред. Л.А.Яновская.* — М.: Мир, 1987. — 485 с.
16. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. хим.* — 2001. — Т. 27, №6. — С. 385-389.
17. Чупахина Т.А., Курьянов В.О., Чирва В.Я. и др. // *Биоорг. хим.* — 2004. — Т. 30, №3. — С. 334-336.
18. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *Биоорг. хим.* — 2005. — Т. 31, №5. — С. 511-518.
19. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е. и др. // *ЖОФХ.* — 2006. — Т. 4, вип. 2 (14). — С. 37-41.
20. Strachan R.G., Ruyle W.V., Shen T.Y. et al. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31, №2. — P. 507-509.
21. Чупахина Т.А., Курьянов В.О. // *Ученые записки Таврического национального университета.* — 2005. — Т. 18 (58), №2. — С. 120-124.
22. Пат. 9082 (2005). Україна // Б.В. — 2005. — №9.
23. Кур'янов В.О., Чупахіна Т.О., Чирва В.Я. Тез. доп. XIX Укр. конф. з орг. хім., 10-14 вер. 2001 р. — Львів, 2001. — 239 с.
24. Раваева М.Ю., Коренюк И.И., Гамма Т.В. и др. // *Ученые записки Таврического национального университета.* — 2003. — Т. 16 (55), №2. — С. 215-222.
25. Раваева М.Ю., Коренюк И.И., Курьянов В.О. и др. // *Ученые записки Таврического национального университета.* — 2005. — Т. 18 (57), №1. — С. 167-173.
26. Гершкович А.А., Киберев В.К. *Химический синтез пептидов.* — К.: Наукова думка, 1992. — С. 81-83.
27. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография / Пер. с англ.* — М.: Мир, 1976. — С. 275-306.
28. Хортон Д. *Методы исследования углеводов: Пер. с англ. / Ред. А.Я.Хорлин.* — М.: Мир, 1975. — С. 221-224.

Надійшла до редакції 06.07.2006 р.

УДК 547.298.1:547.831.9:615.254.1:615.276

СИНТЕЗ, ДІУРЕТИЧНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ АРИЛАЛКІЛАМІДІВ 1-ГІДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГІДРО-3Н-ПІРОЛО-[3,2,1-іj]-ХІНОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Н.Л.Березнякова, О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.В.Горохова

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua*Ключові слова: арилалкіламіди; 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти; діуретична дія; протизапальна активність*

З метою визначення закономірностей зв'язку “структура — біологічна дія” здійснено синтез серії арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти. Досліджені особливості спектрів ЯМР ¹H синтезованих сполук та результати вивчення їх діуретичної і протизапальної активності.

THE SYNTHESIS, DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 1-HYDROXY-3-OXO-5,6-DI-HYDRO-3H-PYRROLO-[3,2,1-ij]-QUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID ARYLALKYL AMIDES

N.L.Bereznyakova, O.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, O.V.Gorokhova

With the purpose of determination of regularities of the “structure — biological action” relationship the synthesis of 1-hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3H-pyrrolo-[3,2,1-ij]-quinoline-2-carboxylic acid arylalkyl amides has been carried out. The peculiarities of the NMR spectra of the compounds synthesized and the results of studying their diuretic and anti-inflammatory activity have been discussed.

СИНТЕЗ, ДИУРЕТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛАЛКИЛАМИДОВ 1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО-[3,2,1-ij]-ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

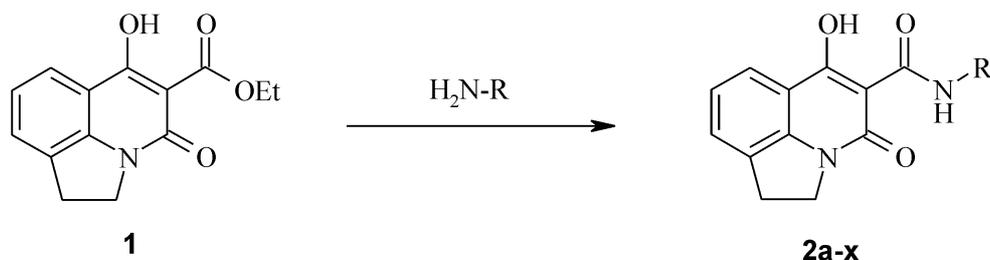
Н.Л.Березнякова, Е.В.Моспанова, И.В.Украинец, О.В.Горохова

С целью определения закономерностей связи “структура — биологическое действие” осуществлен синтез серии арилалкиламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло-[3,2,1-іj]-хинолин-2-карбоновой кислоты. Исследованы особенности спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений и результаты изучения их диуретической и противовоспалительной активности.

При вивченні біологічних властивостей алкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти відмічалось, що С(8)/N(1)-анелювання 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолінового ядра з дигідропірольним є сприятливим для посилення сечогінного ефекту структурним фактором [1]. З іншого боку накопичений нами до цього часу досвід по створенню потенційних діуретиків на основі 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбоксамідів свідчить про те, що арилалкіламіди завжди виявляються більш активними, ніж звичайні алкіламіди [2, 3]. Звідси залучення в коло об'єктів дослідження саме арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х) виглядає досить логічним та перспективним.

Синтез арилалкіламідів 2а-х здійснено звичайним амідуванням етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (1) відповідними арилалкіламінами у киплячому етанолі за розробленою нами раніше методикою [1].

Для доведення хімічної будови всіх синтезованих сполук використані елементний аналіз (табл. 1) та спектроскопія ЯМР ¹H. Незважаючи на досить велику кількість протонів у структурі арилалкіламідів 2а-х, більшість з них має достатньо різні магнітні властивості, завдяки чому перекривання резонансних частот у спектрах ЯМР ¹H трапляються рідко, а віднесення сигналів, як правило, ускладнень не викликає (табл. 2). Вплив одержаних речовин на сечовидільну функцію нирок вивчали за стандартною методикою [4] на білих безпородних щурах вагою 180-200 г. Спочатку всі тварини через шлунковий зонд отримували водне навантаження з розрахунку 25 мл/кг. Досліджувани сполуки також вводили перорально у вигляді стабілізованої твіном-80 тонкої водної суспензії в дозі 25 мг/кг (ефективна доза препарату порівняння фуросеміду). Після цього тварин поміщали в “обмінні” клітки і через 2 години реєстрували діурез, оцінюючи його в порівнянні з прийнятим за 100% показником тварин контрольної групи. Наведені у табл. 3 результати проведених фарма-



2: а R = Bn; б R = 2-F-Bn; в R = 3-F-Bn; г R = 4-F-Bn; д R = 2-Cl-Bn; е R = 4-Cl-Bn;
 ж R = 4-Me-Bn; з R = 2-OMe-Bn; и R = 4-OMe-Bn; і R = 3,4-(OMe)₂-Bn; к R = піпероніл;
 л R = (±) 1-Ph-Et; м R = 2-Ph-Et; н R = 2-(4-Cl-Ph)-Et; о R = 2-(4-OMe-Ph)-Et;
 п R = 2-[3,4-(OMe)₂-Ph]-Et; р R = 3-Ph-Pr; с R = піколіл-2; т R = піколіл-3; у R = піколіл-4;
 ф R = фурфурил; х R = тетрагідрофурфурил

Схема

кологічних експериментів свідчать про те, що наше припущення щодо можливого посилення сечогінних властивостей у арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х) порівняно з описаними раніше алкіламидами [1] дійсно виправдалось. При цьому помічені цікаві структурно-біологічні закономірності. Так, наприклад, бензиламід 2а виявляє помірну діуретичну дію, тоді як галогену-

вання його бензиламідного фрагменту супроводжується значним спадом активності (фторобензиламиди 2б-г) і навіть повною її втратою (хлоробензиламиди 2д,е). Негативно на біологічних властивостях позначається також і метилування, причому як ароматичного кільця (4-метилбензиламід 2ж), так і метиленової бензильної ланки (±1-фенілетиламід 2л). Невиправданим в усіх випадках без виключень можна визнати і віддалення ариль-

Таблиця 1

Характеристики арилалкіламідів
 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	Н	С	Н	Н	
2а	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	158-160	71,35	5,12	8,66	71,24	5,03	8,74	95
2б	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	179-181	67,37	4,56	8,20	67,45	4,47	8,28	86
2в	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	155-157	67,36	4,41	8,22	67,45	4,47	8,28	90
2г	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	192-194	67,50	4,40	8,36	67,45	4,47	8,28	93
2д	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	213-215	64,44	4,35	7,78	64,32	4,26	7,90	87
2е	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	224-226	64,39	4,34	7,80	64,32	4,26	7,90	91
2ж	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	207-209	71,98	5,57	8,31	71,84	5,43	8,38	92
2з	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	195-196	68,58	5,22	7,86	68,66	5,27	7,94	85
2и	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	173-175	68,56	5,18	8,00	68,66	5,27	7,94	94
2і	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅	166-168	66,43	5,40	7,27	66,31	5,30	7,36	88
2к	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅	218-220	65,82	4,33	7,78	65,93	4,43	7,69	90
2л	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	154-156	71,95	5,36	8,47	71,84	5,43	8,38	83
2м	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	135-137	71,88	5,40	8,35	71,84	5,43	8,38	89
2н	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	164-166	65,04	4,57	7,54	65,13	4,65	7,60	92
2о	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	131-133	69,16	5,60	7,78	69,22	5,53	7,69	88
2п	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	177-179	67,08	5,73	7,15	66,99	5,62	7,10	85
2р	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	138-140	72,47	5,85	8,00	72,40	5,79	8,04	87
2с	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	163-165	67,21	4,63	13,13	67,28	4,71	13,08	84
2т	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	196-198	67,17	4,60	13,18	67,28	4,71	13,08	86
2у	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	190-192	67,35	4,79	13,01	67,28	4,71	13,08	88
2ф	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	205-207	65,89	4,63	9,16	65,80	4,55	9,03	94
2х	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	172-174	65,04	5,70	8,84	64,96	5,77	8,91	81

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H арилалкіламідів
1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х)

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м. д. (J, Гц)							
	1-OH (1H, с)	NH-R (1H, т)	піролохінолінове ядро					R
			H-9 (1H, д)	H-7 (1H, д)	H-8 (1H, т)	CH ₂ -5 (2H, т)	CH ₂ -6 (2H, т)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2а	17,00	10,67 (J = 5,1)	7,70 (J = 7,9)	7,44 (J = 7,2)	7,15 (J = 7,9)	4,32 (J = 8,0)	3,41 (J = 8,0)	7,37-7,29 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7,22 (1H, т, J = 6,8, H-4'); 4,61 (2H, д, J = 6,3, NCH ₂)
2б	16,84	10,69 (J = 5,8)	7,69 (J = 8,1)	Див. R	Див. R	4,33 (J = 8,1)	3,41 (J = 8,0)	7,44-7,03 (6H, м, H-7,8 + Наром. 2-F-Bn); 4,66 (2H, д, J = 6,3, NCH ₂)
2в	16,85	10,71 (J = 5,8)	7,72 (J = 8,2)	7,42 (J = 7,1)	Див. R	4,34 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,1)	7,35-6,91 (5H, м, H-8 + Наром. 3-F-Bn); 4,63 (2H, д, J = 6,0, NCH ₂)
2г	16,91	10,65 (J = 5,0)	7,71 (J = 8,2)	7,43 (J = 7,0)	7,14 (J = 7,9)	4,32 (J = 7,9)	3,41 (J = 8,0)	7,36 (2H, д, J = 6,8, H-2',6'); 7,02 (2H, т, J = 8,6, H-3',5'); 4,58 (2H, д, J = 5,9, NCH ₂)
2д	16,83	10,76 (J = 5,2)	7,70 (J = 8,2)	Див. R	7,13 (J = 7,7)	4,34 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,0)	7,46-7,22 (5H, м, H-7 + Наром. 2-Cl-Bn); 4,70 (2H, д, J = 6,2, NCH ₂)
2е	16,86	10,69 (J = 5,1)	7,72 (J = 8,1)	7,47 (J = 7,1)	7,16 (J = 7,7)	4,33 (J = 7,9)	3,42 (J = 7,9)	7,36 (2H, д, J = 8,6, H-2',6'); 7,30 (2H, д, J = 8,6, H-3',5'); 4,60 (2H, д, J = 5,9, NCH ₂)
2ж	17,06	10,60 (J = 5,0)	7,71 (J = 8,0)	7,43 (J = 7,0)	7,15 (J = 7,7)	4,32 (J = 7,9)	3,41 (J = 8,0)	7,22 (2H, д, J = 8,0, H-2',6'); 7,09 (2H, д, J = 8,0, H-3',5'); 4,56 (2H, д, J = 5,5, NCH ₂); 2,34 (3H, с, CH ₃)
2з	17,21	10,62 (J = 5,6)	7,69 (J = 8,0)	7,38 (J = 7,0)	7,11 (J = 7,7)	4,32 (J = 8,0)	3,39 (J = 8,0)	7,28 (1H, д, J = 7,7, H-3'); 7,21 (1H, т, J = 7,7, H-4'); 6,89 (2H, м, H-5',6'); 4,58 (2H, д, J = 6,1, NCH ₂); 3,94 (3H, с, OCH ₃)
2и	17,08	10,57 (J = 5,5)	7,70 (J = 7,8)	7,44 (J = 7,0)	7,15 (J = 7,7)	4,32 (J = 8,2)	3,41 (J = 8,0)	7,26 (2H, д, J = 8,9, H-2',6'); 6,84 (2H, д, J = 8,9, H-3',5'); 4,53 (2H, д, J = 6,1, NCH ₂); 3,78 (3H, с, OCH ₃)
2і	17,07	10,56 (J = 5,2)	7,69 (J = 8,1)	7,41 (J = 7,3)	7,13 (J = 7,6)	4,31 (J = 8,1)	3,40 (J = 8,1)	6,92 (1H, с, H-2'); 6,85 (1H, д, J = 8,1, H-5'); 6,79 (1H, д, J = 8,1, H-6'); 4,52 (2H, д, J = 5,7, NCH ₂); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 3,79 (3H, с, OCH ₃)
2к	17,01	10,59 (J = 5,7)	7,70 (J = 8,0)	7,44 (J = 7,4)	7,15 (J = 7,9)	4,32 (J = 8,1)	3,41 (J = 8,1)	6,84 (1H, с, H-2'); 6,81 (1H, д, J = 8,0, H-5'); 6,74 (1H, д, J = 7,7, H-6'); 5,95 (2H, с, OCH ₂ O); 4,50 (2H, д, J = 6,0, NCH ₂)
2л	16,99	10,76, д., (J = 7,9)	7,70 (J = 7,9)	7,42 (J = 7,2)	7,14 (J = 7,5)	4,35 (J = 8,1)	3,43 (J = 8,0)	7,38-7,28 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7,21 (1H, т, J = 7,2, H-4'); 5,21 (1H, кв, J = 7,2, CH); 1,60 (3H, д, J = 7,0, CH ₃)
2м	17,15	10,31 (J = 5,3)	7,68 (J = 8,0)	7,42 (J = 7,1)	7,13 (J = 7,5)	4,30 (J = 8,1)	3,40 (J = 8,1)	7,32-7,23 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7,18 (1H, т, J = 8,0, H-4'); 3,65 (2H, к, J = 6,7, NCH ₂); 2,93 (2H, т, J = 7,3, CH ₂ -Ph)
2н	17,06	10,30 (J = 5,4)	7,70 (J = 8,1)	7,40 (J = 7,3)	7,12 (J = 7,8)	4,32 (J = 8,0)	3,40 (J = 8,0)	7,27 (2H, д, J = 8,8, H-2',6'); 7,23 (2H, д, J = 8,8, H-3',5'); 3,65 (2H, к, J = 6,3, NCH ₂); 2,92 (2H, т, J = 7,3, CH ₂ -Ar)
2о	17,19	10,28 (J = 5,2)	7,69 (J = 7,9)	7,42 (J = 7,1)	Див. R	4,33 (J = 7,9)	3,41 (J = 7,9)	7,13 (3H, м, H-8 + H-3',5'); 6,79 (2H, д, J = 8,8, H-2',6'); 3,77 (3H, с, OCH ₃); 3,61 (2H, к, J = 6,7, NCH ₂); 2,86 (2H, т, J = 7,3, CH ₂ -Ar)
2п	17,18	10,30 (J = 5,5)	7,68 (J = 8,1)	7,40 (J = 7,3)	7,12 (J = 7,8)	4,31 (J = 8,2)	3,39 (J = 8,1)	6,80-6,72 (3H, м, H-2',5',6'); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 3,77 (3H, с, OCH ₃); 3,63 (2H, к, J = 6,3, NCH ₂); 2,85 (2H, т, J = 7,0, CH ₂ -Ar)
2р	17,20	10,33 (J = 5,6)	7,71 (J = 7,9)	7,41 (J = 7,3)	Див. R	4,34 (J = 7,9)	Див. R	7,26-7,08 (6H, м, H-8 + Ph); 3,42 (4H, м, CH ₂ -6 + NCH ₂); 2,73 (2H, т, J = 7,7, CH ₂ -Ar); 1,97 (2H, кв, J = 7,3, NCH ₂ CH ₂)
2с	16,99	10,88 (J = 5,1)	Див. R	7,44 (J = 7,2)	7,14 (J = 7,6)	4,35 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,0)	8,55 (1H, д, J = 4,5, H-6'); 7,70 (2H, м, H-9 + H-5'); 7,34 (1H, д, J = 8,0, H-3'); 7,22 (1H, т, J = 6,2, H-4'); 4,72 (2H, д, J = 5,2, NCH ₂)
2т	16,82	10,73 (J = 6,0)	Див. R	7,45 (J = 7,2)	7,16 (J = 7,5)	4,33 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,0)	8,56 (1H, с, H-2'); 8,44 (1H, д, J = 4,7, H-6'); 7,71 (2H, м, H-9 + H-4'); 7,28 (1H, т, J = 6,3, H-5'); 4,64 (2H, д, J = 6,0, NCH ₂)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2y	16,73	10,77 (J = 5,6)	7,71 (J = 8,1)	7,46 (J = 6,9)	7,16 (J = 7,6)	4,35 (J = 8,0)	3,43 (J = 7,9)	8,48 (2H, д, J = 4,7, H-2',6'); 7,27 (2H, д, J = 4,7, H-3',5'); 4,65 (2H, д, J = 5,9, NCH ₂)
2ф	16,84	10,60 (J = 5,3)	7,68 (J = 8,1)	Див. R	7,17 (J = 7,6)	4,31 (J = 8,0)	3,41 (J = 8,0)	7,47 (2H, м, H-7 + H-5'); 6,35 (1H, т, J = 2,7, H-4'); 6,30 (1H, д, J = 3,4, H-3'); 4,59 (2H, д, J = 6,0, NCH ₂)
2x	17,13	10,35 (J = 5,1)	7,71 (J = 8,0)	7,40 (J = 7,1)	7,13 (J = 7,6)	4,34 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,1)	4,04 (1H, кв, J = 5,6, OCH); 3,73 (2H, т, J = 7,3, OCH ₂); 3,48 (2H, т, J = 5,7, NCH ₂); 1,93 (4H, м, CH ₂ -3',4')

ного замісника від карбамідного угруповання ще на одну чи дві метиленові групи, тобто перехід від бензил- до 2-арилетил- (2м-п) чи 3-арилпропіл- (2р) амідів. А от метоксилювання, навпаки, заслугоує на особливу увагу, оскільки така хімічна модифікація здатна значно посилити діуретичну активність — 4-метоксибензиламід 2и як найбільш перспективний з моно- та диметоксизамішених бензиламідів за рівнем діуретичної дії вже не поступається фуросеміду. Заміна феніль-

ного кільця в бензиламіді 2а на піридинове ядро незалежно від положення атома азоту практично не викликає ніяких суттєвих змін у здатності посилювати діурез. Фурфурил- (2ф) і особливо тетрагідрофурфурил- (2х) аміді хоча і мають у своїй структурі спільний з фуросемідом фрагмент — залишок фурфуриламину, покладених на них сподівань не виправдали і за своїми властивостями по суті є антидіуретичними засобами.

Серед 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, їх етилових ефірів [5], гетерил- і гетерилалкіламідів [6-8] виявлені речовини, здатні активно пригнічувати запальний процес, що і послужило передумовою проведення відповідних випробовувань для арилалкіламідів 2а-х. Дослідження проведені на білих безпородних щурах вагою 180-200 г за відомою методикою [9] на моделі карагенінового набряку. Синтезовані речовини вводили перорально в дозі 8 мг/кг (ефективна доза препарату порівняння вольтарену) у вигляді стабілізованої твіном-80 тонкої водної суспензії за 1 год до ін'єкції карагеніну. Протизапальну активність оцінювали через 2 год (максимум розвитку викликаного карагеніном набряку). Величину набряку визначали онкометрично. Аналізуючи представлені у табл. 3 одержані результати, можна стверджувати, що подальше вивчення арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х) як протизапальних засобів безперспективне, оскільки навіть найбільш активний з них 3,4-диметоксибензиламід 2і здатний зменшувати карагеніновий набряк всього лише на 29% і значно поступається за цим показником вольтарену.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H арилалкіламідів 2а-х зареєстровані на приладі Bruker WM-360 (робоча частота складає 360 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — ТМС. Етиловий ефір 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (1) одержано за методикою роботи [10].

Арилалкіламіді 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х). Загальна методика одержання. До розчину 2,59 г (0,01 моль) етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбо-

Таблиця 3

Біологічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Діуретична активність, %	Протизапальна активність, * %
2а	125	+ 20
2б	113	- 20
2в	113	+ 24
2г	100	+ 3
2д	38	+ 17
2е	50	- 20
2ж	88	- 14
2з	125	- 27
2и	190	+ 2
2і	125	- 29
2к	88	- 24
2л	92	+ 20
2м	100	0
2н	88	+ 38
2о	113	+ 11
2п	50	- 18
2р	113	+ 3
2с	113	- 16
2т	125	- 18
2у	125	+ 7
2ф	88	- 12
2х	50	- 9
Фуросемід	188	-
Вольтарен	-	- 43
Контроль	100	0

* "-" - пригнічення набряку; "+" - посилення набряку

нової кислоти (1) та 0,011 Моль відповідного арил-алкіламіну (при використанні просторово ускладнених амінів, наприклад, (\pm)1-фенілетиламіну, застосовують 30%-ний надлишок аміну), кип'ятять зі зворотним холодильником залежно від будови аміну протягом 2-4 год. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною 1:1 HCl до рН 4-5. Осад аміду утвореного арилалкіламіду 2 відфільтровують, промивають водою, сушать. Кристалізують з ДМФА або етилового спирту.

Висновки

1. З метою виявлення нових біологічно активних речовин синтезована та піддана фармакологічному скринінгу група арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонової кислоти.

2. За результатами проведених біологічних досліджень серед синтезованих речовин виявлені сполуки з високою діуретичною активністю.

Література

1. Українець І.В., Березнякова Н.Л., Моспанова Е.В. // ХГС. — 2007. — №7. — С. 1015-1022.
2. Таран С.Г., Ліханова Н.В., Українець І.В. та ін. // Вісник фармації. — 1999 — №2 (20). — С. 47-49.
3. Ліханова Н.В. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей алкіламідів 1R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2000. — 128 с.
4. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 103.
5. Безуглий П.А., Українець І.В., Трескач В.И. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26, №2. — С. 33-35.
6. Ukrainets I.V., Taran S.G., Evtifeeva O.A., Turov A.V. // Chem. Heterocycl. Comp. — 1993. — Vol. 29, №8. — P. 938-940.
7. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Taran S.G., Turov A.V. // Chem. Heterocycl. Comp. — 1994. — Vol. 30, №10. — P. 1211-1213.
8. Collin X., Robert J.M., Duflos M., G. et al. // J. Pharm. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53, №3. — P. 417-423.
9. Дрововоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-296.
10. Ukrainets I.V., Sidorenko L.V., Gorokhova O.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. — 2006. — Vol. 42, №5. — P. 631-635.

Надійшла до редакції 12.10.2007 р.

УДК 547.856.1:547.48-13].04

ЕСТЕРИ α -(β -, γ -)-КЕТОКАРБОНОВИХ КИСЛОТ У РЕАКЦІЯХ З 2-R-4-ГІДРАЗИНОХІНАЗОЛІНАМИ

С.І.Коваленко, О.Ю.Воскобойнік, О.В.Карпенко

Запорізький державний медичний університет
69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26. E-mail: kovalenkoseriy@gmail.com*Ключові слова: естери [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно] α -(β -, γ -)карбонічних кислот; таутомерія; дериватографія; гетероцикли з хіназоліновим каркасом*

Розроблені препаративні методи синтезу естерів [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно] α -(β -, γ -)карбонічних кислот. Встановлено, що для естерів з подовженим вуглецевим ланцюгом у ДМСО- d_6 характерна гідразонно-енгідразинна таутомерія. Показано, що 4-гідразинохіназолін з естерами α -кетокарбонічних кислот у залежності від умов проведення реакції утворює відповідні гідразони або 2-(гет)арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни. Розроблені методи синтезу гетероциклів з хіназоліновим каркасом циклоконденсацією відповідних естерів термолізом.

ESTERS OF α -(β -, γ -)-KETOCARBONIC ACIDS IN REACTIONS WITH 2-R-4-HYDRAZINOQUINAZOLINES
S.I.Kovalenko, A.Yu.Voskoboynik, A.V.Karpenko

The new preparative methods of synthesis of esters [(2-R-quinazoline-4-yliden) hydrazino] α -(β -, γ -) carboxylic acids have been developed. The hydrazono-enhydrazine tautomerism has been proven to be typical for esters with the elongated hydrocarbon chain in DMSO- d_6 . It has been shown that depending on the conditions of the reaction 4-hydrazinoquinazoline with esters of α -ketocarboxylic acids forms corresponding hydrazones or 2-(het)aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. The methods of synthesis for heterocycles with the quinazoline frame by cyclocondensation of the corresponding esters with the help of thermolysis have been developed.

ЭФИРЫ α -(β -, γ -)-КЕТОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В РЕАКЦИЯХ С 2-R-4-ГИДРАЗИНОХИНАЗОЛИНАМИ
С.И.Коваленко, А.Ю.Воскобойник, А.В.Карпенко

Разработаны препаративные методы синтеза эфиров [(2-R-хиназолин-4-илиден)гидразоно] α -(β -, γ -)карбонічних кислот. Установлено, что для эфиров с удлиненной углеводородной цепью в ДМСО- d_6 характерна гидразонно-енгидразинная таутомерия. Показано, что 4-гидразинохинозаолин с эфирами α -кетокарбонічних кислот в зависимости от условий проведения реакции образует соответствующие гидразоны или 2-(гет)арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хинозаолины. Разработаны методы синтеза гетероциклов с хинозаолиновым каркасом циклоконденсацией соответствующих эфиров термолізом.

Дикарбонільні сполуки вже понад сторіччя знаходять своє застосування як доступні та зручні “будівельні блоки” в органічному синтезі [1-3]. Незважаючи на це, в літературі зустрічається незначна кількість повідомлень щодо взаємодії 4-гідразинохіназолінів як N,N-динуклеофілів з даним класом сполук [4, 5, 9, 10]. Зокрема, при проведенні конденсації 2-R-4-гідразинохіназоліну з α -(β -, γ -)кетокарбонічними кислотами та їх естерами було одержано ряд гідразонів [4, 5, 9, 10, 11], деякі з яких у подальшому використовувались для одержання ансамблів гетероциклів з хіназоліною та піразольною [5] або піридазиною [11] ланками. До того ж, нами було показано [9], що 4-гідразинохіназолін з α -кетокарбонічними кислотами та їх естерами в залежності від умов проведення реакції утворює відповідні гідразони або 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они.

Продовжуючи дослідження в даному напрямку, ми вивчили реакційну здатність 4-гідразинохіназоліну (1.1) [7] та його 2-оксопохідного (1.2) по відношенню до α -(β -, γ -)кетокарбонічних кислот та їх естерів. Синтез естерів 2.1-2.9 (табл. 1) здійснювали у пропанолі-2 при нагріванні протягом 60 хв. Важливо відмітити, що у випадку взаємодії гідразинопохідного 1.1 з етиловим естером 2-оксо-2-(4-метоксифеніл)оцтової кислоти у зазначених умовах реакція перебігає з утворенням суміші двох сполук: відповідного гідразону 2.7 та 3-(п-метоксифеніл)-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (3.7) (схема 1). Триазинохіназолін 3.7, очевидно, утворюється внаслідок внутрішньомолекулярної гетероциклізації проміжного гідразону 2.7 з наступним перегрупуванням Діброта відповідного [4,3-с]-ізомера. Цікаво, що таке перетворення відбувається спонтанно та не потребує кислотного каталізу, як це спостерігалось раніше [9]. Враховуючи це, сполуку 2.7 одержували в індивідуальному стані при проведенні реакції у середовищі метанолу при нетривалому нагріванні

нохіназоліну (1.1) [7] та його 2-оксопохідного (1.2) по відношенню до α -(β -, γ -)кетокарбонічних кислот та їх естерів. Синтез естерів 2.1-2.9 (табл. 1) здійснювали у пропанолі-2 при нагріванні протягом 60 хв. Важливо відмітити, що у випадку взаємодії гідразинопохідного 1.1 з етиловим естером 2-оксо-2-(4-метоксифеніл)оцтової кислоти у зазначених умовах реакція перебігає з утворенням суміші двох сполук: відповідного гідразону 2.7 та 3-(п-метоксифеніл)-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (3.7) (схема 1). Триазинохіназолін 3.7, очевидно, утворюється внаслідок внутрішньомолекулярної гетероциклізації проміжного гідразону 2.7 з наступним перегрупуванням Діброта відповідного [4,3-с]-ізомера. Цікаво, що таке перетворення відбувається спонтанно та не потребує кислотного каталізу, як це спостерігалось раніше [9]. Враховуючи це, сполуку 2.7 одержували в індивідуальному стані при проведенні реакції у середовищі метанолу при нетривалому нагріванні

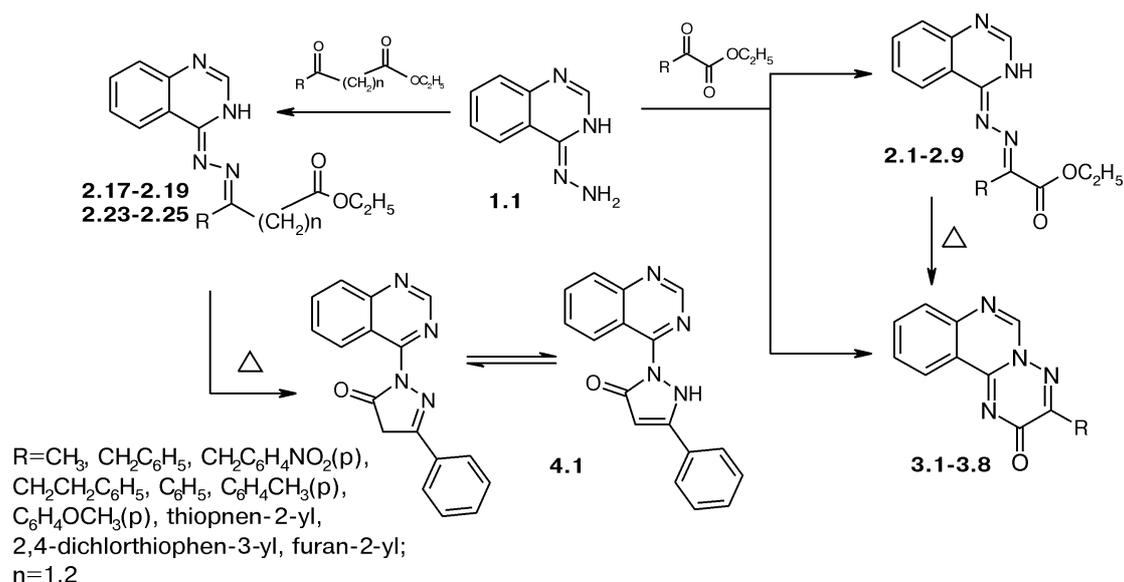


Схема 1

з наступною екстракцією ацетоном (схема 1). Використання більш жорстких умов конденсації 4-гідразинохіназоліну (1.1) з α -кетокрбоновими кислотами (кип'ятіння в середовищі ДМФА) приводить до утворення відповідних 3-R-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів (3.1-3.8) (табл. 2). Гетеро-

циклізація відбувається, імовірно, за вищенаведеною схемою та спричинена термічними факторами.

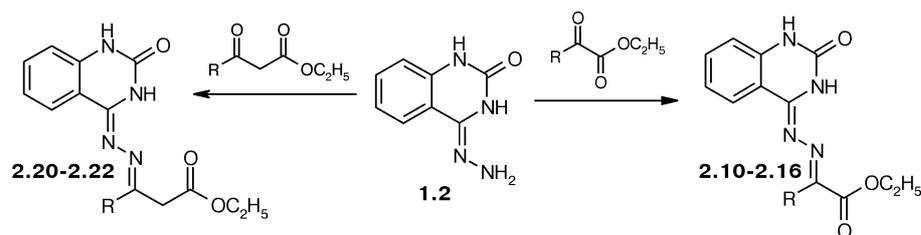
При взаємодії 4-гідразино-1H-хіназолін-2-ону (1.2) з естерами α -кетокрбонових кислот навіть при проведенні реакції в середовищі ДМФА про-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості естерів [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно] α -(β -, γ -)карбонових кислот

Сполука	R	n	Т.пл., °C	Вихід, %	Знайдено, N (%)	Емпірична формула*	Вираховано, N (%)
2.1	CH ₃	-	128-130	49,3	21,52	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	21,69
2.2	C ₆ H ₅ CH ₂	-	118-120	64,3	16,80	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	16,76
2.3	n-NO ₂ C ₆ H ₅ CH ₂	-	108-110	55,2	18,43	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₄	18,46
2.4	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	-	146-148	68,9	16,17	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	16,08
2.5	C ₆ H ₅	-	182-184	78,8	17,41	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	17,49
2.6	p-CH ₃ C ₆ H ₄	-	146-148	86,1	16,84	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	16,76
2.7	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	196-198	65,1	16,04	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
2.8	тіофен-2-іл	-	100-102	75,5	17,26	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	17,17
2.9	2,4-дихлортіофен-3-іл	-	178-180	80,9	14,23	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	14,17
2.10	CH ₃	-	248-250	65,7	20,50	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃	20,43
2.11	C ₆ H ₅ CH ₂	-	192-194	57,1	15,86	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
2.12	n-NO ₂ C ₆ H ₅ CH ₂	-	242-244	79,9	17,73	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₅	17,71
2.13	C ₆ H ₅	-	266-268	62,3	16,73	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃	16,66
2.14	p-CH ₃ C ₆ H ₄	-	257-259	40,0	15,86	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
2.15	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	264-266	71,0	15,34	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄	15,29
2.16	тіофен-2-іл	-	218-220	52,6	16,40	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	16,36
2.17	CH ₃	1	168-170	91,8	20,65	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂	20,58
2.18	C ₆ H ₅	1	192-194	83,3	16,90	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	16,76
2.19	фуран-2-іл	1	158-160	55,5	17,32	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	17,27
2.20	CH ₃	1	192-194	48,6	19,51	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃	19,43
2.21	C ₆ H ₅	1	216-218	57,0	15,92	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
2.22	фуран-2-іл	1	230-232	52,9	16,43	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	16,46
2.23	C ₆ H ₅	2	масло	52,3	16,05	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	16,08
2.24	p-CH ₃ C ₆ H ₄	2	166-168	48,0	15,36	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	15,46
2.25	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	162-164	52,9	14,73	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	14,8

Примітка: * - фізико-хімічні властивості сполук 2.1, 2.5, 2.17 відповідають даним літератури [4, 5, 9].



R=CH₃, CH₂C₆H₅, CH₂C₆H₄NO₂(p), CH₂CH₂C₆H₅, C₆H₅, C₆H₄CH₃(p), C₆H₄OCH₃(p), thiophen-2-yl, 2,4-dichlorothiophen-3-yl, furan-2-yl

Схема 2

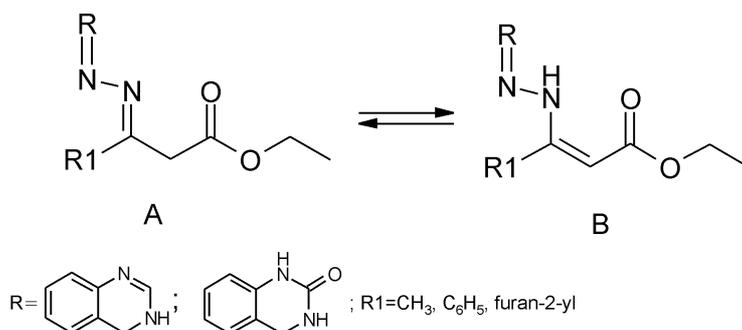


Схема 3

тягом 2 год або в льодяній оцтовій кислоті — до 4 год було виділено лише відповідні гідразони (2.10-2.16) (схема 2). Зниження реакційної здатності даних сполук, очевидно, спричинене зменшенням нуклеофільності атома N-3 хіназоліну внаслідок електроноакцепторного впливу сусідньої карбонільної групи. Аналогічним чином відбувається взаємодія вихідних гідразинів 1.1 та 1.2 з естерами β- та γ-кетокарбонових кислот, а саме: незалежно від використаного розчинника (ДМФА, оцтова кислота, діоксан, пропанол-2, етанол, метанол) та тривалості реакції (1-2 години) утворюються відповідні гідразони (2.17-2.25) (табл. 1) (схема 1, 2). Неможливість утворення ансамблів гетероциклів з хіназоліновою ланкою за даних умов можна пояснити значним акцепторним впливом електронодефіцитного хіназолінового циклу.

Хроматомас-спектральне дослідження сполук 2.1-2.25, 3.1-3.8, 4.1 в умовах "м'якої" іонізації (APCI) дозволило в кожному випадку зареєструвати пік квазімолекулярного іона $[MH]^+$, який має високу інтенсивність і однозначно доводить індивідуальність синтезованих сполук (табл. 3).

¹H ЯМР-спектри естерів 2.1-2.9, 2.17-2.19, 2.24, 2.25 характеризуються уширеними слабкопольними синглетами NH-протона при 13,84-11,43 м.ч. та набором сигналів протонів хіназоліну, що дозволяє характеризувати досліджувані сполуки як 3H-таутомерні форми [6-9, 12]. Для сполук 2.13-2.16, 2.20, 2.22 у слабкопольній частині спектра спостерігаються синглети двох NH-протонів хіназоліну при 11,07-10,76 м.ч. (N-1) та 10,72-9,49 м.ч. (N-3), що характеризує зазначені сполуки як 1H-, 3H-таутомери. До того ж для 2-оксопохідних естерів 2.13-2.16, 2.20-2.22 відмічається діамагнітний зсув протонів бензольного кільця хіназоліну за рахунок екрануючого впливу уреїдного фрагменту (табл. 3).

Порівняльний аналіз спектрів сполук 2.17-2.19, 2.20, 2.22 показав, що для них у ДМСО-d₆ характерна гідразон-енгідразинна таутомерія (табл. 3, схема 3). Так, сполука 2.18 має сигнали протона =NNH-групи при 12,13 м.ч. та протона =CH-групи при 4,28 м.ч., що вказує на її існування в енгідразинній (B) формі. У той же час ¹H ЯМР-спектри сполук 2.19, 2.22 характеризуються чітки-

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів

Сполука	R	Т.пл., °C	Вихід, %	Знайдено, N (%)	Емпірична формула*	Вираховано, N (%)
3.1	CH ₃	242-244	62,9 (A), 47,2 (Б)	18,41	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	18,47
3.2	C ₆ H ₅ CH ₂	195-196	86,8	19,43	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	19,43
3.3	n-NO ₂ C ₆ H ₅ CH ₂	266-268	85,1	21,01	C ₁₇ H ₁₁ N ₅ O ₃	21,01
3.4	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	200-202	87,5	18,53	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	18,53
3.5	C ₆ H ₅	246-248	72,9 (A), 63,4 (Б)	20,43	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ O	20,43
3.6	n-CH ₃ C ₆ H ₄	250-252	83,2	19,43	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	19,43
3.7	n-CH ₃ OC ₆ H ₄	247-248	49,3 (A), 28,5 (B)	18,41	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	18,41
3.8	тіофен-2-іл	279-280	71,4 (A), 31,1 (Б)	19,99	C ₁₄ H ₈ N ₄ OS	19,99

Таблиця 3

Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	¹ H ЯМР, δ, ppm (J, Гц)	[Mn] ⁺ , m/z
1	2	3
2.1	11,43с (1H, NH), 8,32д (1H, H-5, J=7,0), 7,86с (1H, H-2), 7,60т (1H, H-6, J=8,4), 7,50д (1H, H-8, J=7,6), 7,36т (1H, H-7, J=7,4), 4,9кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,0), 2,31с (3H, CH ₃), 1,38т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=6,8)	259
2.2	11,53с (1H, NH), 8,35д (1H, H-5, J=7,4), 7,94с (1H, H-2), 7,73т (1H, H-6, J=6,8), 7,57д (1H, H-8, J=7,4), 7,50т (1H, H-7, J=7,0), 7,51м (5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 Ph), 4,23м (4H, -CH ₂ Ph, -OCH ₂ CH ₃), 1,25т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=6,8)	335
2.3	11,69с (1H, NH), 8,33д (1H, H-5, J=7,6), 8,33д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,0), 7,97с (1H, H-2), 7,76т (1H, H-6, J=6,4), 7,60д (1H, H-8, J=7,8), 7,53м (3H, H-7 хін, H-2, H-4 Ph), 4,37с (2H, CH ₂ Ph), 4,24кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=6,0), 1,26т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,4)	380
2.4	11,42с (1H, NH), 8,33д (1H, H-5, J=8,0), 7,89с (1H, H-2), 7,72т (1H, H-6, J=7,2), 7,53м (2H, H-8, H-7), 7,21м (4H, H-2, H-3, H-5, H-6 Ph), 7,12т (1H, H-4 Ph, J=7,1), 4,23 (кв., 2H, OCH ₂ CH ₃ , J=6,7), 3,10т (2H, CH ₂ CH ₂ Ph, J=8,1), 2,82т (2H, CH ₂ CH ₂ Ph, J=7,5), 1,27т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=6,8)	349
2.5	11,86с (1H, NH), 8,12д (1H, H-5), 7,94с (1H, H-2), 7,92-7,85м (2H, H-2, H-6 Ph), 7,71т (1H, H-6), 7,52-7,44м (5H, H-7, H-8 Quin, H-3, H-5 Ph), 4,29кв (2H, OCH ₂ CH ₃), 3,99/3,75с (3H, OCH ₂ CH ₃)	321
2.6	11,80с (1H, NH), 8,12д (1H, H-5, J=8,4), 7,89с (1H, H-2), 7,72д (2H, H-2, H-6 Ph, J=7,2), 7,57т (1H, H-6, J=7,2), 7,47д (1H, H-8, J=8,5), 7,33т (1H, H-7, J=7,9), 7,22д (2H, H-3, H-5 Ph, J=7,7), 4,45кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=6,9), 3,42с (3H, -CH ₃), 1,44т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,2)	335
2.7	11,58с (1H, NH), 8,06д (1H, H-5, J=7,8), 7,82с (1H, H-2), 7,81д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,8), 7,67т (1H, H-6, J=7,6), 7,51д (1H, H-8, J=8,1), 7,43т (1H, H-7, J=6,8), 7,04д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,4), 4,42кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1), 3,83с (3H, OCH ₃), 1,35 (т., 3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃)	351
2.8	11,88с (1H, NH), 8,49д (1H, H-5, J=7,1), 7,94м (2H, H-2 Quin, H-3 Tioph), 7,77т (1H, H-6, J=7,2), 7,59м (3H, H-8 Quin., H-4, H-5 Tioph), 7,19т (1H, H-7, J=4,0), 4,41кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,2), 1,37т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1)	327
2.9	11,93с (1H, NH), 8,09д (1H, H-5, J=7,8), 8,03с (1H, H-2), 7,96с (H-4 Tioph), 7,72т (1H, H-6, J=7,6), 7,56д (1H, H-8, J=7,8), 7,46т (1H, H-7, J=7,2), 4,39кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,3), 1,35т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=6,8)	396
2.10	-	275
2.11	-	351
2.12	-	396
2.13	10,89с (1H, 1-NH), 10,72с (1H, 3-NH), 8,00д (2H, H-3, H-5 Ph, J=6,4), 7,95д (1H, H-5, J=7,8), 7,51м (4H, H-6 Quin, H-3, H-4, H-5 Ph), 7,12м (2H, H-7, H-8 Quin), 4,44кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,0), 1,36т (3H, -OCH ₂ CH ₃ , J=7,0)	337
2.14	10,84с (1H, 1-NH), 10,65с (1H, 3-NH), 7,89м (3H, H-5 Quin, H-3, H-5 Ph), 7,52т (1H, H-7, J=7,6), 7,29д (2H, H-2, H-6 Ph, J=7,8), 7,09м (2H, H-6, H-8 Quin), 4,43кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=6,8), 3,31с (3H, CH ₃), 1,33т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1)	351
2.15	10,76с (1H, 1-NH), 9,83с (1H, 3-NH), 7,96д (1H, H-5, J=7,4), 7,80д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,6), 7,40т (1H, H-6, J=8,0), 7,10д (1H, H-8, J=8,0), 7,03т (1H, H-7, J=8,2), 6,97д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,7), 4,44кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,2), 3,85с (3H, OCH ₃), 1,43т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,0)	367
2.16	11,07/10,2с (1H, 1-NH), 10,00с (1H, 3-NH), 8,30/7,89д (1H, H-5, J=7,6), 7,95/7,82д (1H, H-3 Tioph, J=4,9), 7,70/7,43д (1H, H-5 Tioph, J=3,1), 7,60/7,54т (1H, H-6 Quin, J=7,0), 7,26-7,14м (3H, H-7, H-8 Quin, H-4 Tioph), 4,40кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,2), 1,36т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,0)	343
2.17	13,84с (1H, =NNH), 11,46/11,22с (1H, 3-NH), 8,06/7,81д (1H, H-5), 8,18/7,88с (1H, H-2), 7,72/7,43т (1H, H-6), 7,38/7,12д (1H, H-8), 7,61/7,24т (1H, H-7), 4,42/4,12с (1H, CH/CH ₂), 4,12/3,99кв (2H, CH ₂ -CH ₃), 2,12с (3H, CH ₃), 1,17т (3H, CH ₂ -CH ₃)	272
2.18	12,13с (1H, =NNH), 11,43с (1H, 3-NH), 8,21д (1H, H-5), 7,82с (1H, H-2), 7,98с (2H, H-2, H-6 Ph), 7,58т (1H, H-6); 7,50-7,30м (5H, H-5, H-6 Quin, H-3, H-4, H-5 Ph), 4,28с (1H, =CH), 4,28кв (2H, CH ₂ -CH ₃), 1,26т (3H, CH ₂ -CH ₃)	335
2.19	11,54с (1H, 3-NH), 8,13д (1H, H-5, J=8,1), 7,88с (1H, H-2), 7,84с (1H, H-5 fur), 7,65т (1H, H-6, J=8,1), 7,49д (1H, H-8, J=8,1), 7,42т (1H, H-7, J=8,0), 7,21д (1H, H-3 fur, J=3,2), 6,67т (1H, H-4 fur, J=1,7), 4,03кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1), 3,96с (2H, CH ₂), 1,10т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1)	325
2.20	10,71с (1H, 1-NH), 9,49с (1H, =NNH), 9,39с (1H, 3-NH), 8,00/7,95д (1H, H-5, J=7,6), 7,49т (1H, H-6, J=7,6), 7,07м (2H, H-7, H-8), 4,13/4,03кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1), 3,60/3,49с (2H, CH/CH ₂), 2,10с (3H, CH ₃), 1,22/1,14т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1)	289
2.21	-	351
2.22	10,84с (1H, 1-NH), 9,77с (1H, 3-NH), 8,00д (1H, H-5, J=7,6), 7,85с (1H, H-5 fur), 7,50т (1H, H-6, J=7,6), 7,42д (1H, H-3 fur, J=3,2), 7,13т (1H, H-7, J=7,6), 7,08д (1H, H-8, J=7,6), 6,65т (1H, H-4 fur, J=1,5), 4,04кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1), 3,94с (2H, CH ₂), 1,11т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1)	341
2.23	-	349
2.24	11,40с (1H, NH), 8,20д (1H, H-5, J=7,8), 8,00д (2H, H-2, H-6 Ph, J=7,3), 7,83с (1H, H-2), 7,63т (1H, H-6, J=7,8), 7,47д (1H, H-8, J=7,6), 7,41т (1H, H-7, J=7,6), 6,98д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,8), 4,00кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1), 2,35с (3H, OCH ₃), 2,54т (2H, CH ₂ CH ₂ CO, J=7,8), 2,49т (2H, CH ₂ CH ₂ CO, J=7,8), 1,11т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1)	363
2.25	11,40с (1H, NH), 8,20д (1H, H-5, J=7,8), 7,95д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,8), 7,83с (1H, H-2), 7,64т (1H, H-6, J=7,8), 7,48д (1H, H-8, J=7,6), 7,42т (1H, H-7, J=7,6), 7,24д (2H, H-3, H-5 Ph, J=7,6), 4,00кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1), 2,54т (2H, CH ₂ CH ₂ CO, J=7,8), 2,49т (2H, CH ₂ CH ₂ -CO, J=7,8), 2,35с (3H, CH ₃), 1,12т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J=7,1)	379
3.1	8,94с (1H, H-6), 8,53д (1H, H-11, J=7,8), 8,02т (1H, H-9, J=7,8), 7,90д (1H, H-8, J=8,0), 7,79т (1H, H-10, J=7,6), 2,50с (3H, CH ₃)	213

1	2	3
3.2	8,90с (1H, H-6), 8,52д (1H, H-11, J=7,2), 8,00т (1H, H-9, J=6,6), 7,90д (1H, H-8, J=5,3), 7,76т (1H, H-10, J=7,4), 7,37-7,24м (5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, Ph), 4,08с (2H, CH ₂)	289
3.3	8,80с (1H, H-6), 8,55д (1H, H-11, J=8,4), 8,15д (2H, H ³ , H ⁵ Ph, J=8,4), 8,01т (1H, H=9, J=8,4), 7,91д (1H, H-8, J=7,6), 7,78т (1H, H=10, J=7,2), 7,66д (2H, H-2, H-6 Ph, J=7,8), 4,29с (2H, CH ₂)	335
3.4	8,98с (1H, H-6), 8,56д (1H, H-11, J=8,1), 8,03т (1H, H-9, J=7,8), 7,92д (1H, H-8, J=8,2), 7,80т (1H, H-10, J=8,0), 7,31м (4H, H-2, H-3, H-5, H-6 Ph), 7,20м (1H, H-3, Ph), 3,04с (4H, CH ₂ CH ₂)	
3.5	9,09с (1H, H-6), 8,59д (1H, H-11, ³ J=8,1, ⁴ J=0,8), 8,21д (2H, H ² , H ⁶ Ph, ³ J=8,2, ⁴ J=1,2), 8,05дт (1H, H-9, ³ J=8,2, ⁴ J=1,3), 7,95д (1H, H=8, J=8,0), 7,83дт (1H, H-10, ³ J=8,0, ⁴ J=0,8), 7,58м (3H, H-3, H-4, H-5 Ph)	275
3.6	8,81с (1H, H-6), 8,67д (1H, H-11, J=8,1), 8,22д (2H, H ² , H ⁶ Ph, J=8,2), 7,97т (1H, H-9, J=8,0), 7,89д (1H, H-8, J=7,9), 7,77т (1H, H-10, J=7,8), 7,28д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,2), 2,46с (3H, CH ₃)	289
3.7	9,06с (1H, H-6), 8,57д (H, H-11, J=7,8), 8,31д (2H, H ² , H ⁶ Ph, J=8,2), 8,03т (1H, H-9, J=7,8), 7,94д (1H, H-8, J=7,9), 7,81т (1H, H-10, J=7,8), 7,11д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,2), 3,85с (3H, CH ₃)	305
3.8	9,04с (1H, H-6), 8,58д (1H, H-11, J=8,1), 8,40д (1H, H-5 Tioph, J = 3,2), 8,04т (1H, H=9, J=7,8), 7,94д (1H, H-8, J=8,1), 7,82т (1H, H-10, J=7,8), 7,98д (1H, H-3 Tioph, J = 5,0), 7,31т (1H, H-4 Tioph, J = 4,3)	281

ми синглетними сигналами CH₂ при 3,96 та 3,94 м.ч. відповідно, що дозволяє зробити висновок про виключно гідразонну (А) форму зазначених сполук. Для сполук 2.17, 2.20 у спектрах спостерігаються сигнали протонів як гідразонної, так і енгідразинної форми у співвідношенні (1:1). Перехід до 4-R-4-{[3H-хіназолін-4-ілден]гідразоно}-бутанових кислот (2.23-2.25) показує, що зазначені сполуки у ДМСО-d₆ існують як гідразони (табл. 3, схема 3).

Мас-спектрометричне дослідження (ЕУ) сполук 2,3, 2.6, 2.8, 2.12, 2.15, 2.16 дозволило виявити ряд закономірностей, основним напрямком фрагментації яких є елімінація етоксикарбонільного залишку [M-COOC₂H₅]⁺. У подальшому іони, що утворилися в результаті фрагментації сполук 2.6, 2.8, 2.15, 2.16, елімінують азаметинові фрагменти з утворенням 4-імінохіназоліну (m/z 144). Останній має класичну фрагментацію хіназолінової системи [4, 6, 8, 9, 13]. Тоді як для сполук 2.3, 2.12 окрім основної фрагментації спостерігається також елімінація n-NO₂C₆H₄CH₂ (m/z 136).

Для сполук 2.17-2.20 спостерігається інша картина фрагментації; так, внаслідок електронного удару вони піддаються внутрішньомолекулярній циклізації з елімінуванням залишку етанолу та формуванням піразольного циклу (сигнал з m/z 226, 288, 278 та 242 відповідно). Крім того, для зазначених сполук спостерігається альтернативна фрагментація молекули з викидом частки CH₂COOC₂H₅ (m/z 185, 201, 247 та 237 відповідно) з максимальною інтенсивністю. Для сполуки 2.24 спостерігається поетапна фрагментація етоксикарбоксилільного залишку [M-OC₂H₅]⁺, [M-COOC₂H₅]⁺, [M-CH₂COOC₂H₅]⁺, [M-CH₂CH₂COOC₂H₅]⁺. У подальшому фрагментація проходить з відщепленням азометинових фрагментів з m/z 117 (сполука 2.6, 2.17-2.19) та 133 (2.15, 2.20). Кінцевий етап — розпад хіназолінової системи [4, 6, 8, 9].

Розширюючи методи одержання триазинохіназолінових систем нами були проведені дериватографічні дослідження сполук 2.1, 2.5 для вивчення процесів, які відбуваються при нагріванні (рис. 1, 2). Аналіз одержаних дериватограм під-

тверджує факт циклізації сполук 2.1, 2.5 при нагріванні та показує можливість застосування термомолізу для синтезу трициклічних систем (рис. 1, 2). Так, у процесі нагрівання сполук 2.1 та 2.5 на кривій ДТА спостерігаються екзотермічні мінімуми при 150° та 185°С відповідно, останній відповідає температурі їх плавлення і не супроводжується зміною маси зразка. Після цього для сполуки 2.1 при 185-270°С (втрата маси складає близько 55 а.о.м., 21,3%) та для сполуки 2.5 при 200-275°С (втрата маси складає близько 42 а.о.м., 13,04%) відбувається відщеплення молекули етанолу. Мінімум на кривій ДТГ для сполуки 2.1 в інтервалі 185-270°С та сполуки 2.5 в інтервалі 200-275°С характеризує циклізацію та ізомеризацію [4,3-с]-серій у відповідні [2,3-с]-серії (3.1, 3.5). Подальше підвищення температури призводить до повної деструкції (340°С та 385°С відповідно) зразка, що характеризується мінімумами на кривих ТГ та ДТГ та максимумом на ДТА (рис. 1, 2).

¹H ЯМР-спектри сполук 3.1-3.8, одержаних альтернативними методами (табл. 2), мають характеристичний синглет протона Н-6 при 9.09-8.08 м.ч., що однозначно підтверджує їх будову і суттєво відрізняє від сполук 2.1-2.9 [9]. Мас-спектрометричне дослідження (ЕУ) сполук 3.1-3.8 показало, що вони характеризуються низькоінтенсивним піком молекулярного іона (3.1, 3.5, 3.7, 3.8) або його відсутністю (3.6). Основний напрямок фрагментації молекулярного іона пов'язаний з розривом зв'язків С(2)—С(3) та N(4)—N(5) та утворенням частки з m/z 171, що має найбільшу інтенсивність у спектрі. Все вищезазначене надає можливість характеризувати їх як відповідні [1,2,4] триазоло[2,3-с]хіназолінові системи і підтверджує, що незалежно від методів одержання така гетероциклізація супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Діпрота [6, 8, 9].

Враховуючи той факт, що Shaban M.A.E. та інші [5] використовували естер 2.17 для синтезу 5-метил-2-(хіназолін-4-іл)-2H-піразол-2-олу термомолізом, нами були проведені дериватографічні дослідження сполук 2.18, 2.19 з метою синтезу

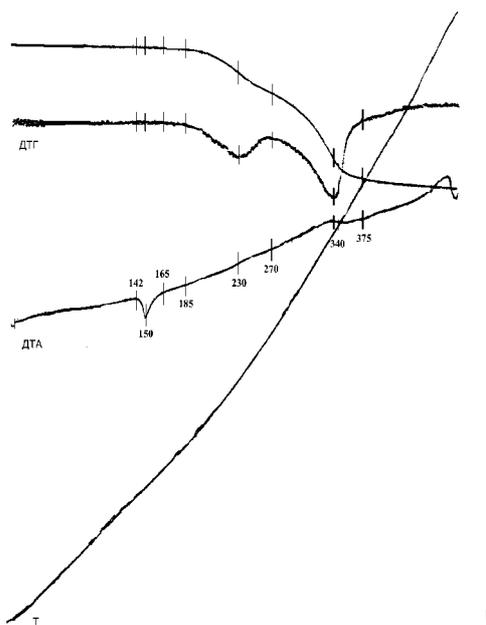


Рис. 1. Дериwатограма сполуки 2.1.

аналогічних систем (рис. 3, 4). Аналіз одержаних дериватограм підтверджує факт циклізації сполук 2.18, 2.19. Так, у процесі нагрівання сполук 2.18 та 2.19 на кривій ДТА спостерігаються ендотермічні мінімуми при 190° та 160°С відповідно, які відповідають температурі їх плавлення. Втрата маси спостерігається для сполуки 2.18 при 180-210°С (втрата маси складає близько 38 а.о.м., 12,2%) та для сполуки 2.19 при 175-240°С (втрата маси складає близько 49 а.о.м., 15,12%) і є наслідком відщеплення молекули етанолу. Мінімум на кривій ДТГ для сполуки 2.18 в інтервалі 300-455°С та сполуки 2.19 вище 315°С характеризує повну деструкцію зразка, що характеризується також мінімумами на кривих ТГ.

Проведений термоліз сполуки 2.18 підтвердив утворення 5-феніл-2-(хіназолін-4-іл)-1,2-дигідропіразол-2-ону (4.1), що узгоджується з даними хроматомас-спектрального дослідження (APCI), ¹H ЯМР-спектрами та даними літератури [5].

Аналіз дериватограми етилового естеру 4-n-метилфеніл-4-{{3H-хіназолін-4-іліден}гідразон}бутанової кислоти (2.24) показав, що на кривій ДТА спостерігаються мінімум при 175°С (температура плавлення) та максимум при 280°С (деструкція). Важливо відмітити, що згідно з даними кривих ТГ та ДТГ процес деструкції молекули розпочинається з температури 245°С і закінчується — 400°С (рис. 5). Проведений процес не привів до бажаного результату, тобто утворення гетероциклу з хіназоліновим каркасом.

Експериментальна хімічна частина

Вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно з методами,

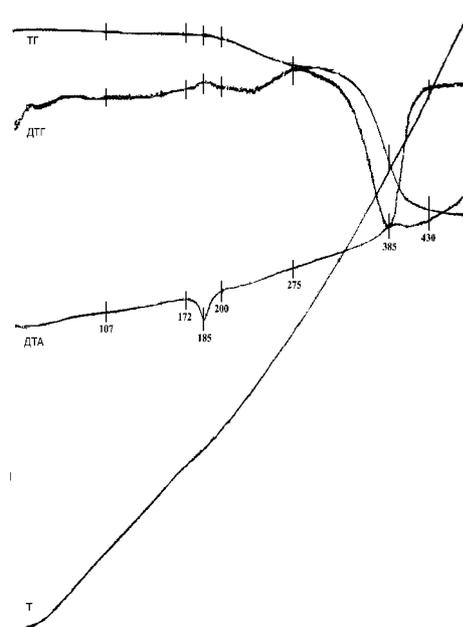


Рис. 2. Дериwатограма сполуки 2.5.

наведеними у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1) [14]. Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахованим ($\pm 0,3\%$).

¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Mercury 400”, розчинник DMSO-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Хроматомас-спектральні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Мас-спектри (ЕУ) були одержані на приладі Varian 1200L, іонізація електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Хромато-мас-спектральні (ГХ/МС) дослідження сполуки 2.17 проводили на газорідному хроматографі Hewlett Packard, колонка Hewlett Packard HP 5MS (30 мм x 0,2 мм), товщина шару фази — 0,33 мкм, газ-носії — гелій (1 мл/хв), дільник потоку — 1:10, температура випарника — 280°С, градієнт температури — від 150 до 280°С (25°С/хв). Мас-спектральний детектор HP 5890/5972 (Hewlett Packard), іонізація — електронний удар, 70 eV.

Термічний аналіз проводили на дериватографі Q-1000. Швидкість нагрівання — 10°/хв від 25 до 500°С на повітрі, швидкість самописця — 5 мм/хв. Еталоном служив прожарений оксид алюмінію. Вага зразків становила 28,5 мг (сполука 2.1), 31,0 мг (2.5), 35,0 мг (2.18), 30,0 мг (2.19) та 30,0 мг (2.24). Записували криві Т, ТГ, ДТГ, ДТА. Крива Т — зміна температури, ТГ — зміна маси, ДТГ — диференційна крива зміни маси, ДТА — диференційна крива зміни теплових ефектів. Чутливість: ДТА — 1 мВ/мм, ДТГ — 4 мВ/мм, Т —

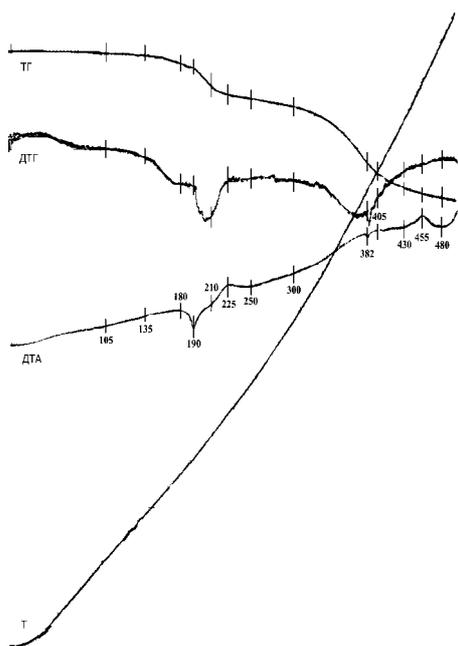


Рис. 3. Дериватограма сполуки 2.18.

2°/мм. Синтез 4-гідразинохіназоліну (1.1) та 4-гідразино-1Н-хіназолін-2-ону (1.2) здійснено за відомими методами [15].

Загальний метод синтезу етилових естерів 2-R-2-{{3Н-хіназолін-4-іліден}гідразоно}оцтових кислот (2.1-2.9, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру α -кетокрбоненої кислоти та кип'яють протягом 1 год.

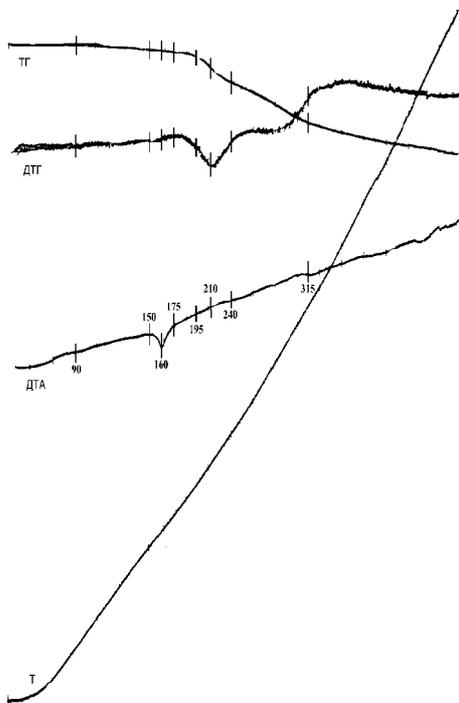


Рис. 4. Дериватограма сполуки 2.19.

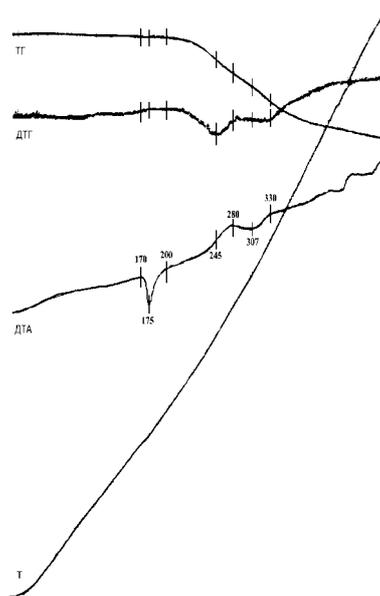


Рис. 5. Дериватограма сполуки 2.24.

Суміш охолоджують та вливають у воду. Осади, що утворилися, фільтрують, сушать.

Синтезовані сполуки (2.1-2.9, табл. 1) — жовті (2.1-2.7, 2.9) або жовтогарячі (2.8) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією з суміші пропанол-2 — вода.

Мас-спектр сполуки 2.3, m/z (I%): 380 (13,9), 379 (29,8), 307 (17,0), 306 (100,0), 305 (7,5), 304 (6,9), 278 (7,3), 260 (18,9), 259 (10,6), 258 (5,3), 244 (8,9), 243 (64,5), 242 (13,4), 215 (15,8), 197 (40,2), 196 (19,7), 171 (9,9), 146 (6,1), 145 (34,3), 144 (70,4), 136 (6,3), 131 (6,1), 130 (15,2), 129 (21,3), 118 (15,7), 117 (47,8), 116 (7,2), 106 (7,5), 103 (27,0), 102 (19,9), 90 (60,4), 89 (20,0), 78 (11,3), 77 (5,2), 76 (10,1).

Мас-спектр сполуки 2.6, m/z (I%): 262 (10,0), 261 (100,0), 245 (4,8), 244 (5,7), 231 (8,1), 171 (15,2), 145 (7,7), 144 (53,0), 133 (22,1), 132 (6,6), 131 (5,5), 130 (6,9), 129 (37,1), 119 (8,0), 118 (20,7), 117 (52,2), 116 (37,2), 115 (3,3), 104 (3,8), 103 (15,2), 102 (23,3).

Мас-спектр сполуки 2.8, m/z (I%): 327 (1,3), 326 (8,5), 254 (19,5), 253 (100,0), 202 (8,8), 129 (14,6), 125 (10,5), 117 (10,4), 111 (5,7), 110 (6,4), 109 (14,2), 105 (16,4), 103 (11,9), 102 (10,5), 96 (5,0), 90 (27,5).

Синтез етилового естеру 2-(4-метоксифеніл)-2-{{3Н-хіназолін-4-іліден}гідразоно}оцтової кислоти (2.7, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 15 мл метанолу додають 1,04 г (0,005 М) етилового естеру 2-(4-метоксифеніл)глюксалевої кислоти та кип'яють протягом 5 хв. Суміш охолоджують і витримують при кімнатній температурі на протязі 1 год. Осад фільтрують, сушать та екстрагують ацетоном цільову речовину.

Загальний метод синтезу етилових естерів 2-R-2-{[2-оксо-2,3-дигідро-1H-хіназолін-4-ілден]гідразоно}оцтових кислот (2.10-2.16, табл. 1). До суспензії 0,88 г (0,005 М) 4-гідразино-1H-хіназолін-2-ону (1.2) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру α -кетокрбоненової кислоти та кип'ятять протягом 60 хв. Суспензію охолоджують, осад, що утворився, фільтрують і сушать.

Синтезовані сполуки (2.10-2.16, табл. 1) — світло-жовті (2.10-2.15) або жовтогарячі (2.16) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, розчинні у діоксані та ДМФА. Для аналізу були очищені кристалізацією з діоксану (2.14), ДМФА (2.12) або суміші ДМФА — вода (2.10, 2.11, 2.13, 2.15, 2.16).

Мас-спектр сполуки 2.12, m/z (I%): 397 (4,9), 396 (18,0), 395 (100,0), 323 (13,4), 322 (79,0), 321 (44,7), 320 (10,4), 295 (5,3), 276 (9,9), 275 (8,6), 274 (9,4), 258 (7,8), 213 (5,0), 212 (26,8), 187 (15,8), 162 (8,7), 161 (17,6), 160 (16,4), 149 (5,8), 146 (12,6), 145 (15,7), 136 (8,4), 133 (11,1), 132 (51,1), 131 (7,5), 119 (5,6), 118 (25,5), 117 (14,4), 116 (7,6), 106 (16,4), 105 (41,6), 104 (6,4), 103 (8,0), 102 (8,7), 91 (20,5), 90 (68,6), 89 (31,2), 83 (7,2), 78 (14,7), 77 (10,3), 76 (6,5), 71 (13,6).

Мас-спектр сполуки 2.15, m/z (I%): 366 (5,1), 193 (28,4), 250 (12,4), 222 (6,4), 176 (5,4), 161 (18,6), 160 (22,1), 149 (58,9), 148 (10,2), 147 (8,3), 146 (6), 145 (23,6), 144 (17), 135 (30,1), 134 (35,5), 133 (100), 132 (80), 129 (6,6), 122 (15,6), 121 (6,5), 120 (7,2), 119 (10,4), 118 (79,2), 117 (59,6), 107 (5,5), 106 (7,6), 105 (5,4), 103 (47,5), 102 (25,0).

Мас-спектр сполуки 2.16, m/z (I%): 344 (3,5), 343 (12,7), 342 (53,8), 271 (5,9), 270 (14,9), 269 (100,0), 145 (6,7), 144 (5,6), 132 (9,1), 125 (13,9), 118 (6,8), 117 (5,4), 110 (6,4), 105 (8,6), 90 (15,3).

Загальний метод синтезу етилових естерів 3-R-3-{[3H-хіназолін-4-ілден]гідразоно}пропіонових кислот (2.17-2.19, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру β -кетокрбоненової кислоти та кип'ятять до розчинення вихідної речовини. Суміш фільтрують гарячою, фільтрат охолоджують. Осад, що утворився, фільтрують і сушать. Одержані сполуки не потребують додаткового очищення.

Синтезовані сполуки (2.17-2.19, табл. 1) — жовті (2.18) або жовтогарячі (2.17, 2.19) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

ГХ/МС (ЕУ) сполуки 2.17, m/z (I%): 226 (100), 211 (25,5), 197 (3,8), 185 (50,9), 169 (9,6), 155 (3,6), 144 (5,8), 130 (25,8), 129 (26,9), 117 (5,8), 103 (48,1), 102 (23,4), 90 (8,6), 76 (25), 67 (4,8), 50 (7,7), 39 (14,9).

Мас-спектр сполуки 2.18, m/z (I%): 336 (1,6), 335 (9,3), 334 (17,7), 289 (7), 288 (11,5), 248 (14,9), 247 (100), 129 (6,6), 105 (10,4), 104 (5,3), 103 (23,4), 102 (7).

Мас-спектр сполуки 2.19, m/z (I%): 324 (13,4), 279 (8,7), 278 (9,8), 251 (13,5), 238 (38,0), 237 (100,0),

233 (8,5), 223 (13,9), 223 (11,2), 221 (10,6), 221 (13,3), 211 (5,2), 209 (8,6), 206 (12,6), 205 (9,3), 195 (9,5), 192 (14,3), 182 (11,8), 172 (7,8), 167 (14,1), 159 (11,0), 158 (10,5), 155 (6,8), 149 (6,6), 141 (8,2), 131 (9,8), 130 (5,6), 129 (12,7), 117 (6,5), 103 (17,9).

Загальний метод синтезу етилових естерів 3-R-3-{[2-оксо-2,3-дигідро-1H-хіназолін-4-ілден]гідразоно}пропіонових кислот (2.20-2.22, табл. 1). До суспензії 0,88 г (0,005 М) 4-гідразино-1H-хіназолін-2-ону (1.2) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру β -кетокрбоненових кислот і кип'ятять протягом 60 хв. Суспензію охолоджують. Осад, що утворився, фільтрують і сушать.

Синтезовані сполуки (2.20-2.22, табл. 1) — світло-жовті (2.20, 2.21) або жовті (2.22) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, розчинні у діоксані та ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією з суміші діоксан — вода (2.20) та ДМФА — вода (2.21, 2.22).

Мас-спектр сполуки 2.20, m/z (I%): 289 (16,8), 288 (47,3), 273 (6,5), 243 (14,1), 242 (39,8), 227 (13,2), 215 (14,5), 202 (10,1), 201 (100), 199 (7,4), 175 (5,7), 174 (5,4), 147 (7,2), 145 (5,1), 118 (7,1).

Загальний метод синтезу етилових естерів 4-R-4-{[3H-хіназолін-4-ілден]гідразоно}бутанових кислот (2.23-2.25, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру γ -кетокрбоненової кислоти та кип'ятять до розчинення вихідної сполуки. Суміш фільтрують гарячою, фільтрат охолоджують. Осад, що утворився, фільтрують, сушать. Одержані сполуки не потребують додаткового очищення.

Синтезовані сполуки (2.23-2.25, табл. 1) — жовті (2.24, 2.25) кристалічні речовини, а сполука 2.23 — масло, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

Мас-спектр сполуки 2.24, m/z (I%): 363 (4,2), 362 (10,9), 317 (6,7), 289 (6,8), 262 (17,6), 261 (100), 145 (10), 144 (12,4), 129 (6,6), 118 (9,2), 117 (6,1), 103 (7,3), 91 (11,8), 90 (6,2).

Синтез 3-R-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (3.1-3.3, табл. 1).

Метод А. До розчину 1,6 г (0,01 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 10 мл льодяної оцтової кислоти або 10 мл ДМФА додають 0,01 М відповідного ефіру та кип'ятять протягом 1-3 год. Реакційну суміш охолоджують, розводять етанолом (20 мл) у випадку проведення реакції в льодяній оцтовій кислоті або вливають у воду у випадку проведення реакції в ДМФА. Утворені осаді відфільтровують, промивають на фільтрі послідовно етанолом та ефіром. Кристалізують із діоксану.

Метод Б. 0,005 М відповідних естерів 2.1, 2.5, 2.8 нагрівають протягом 30 хв при відповідній температурі (2.1 — при $220 \pm 2,5^\circ\text{C}$, 2.5 — при $220 \pm 2,5^\circ\text{C}$, 2.8 — при $200 \pm 2,5^\circ\text{C}$). Плав після охолодження до кімнатної температури розчиняють у пропанолі-2 (3.1) або діоксані (3.5, 3.8) та від-

фільтрують. Перекристалізують із діоксану (3.1, 3.5, 3.8) та сушать.

Метод В. До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразінохіназоліну (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 1,04 г (0,005 М) етилового естеру 2-(4-метокси-феніл)гліоксалевої кислоти та кип'яють протягом 1 год. Суміш охолоджують. Осад, що утворився, фільтрують, сушать. Сполуку 3.7 кристалізують із діоксану.

Сполуки 3.1-3.8 — світло-жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, розчинні у діоксані та ДМФА. Мас-спектр сполуки 3.4, m/z (I%): 302 (5,4), 225 (17,5), 173 (10,8), 172 (42,7), 171 (100), 170 (17,6), 145 (9,8), 144 (8,6), 143 (29), 131 (14,7), 130 (18,3), 129 (20,2), 128 (20,8), 116 (9), 115 (7,6), 104 (9), 103 (12,8), 102 (37,4).

Мас-спектр сполуки 3.5, m/z (I%): 275 (4,7), 274 (2,1), 248 (4,3), 205 (3,3), 172 (9,8), 171 (100,0), 143 (3,7), 129 (14,2), 103 (11,1), 102 (6,2), 77 (3,3), 76 (19,5), 75 (6,3), 74 (2,7), 64 (5,5), 63 (20,3), 62 (11,2), 61 (3,0), 52 (4,9), 51 (5,5), 50 (6,9).

Мас-спектр сполуки 3.6, m/z (I%): 172 (8,4), 171 (100), 143 (5,5), 129 (50,2), 117 (33,4), 116 (45,7), 103 (5,9), 102 (27,1).

Мас-спектр сполуки 3.7, m/z (I%): 304 (3,1), 276 (8,1), 190 (7,4), 187 (5), 172 (8,8), 171 (100), 169 (7,7), 134 (6,6), 133 (58,8), 132 (7,2), 129 (33,9), 111 (5,7), 102 (13,4).

Мас-спектр сполуки 3.8, m/z (I%): 254 (7), 227 (13,6), 213 (12,7), 211 (16,6), 173 (7,6), 172 (88,5),

171 (93,9), 143 (27,7), 130 (13,5), 129 (100), 116 (6,1), 110 (5,1), 109 (58,1), 103 (6,2), 102 (35,7).

5-Феніл-2-(хіназолін-4-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он (4.1, табл. 1). 1,0 г (0,003 М) естеру 2.18 нагрівають протягом 30 хв при температурі $200 \pm 2,5^\circ\text{C}$. Плав після охолодження до кімнатної температури розтирають у метанолі і відфільтровують. Перекристалізують із метанолу та сушать. Сполука 4.1 — світло-жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, розчинні у діоксані та ДМФА. Вихід: 0,25 г (29%), Т.пл. — $238-240^\circ\text{C}$, ^1H ЯМР (δ , ppm): 12,20с (1H, 2-NH), 8,30-7,32M (10H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-8 Quin, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 Ph), 5,60с (1H, H-4 Pyrazol); МС (APCI): $m/z = 289$ (MH⁺); C₁₇H₁₂N₄O. Вираховано: N — 19,43. Знайдено: N — 19,19.

Висновки

1. Розроблені препаративні методи синтезу естерів [(2-R-хіназолін-4-ілден)гідразоно] α -(β -, γ -) карбонових кислот. Встановлено, що для естерів з подовженим вуглецевим ланцюгом в ДМСО- d_6 характерна гідразонно-енгідразинна таутомерія.

2. Показано, що 4-гідразінохіназолін з естерами α -кетокрбонових кислот в залежності від умов проведення реакції утворює відповідні гідразони або 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они.

3. Розроблені методи синтезу гетероциклів з хіназоліновим каркасом циклоконденсацією відповідних естерів термолізом.

Література

1. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // *Успехи химии*. — 2001. — Т. 70, №11. — С. 1039-1058.
2. Бургарт Я.В. *Функционализированные гетероциклы на основе фторсодержащих 1,3-ди- и 1,2,4-трикарбонильных соединений: Автореф. дисс. ... докт. хим. наук.* — Екатеринбург, 2004. — 48с.
3. Perevalov S.G., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *Target Heterocycl. Systems*. — 2001. — Vol. 5. — P. 419-439.
4. Нестерова Н.О. *Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-гідразінохіназоліну: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.* — К., 2005. — 24 с.
5. Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Nasr A.Z. // *Heterocycl. Commun.* — 1998. — Vol. 4, №5. — P. 473-478.
6. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, вип. 2 (10). — С. 47-54.
7. Карпенко О.В., Нестерова Н.О., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. // *Вопр. хим. и хим. технол.* — 2005. — №3. — С. 39-44.
8. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, вип. 4 (12). — С. 61-69.
9. Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Chekotylo O.O., Shyshkyna S.V. // *Heterocycles*. — 2007. — Vol. 71, №3. — P. 619-626.
10. Asano K., Asai S. // *Yakugaku Zasshi*. — 1958. — №78. — P. 450-454.
11. Amine M.S. // *Ind. J. Chem. Sect. B*. — 1998. — Vol. 37, №3. — P. 303-305.
12. Казыцына Н.А., Куплетская Л.Б. *Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии.* — М.: Высшая школа, 1971. — С. 28.
13. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. *Основы масс-спектрометрии органических соединений.* — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 286 с.
14. *Державна фармакопея України.* — 1-е вид. / Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення. — Х.: PIPEG, 2001. — 531 с.
15. Armarego W.L.F. *Quinazolines // The chemistry of heterocyclic compounds.* — N.-Y.: Interscience Publ. Ltd., 1967. — 539 p.

Надійшла до редакції 25.10.2007 р.

УДК 615.225.2:543.42.062

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАПТОПРИЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ ФОТОМЕТРИЧНОЇ РЕАКЦІЇ З РЕАКТИВОМ ЕЛМАНА

В.В.Болотов, З.В.Шовкова, С.І.Мерзлікін, Л.Ю.Клименко

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

Ключові слова: каптоприл; реактив Елмана; спектрофотометрія

Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення каптоприлу на основі фотометричної реакції з реактивом Елмана, що забезпечує аналіз препарату в діапазоні концентрацій від 2,5 до 20 мкг/мл з середньою невизначеністю результату $\pm 1,95\%$.

THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CAPTOPRILE WITH THE HELP OF THE PHOTOMETRIC REACTION WITH THE ELLMANN'S REAGENT

V.V.Bolotov, Z.V.Shovkovaya, S.I.Merzlikin, L.Yu.Klimenko

The spectrophotometric method of the captoprile quantitative determination on the basis of the photometric reaction with the Ellmann's reagent, which provides the drug analysis in the range of concentrations from 2.5 mkg to 20 mkg in 1 ml of the solution with a relative error of the method being $\pm 1.95\%$, have been developed.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАПТОПРИЛА С ПОМОЩЬЮ ФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ С РЕАКТИВОМ ЭЛЛМАНА

В.В.Болотов, З.В.Шовковая, С.И.Мерзликин, Л.Ю.Клименко

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения каптоприла на основе фотометрической реакции с реактивом Эллмана, которая обеспечивает анализ препарата в диапазоне концентраций от 2,5 до 20 мкг/мл со средней неопределенностью результата $\pm 1,95\%$.

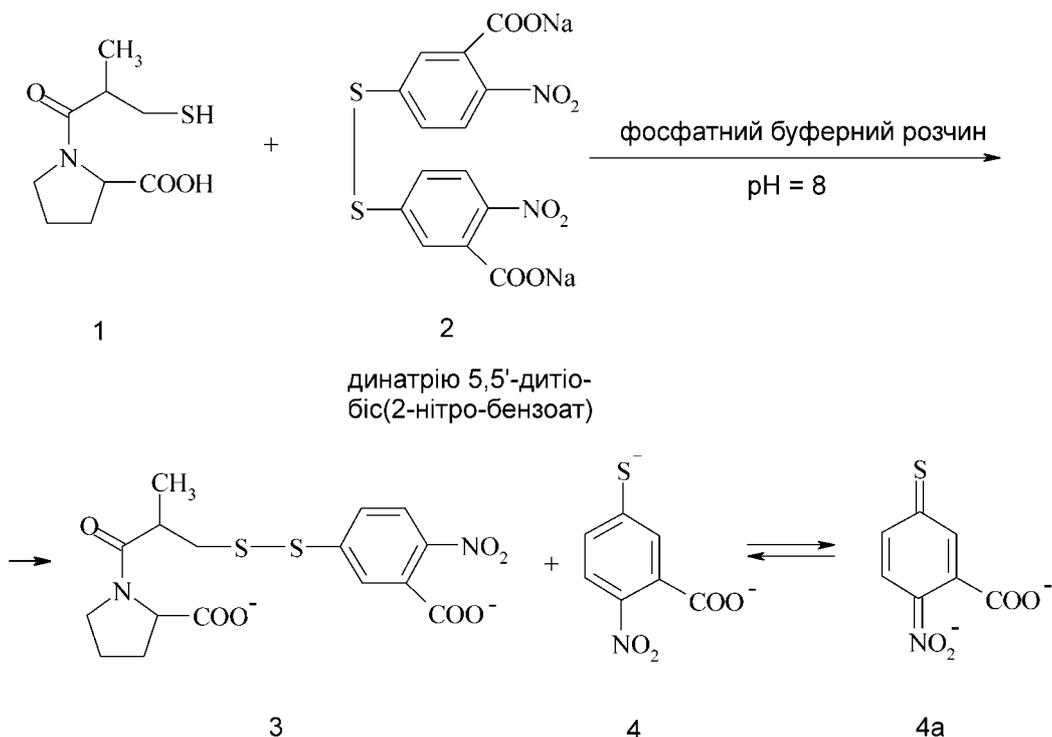
На сьогодні лікарські засоби для лікування захворювань серцево-судинної системи посідають одне із головних місць на фармацевтичному ринку. І, як наслідок, летальних випадків при застоюванні зазначених препаратів доволі багато. Трапляється це, в першу чергу, через загострення основного захворювання у пацієнтів при невдалому виборі лікарського препарату або внаслідок резистентності до нього організму. Але також нерідкісні й випадки суїцидів серцево-судинними лікарськими засобами. При цьому зустрічаються як моно-, так і полівалентні отруєння. Серед загалу зазначених препаратів інгібітори ангіотензинконвертуєчого ферменту посідають третє місце за кількістю летальних випадків, передозувань та самогубств [1-4]. Таким чином, проблема діагностування отруєнь лікарськими препаратами для лікування серцево-судинних захворювань є вельми актуальною, проте методики кількісного визначення препаратів зазначеної групи, придатні для хіміко-токсикологічного аналізу, наявні в обмежених кількостях [5, 6]. Наша робота присвячена розробці методики кількісного визначення найбільш відомого препарату з групи інгібіторів ангіотензинконвертуєчого ферменту — каптоприлу, що дозволить визначати каптоприл у витяжках із об'єктів біологічного походження.

За своєю хімічною структурою каптоприл — це 1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропіоніл]-L-пролін. Для кількісного визначення речовин, що містять в своїй структурі тільки одну групу, відомий спосіб, який ґрунтується на фотометричній реакції з реактивом Елмана [7]. Нами розроблено методику спектрофотометричного визначення каптоприлу з використанням зазначеної фотометричної реакції. Виходячи з даних літератури [8, 9], реакція між каптоприлом (1) та реактивом Елмана (2) повинна відбуватися за схемою (див. схему).

У результаті реакції утворюється діаніон 2-нітро-5-меркаптобензойної кислоти (4), хіноїдна форма якого (4a) має інтенсивне жовте забарвлення та відповідно смугу поглинання з λ_{\max} при 410 нм.

Для того щоб виключити вплив на результати кількісного визначення надлишку реактиву Елмана, який також поглинає світло при $\lambda = 410$ нм (рис.), при розробці методики ми користувалися методом диференційної спектрофотометрії ($\Delta\epsilon$ -методом) [10], тобто використовували як розчин порівняння розчин реактиву Елмана у відповідній концентрації (див. експерим. частину).

Як встановлено раніше [11, 12], фотометрична реакція, що досліджується, максимально повно перебігає у слабо лужному середовищі — оптимальне значення рН середовища дорівнює 8. У



Схема

той же час значення рН розчину реактиву Елмана не повинно перевищувати 7, оскільки це забезпечує його стабільність [11, 12].

Нами встановлено, що оптична густина розчину набуває максимального значення протягом 30 с

та залишається стабільною протягом не менше 6 годин.

Нами виконані зазначені дослідження для серії розчинів каптоприлу різних концентрацій та за отриманими даними побудовано градувальний

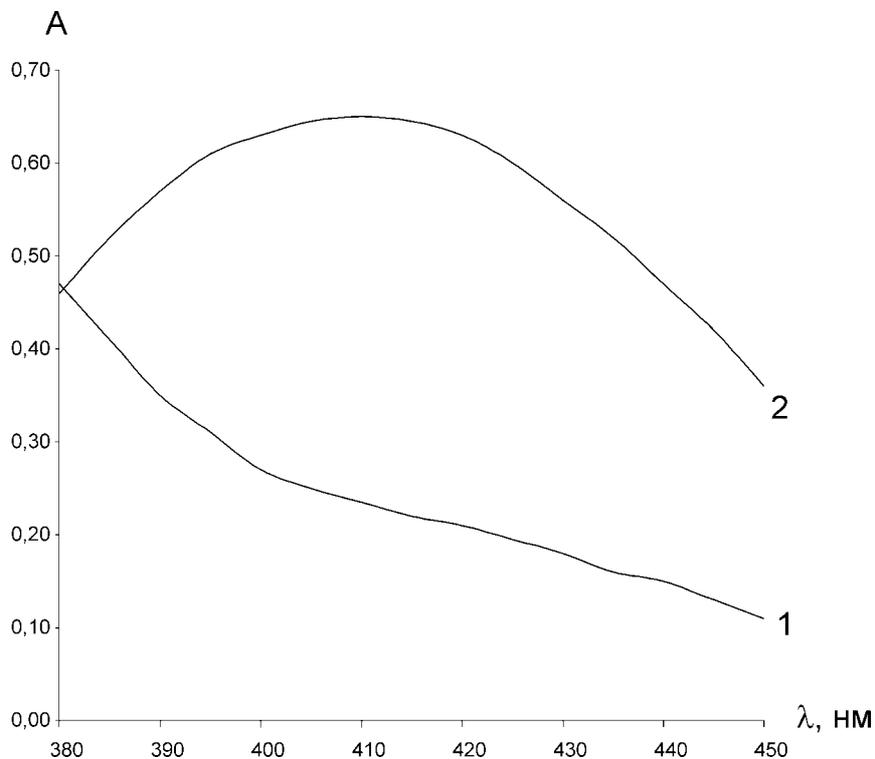


Рис. Електронні спектри:

1 - розчину реактиву Елмана у фосфатному буферному розчині з рН = 8 (концентрація $1,33 \cdot 10^{-4}$ моль/л, розчин порівняння - фосфатний буферний розчин з рН = 8); 2 - хіноїдної форми діаніону 2-нітро-5-меркаптобензойної кислоти (4а) в концентрації, що відповідає вмісту каптоприлу $4,60 \cdot 10^{-5}$ моль/л (розчин порівняння - розчин реактиву Елмана в фосфатному буферному розчині з рН = 8 (див. експерим. частину)).

Таблиця 1

Метрологічна характеристика градувальної залежності оптичної густини від концентрації каптоприлу в кінцевому розчині виду $y = bx + a$ ($\lambda = 410$ нм; $l = 10$ мм; $n = 18$, $P = 0,95$)

r	b	a	S ²	Δb	Δa
0,9993	0,06177	- 0,02602	0,0002344	0,0005638	0,007503

Таблиця 2

Результати кількісного визначення каптоприлу у модельних розчинах ($\lambda = 410$ нм; $l = 10$ мм)

Введено каптоприлу в пробу, мкг	Оптична густина	Знайдено каптоприлу		Метрологічні характеристики (n = 6; P = 0,95)
		мкг	%	
125	0,132	126	100,8	$\bar{X} = 98,14$ $S = 1,92$ $S_{\bar{X}} = 0,78$ $\Delta\bar{X} = 1,92$ $\varepsilon = \pm 1,95\%$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 98,14 \pm 1,92$
250	0,289	247	98,8	
500	0,597	484	96,8	
750	0,909	723	96,4	
825	1,038	823	99,8	
1000	1,220	963	96,3	

графік з використанням як робочої довжини хвилі 410 нм. Даному графіку відповідає рівняння прямої виду $y = bx + a$, що має вигляд [13]:

$$A = 0,06177 \cdot C + 0,02602,$$

де: A — оптична густина розчину;

C — концентрація каптоприлу в кінцевому розчині, мкг/мл.

Метрологічну характеристику отриманої градувальної залежності [13] наведено в табл. 1.

Після перевірки значущості коефіцієнта a в рівнянні було зроблено висновок про неможливість переходу до рівняння виду $y = b'x$ [13].

Отримана залежність лінійна в діапазоні концентрацій від 2,5 мкг/мл до 20 мкг/мл в кінцевому розчині з коефіцієнтом кореляції 0,9993.

Градувальний графік та рівняння прямої було використано для розрахунку концентрації каптоприлу в модельних розчинах.

Отримані дані наведені в табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать, що відносна невизначеність середнього результату при кількісному визначенні каптоприлу за наведеною методикою не перевищує $\pm 1,95\%$.

Експериментальна частина

У роботі нами були використані такі реактиви: каптоприл фармакопейної чистоти (ДФУ) та 5,5'-дитіо-біс(2-нітробензойна кислота) кваліфікації "х. ч."

Методика приготування розчину реактиву Елмана (концентрація $1,33 \cdot 10^{-3}$ моль/л). 53 мг 5,5'-дитіо-біс(2-нітробензойної кислоти) вносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, додавали невелику кількість фосфатного буферного розчину з рН = 6,8 [14] і потім додавали 2,66 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду — до повного розчинення 5,5'-дитіо-біс(2-нітробензойної кислоти), доводили об'єм колби до позначки фосфатним буферним розчином з рН = 6,8. Контролювали рН розчину реак-

тиву Елмана за допомогою іономіра рН-150 (значення рН розчину не повинно перевищувати 7,0).

Методика побудови градувального графіка: 50 мг (точну наважку) каптоприлу переносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняли у невеликій кількості води очищеної та доводили до позначки цим же розчинником (стандартний розчин; концентрація 500 мкг/мл). У ряд мірних колб місткістю 100,0 мл вносили із бюретки 5,00; 10,00; 15,00; 20,00 та 35,00 мл стандартного розчину каптоприлу і доводили до позначки водою очищеною (розчини 1, 2, 3, 4 та 5; концентрація 25, 50, 75, 100 та 175 мкг/мл відповідно). У дві мірні колби місткістю 100,0 мл вносили із бюретки по 50,00 мл розчинів 1 та 5 і доводили до позначки водою очищеною (розчини 6 та 7; концентрація 12,5 та 87,5 мкг/мл відповідно).

У ряд мірних колб місткістю 50,0 мл вносили по 10,00 мл розчинів 1, 2, 3, 4, 6, та 7, додавали по 5,00 мл реактиву Елмана та доводили до позначки фосфатним буферним розчином з рН = 8 [14]. Через 30-40 с вимірювали оптичну густина отриманих розчинів на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 410 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

Як розчин порівняння (компенсаційний розчин) використовували суміш, отриману в ході "холостого" дослідження.

Висновки

1. Досліджені умови виконання фотометричної реакції каптоприлу з реактивом Елмана.

2. Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення каптоприлу на основі зазначеної фотометричної реакції з реактивом Елмана, яка забезпечує кількісне визначення препарату при його концентрації в розчині, що фотометрують, від 2,5 до 20 мкг/мл з середньою невизначеністю результату $\pm 1,95\%$.

Література

1. Chodorowski Z., Anand J.S., Waldman W. // *Przegl. Lek.* — 2003. — Vol. 60 (4). — P. 233-235.
2. Lechleitner P., Dzien A., Haring D. // *Toxicol.* — 1990. — Vol. 64. — P. 325-329.
3. Augenstein W.L., Kulig K.W., Rumack B.H. // *J. Am. Med. Asso.* — 1988. — Vol. 259. — P. 3302-3305.
4. Park H., Purnell G.V., Mirchandani H.G. // *Clin. Tox.* — 1990. — Vol. 28. — P. 379 — 382.
5. Hosseinimehr S.J., Ebrahimi P., Hassani N. // *Boll. Chim. Farm.* — 2004. — Jul.-Aug. — Vol. 143, №6. — P. 249-251.
6. Salem I.I., Saif W.A., Jmeian Y. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2005. — Apr. 29. — Vol. 37, №5. — P. 1073-1080.
7. Чакчир Б.О., Трохимчук В.В. // *Фармац. журн.* — 1985. — №3. — С. 42-45.
8. Ellmann G. L. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1959. — Vol. 82. — P. 70.
9. Ellmann G.L. // *Biochem. Pharmacol.* — 1961. — Vol. 7. — P. 88.
10. Булатов Л.И., Калинин И.П. *Практическое руководство по фотометрическим методам анализа.* — Л.: Химия, 1986. — 432 с.
11. Danehy J.P., Elia V.J., Lavelle C.J. // *J. Org. Chem.* — 1971. — Vol. 36, №7. — P. 1003-1005.
12. Whitesides G.M., Lilburn J.E., Szajewsky R.P. // *J. Org. Chem.* — 1977. — Vol. 42, №2. — P. 332-338.
13. Доерфель К. *Статистика в аналитической химии / Пер. с нем.* — М.: Мир, 1969. — 223 с.
14. Лурье Ю. Ю. *Справочник по аналитической химии.* — М.: Химия, 1989. — 448 с.

Надійшла до редакції 12.10.2007 р.

УДК 547.972.3+544.526:542.952.1

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ФЛАВОНОЛОВ. II. МЕХАНИЗМ ПРОТОНИРОВАНИЯ ДИФЛАВОНОЛОВ В ОСНОВНОМ И ВОЗБУЖДЕННОМ СОСТОЯНИЯХ

В.В.Мороз, А.Г.Чалый, А.Д.Рошаль, Л.М.Птягина, А.А.Верезубова

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; дифлавонолы; протолитические формы; протонирование; электронная спектроскопия

Изучены кислотно-основные и спектральные характеристики протолитических форм дифлавонолов. Показано, что асимметричный межфрагментный перенос заряда при возбуждении приводит к инверсии констант протонирования бис-(4'-N,N-диметиламино) производного дифлавонола и фототаутомеризации его дикатионной формы.

ACIDIC AND BASIC PROPERTIES OF FLAVONOLS.

II. THE MECHANISM OF DIFLAVONOL PROTONATION IN THE GROUND AND EXCITED STATE

V.V.Moroz, A.G.Chaly, A.D.Roshal, L.M.Ptyagina, A.A.Verezubova

Acidic and basic and spectral characteristics of diflavonol protolythic forms have been investigated. It has been shown that asymmetrical interfragmental charge transfer upon excitation leads to the inversion of the protonation constants of bis-(4'-N,N-dimethylamino) diflavonol derivative and to the phototautomerisation of its dicationic form.

КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ФЛАВОНОЛІВ.

II. МЕХАНІЗМ ПРОТОНУВАННЯ ДИФЛАВОНОЛІВ В ОСНОВНОМУ ТА ЗБУДЖЕНОМУ СТАНАХ

В.В.Мороз, А.Г.Чалый, О.Д.Рошаль, Л.М.Птягіна, А.А.Верезубова

Досліджено кислотно-основні і спектральні характеристики протолітичних форм флавонолів. Показано, що асиметричний міжфрагментний переніс заряду у збудженому стані призводить до інверсії констант протонування бис-(4'-N,N-диметиламіно) похідного дифлавонолу та фототаутомеризації його дикатионної форми.

Производные флавонола (3-гидрокси-2-фенилхромона) и дифлавонола (3,7-дигидрокси-2,8-дифенилпирино[3,2-g]хромона) (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 и дифлавонолов является значительное изменение кислотно-основных свойств орто-гидроксикарбонильных группировок в возбужденном состоянии, что приводит к фотопереносу протона и появлению характерной двухполосной флуоресценции.

Особый интерес представляют производные флавонолов, имеющие несколько взаимосвязанных протонноакцепторных групп. Ранее нами был изучен 4-N,N-диалкиламинофлавонол, имеющий неэквивалентные основные группы. Для соединения, относящегося к классу дифлавонолов, характерно наличие двух эквивалентных карбонильных фрагментов, а в случае 4',4''-бис(N,N-диметиламино)дифлавонола в молекуле имеются четыре основные как эквивалентные, так и неэквивалентные группы.

В предыдущей нашей статье показано, что при наличии в молекулах нескольких основных центров последовательность их протонирования в S_0 и S_1 состояниях может быть различной. Инверсия констант протонирования является результатом внутримолекулярного межфрагментного переноса заряда при возбуждении.

Изменение свойств основных групп в возбужденном состоянии должно приводить к таутомерной перегруппировке монокатионов, сопровождающейся процессом перепротонирования при участии молекул растворителя. Произойдет ли этот процесс на самом деле, зависит от времени жизни катиона в возбужденном состоянии. Так, в случае 4'-диметиламинофлавонола время жизни катиона не превышает 200 пс, что значительно меньше времени, необходимого для его таутомеризации и превращения в новую протолитическую форму.

Целью настоящей работы являлось сравнительное изучение процессов протонирования и исследование взаимодействия эквивалентных и неэквивалентных основных групп дифлавонолов в основном и возбужденном состояниях. Строение исследованных дифлавонолов приведено на схеме 1.

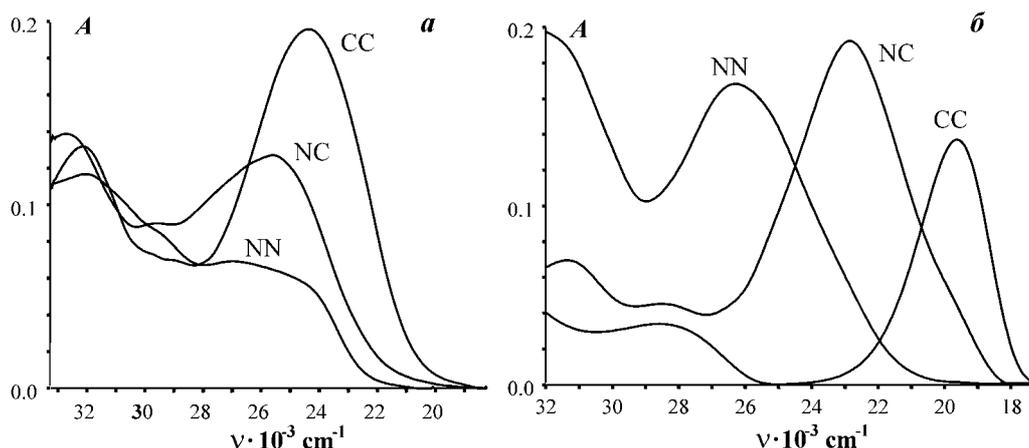


Рис. 1. УФ-спектры поглощения протолитических форм дифлавонолов 1а и 1б: NN - нейтральная форма, NC - монокатион, CC - дикатион.

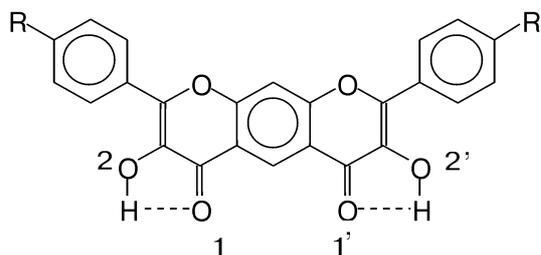


Схема 1. Структуры исследуемых дифлавонолов: а - R = H, б - R = OCH₃, в - R = N(CH₃)₂.

Поскольку молекулы 1с имеют протоноакцепторные группы разных типов, для уточнения механизма протонирования последних авторы также изучали поведение этих 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 LiClO₄, авторы разделяли процессы, обусловленные связыванием протона с протоноакцепторными группами разных типов.

Титрование незамещенного дифлавонола 1а водно-метанольным раствором серной кислоты в интервале рН 7 — 0 и водным раствором серной кислоты в интервале Н₀ 0 — -9 показало, что для данного соединения характерно двухступенчатое протонирование, приводящее к последовательному батохромному сдвигу длинноволновых полос поглощения (рис. 1а). При добавлении LiClO₄ наблюдается одноступенчатое комплексообразование, также сопровождающееся смещением длинноволновой полосы поглощения в красную область спектра (до 381 нм).

Введение электронодонорных метоксигрупп в боковые кольца дифлавонола 1б способствует большей делокализации положительного заряда при образовании катионов, что приводит к их стабилизации и понижению энергии длинноволновых переходов. В результате батохромные сдвиги полос поглощения 1б при протонировании значительно более существенны, чем у соединения 1а (рис. 1б).

Спектральные характеристики протонированных форм приведены в табл. 1. Флуоресцентное титрование 1а и 1б показало, что по мере увеличения кислотности интенсивность свечения нейт-

Таблица 1

Спектральные свойства протолитических форм дифлавонолов 1а и 1б* в водных растворах (CC) и смеси метанол : вода - 8:2 (NN, NC)

Соединение	Нейтральные формы (NN и NT)				Монокатион (NC)		Дикатион (CC)				
	$\lambda_{abs, NN}$	$\lambda_{fl, NN}$ $\lambda_{fl, NT}$	$\Delta\nu_{St, NN}$ $\Delta\nu_{St, NT}$	ϕ_{NN} ϕ_{NT}	$\lambda_{abs, NC}$	$\nu_{abs, NC} - \nu_{abs, NN}$	$\lambda_{abs, CC}$	$\nu_{abs, CC} - \nu_{abs, NC}$	$\lambda_{fl, CC}$	$\Delta\nu_{St, CC}$	ϕ_{CC}
1а	371	500 613	6960 10640	0,2 0,1	389	1100	426	2240	486	2920	1.7
1б	384	500 568	6330 8730	0,3 1,5	437	3160	510	3270	527	660	3.2
1с	438	544	4450	0,1	см. табл. 4						

* λ_{abs} , λ_{fl} - максимумы полос поглощения и испускания (нм), $\Delta\nu_{St}$, ϕ - Стоксовы сдвиги (см⁻¹) и квантовые выходы (%) флуоресценции, $\nu_{abs, NC} - \nu_{abs, NN}$ - величины батохромных сдвигов длинноволновой полосы поглощения монокатиона относительно соответствующей полосы нейтральной формы (см⁻¹), $\nu_{abs, CC} - \nu_{abs, NC}$ - величины батохромных сдвигов длинноволновой полосы поглощения дикатиона относительно соответствующей полосы монокатиона (см⁻¹).

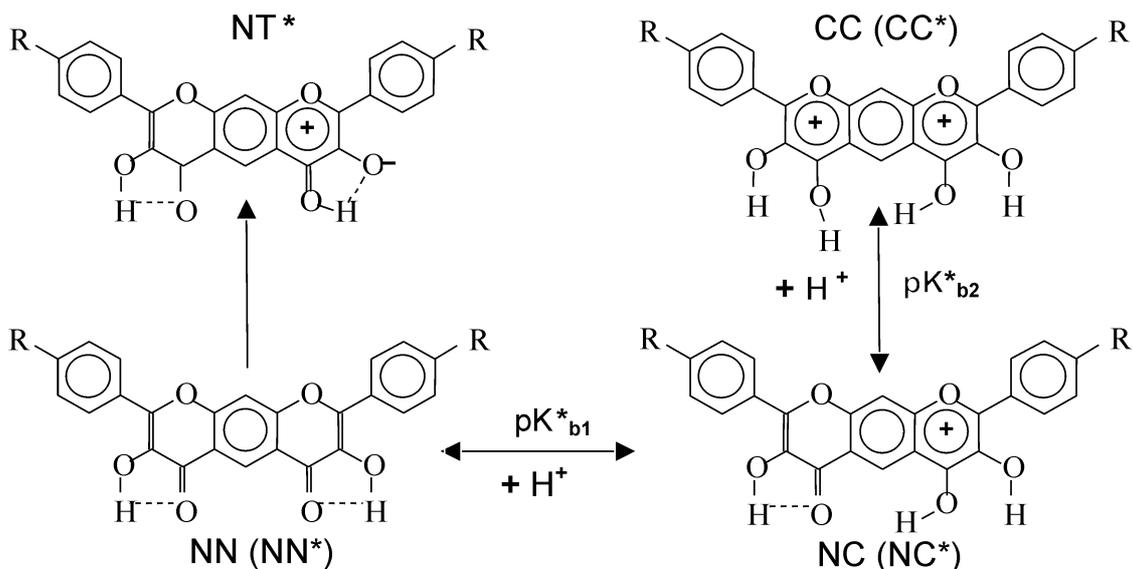


Схема 2. Превращение протолитических форм дифлавонолов 1a и 1b в основном и возбужденном состояниях. Обозначение форм указано в табл. 1. (*) - формы, существующие в возбужденном состоянии.

ральных форм (NN и фототаутомера NT, схема 2) понижается и исчезает при H_0 , соответствующих области существования монокатиона. При дальнейшем увеличении абсолютных значений H_0 в спектрах флуоресценции дифлавонолов появляются новые полосы флуоресценции (табл. 1), интенсивность которых растет симбатно увеличению в растворе концентрации дикатионной формы.

Сопоставление изменений относительного выхода каждой из форм в спектрах поглощения и флуоресценции позволило сделать вывод об отсутствии эмиссии у монокатиона, а также отнести новую полосу флуоресценции к испусканию дикатионной формы.

Для теоретического анализа основных свойств дифлавонолов нами были проведены расчеты рас-

пределения электронной плотности методами RM1 и DFT. Согласно данным, полученным для нейтральных форм дифлавонолов в основном состоянии (табл. 2), маликеновские заряды на атомах кислорода карбонильных фрагментов ($q_{O,1}$ и $q_{O,1'}$) равны между собой. Также равны заряды на атомах кислорода, симметрично расположенных гидроксильных групп ($q_{O,2}$ и $q_{O,2'}$). Таким образом, расчеты подтверждают заключение о том, что дифлавонолы 1a и 1b относятся к соединениям с эквивалентными кислотными и основными группами.

На схеме 2 показан предполагаемый механизм присоединения протонов в основном состоянии с образованием моно- и дикатионов пирилиевого строения. Из данных, представленных в табл. 3,

Таблица 2

Теоретические характеристики нейтральной NN формы дифлавонолов в основном и возбужденном состояниях* **

Соединение		$q_{O,1}$	$q_{O,2}$	q_{Ph}	Δq_{Ph}	$q_{O,1'}$	$q_{O,2'}$	$q_{Ph'}$	$\Delta q_{Ph'}$
1a	S_0 (DFT)	-0,549	-0,659	0,091	-0,549	-0,659	0,091	-	-
	S_0 (AM1)	-0,307	-0,241	0,096	0,014	-0,307	-0,241	0,096	-0,002
	S_1	-0,364	-0,201	0,110		-0,303	-0,237	0,094, ^	
1b	S_0 (DFT)	-0,555	-0,664	0,115	-	-0,555	-0,664	0,115	-
	S_0 (AM1)	-0,310	-0,244	0,100	0,180	-0,310	-0,244	0,100	0,001
	S_1	-0,407	-0,206	0,280		-0,304	-0,242	0,101, ^	
1c	S_0 (DFT)	-0,525	-0,477	0,005	-	-0,525	-0,477	0,005	-
	S_0 (AM1)	-0,313	-0,242	0,109	0,290	-0,313	-0,242	0,109	-0,018
	S_1	-0,377	-0,187	0,420		-0,317	-0,248	0,091	

* Номера атомов кислорода и фенильных фрагментов приведены на схеме 1.

** $q_{O,1}$ и $q_{O,1'}$ - Малликеновские заряды на атомах кислорода карбонильных групп, $q_{O,2}$ и $q_{O,2'}$ - Малликеновские заряды на атомах кислорода гидроксильных групп, q_{Ph} и $q_{Ph'}$ - суммарные Малликеновские заряды на фенильных фрагментах, Δq_{Ph} и $\Delta q_{Ph'}$ - межфрагментный перенос заряда с фенильных колец на дихромоновое ядро при возбуждении. Все заряды приведены в долях заряда электрона e.

Таблица 3

Константы протонирования дифлавонолов 1a и 1b в основном и возбужденном состояниях (в водных растворах серной кислоты)*

		pK _{b1}	pK _{b2}	ΔpK _b
1a	S ₀	-3.7±0.1	-6.1±0.1	2.5
	S ₁	-1.4	-1.4	0
1b	S ₀	-4.5±0.1	-6.2±0.1	1.7
	S ₁	2.1	0.7	1.4

* pK_{b1}, pK_{b2} - константы протонирования карбонильных групп дифлавонолов, ΔpK_b - различия в константах протонирования по первой и второй ступеням.

следует, что, несмотря на наличие электронодонорных метоксигрупп, константа протонирования дифлавонола 1b по первой ступени имеет более низкое значение, чем у 1a. Константы протонирования дифлавонолов 1a и 1b по второй ступени имеют примерно одинаковые значения.

При возбуждении нейтральных молекул дифлавонолов перенос электронной плотности с боковых фенильных циклов на дихромоновый фрагмент является асимметричным и приводит к повышению заряда на атоме кислорода только одной из карбонильных групп (табл. 2). Таким образом, основность одного из карбониллов в возбужденном состоянии резко повышается, в то время как основность другого остается без изменения. Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что дифлавонолы в возбужденном состоянии имеют асимметричное электронное строение, а их основные группы не являются эквивалентными. Этот вывод объясняет тот факт, что при возбуждении происходит перенос только одного протона и образование фототаутомера NT*, изображенного на схеме 2 [8, 9].

Поскольку заряд на атоме кислорода карбонильной группы в возбужденном состоянии зави-

сит от интенсивности межфрагментного переноса заряда (Δq_{ph}), введение электронодонорных метокси-заместителей интенсифицирует этот процесс и, соответственно, приводит к большему росту основности карбонильной группы 1b. Как следует из табл. 3, в случае 1a константа K_{b1} возрастает при переходе в возбужденное состояние на 2,3 порядка, в то время как в случае 1b разница между K_{b1} и K*_{b1} составляет 6,6 порядков.

При присоединении второго протона к монокатиону различия между K_{b2} и K*_{b2} менее существенны и составляют для 1a и 1b соответственно 4,7 и 6,9 порядков.

Анализ величин констант протонирования также показывает, что в возбужденном состоянии различия между величинами констант первой и второй ступени уменьшаются и в случае 1a становятся несущественными. Дифлавонол 1c имеет четыре основных группы и, соответственно, четыре различных катионных формы.

В процессе увеличения кислотности растворов в интервале рН от 7 до 0 в спектрах поглощения наблюдается значительный гипсохромный, а затем небольшой батохромный сдвиг длинноволновой полосы (табл. 4). Полученный в результате двух первых стадий протонирования спектр поглощения 1c (при рН~1-2) совпадает с таковым для незамещенного нейтрального дифлавонола 1a. Это позволяет сделать вывод, что наблюдаемые спектральные эффекты обусловлены протонированием и выключением из сопряжения электронодонорных диметиламиногрупп в боковых фенильных циклах.

В случае протонирования карбонильной группы спектральный эффект должен был бы быть противоположным — образование пирилиевого фрагмента должно было приводить к значительному батохромному сдвигу полосы поглощения. Такой спектральный эффект наблюдался при протонировании 1a и 1b, при образовании комплекса

Таблица 4

Спектральные свойства катионных форм дифлавонола 1c в водно-метанольных (NC, CC), ацетонитрильных (NC, CC) и водных растворах (3C и 4C)*

Растворитель	Монокатион (NC)					Дикатион (CC)				
	λ _{abs, NC}	V _{abs, NC} - V _{abs, NN}	λ _{fl, NC}	ΔV _{st, NC}	φ _{NC}	λ _{abs, CC}	V _{abs, CC} - V _{abs, NC}	λ _{fl, CC}	ΔV _{st, CC}	φ _{CC}
Метанол - вода	370	-4040	-	-	-	376	430	572	9120	слаб.
Ацетонитрил	366	-4170	529	8420	слаб.	379	940	615	10130	слаб.
	трикатион (3C)					тетракатион (4C)				
Вода	λ _{abs, 3C}	V _{abs, 3C} - V _{abs, CC}	λ _{fl, 3C}	ΔV _{st, 3C}	φ _{3C}	λ _{abs, 4C}	V _{abs, 4C} - V _{abs, 3C}	λ _{fl, 4C}	ΔV _{st, 4C}	φ _{4C}
	414	2020	500	4160	слаб.	407	-410	447	2190	2,1

* λ_{abs, NC}, λ_{abs, CC}, λ_{abs, 3C}, и λ_{abs, 4C} - положения максимумов длинноволновых полос поглощения моно-, ди-, три- и тетракатионов (nm), V_{abs, NC} - V_{abs, NN}, V_{abs, CC} - V_{abs, NC}, V_{abs, 3C} - V_{abs, CC}, V_{abs, 4C} - V_{abs, 3C} - сдвиги полос поглощения каждой протолитической формы относительно предшествующей протолитической формы (см⁻¹), λ_{fl, xx}, ΔV_{st, xx}, φ_{xx} - положение максимума полосы флуоресценции (nm), Стоксов сдвиг флуоресценции (см⁻¹) и квантовые выходы флуоресцирующих форм (%).

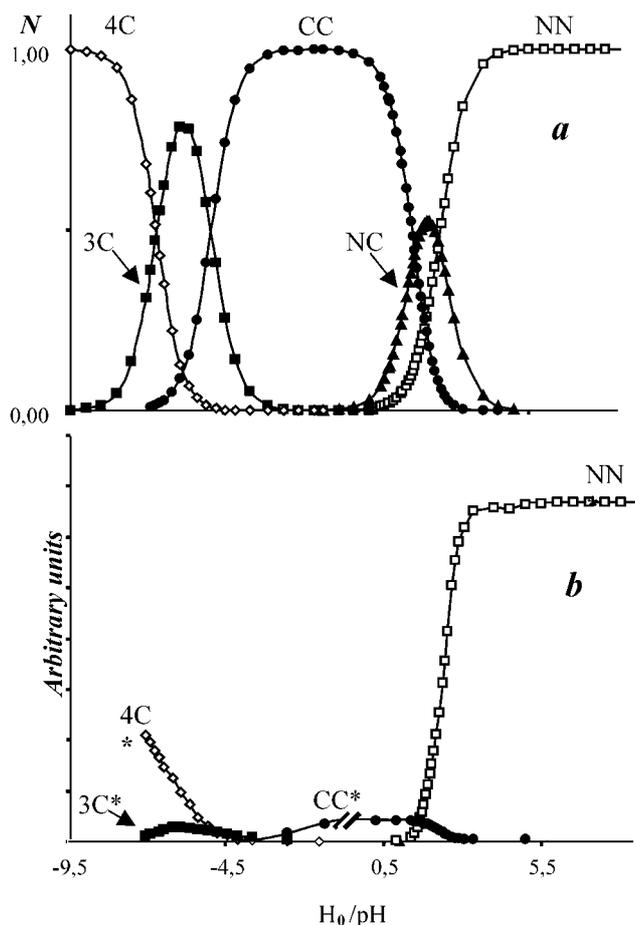


Схема 3. Протолитические формы дифлавонола 1с при различных значениях H_0/pH .

а - мольные доли (N) протолитических форм; б - интенсивности флуоресценции протолитических форм. Интенсивности свечения форм 3C* и CC* на рисунке увеличены в 10 раз. Разделение полос низкой интенсивности проводили деконволюцией логарифмированных спектральных кривых $\lg(I) = f(\nu)$.

1с с ионами лития (483 нм), а также при дальнейшем протонировании 1с: присоединение третьего протона при высоких значениях H_0 сопровождается типичным для других дифлавонолов bathochromным сдвигом длинноволновой полосы поглощения, свидетельствующим об образовании трикатиона (3C) бензопирилевого строения.

Однако протонирование второй карбонильной группы в отличие от 1а и 1б приводит не к bathochromному, а к гипсоchromному сдвигу (табл. 4). Такое поведение, по-видимому, обусловлено большой концентрацией положительного заряда в трикатионе и невозможностью его дальнейшей делокализации при присоединении четвертого протона.

Относительный выход каждой из протолитических форм дифлавонола 1с (% мол.) в интервале от $pH = 15,6$ до $H_0 = -9$ приведен на схеме 3а.

Спектры флуоресценции растворов 1с в метаноле представлены одной полосой, соответствующей эмиссии нейтральной формы NN*. Увеличение концентрации кислоты приводит к тушению

флуоресценции этой формы. При $pH < 2$ появляется длинноволновая полоса флуоресценции при 572 нм, максимум интенсивности свечения которой в водно-этанольных и водных растворах наблюдается в интервале H_0 от 0 до -2,5.

При значениях $H_0 < -4,5$ в спектрах появляются коротковолновые полосы испускания — сначала слабо-интенсивная полоса при 500 нм и затем интенсивная — при 447 нм.

Сопоставление схем 3а и 3б показывает, что в соответствующих интервалах pH и H_0 в основном состоянии присутствуют соответственно ди-, три- и тетракатионная формы. Таким образом, нами был сделан вывод, что монокатионная форма 1с не имеет флуоресценции, а остальные полосы испускания обусловлены соответственно эмиссией форм CC*, 3C* и 4C*.

В ацетонитриле, где для дифлавонолов характерно наличие внутримолекулярной водородной связи и внутримолекулярного переноса протона в возбужденном состоянии, в спектре флуоресценции 1с наблюдается полоса фототаутомера NT*. Увеличение кислотности ацетонитрильных растворов приводит к появлению полосы испускания при 529 нм, а затем полосы при 615 нм. Первая полоса проявляется в спектрах при кислотностях раствора, характерных для образования монокатиона, вторая полоса — при появлении в растворах дикатиона. Кроме того, положение последней полосы 1с соответствует положению полосы фототаутомера незамещенного дифлавонола 1а. Высокие значения Стоксовых сдвигов флуоресценции обеих форм, соответственно 8960 и 10120 см^{-1} , говорят об их таутомерной природе. Учитывая приведенные выше факты, мы склонны относить обнаруженные полосы испускания к флуоресценции фототаутомеров катионной и дикатионной форм.

Как следует из приведенных выше спектральных данных, протонирование дифлавонола 1с в основном состоянии протекает по четырехступенчатой схеме (схема 4а), причем первыми протонируются атомы азота диметиламиногрупп. Различие между константами протонирования $K_{B1,N}$ и $K_{B2,N}$ равно 0,8 порядка, что указывает на отсутствие взаимодействия между этими группами и на независимое протекание процессов протонирования обоих атомов азота [11]. Константы протонирования 1с по третьей и четвертой ступеням ($K_{B1,O}$ и $K_{B2,O}$) соответствуют K_{B1} и K_{B2} дифлавонолов 1а и 1б. Более низкие, чем у других дифлавонолов значения $K_{B1,O}$ и $K_{B2,O}$ могут быть объяснены, исходя из факта, что присоединение протонов происходит не к нейтральной молекуле, а к частицам с высоким положительным зарядом — ди- и трикатиону. Величины констант протонирования карбонильных групп всех дифлавонолов различаются на 1,7 — 2,5 порядка, что указывает на наличие значительного взаимодействия между данными фрагментами молекул.

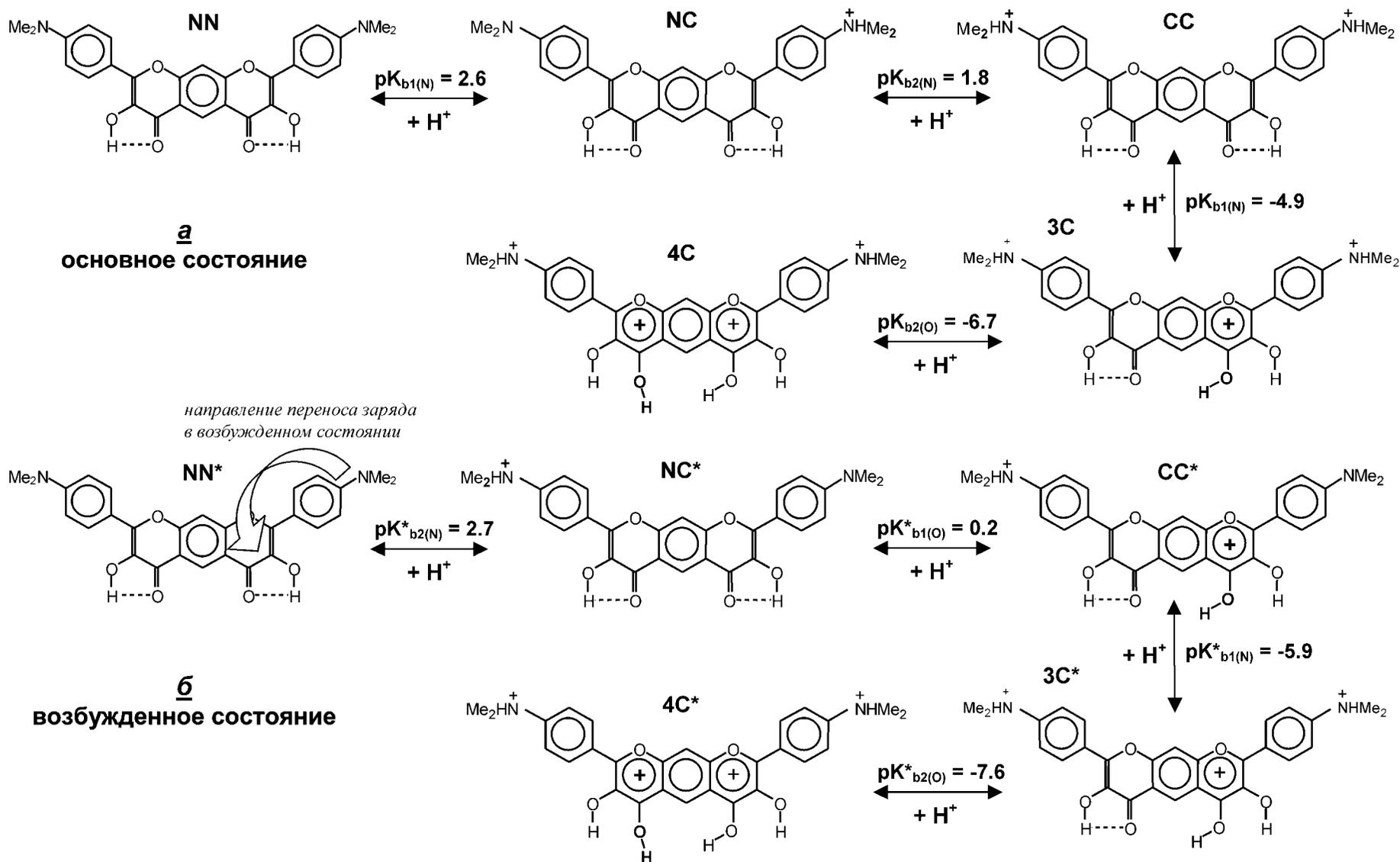


Схема 4. Взаимодействие между катионными формами дифлавонола 1с.

Расчет величин констант протонирования $1c$ в возбужденном состоянии по методу Ферстера показал, что последовательность протонирования основных групп в молекуле не соответствует таковой в основном состоянии. Согласно данным, приведенным на схеме 4, первой протонируется одна из диметиламиногрупп, а затем карбонильная группа, находящаяся в противоположном пириновом цикле дихромонного фрагмента. Основные свойства оставшихся групп ослабляются, и константы их протонирования находятся в области $pK_b -6$ — -8 .

Причиной инверсии последовательности протонирования, по нашему мнению, является “несимметричное” изменение основности диметиламино- и карбонильных групп, обусловленное “несимметричным” межфрагментным переносом заряда при возбуждении.

Величина межфрагментного переноса заряда (Δq_{ph}) между одним из фенильных циклов и дихромонным фрагментом $1c$ составляет $0,29 e$ (табл. 2). При этом положительный заряд на введенной в этот цикл диметиламиногруппы повышается при возбуждении от $0,039 e$ до $0,154 e$, что соответствует существенному уменьшению ее основности. Согласно экспериментальным данным $K_{b1(N)}$ этой группы при возбуждении уменьшается на 8.4 порядка.

В то же время второй фенильный цикл не проявляет электронодонорных свойств. Напротив, согласно результатам расчетов, наблюдается небольшое смещение электронной плотности в инверсном направлении — с дихромонного фрагмента на этот фенильный фрагмент ($\Delta q_{ph} = -0,018 e$), что приводит к уменьшению положительного заряда на введенной в него диметиламиногруппе от $0,039 e$ до $0,027 e$ и, соответственно, к некоторому повышению ее основности. Величина $pK_{b2(N)}$ этой группы возрастает при возбуждении от $1,8$ до $2,7$.

С другой стороны, перенос заряда с фенильного цикла на дихромонный фрагмент приводит к увеличению отрицательного заряда q_{O1} на атоме кислорода соседней карбонильной группы, что значительно повышает ее основность. В результате величина $K_{b1(O)}$ возрастает на 5.1 порядка и достигает значения 0.2 .

Константа протонирования второй карбонильной группы $K_{b2(O)}$ как в основном, так и в возбужденном состоянии имеет самое низкое значение. Более того, при возбуждении она понижается более чем на порядок, хотя, согласно расчетам, заряд на атоме кислорода этой группы существенно не изменяется.

Таким образом, если в основном состоянии константы протонирования основных групп в $1c$ располагаются в порядке уменьшения $K_{b1(N)} > K_{b2(N)} > K_{b1(O)} > K_{b2(O)}$, то процесс переноса заряда при возбуждении приводит к изменению этой последовательности — $K_{b2(N)} > K_{b1(O)} > K_{b1(N)} > K_{b2(O)}$ и, соответственно, к изменению порядка протонирования (схема 4).

Несмотря на инверсию основных свойств диметиламино- и карбонильных групп, большинство прототропных форм (CN , $3C$ и $4C$) имеет в основном и возбужденном состоянии одинаковое строение. Различия в строении наблюдаются только у дикатионных форм CC и CC^* , причем переход между этими формами должен осуществляться посредством фототаутомеризации.

В случае катиона $4'$ -аминофлавонола процесс фототаутомеризации не успеваеет осуществляться из-за высокой скорости излучательной и безызлучательной дезактивации исходной молекулы. К сожалению из-за низкой интенсивности флуоресценции измерить время жизни CC^* формы дифлавонола $1c$ не представляется возможным.

Тем не менее, авторы склонны полагать, что дикатион имеет время жизни в возбужденном состоянии, достаточное для протекания фототаутомеризации. В пользу этого заключения говорит как аномально высокое значение Стоксова сдвига флуоресценции дикатиона, характерное для фототаутомеров (8640 см^{-1}), так и чрезвычайно низкий квантовый выход этой формы.

Экспериментальная часть

Дифлавонолы $1a-1c$ были синтезированы методом Альгара-Флинна-Оямады по методике [11]. Структура веществ была подтверждена с использованием ЯМР и масс-спектрометрии.

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

Определение концентрационных констант протонирования в интервале рН от $6,5$ до $1,0$ в системе метанол-вода (8:2) проводили путем кислотно-основного титрования водно-метанольными растворами H_2SO_4 . Определение констант протонирования в сильнокислых областях (в интервале функций кислотности Гаммета H_0 от $1,0$ до -10) проводили в смесях серная кислота — вода. Качественное исследование протонирования диметиламиногрупп $1c$ также было проведено в ацетонитриле путем титрования раствора соответствующего дифлавонола ацетонитрильными растворами серной кислоты. Исследование спектральных свойств комплексов $1a-1c$ с $LiClO_4$ также проводили в ацетонитриле.

Оценку величин констант протонирования и диссоциации в возбужденном состоянии проводили по методу Ферстера [12]. Поскольку некоторые из протолитических форм дифлавонолов не флуоресцируют, расчеты pK_b^* проводили, не исходя из положения 0-0 переходов, а из положения максимумов полос поглощения [13].

Математическая обработка спектров, в частности, их деконволюция на отдельные полосы поглощения и испускания, расчет констант равновесий между протолитическими формами про-

водили при помощи пакета программ Spectra Data Lab [14].

Оптимизацию геометрии молекул дифлавонолов в основном и возбужденном состояниях, определение Малликеновских зарядов на атомах, расчет переноса заряда между фрагментами молекул при возбуждении проводили методами RM1 и RM1/CI [15], встроенными в пакет MOPAC 2002 [16]. Параллельно расчеты оптимальной геометрии и зарядов на атомах проводили методом DFT [17], встроенным в пакет программ GAUSSIAN 98 [19]. В последнем случае были использованы функционал B3LYP [19] и базис 6-31G** [20].

Выводы

В представленной работе приведены данные, полученные в результате экспериментального и теоретического исследования кислотно-основных свойств дифлавонолов, а также анализ спектральных характеристик обнаруженных протолитических форм.

Анализ и сравнение полученных данных показали, что в основном состоянии основные свойства карбонильных фрагментов 1a — 1c идентичны. То же касается и основных свойств диметиламиногрупп (1c). Порядок протонирования неэквивалентных основных фрагментов у 1c такой же, как у 4'-диметиламинофлавонола.

В возбужденном состоянии у дифлавонолов наблюдается асимметричный перенос заряда, в котором участвуют фрагменты только одной половины молекулы. В результате для дифлавонолов в S₀-состоянии характерно асимметричное распределение электронной плотности, что обуславливает неэквивалентность всех основных групп.

В случае дифлавонола 1c изменение зарядов на атомах в возбужденном состоянии приводит к инверсии констант протолитических равновесий, изменению порядка протонирования основных групп и образованию фототаутомера дикаатионной формы аномального строения.

Литература

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., Doroshenko A.O. et al. // *J. Phys. Chem. A.* — 1998. — Vol. 102. — P. 5907-5914.
6. Roshal A.D., Grigorovich A.V., Doroshenko A.O. et al. // *J. Photochem. Photobiol. A.* — 1999. — Vol. 127. — P. 89-100.
7. Невская Е.Н., Назаренко В.А. // *ЖАХ.* — 1972. — Т. 27, №9. — P. 1699-1714.
8. Roshal A.D., Moroz V.I., Pivovarenko V.G. et al. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68. — P. 5860-5869.
9. Falkovskaia E., Pivovarenko V.G., del Valle J.C. // *Chem. Phys. Lett.* — 2002. — Vol. 352. — P. 415-420.
10. Мчедлов-Петросян Н.О. Дифференциация силы органических кислот в истинных и организованных растворах. — Х.: Изд. ХНУ им. В.Н. Каразина, 2004. — 326 с.
11. Algar J., Hurley D.E. // *Proc. R. Irish Acad., Sect. B.* — 1936. — Vol. 43. — P. 83.
12. Forster Th. // *Z. Electrochem.* — 1950. — Vol. 54. — P. 42.
13. Мартынов И.И., Демяшкевич А.Б., Ужинов Б.М., Кузьмин М.Г. // *Усп. химии.* — 1977. — Vol. 46. — P. 3-16.
14. Дорошенко А.О. // *Spectra Data Lab.* — Х.: ХНУ им. В.Н. Каразина, 1999. — 298 с.
15. Rocha G.B., Freire R.O., Simas A.M., Stewart J.J.P. // *J. Comp. Chem.* — 2006. — Vol. 27, №10. — P. 1101-1111.
16. Stewart J.P.P. MOPAC 2002, Tokyo: Fujitsu, 2002.
17. Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.P.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 107. — P. 3902.
18. Frish M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al. // *GAUSSIAN 98*, Pittsburgh: Gaussian, Inc., 1998.
19. Becke A.D. // *J. Chem. Phys.* — 1993. — Vol. 98. — P. 5648.
20. Hariharan P.C., Pople J.A. // *Theor. Chim. Acta.* — 1973. — Vol. 28. — P. 213.

Надійшла до редакції 21.05.2007 р.

УДК 544.165:519.688

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СПОСОБНОСТИ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИНДУЦИРОВАТЬ ПОЯВЛЕНИЕ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МЫШЕЙ

В.В.Ковалишин, В.В.Холодович, Л.А.Метелица, Л.Л.Чарочкина, С.Е.Могилевич

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02660, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: users@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: структура — активность; искусственные нейронные сети; алгоритм пространственного обучения

Изучена возможность применения искусственных нейронных сетей для анализа зависимостей структура — активность в отсутствие обучающей выборки. Показано, что предложенный подход позволяет выявить соединения, обладающие новой, ранее неизвестной активностью, и может использоваться для расчетного скрининга при создании новых лекарственных средств.

THE APPLICATION OF ARTIFICIAL NEURONAL NETWORKS FOR PREDICTION OF THE PROPERTY OF NEW CHEMICAL COMPOUNDS TO INDUCE THE IMMUNOSTIMULATING ACTIVITY IN MICE BLOOD SERUM

V.V.Kovalishin, V.V.Kholodovich, L.O.Metelitsa, L.L.Charochkina, S.Ye.Mogilevich

The possibility of using artificial neuronal networks for the analysis of the structure — activity relationships in the absence of the training set of compounds has been studied. The approach proposed has been shown to allow revealing compounds, which possess new previously unknown activity and it can be used for computational screening while creating new drugs.

ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЗДАТНОСТІ НОВИХ ХІМІЧНИХ СПОЛУК ІНДУЦІЮВАТИ ПОЯВУ ІМУНОСТИМУЛЮЮЧОЇ АКТИВНОСТІ В СИРОВАТЦІ КРОВІ МИШЕЙ

В.В.Ковалішин, В.В.Холодович, Л.О.Метелиця, Л.Л.Чарочкіна, С.Є.Могилевич

Вивчена можливість застосування методу штучних нейронних мереж для аналізу залежностей структура — активність за відсутності навчальної вибірки. Показано, що запропонований підхід дозволяє ефективно виявляти сполуки, які мають нову, раніше невідому активність, і може бути застосований для розрахункового скринінгу при створенні нових лікарських засобів.

Ранее было установлено, что на введение некоторых высокотоксичных химических соединений животный организм отвечает выработкой эндогенных факторов, которые при их перенесении в другой организм оказывают иммуностимулирующее действие, противоположное по направленности влиянию самих соединений [1]. Эти вещества существенно угнетают иммунный ответ на уровне организма. В то же время сыворотка или экстракты определенных тканей животных, обработанных высокими дозами указанных соединений, вызывают при введении в организм других животных резкую стимуляцию иммунитета, кро-вообразования и митотической активности.

Высокая токсичность соединений, обуславливающих появление в сыворотке иммуностимулирующих факторов, существенно затрудняет практическое использование таких сывороток. Поэто-

му нами была изучена возможность использования для их получения малотоксичных соединений. Определенная трудность заключалась в том, что предложенная нами схема (использование в качестве иммуностимулирующего препарата сыворотки животных, обработанных каким-либо веществом) практически не описана. То есть в литературе отсутствуют данные по аналогичной активности других соединений, что делает невозможным составление обучающей выборки и создание экспертной системы для поиска взаимосвязей “структура — активность” на основе стандартных подходов, например, таких как метод частичных наименьших квадратов (ЧНК, Partial Least Squares, PLS) [2], генетических алгоритмов [3] и др. Поэтому на первом этапе исследований для анализа массива химических соединений был разработан оригинальный подход на основе мето-



Рис. Общая схема анализа данных с помощью алгоритма пространственного обучения.
 1 - выборка исходных экспериментальных данных;
 3, 4 - сеть Кохонена; 5 - блок контроля и изменения карт Кохонена; 6 - таблица весовых коэффициентов;
 7 - блок контроля кластеров на разрывы в геометрическом пространстве; 8 - блок дополнительной кластеризации;
 9 - блок тестирования модели (кластерного разбиения);
 10 - блок выбора наиболее оптимальной модели;
 11 - блок расчета на основе ИНС; 12 - блок прогноза новых соединений.

да искусственных нейронных сетей (ИНС) [4]. ИНС очень хорошо приспособлены для проведения подобных исследований, так как они позволяют выявить сходство между разнородными группами данных. После того, как были установлены указанные соотношения, с их помощью можно предсказывать свойства объектов, не входивших в исходную группу данных.

Для расчета непрерывных признаков использовался метод CoMFA [2]. Авторы метода исходили из принципа, что биологическая активность зависит от конформации молекулы и что лиганд-рецепторное узнавание и взаимодействие, как правило, происходит без разрыва ковалентных связей. Основное допущение метода состоит в том, что молекулярная активность чувствительна к локализованным в пространстве отличиям в интенсивностях молекулярных полей. Как правило, рассчитываются два типа полей: электростатическое

(Кулоновское) и стерическое (потенциал Леннарда-Джонса) [5]. Интенсивность обеих типов полей измеряется в узлах трехмерной решетки как энергия взаимодействия молекулы с атомом-зондом, обладающим определенным зарядом и стерическими характеристиками.

В настоящей работе мы использовали для анализа алгоритм пространственного обучения ИНС [4, 6], который является комбинацией метода ИНС с обратным распространением ошибки [7] и сетей Кохонена [8]. Основная идея метода состоит в том, что вначале определяются кластерные зоны в пространстве вокруг молекул, затем признаки, из которых эти зоны состоят, обобщаются и используются для обучения ИНС и прогнозирования активности новых соединений [6]. Для оценки качества моделей, найденных с помощью данного подхода, была проведена выборочная экспериментальная проверка правильности полученного прогноза активности.

Выборка данных. На первом этапе исследования была создана выборка из 24 соединений для последующего анализа методами компьютерной химии и искусственных нейронных сетей. Молекулярные структуры соединений представлены в табл. 1. 2,2'-Дихлорэтил сульфоксид и 2,2'-дихлорэтил сульфон были предоставлены проф. А.И.Луйком, 2,6-диметилпиридин N-оксид — к.х.н. С.П.Пономаренко, N-(1,1-диоксотиолан-3-ил) дитиокарбамат калия — проф. Л.Н.Шкарапутой (ИБОНХ НАН Украины). Все остальные соединения — Sigma (США).

Молекулярное моделирование. Ко всему набору данных была применена стандартная CoMFA-процедура [2, 5]. Каждый из 24 лигандов был смоделирован с помощью программы Sybyl 6.8 на рабочей станции Silicon Graphics R10000 Octane. Начальные конформации лигандов были оптимизированы на основе алгоритма молекулярной механики с помощью силового поля Tripos [9]. Частичные атомные заряды и необходимые вычисления электростатических взаимодействий рассчитывались на основе формул Гастейгера-Марсили. Модели выравнивались согласно основности структурных элементов, т.е. ориентировались в пространстве таким образом, чтобы достичь максимального совмещения молекулярных единиц: гетероатомов (S, N, O) и структурных элементов (ароматических колец и алифатических цепочек). После такого выравнивания каждая молекула с фиксированной структурой помещалась в пространственный параллелепипед, составленный из кубических ячеек размером 2 \AA . Все вычисления проводили в вакууме. Чтобы уменьшить влияние удаленных полей на QSAR модель, при вычислении электростатических взаимодействий величина энергии уменьшалась согласно квадрату расстояния между атомами. Между каждым атомом молекулы и атомом углерода ("щупом") с зарядом +1 рассчитывалась электростатическая и стерическая энергия взаимодействия в каждом узле решетки. Если энергия стерического или электростатического взаимодействия превышала ± 30 ккал/моль, она была ограничена этим пороговым значением.

Таблица 1

Суммарный статистический анализ выборки данных

№ п/п	Название	Формула	Сеть Кохонена	АПО ИНС*	
			тип активности	вер., %	
1	Этил сульфид	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$	акт.	Акт.	99
2	2,2'-Дихлорэтилсульфид	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	акт.	Акт.	99,5
3	2,2'-Тиодизэтанол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	акт.	Акт.	97,5
4	3,3'-Дихлорпропилсульфид	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	акт.	Акт.	99
5	2,2'-Дихлорэтилсульфон	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	неакт.	Неакт.	89
6	Этил(2-хлорэтил)сульфон	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	неакт.	Неакт.	88,5
7	Метил-р-толилсульфон	$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S}(=\text{O})\text{CH}_3$	неакт.	Неакт.	81,5
8	Дифенилсульфон	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-S}(=\text{O})\text{-C}_6\text{H}_5$	неакт.	Акт.	79
9	Метил-р-толилсульфоксид	$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S}(=\text{O})\text{CH}_3$	акт.	Акт.	97,5
10	Бензил-р-толилсульфоксид	$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	акт.	Акт.	99
11	Диметилсульфоксид	$\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$	акт.	Акт.	97,5
12	Дифенилсульфоксид	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-S}(=\text{O})\text{-C}_6\text{H}_5$	акт.	Акт.	97,5
13	2,2'-Дихлорэтилсульфоксид	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	акт.	акт.	99
14	Трис(2-хлорэтил)амин	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_3$	акт.	акт.	98,5
15	Бис(2-хлорэтил)метиламин	$\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	акт.	акт.	100
16	Триметиламин-N-оксид	$(\text{CH}_3)_3\text{N} \rightarrow \text{O}$	акт.	акт.	98
17	Пиридин-N-оксид	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \rightarrow \text{O}$	акт.	акт.	98
18	2,6-Диметилпиридин-N-оксид	$\text{CH}_3\text{-C}_5\text{H}_3\text{N}(\text{O})\text{-CH}_3$	акт.	акт.	100
19	Нитрометан	CH_3NO_2	акт.	акт.	100
20	Нитробензол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	акт.	акт.	98
21	Ацетонитрил	$\text{CH}_3\text{C} \equiv \text{N}$	акт.	акт.	97,5
22	Бензонитрил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C} \equiv \text{N}$	акт.	акт.	99,5
23	N-(1,1-диоксотииолан-3-ил) дитиокарбамат калия	$\text{C}_4\text{H}_7\text{NOS}_2\text{S}_2\text{K}$	акт.	неакт.	87
24	Бутадиенсульфон	$\text{C}_4\text{H}_6\text{S}_2\text{O}_2$	неакт.	акт.	100

* АПО ИНС - Алгоритм пространственного обучения искусственных нейронных сетей

Статистический анализ соединений. Алгоритм пространственного обучения (АПО) реализует циклическую итерационную процедуру, комбинирующую поочередное применение сети Кохонена и искусственных нейронных сетей. Детально АПО ИНС был описан в работах [4, 6], поэтому мы лишь кратко остановимся на особенностях метода.

Общая блок-схема алгоритма показана на рисунке. Процесс анализа данных условно можно разделить на двенадцать шагов. Входные данные, сформированные на шаге 1, поступают на входы сети Кохонена (блоки 3, 4). В результате обучения сети на выходе формируется карта распределения признаков на кластеры. Кластеры проверяются на наличие разрывов в геометрическом пространстве (блок 7), и при необходимости осуществляется дополнительная кластеризация. После сжатия данных путем замены кластеров их среднеарифметическим значением полученное распределение данных тестируется с помощью ИНС. При этом вес нейронов входного уровня записывается в таблицу, и его показатели используются на следующих циклах обучения вместо входных данных (блок 6). Число рядов и колонок в карте Кохонена уменьшается на единицу (блок 5) и весь процесс сжатия данных повторяется. Из всех моделей кластерного распределения данных выбирается модель с минимальной ошибкой прогноза (блок 10), которая в дальнейшем используется для обучения ИНС и прогнозирования активности новых соединений (блоки 11, 12).

Для тестирования сжатых данных использовались ИНС, состоящие из 3 слоев. Детально метод ИНС описан в работах [4, 7]. Количество нейронов во входном слое соответствовало количеству кластеров, полученных на выходе сети Кохонена. На скрытом слое использовали пять нейронов. Третий слой состоял из двух нейронов и соответствовал количеству прогнозируемых классов активности.

Во избежание проблем “переобучения” ИНС использовался метод “раннего останова” ансамбля нейронных сетей [7], который позволяет существенно улучшить прогнозирующую способность сетей. Каждый ансамбль ИНС формировали из 200 сетей. Усредненное по всем сетям значение активности использовали для вычисления статистических коэффициентов. Качество полученных моделей оценивалось с помощью метода скользящего контроля: каждая молекула последовательно удалялась из обучающей выборки и затем использовалась для оценки качества модели.

Для определения кластеров, наиболее полно отображающих проявление биологической активности исследуемых соединений, были использованы методы отбора признаков, известные в литературе как “pruning methods” [10]. Согласно этим методам чувствительность нейронов рассчитывают, исходя из амплитуды их весов или изменения ошибки нейронных сетей без учета весов. Адекватность данного подхода была доказана на ряде теоретических задач распознавания образов [11], что позволило нам использовать эти методы

для поиска зон, отвечающих за активность исследуемых соединений.

В результате расчетов на основе стандартного метода CoMFA были сформированы два набора данных, состоящие из 560 признаков. Каждый признак соответствовал энергии стерического или электростатического взаимодействия с атомом зондом в данном узле решетки, измеренной в ккал/моль. Далее объединенная выборка данных была проанализирована с помощью сети Кохонена. В процессе анализа использовались карты Кохонена различной величины, что позволило в итоге разделить все соединения только на два класса, используя информацию о пространственном строении соединений. Было принято, что первый класс содержит активные, а второй — неактивные соединения, поскольку в первый класс вошло соединение 2, активность которого была установлена нами ранее экспериментально [1]. В результате расчетов соединения под номером 5-8, 24 были отнесены ко второму классу, тогда как остальные соединения были отнесены к первому классу активных соединений (табл. 1).

На втором этапе исследований проводился общий анализ соединений CoMFA-признаков с помощью АПО ИНС. В процессе анализа исходное пространство признаков было разделено на 12 кластеров по стерическим и на 5 кластеров по электростатическим признакам. Применение методов оптимизации позволило удалить малоинформативные признаки и отобрать всего 5 кластеров из 12 для стерических признаков и 2 кластера из 5 для электростатических признаков.

Активность каждого соединения прогнозировалась с помощью метода скользящего контроля, т.е. каждая молекула последовательно удалялась из обучающей выборки в набор тестирования и использовалась для оценки качества модели. Для получения более достоверной модели использовался статистический прогноз на основе ансамбля из 200 сетей. Результаты анализа для каждого соединения приведены в табл. 1. Эти данные свидетельствуют, что прогнозы, полученные на основе АПО ИНС только для соединений под номером 8, 23 и 24, отличались от прогноза, полученного сетью Кохонена.

Для экспериментальной проверки прогноза было отобрано 10 соединений из обеих групп. Используемые дозы соединений (табл. 2) были максимальными, при которых животные оставались живыми через сутки после введения. Активность соединений оценивалась как способность сыворток крыс, обработанных изучаемыми препаратами, влиять на образование у мышей антител к эритроцитам барана. Как видно из табл. 2, экспериментальные результаты подтвердили данные, предварительно полученные на основе компьютерной модели АПО ИНС. Некоторое отличие результатов прогноза на основе сети Кохонена от прогноза, полученного АПО ИНС, связаны с тем, что они имеют предварительный характер (т.е. позволяют приблизительно разделить соединения

Таблица 2

Влияние сыворотки крыс, обработанных тестируемыми соединениями, на титры антител к ЭБ в крови мышей ($M \pm m$, $n = 3$)

№ п/п	Соединение	Доза, мг на 1 кг массы тела	Титры антител, $\log_2 T$
1	Интактная сыворотка	-	3,3±0,2
2	2,2'-Дихлорэтилсульфон	30	1,4±0,1*
3	Дифенилсульфон	700	4,2±0,4
4	Метил-р-толилсульфоксид	1000	7,2±0,6*
5	Диметилсульфоксид	7000	6,0±0,3*
6	Дифенилсульфоксид	1000	6,0±0,5*
7	2,2'-Дихлорэтилсульфоксид	200	7,0±0,2*
8	2,6-Диметилпиридин-N-оксид	750	5,6±0,3*
9	N-(1,1-диоксотилолан-3-ил) дитиокарбамат калия	500	2,5±0,1*
10	Бутадиенсульфон	2000	6,2±0,3*

* - Показатель достоверно ($p < 0,05$) отличается от такового для интактной сыворотки

на два класса) и всегда требуют дальнейшей проверки АПО ИНС.

Экспериментальная часть

В работе были использованы крысы линии Wistar и белые беспородные мыши. Для получения специфических сывороток крысам подкожно вводили изученные соединения: водорастворимые — в физрастворе, водонерастворимые — в виде тонкой суспензии или эмульсии в подсолнечном масле [12]. Через 24 часа крыс декапитировали и получали сыворотку крови [13].

Реакцию прямой гемагглютинации (РПГА) с эритроцитами барана (ЭБ) проводили для тести-

рования способности специфических сывороток крови стимулировать антителогенез у экспериментальных животных [14, 15]. С этой целью иммунизировали белых беспородных мышей ЭБ и специфическими сыворотками. Каждой мыши внутрибрюшинно вводили 0,5 мл суспензии ЭБ (концентрация 10%) и через 30 секунд — внутрибрюшинно 0,2 мл сыворотки. Через 7 суток после иммунизации получали сыворотку крови. Для исключения неспецифического иммунного ответа к ЭБ и предотвращения иммунного гемолиза все исследуемые сыворотки прогревали на протяжении 30 мин при 56°C для инактивации комплемента.

РПГА проводили в лунках пластмассовых панелей для микротитрования. Все специфические сыворотки крови разводили последовательно, каждую в ряду панели (6 параллелей) в 2, 4, 8 и т.д. раз в сенсibiliзирующем растворе альбумина сыворотки крови человека (концентрация 0,2%, раствор А). Потом во все лунки планшета вносили равный объем суспензии ЭБ (концентрация 0,2%). Контролем реакции служил тест на полноту оседания эритроцитов в растворе А.

Реакция завершалась через 3-4 часа. Результаты реакции представляли в виде $\log_2 T$ (T-титр последнего разведения сыворотки, при котором еще происходит агглютинация эритроцитов).

Выводы

Предложена экспертная система, являющаяся достаточно эффективным средством для отбора соединений, обладающих новой ранее неизвестной биологической активностью. Хорошее совпадение расчетных и экспериментальных данных позволяет использовать эту систему для проведения расчетного скрининга при создании новых лекарственных средств.

Литература

1. Пат. 51037 (2002). Україна.
2. In 3D QSAR in Drug Design / Ed. H.Kubini. — Leiden: ESCOM, 1993.
3. So S.S., Karplus M. // J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 26, №40. — P. 4347-4359.
4. Tetko I.V., Kovalishyn V.V., Livingstone D.J. // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44, №15. — P. 2411-2420.
5. Cramer R.D., Patterson D.E., Bunce J.D. // J. Am. Chem. Soc. — 1988. — Vol. 110, №18. — P. 5959-5967.
6. Ковалишин В.В., Тетко И.В., Луйк А.И. и др. // Биоорг. химия. — 2001. — Т. 27, №4. — С. 303-313.
7. Tetko I.V., Livingstone D.J., Luik A.I. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1995. — Vol. 35, №5. — P. 826-833.
8. Kohonen T. Self-organisation Maps. — Berlin: Springer-Verlag, 2001.
9. Clarc M., Cramer R.D. III and Opendbosch N.V. // J. Comput. Chem. — 1989. — Vol. 10, №8. — P. 982-1012.
10. Tetko I.V., Villa A.E.P., Livingstone D.J. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1996. — Vol. 36, №4. — P. 794-803.
11. Kovalishyn V.V., Tetko I.V., Luik A.I. et al. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1998. — Vol. 38, №4. — P. 651-659.
12. Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А., Соловьев В.В. и др. // Вестник АМН СССР. — 1970. — №7. — С. 75-86.
13. Handbook of Experimental Immunology / Ed. by D.M.Weir. — Blackwell Scientific Publications: Oxford. — Edinburgh, 1967.
14. Зигль Э. Иммунологические методы. — М.: Мир, 1979. — С. 108-110.
15. Banks T., Boursnell J., Francis G. et al. // Biochem. J. — 1946. — Vol. 40, №5-6. — P. 765-771.

Надійшла до редакції 30.07.2007 р.

УДК 547.74

СИНТЕЗ 2-(2,4-ДИФЕНІЛ-1Н-ПІРОЛ-1-ІЛ)БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ

Л.М.Потіха

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: potikha_l@mail.ru

Ключові слова: антранілові кислоти; γ -бромодипнон; 2-(1Н-пірол-1-іл)бензоат;
2-(1Н-пірол-1-іл)бензойна кислота

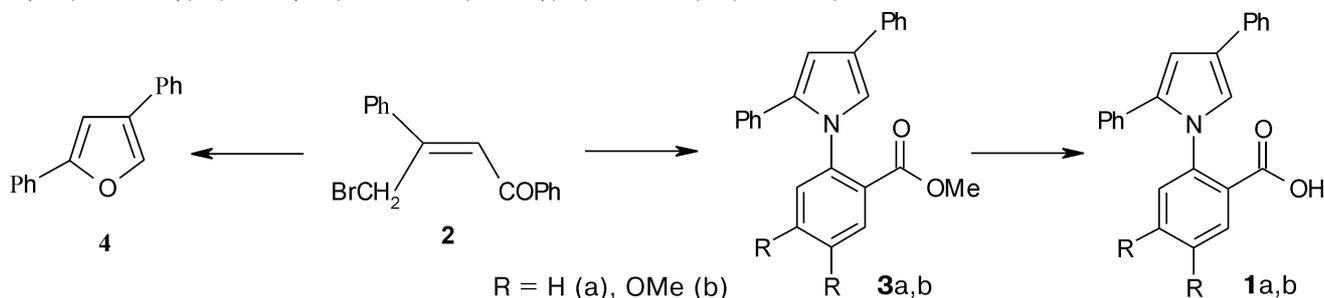
Серед похідних 1-арилпіролів знайдені сполуки, у тому числі 2-(1Н-пірол-1-іл)бензойні кислоти, що виявляють гіпоглікемічну [1] та аналгетичну [2] активність. 2-(1Н-Пірол-1-іл)бензойні кислоти є зручними прекурсорами в синтезі піроло[1,2-а]індолів, -хінолінів та інших піролконденсованих систем, що використовуються як лікарські засоби широкого спектра дії. Пропонується зручний спосіб одержання 2-(2,4-дифеніл-1Н-пірол-1-іл)бензойних кислот (1а, б), який полягає у конденсації γ -бромодипнону (2) з естерами антранілових кислот [3] і подальшому лужному гідролізу естерів 2-(1Н-пірол-1-іл)бензойних кислот (3а, б), які при цьому утворюються. Використання алкілантранілатів з електроноакцепторними замісниками приводить до продукту внутрішньомолекулярної циклізації 2 — 2,4-дифенілфурану (4) [3] (схема).

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

Метил 2-(2,4-дифеніл-1Н-пірол-1-іл)-4,5-диметоксибензоат (3б). Одержаний за методикою [3] з використанням 1,99 г (6,6 ммоль) γ -бромодипнону і 1,4 г (6,6 ммоль) метилового естеру 4,5-диметоксіантранілової кислоти. Вихід: 2,03 г (74%), Т.пл. — 178-180°C (i-PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,47 с (3Н, CO₂Me), 3,80 с (3Н, 4-OMe), 3,84 с (3Н, 5-OMe), 6,70 д (1Н, ^4J 1.2 Гц, Н-3'), 6,99 с

(1Н, Н-3), 7,05-7,33 м (10Н, Н_{аром}, Н-5'), 7,57 д (2Н, ^3J 8,0 Гц, Н_{аром}). Знайдено, %: С — 75,43; Н — 5,49; N — 3,43. C₂₆H₂₃NO₄. Вирахувано, %: С — 75,53; Н — 5,61; N — 3,39.

Загальна методика одержання 2-(2,4-дифеніл-1Н-пірол-1-іл)бензойних кислот (1а, б). До розчину 0,4 г (10 ммоль) NaOH в 45 мл етанолу додають 4 ммоль естеру 3а або 3б і кип'ятять 20 хв. Після охолодження повільно додають 2М розчин соляної кислоти до слабко-кислої реакції (pH = 5-6). Осад, що випав через 2 год, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують. 1а. Вихід: 1,07 г (85%), Т.пл. — 160-162°C (i-PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6,72 д (1Н, ^4J 1,6 Гц, Н-3'), 6,78 с (1Н, Н-3), 7,10-7,17 м (7Н, Н_{аром}, Н-5'), 7,23 д (1Н, ^4J 1,6 Гц, Н-5'), 7,30 т (2Н, Н_{аром}), 7,48 м (2Н, Н_{аром}), 7,56 д (2Н, ^3J 7,6 Гц, Н_{аром}), 7,80 д (1Н, ^3J 7,6 Гц, Н-6), 12,76 ушир.с (1Н, OH). Знайдено, %: С — 74,25; Н — 4,52; N — 3,80. C₂₃H₁₇NO₄. Вирахувано, %: С — 74,38; Н — 4,61; N — 3,77. 1б. Вихід: 1,78 г (91%), Т.пл. — 185-188°C (i-PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,71 с (3Н, 4-OMe), 3,87 с (3Н, 5-OMe), 6,69 д (1Н, ^4J 1,2 Гц, Н-3'), 6,78 с (1Н, Н-3), 7,12-7,33 м (10Н, Н_{аром}, Н-5'), 7,57 д (2Н, ^3J 7,6 Гц, Н_{аром}), 12,75 ушир.с (1Н, OH). Знайдено, %: С — 75,02; Н — 5,23; N — 3,57. C₂₅H₂₁NO₄. Вирахувано, %: С — 75,17; Н — 5,30; N — 3,51.



Схема

Література

1. Sugihara H., Matsumoto N., Hamuro Y. et al. // *Arzneim.-Forsch.* — 1974. — Vol. 24. — P. 1560-1563.
2. Negro A., Diez M., Alemani M. // *Org. Prep. Proced.* — 1988. — Vol. 20. — P. 414-418.
3. Потіха Л.М., Ковтуненко В.А. // *ХГС.* — 2006. — С. 848-853.

Надійшла до редакції 03.09.2007 р.

XXI Українська конференція з органічної хімії

XXI Українська конференція з органічної хімії відбулась 1–5 жовтня 2007 року в м. Чернігові на базі Чернігівського державного технологічного університету та Чернігівського державного педагогічного університету ім. Т.Г.Шевченка. У конференції взяли участь біля 300 учасників з усіх регіонів України та зарубіжні гості (Росія, Беларусь, Франція, Латвія).

На конференції були заслухані 8 пленарних доповідей провідних учених України з актуальних проблем сучасної органічної хімії, 57 усних доповідей з результатами новітніх досліджень, серед них 32 доповіді представників НАН України, 20 доповідей представників вузівської науки, 3 доповіді співробітників галузевої науки і 2 доповіді вчених з Росії і Франції, а також представлено більш ніж 300 стендових доповідей.

Аналіз представлених результатів дозволяє зробити обґрунтовані висновки стосовно сучасної ситуації з розвитком органічної хімії в Україні.

Найбільш поширеною і такою, що детально вивчається в Україні в останні роки є хімія гетероциклічних сполук. У першу чергу, це пов'язано з високою і різноманітною біологічною активністю гетероциклів, проте інші сфери використання цих сполук також досліджуються в Україні. Чудовою ілюстрацією до сказаного можуть слугувати пленарні лекції академіка НАН України С.А.Андронаті і доктора хімічних наук О.О.Іщенко (ІОХ НАН України, Київ), в яких були розглянуті властивості гетероциклічних сполук як снодійних речовин і як поліметинових барвників відповідно. Хімії природних та модифікованих флавоноїдів була присвячена пленарна лекція члена-кореспондента НАН України В.П.Хілі.

Цікаві узагальнюючі доповіді з успіхів у хімії конденсованих хіназолінів були представлені професором В.О.Ковтуненком. Успіхам хімії халконів був присвячений виступ професора В.Д.Орлова.

Більшу частину доповідей і стендових повідомлень, присвячених хімії гетероциклічних сполук, становили роботи з отримання гетероциклів з використанням відомих методів синтезу і вихідних речовин. Цей блок робіт, який умовно можна назвати “комерційним”, пов'язаний із замовленням великої кількості гетероциклічних сполук, що роблять міжнародні фармацевтичні фірми з метою їх скринінгу. В Україні такого роду синтези з успіхом реалізують декілька приватних структур. Співробітники однієї з таких структур (ТОВ “Єнамін”) під керівництвом докт. хім. наук А.О.Толмачова повідомили надзвичайно цікаві результати, які стосуються використання триметилхлоросилану як конденсуючого агента в реакціях конденсації органічних сполук. Робота викликала жвавий інтерес, велику дискусію і, безумовно, матиме серйозні перспективи для впровадження в синтетичну практику.

Великий інтерес становлять повідомлення, присвячені розробці методів синтезу гетероциклічних сполук нових типів, зокрема, фторовмісних (докт. хім. наук В.М.Тимошенко, ІОХ НАН України, Київ), а також дослідженню стабільних гетероциклічних карбенів (докт. хім. наук М.І.Короткіх, ІНФОРУ НАН України, Донецьк).

Ще одним напрямком наукових досліджень, які розвиваються в Україні, є хімія елементоорганічних сполук. У першу чергу, це стосується фторо- і фосфороорганічних сполук. Чудова пленарна лекція, присвячена розвитку органічної хімії фтору в Україні, була прочитана патріархом хімії фтору професором Л.М.Ягупольским (ІОХ НАН України, Київ). Привернув до себе увагу виступ канд. хім. наук І.І.Геруса (ІБОНХ НАН України, Київ), в якому були наведені дані про нові підходи до синтезу оптично активних фторовмісних сполук. Напрямок з синтезу оптично активних фосфороорганічних сполук був представлений також у серії з усної і стендових доповідей докт. хім. наук О.І.Колодяжного (ІБОНХ НАН України).

Новим напрямком розвитку сучасної органічної хімії, пов'язаних з дослідженнями макромолекул і їх міжмолекулярних взаємодій, були присвячені пленарні лекції члена-кореспондента НАН України В.І.Кальченка і докт. хім. наук А.А.Фокіна (Київський політехнічний університет), а також повідомлення члена-кореспондента НАН України Г.Л.Камалова. Цей, безумовно, перспективний напрямок органічної хімії заслуговує на більш інтенсивний розвиток в Україні.

Значний практичний інтерес представили доповіді працівників Чернігівського державного педагогічного університету І.М.Курмакової і Чернігівського державного технологічного університету О.М.Сав-

ченко із застосування азотомісних гетероциклічних сполук як потенційних антикорозійних і поверхнево-активних сполук відповідно.

Певна річ, конференція була б не такою успішною, якби на ній були представлені тільки ті напрямки досліджень, які вже успішно розвиваються в нашій країні. В цьому сенсі великий інтерес представила пленарна лекція академіка НАН України В.П.Кухаря, яка була присвячена новій для України темі використання біомаси для отримання практично корисних речовин, зокрема, для заміни нафтохімічної сировини на біопаливо. Роботи в цьому напрямку, безумовно, будуть розвиватись в Україні. Екологічним проблемам сьогодні була присвячена пленарна доповідь академіка НАН України А.Ф.Попова.

Велике задоволення викликає широке географічне представництво конференції. Цікаві усні і стендові повідомлення були представлені вченими не тільки з відомих наукових центрів, а і практично з кожної області України (Чернівці, Ужгород, Львів, Тернопіль, Чернігів, Суми, Луганськ, Запоріжжя, Сімферополь). Деяке здивування викликав факт незначної участі у конференції працівників такого потужного наукового центру як Харківській національний фармацевтичний університет. Слід відзначити, що цілий ряд робіт, приведених у стендових доповідях, виконувався спільними міжнародними науковими колективами вчених з України, Росії, Беларусі, США, Франції, Польщі, Молдови, Німеччини. Особливо важливо відмітити, що у роботі конференції брала участь велика кількість (~50%) молодих учених, які долучилися до обговорення усних і стендових доповідей і демонстрували при цьому як інтерес до різноманітних напрямків хімії, так і добре знання предмету дискусій. Саме цей факт, що свідчить про перспективне майбутнє органічної хімії в Україні, і служить, напевне, основним висновком, який можна зробити за результатами конференції.

На заключному засіданні з інформацією про правила і вимоги до оформлення наукових статей для журналу “Химия гетероциклических соединений” виступила секретар редакції А.Е.Скорова.

Академік НАН України М.О.Лозинський

Докт. хім. наук, професор Ю.Г.Шермолович

Докт. хім. наук В.Ю.Пашинник

ЗМІСТ

СИНТЕЗ НОВИХ СПІРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ γ -ЛАКТАМУ З 3-ГАЛОГЕНО-3-ТРИФЛУОРОАЦЕТИЛ-1-МЕТИЛ-2-ПІРОЛІДИНОНІВ Жан-Філіп Буйон	3
ДИМЕРИЗАЦИЯ N-АРИЛТЕТРАМОВЫХ КИСЛОТ И ИХ 3-КАРБЭТОКСИПРОИЗВОДНЫХ В.А.Зубков, О.В.Кизь, С.Г.Таран, И.С.Гриценко	10
ИССЛЕДОВАНИЕ КРОСС-РЕЦИКЛИЗАЦИИ 4-АРИЛ-2,6-ДИАМИНО- 3,5-ДИЦИАНО-4Н-ТИОПИРАНОВ С АЛКИЛИРУЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ В.Д.Дяченко	14
СИНТЕЗ 4-(1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ) ПОХІДНИХ 2-АМІНО-4Н-ПІРАНУ ТА 2-АМІНО-4,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-1Н-ХІНОЛІН-5-ОНУ Р.Г.Редькін, Л.А.Шемчук, В.П.Черних, О.В.Шишкін, С.В.Шишкіна	19
(1Н-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)БЕНЗОЙНІ ТА 3-[(1Н-ТЕТРАЗОЛ- 1-ІЛ)ФЕНІЛ]-2-ПРОПЕНОВІ КИСЛОТИ — РЕАГЕНТИ ДЛЯ СИНТЕЗУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК Н.Т.Походило, В.С.Матійчук, М.Д.Обушак	27
ПОЛУЧЕНИЕ 3,5-ДИЗАМЕЩЁННЫХ 2-АЦИЛАМИНОТИАЗОЛО[2,3- <i>b</i>]ТИАЗОЛИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ АМИДОФЕНАЦИЛИРУЮЩИХ РЕАГЕНТОВ А.Г.Баля, В.С.Броварец, Б.С.Драч	32
3-ФТОРОБЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗІДИ ГАЛОГЕНОЗАМІЩЕНИХ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ВЛАСТИВОСТІ А.О.Ткач, О.С.Головченко, І.В.Українець, Л.О.Петрушова	36
СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-[1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ІЛ]КУМАРИНОВ А.С.Детистов, И.А.Журавель, С.Н.Коваленко, В.В.Казмирчук	41
МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2- И 4-КАРБОКСИФЕНИЛГЛИКОЗИДОВ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА В.О.Курьянов, Т.А.Чупахина, С.А.Котляр, В.Я.Чирва	44
СИНТЕЗ, ДІУРЕТИЧНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ АРИЛАЛКІЛАМІДІВ 1-ГІДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГІДРО-3Н-ПІРОЛО-[3,2,1- <i>ij</i>]-ХІНОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ Н.Л.Березнякова, О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.В.Горохова	49
ЕСТЕРИ α -(β -, γ -)-КЕТОКАРБОНОВИХ КИСЛОТ У РЕАКЦІЯХ З 2-R-4-ГІДРАЗИНОХІНАЗОЛІНАМИ С.І.Коваленко, О.Ю.Воскобойнік, О.В.Карпенко	54
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КАПТОПРИЛУ ЗА ДОПОМОГОЮ ФОТОМЕТРИЧНОЇ РЕАКЦІЇ З РЕАКТИВОМ ЕЛМАНА В.В.Бологов, З.В.Шовкова, С.І.Мерзлікін, Л.Ю.Клименко	63
КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ФЛАВОНОЛОВ. II. МЕХАНИЗМ ПРОТОНИРОВАНИЯ ДИФЛАВОНОЛОВ В ОСНОВНОМ И ВОЗБУЖДЕННОМ СОСТОЯНИЯХ В.В.Мороз, А.Г.Чалый, А.Д.Рошаль, Л.М.Птягина, А.А.Верезубова	67
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СПОСОБНОСТИ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИНДУЦИРОВАТЬ ПОЯВЛЕНИЕ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МЫШЕЙ В.В.Ковалишин, В.В.Холодович, Л.А.Метелица, Л.Л.Чарочкина, С.Е.Могилевич	75
СИНТЕЗ 2-(2,4-ДИФЕНІЛ-1Н-ПІРОЛ-1-ІЛ)БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ Л.М.Потіха	80
XXI Українська конференція з органічної хімії	81

CONTENTS

SYNTHESIS OF A NEW SPIROCYCLIC γ -LACTAM DERIVATIVES FROM 3-HALOGENO-3-TRIFLUOROACETYL-1-METHYL-2-PYRROLIDINONES Jean-Philippe Bouillon	3
DIMERIZATION OF THE N-ARYLTETRAMIC ACIDS AND THEIR 3-CARBETHOXY DERIVATIVES V.A.Zubkov, O.V.Kiz, S.G.Taran, I.S.Gritsenko	10
THE STUDY OF THE CROSS-RECYCLIZATION OF 4-ARYL-2,6-DIAMINO- 3,5-DICYANO-4H-THIOPYRANS WITH ALKYLATING REAGENTS V.D.Dyachenko	14
THE SYNTHESIS OF 4-(1H-INDOL-3-YL) DERIVATIVES OF 2-AMINO-4H-PYRANE AND 2-AMINO-4,6,7,8-TETRAHYDROQUINOLIN-5-ONE R.G.Redkin, L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, O.V.Shishkin, S.V.Shishkina	19
(1H-TETRAZOL-1-YL)BENZOIC ACIDS AND 3-[(1H-TETRAZOL-1-YL)PHENYL]-2-PROPENOIC ACIDS ARE THE REAGENTS FOR THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES N.T.Pokhodylo, V.S.Matiychuk, N.D.Obushak	27
THE SYNTHESIS OF 3,5-DISUBSTITUTED 2-ACYLAMINOTHIAZOLO[2,3-b]-THIAZOLIUM SALTS ON THE BASIS OF AMIDOPHENACYLATING REAGENTS A.G.Balya, V.S.Brovarets, B.S.Drach	32
3-FLUOROBENZYLIDENE HYDRAZIDES OF HALOGEN SUBSTITUTED 4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ANTITUBERCULOUS PROPERTIES A.A.Tkach, O.S.Golovchenko, I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova	36
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-[1,2,4-OXADIAZOL-5-YL]COUMARINES A.S.Detistov, I.A.Zhuravel', S.N.Kovalenko, V.V.Kazmirchuk	41
THE INTERPHASE CATALYSIS: ONE-POT SYNTHESIS OF 2- AND 4-CARBOXYPHENYL GLYCOSIDES OF N-ACETYLGLUCOSAMINE V.O.Kuryanov, T.A.Chupakhina, S.A.Kotlyar, V.Ya.Chirva	44
THE SYNTHESIS, DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 1-HYDROXY-3-OXO-5,6-DIHYDRO-3H-PYRROLO-[3,2,1-ij]-QUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID ARYLALKYL AMIDES N.L.Berezhnyakova, O.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, O.V.Gorokhova	49
ESTERS OF α -(β -, γ -)-KETOCARBONIC ACIDS IN REACTIONS WITH 2-R-4-HYDRAZINOQUINAZOLINES S.I.Kovalenko, A.Yu.Voskoboynik, A.V.Karpenko	54
THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CAPTOPRILE WITH THE HELP OF THE PHOTOMETRIC REACTION WITH THE ELLMANN'S REAGENT V.V.Bolotov, Z.V.Shovkovaya, S.I.Merzlikin, L.Yu.Klimenko	63
ACIDIC AND BASIC PROPERTIES OF FLAVONOLS. II. THE MECHANISM OF DIFLAVONOL PROTONATION IN THE GROUND AND EXCITED STATE V.V.Moroz, A.G.Chaly, A.D.Roshal, L.M.Ptyagina, A.A.Verezhubova	67
THE APPLICATION OF ARTIFICIAL NEURONAL NETWORKS FOR PREDICTION OF THE PROPERTY OF NEW CHEMICAL COMPOUNDS TO INDUCE THE IMMUNOSTIMULATING ACTIVITY IN MICE BLOOD SERUM V.V.Kovalishin, V.V.Kholodovich, L.O.Metelitsa, L.L.Charochkina, S.Ye.Mogilevich	75