

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 6, випуск 2(22), 2008

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), Й.Леманн (Jena), 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.Ганушак (Львів), А.М.Демченко (Чернігів), С.М.Десенко (Харків), О.В.Доровський (Харків), В.А.Загорій (Київ), М.Г.Лук'яненко (Одеса), І.А.Мазур (Запоріжжя), В.І.Марков (Дніпропетровськ), В.П.Новіков (Львів), В.В.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 2004 р

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії, протокол №8 від 19.05.2008 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №10 від 23.04.2008 р.

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

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

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

Підписано до друку 26.05.2008 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризо.

Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 160 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 6, випуск 2(22), 2008

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2008

УДК 547.869 + 547.867 + 547.853

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2,3-ТА 3,4-ДИГІДРО-1,3-АЗИН-4(2)-ОНІВ

В.А.Сукач, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул.Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua*Ключові слова: похідні 2,3(3,4)-дигідро-1,3-азин-4(2)-онів; гетероциклічні сполуки; синтез; гетероциклізації***В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані по методах синтезу 2,3(3,4)-дигідропіримідин-4(2)-онів, 2,3(3,4)-дигідро-1,3-оксазин-4(2)-онів, 2,3(3,4)-дигідро-1,3-тіазин-4(2)-онів та їх конденсованих аналогів.****SYNTHESIS OF 2,3- AND 3,4-DIHYDRO-1,3-AZIN-4(2)-ONES DERIVATIVES**

V.A.Sukach, M.V.Vovk

The literature data concerning the methods of synthesis of 2,3(3,4)dihydropyrimidin-4(2)-ones, 2,3(3,4)dihydro-1,3-oxazin-4(2)-ones, 2,3(3,4)dihydro-1,3-thiazin-4(2)-ones and their fused analogues have been summarized in the review.**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3- И 3,4-ДИГИДРО-1,3-АЗИН-4(2)-ОНОВ**

В.А.Сукач, М.В.Вовк

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза 2,3(3,4)-дигидропиримидин-4(2)-онов-, 1,3-оксазин-4(2)-онов-, 1,3-тиазин-4(2)-онов и их конденсированных аналогов.

Гетероциклічні системи 1,3-азинів (1,3-тіазину, 1,3-оксазину та піримідину) є суттєво важливими в хімії гетероциклічних сполук. На теперішній час розроблена значна кількість способів отримання різноманітних похідних 1,3-азинів, а також їх частково гідрованих та конденсованих аналогів [1]. Для багатьох похідних 2,3-дигідро-1,3-азин-4-онів типу I та структурно ізомерних 3,4-дигідро-1,3-азин-2-онів типу II, які є одними з найбільш поширених та вивчених класів частково гідрованих 1,3-азинів, виявлена висока біоактивність, зростає кількість патентів та біологічних тестів таких сполук як лікарських препаратів (схема 1). У зв'язку з цим їх хімія отримала додатковий стимул для розвитку. Особливу увагу дослідників привертає створення нових та вдосконалення вже відомих методів синтезу цих важливих гетероциклічних сполук, а також пошук ефективних підходів до їх функціоналізації.

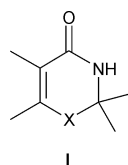
У той же час у літературі відсутні узагальнені та систематизовані відомості про досягнуті результати у цій області гетероциклічної хімії, що спонукало нас детально проаналізувати наявну інформацію і подати її у вигляді тематичного огляду, підрозділи якого класифіковані за типом хімічних

реакцій, а матеріал подається в порядку збільшення порядкового номера гетероатома основного циклу.

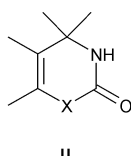
1. Синтез 2,3-дигідро-1,3-азин-4-онів та їх конденсованих аналогів**1.1. Взаємодія 2-аміно(гідрокси, меркапто)бензамідів та їх гетероциклічних аналогів з альдегідами та кетонами**

Взаємодія 2-аміно(гідрокси, меркапто)бензамідів 1 та їх гетероциклічних аналогів з альдегідами та кетонами є найпоширенішим методом синтезу конденсованих 2,3-дигідроазин-4-онів типу 2 (схема 2).

Для одержання похідних 2,3-дигідрокіназолін-4-ону, 2,3-дигідробензоксазин-4-ону та 2,3-дигідробензотіазин-4-ону виходять з відповідних антраніламідів, саліциламідів та тіосаліциламідів. Застосування інших карбо- або гетероциклічних 2-аміно(гідрокси, меркапто)карбоксамідів дає конденсовані гетероциклічні системи з ядром 2,3-дигідроазин-4-ону. У реакцію вводились монофункціональні альдегіди та кетони, їх функціоналізовані похідні, а також різноманітні синтетичні еквіваленти (ацеталі, тіоамінали, алкілідендігалогеніди тощо). Циклоконденсації зазначеного типу відбуваються при нагріванні, найчастіше в при-



X=S, O, NR



II

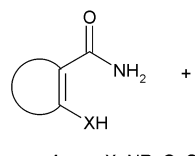
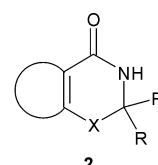
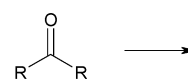


Схема 2



2

Схема 1

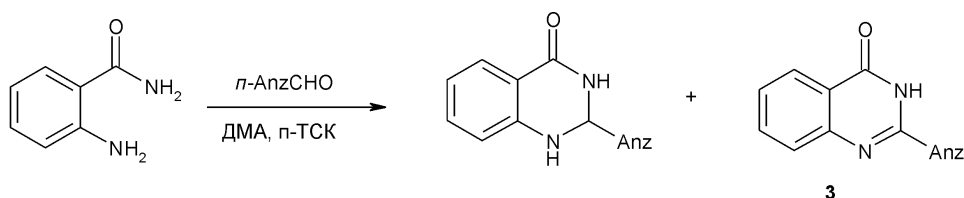


Схема 3

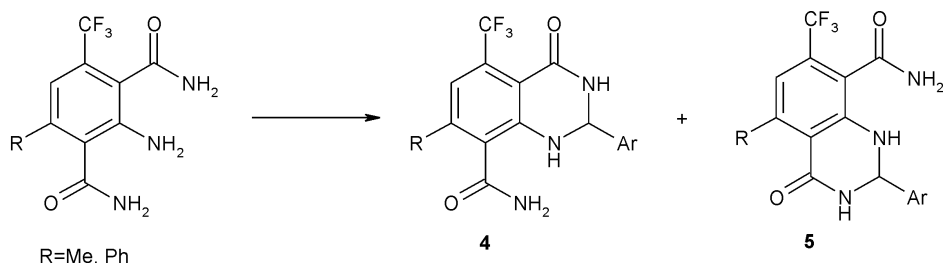


Схема 4

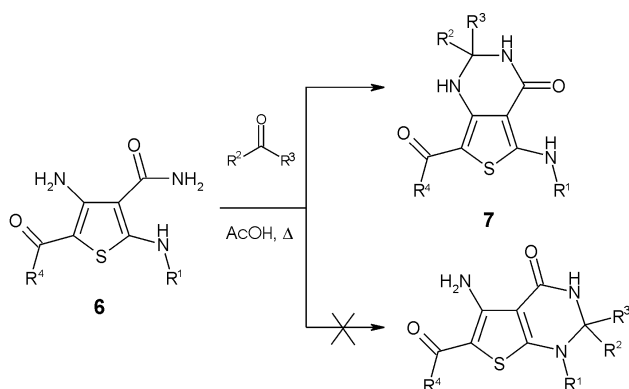


Схема 5

сутності кислотних або основних каталізаторів і тому були класифіковані в даному підрозділі у відповідності до умов перебігу реакцій.

1.1.1. Конденсація в кислотних умовах

Синтез найпростіших представників 2-заміснених 2,3-дигідрохіназолін-4-онів та інших гетероциклічних систем з ядром 2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону як сполук, схильних інгібувати поділ клітин [2] та проявляти високу антигіпертензивну активність [3], вперше був здійснений в 1967 р. Спосіб їх одержання полягав у конденсації 2-амінобензамідів або їх гетероциклічних аналогів (амі-

нотіофенкарбоксамідів) з карбонільними сполуками в кислотних умовах. Як каталізатори знайшли застосування мінеральні кислоти [4-7], *p*-толуолсульфо кислота (*p*-ТСК) [8-16], кислоти Льюїса (ZnCl_2) [17-19] та оцтова кислота, що одночасно виконувала роль розчинника [20-27]. Як побічний процес спостерігалось дегідрогенування до хіназолінону типу 3, що відбувалось у диметилацетаміді в присутності *p*-ТСК [14] (схема 3).

При можливості альтернативних варіантів перебігу реакції, як правило, утворюються суміші регіоізомерів, наприклад, 4 та 5 [23] (схема 4).

У молекулах тіофенів 6 наявні дві аміногрупи, тому при взаємодії з альдегідами та кетонами не виключалась можливість утворення структур як тієно[3,4-*d*]піримідинового, так і тієно[2,3-*d*]піримідинового типів. Встановлено, що в даній конденсації з високими виходами утворюються виключно 2,3-дигідротієно[3,4-*d*]піримідин-4(1H)-они 7 [28] (схема 5).

Циклоконденсація саліциламідів з альдегідами та кетонами з метою синтезу 2,3-дигідробензоксазин-4-онів детально вивчалась Г.Е.Цауггом, який запропонував три варіанти проведення реакції в кислотних умовах: HCl в EtOH ; H_2SO_4 в CHCl_3 з азеотропною відгонкою води; нагрівання без роз-

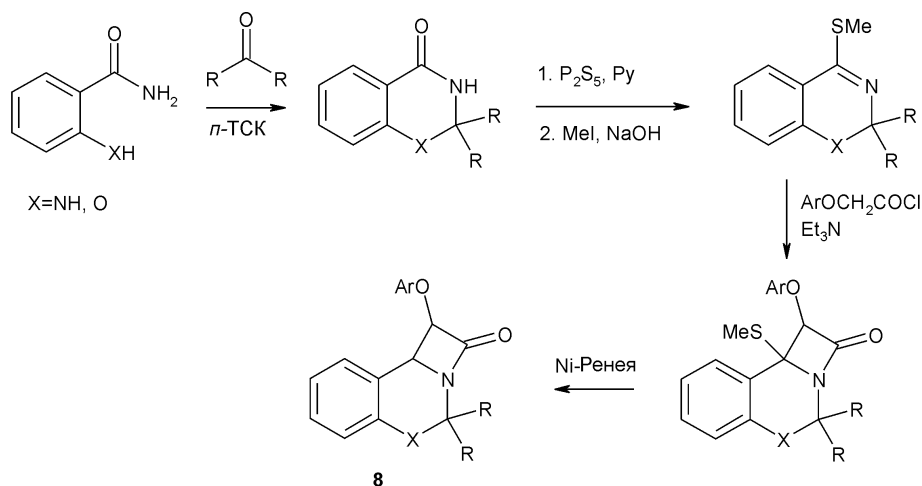


Схема 6

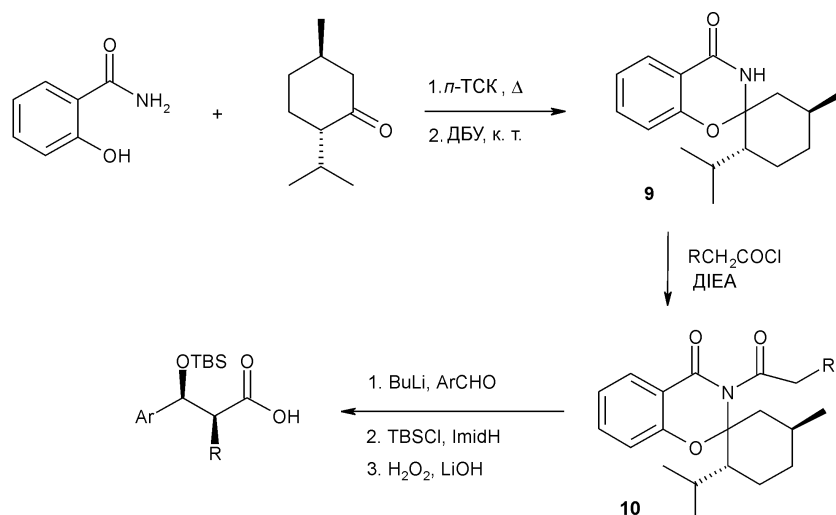


Схема 7

чинника [29, 30]. Деякі сполуки цього типу проявляють, подібно до саліциламідів, анагетичну дію. Розроблені методи дали можливість отримати оксо- та азааналоги цефалоспоринового антибіотика дегіацефаму 8 [9] (схема 6).

Для синтезу важкодоступних 2-галогеналкілзаміщених дигідробензоксазинонів були використані ацеталі відповідних альдегідів і кетонів у безводних умовах [31].

Хіральні сполуки ряду 2,3-дигідробензоксазин-4-ону типу 9 отримували для подальшого застосування в синтезі оптично активного інтермедиату тіеноміцинового антибіотика, а також для проведення енантіоселективної альдольної конденсації альдегідів та 3N-ацилбензоксазину 10 (схема 7). В обох підходах гетероциклічний фрагмент був використаний для успішного створення нового асиметричного центру з високою селективністю [32, 33].

Одним із зручних методів одержання конденсованих 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4-онових систем є конденсація відповідних 2-меркаптокарбоксамідів (тіосаліциламідів, меркаптопіридинкарбоксамідів та інших сполук) з різноманітними альдегідами та кетонами в присутності кислот [34-37]. Зокрема, низькотоксична сполука 11, що проявляє проти-запальну дію, була отримана з виходом 86% циклізацією ваніліну з тіосаліциламідом [37] (схема 8).

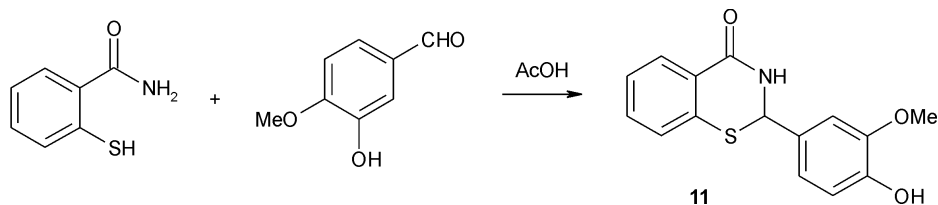


Схема 8

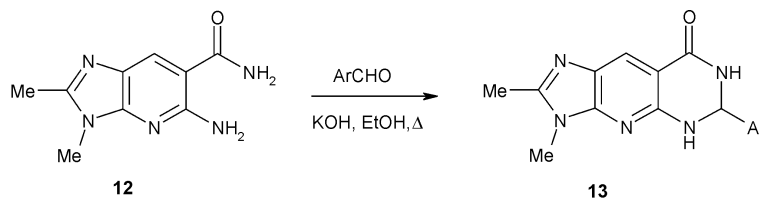


Схема 9

1.1.2. Реакції, що каталізуються основами

Альтернативними умовами здійснення циклоконденсації сполук 1 з альдегідами та кетонами є нагрівання в присутності основних каталізаторів — вторинних аліфатичних амінів [38-41], гідроксиду [42-44] або ацетату натрію [45]. Використання сильних основ покращує виходи цільових продуктів типу 2 і дозволяє значно розширити ряд їх доступних представників [41]. У цих умовах, зокрема, була зrealізована конденсація гетероциклічного аміноаміду 12 з ароматичними альдегідами [44] і синтезовані конденсовані системи 13 (схема 9).

1.1.3. Термічна конденсація

Термічну конденсацію, як правило, проводять без розчинника в діапазоні температур 140-180°C або при нагріванні в диглімі [46-48]. Цим методом, наприклад, отримані похідні дигідропіридинопіримідину 14 з вираженим діуретичними властивостями [49, 50] (схема 10).

Реакції сполук 1 з α -кетокислотами та гліоксиловою кислотою є автокаталітичними і перебігають при нижчих температурах [51]. Так, антіраніламід при 120°C конденсується до 2,3-дигідрохіназолонів 15, але в присутності КОН утворюється бензодіазепін 16 або декарбоксільований продукт 17 [52] (схема 11).

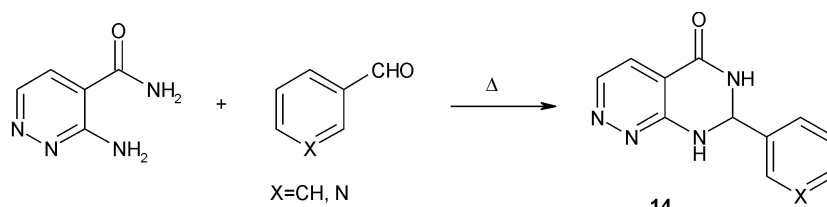


Схема 10

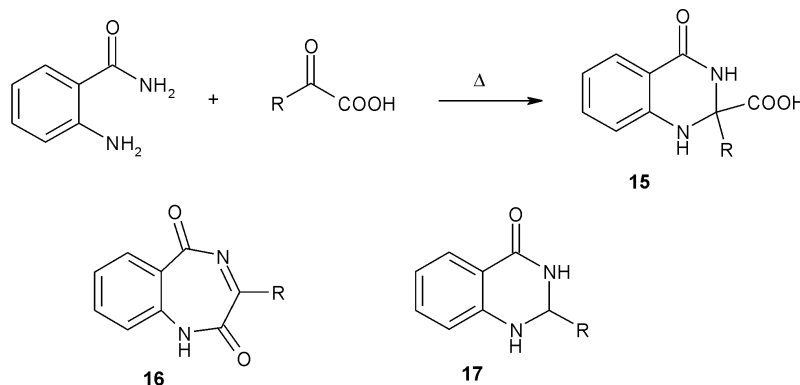


Схема 11

При нагріванні в діоксані антраніламід з трифторпіруватною кислотою також відбувається замикання в семичленний цикл, однак саліциламід дає 2-трифторметил-2,3-дигідробензоксазин [53].

1.1.4. Внутрішньомолекулярна конденсація альдмінів

Застосування низькокиплячого розчинника або недостатньо висока температура при взаємодії антраніламідів з альдегідами часто приводить до утворення альдмінів типу 18, які в подальшому можуть бути перетворені на дигідріназолінони 19 [46,47,54] нагріванням в етанолі або в ДМСО [55] (схема 12). Явища кільцево-ланцюгової таутомерії в таких системах не спостерігаються.

1.2. Реакції похідних 2-аміно(гідрокси, меркапто)акриламідів з альдегідами та кетонами

Неконденсовані 2,3-дигідропіримідин-4(1H)-они 20 та 21 утворюються циклоконденсацією кар-

бонільних сполук з похідними 2-аміноакриламідів 22 [56] та β-кетоамідів 23 у присутності аміаку або первинного аміну [57, 58] (схема 13).

Аналогічно, виходячи з відповідних 2-гідрокси (меркапто)акриламідів 24 та 25 були синтезовані деякі представники неконденсованих 2,3-дигідро-1,3-оксазин-4-онів 26 [59] та 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4-онів 27 з виходами 63-77% [60] (схема 14).

Слід зазначити, що наведені перетворення є досить чутливими до структури вихідних субстратів та карбонільної компоненти, що значно обмежує набір доступних цим методом неконденсованих 2,3-дигідро-1,3-азинонів. При використанні в реакції з ацетальдегідом, бензальдегідом та ацетоном спорідненої сполуки — 2-меркапто-2-феніламіно-1-ціанакриламід — будова продуктів не була однозначно з'ясована. Зокрема, Г.Гоердлером була запропонована структура 2,3-дигідро-

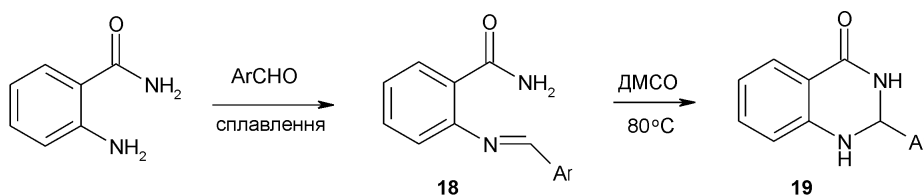


Схема 12

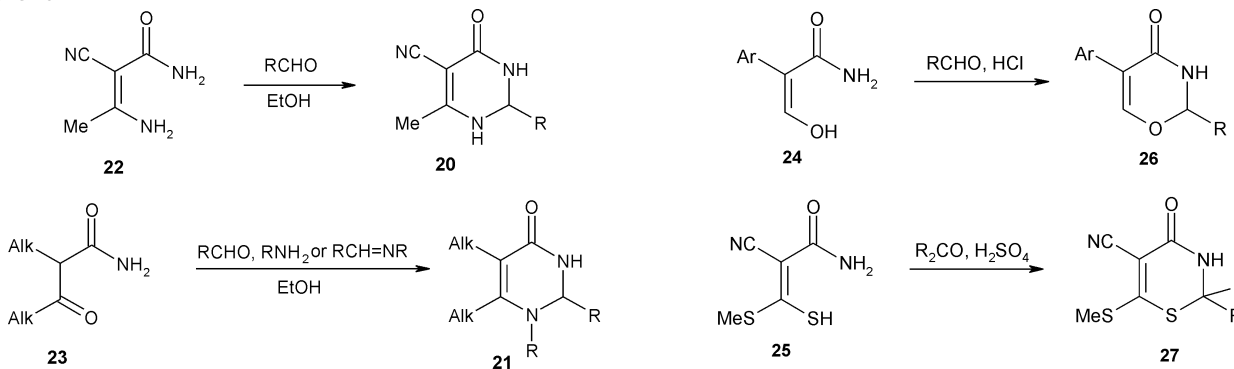


Схема 13

Схема 14

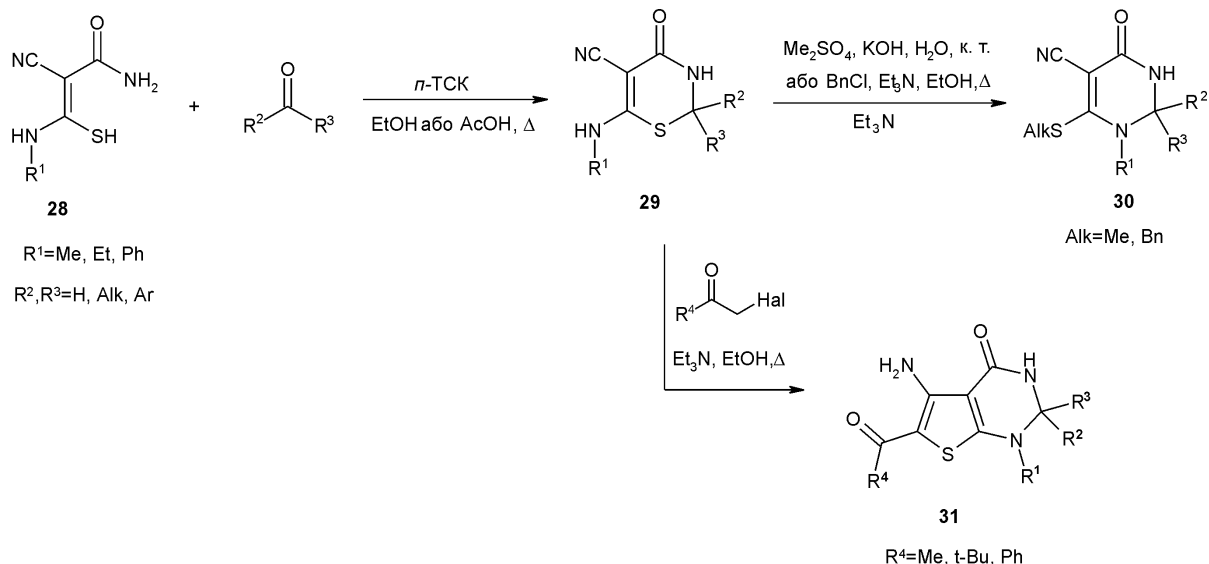


Схема 15

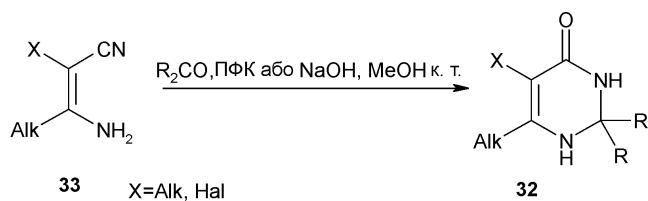
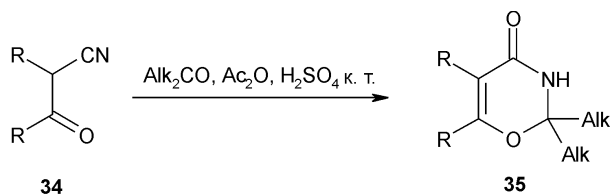


Схема 16



R=H, Alk, Ar, CO₂Et

Схема 17

піримідин-4(1H)-ону, але повністю не виключалась і альтернативна структура 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-ону [61].

Тільки нещодавно було встановлено, що 2-аміноакрилами 28 реагують з широким набором карбонільних сполук у присутності каталітичної кількості *p*-TSC і з добрими виходами дають

2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-они 29. Доведено, що при алкілуванні останніх у присутності основи відбувається рециклізація тіазинового циклу до піримідинового, внаслідок чого з високими виходами одержують 2,3-дигідропіримідин-4(1H)-они 30. Використання в даній реакції 1-галогенкетонів приводить до утворення поліфункціональних конденсованих систем — 2,3-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-4(1H)-онів 31 [62, 63] (схема 15).

1.3. Конденсації карбонільних сполук з 2-аміно(гідрокси)-бензонітрилами та 2-аміно(гідрокси, меркапто)акрилонітрилами

2-Аміно(гідрокси)бензонітрили та 2-аміно(гідрокси)акрилонітрили в кислотних або лужних умовах також можуть виступати субстратами для синтезу частково гідрованих азинових гетероциклів. Так, 2,3-дигідропіримідини 32 легко отримують з аміноакрилонітрилів або їх карбоанельованих похідних 33 [64, 65] (схема 16).

β-Кетонітрили 34 конденсуються з циклічними і нециклічними кетонами в сильно кислотних умовах з утворенням дигідрооксазинових 35 (схема 17). Ключовою стадією реакції є нуклеофільна атака атома нітрогену нітрильної групи на карбонільну групу кетону [66].

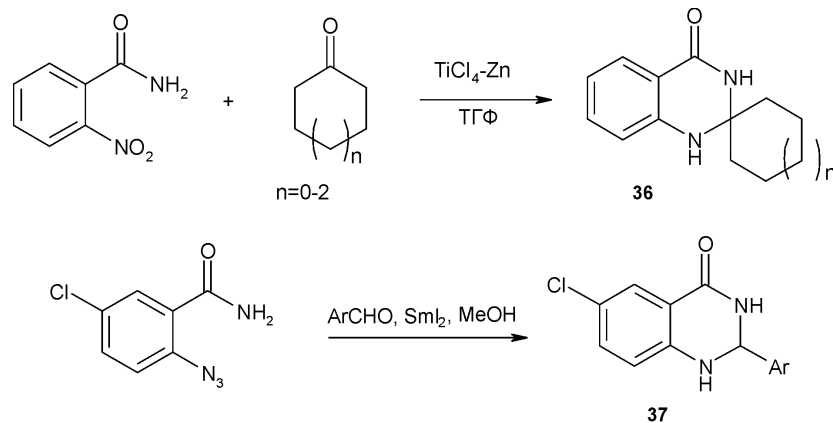


Схема 18

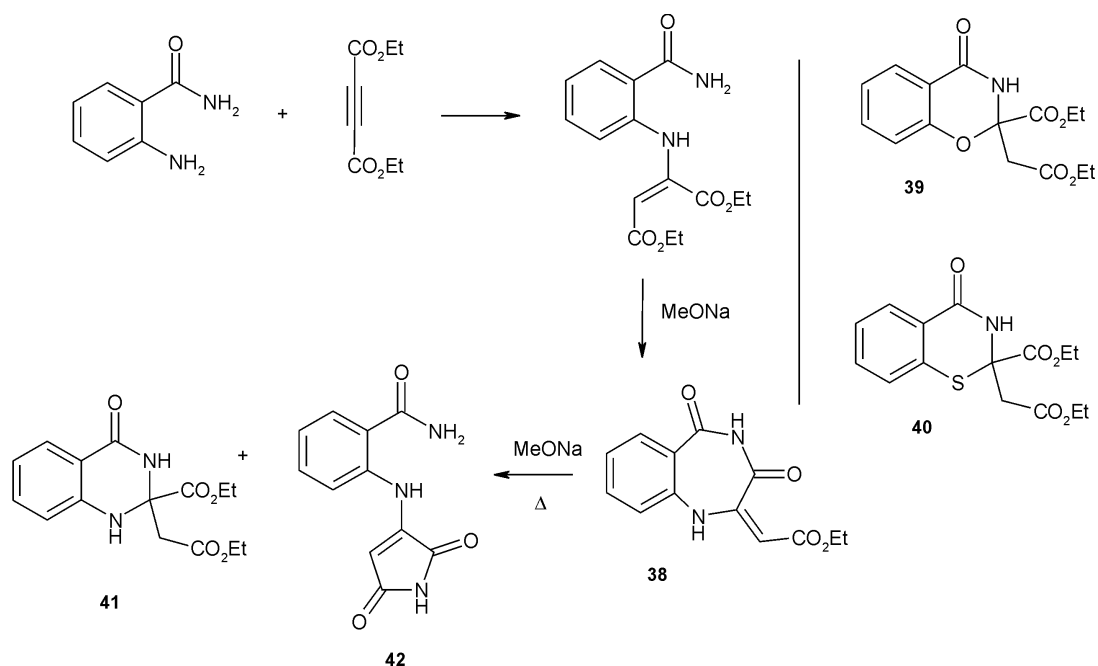


Схема 19

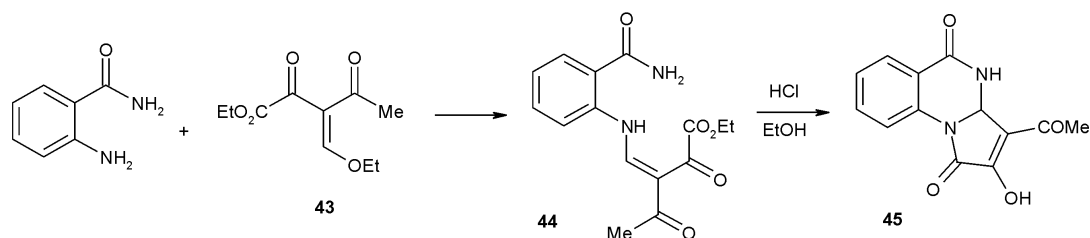


Схема 20

Одержані таким методом сполуки типу 35 використані для повного синтезу антибіотика метилкарбоненему [67].

1.4. Взаємодія 2-нітро(азидо)бензамідів з альдегідами та кетонами в присутності відновлюючих реагентів

2,3-Дигідрохіназолони 36 та 37 були синтезовані відновлювальною циклізацією орто-нітро(азидо)бензамідів низьковалентними солями самарію та титану [68, 69] (схема 18).

1.5. Приєднання електронodefіцитних алкенів та алкінів до 2-аміно(гідрокси, меркапто)бензамідів

Адукти ацетилендикарбоксилату з антраніламідом, саліциламідом та тіосаліциламідом під дією основи циклізуються у відповідні похідні дигідробензодіазепіну 38, дигідробензоксазину 39 та дигідробензотіазину 40. Характерно, що при кип'ятінні в присутності MeONa сполука 38 перегрупується в суміш дигідрохіназолінону 41 та малейніміду 42 [70-72] (схема 19).

Антраніламід реагує з етоксиметилацетилпіруватом 43 з утворенням продукту заміщення 44, який при дії HCl в EtOH циклізується в піроло[1,2-а]бензохіназолінон 45 (схема 20). Аналогічні перетворення здійснені за участю амінокарбонксамідних похідних піридину та піразолу [73].

1.6. Відновлення 1,3-азин-4-онів

Ще одним зручним методом отримання 2,3-дигідропохідних-1,3-азин-4-онів є відновлення 1,3-азин-4-онів. Хіназолін-4(3Н)-они реагують з борогідридом натрію в метанолі і дають відповідні 2,3-гідровані системи [39, 74, 75]. Діастереоселективне борогідридне відновлення 5Н-ізохіно[2,3-а]хіназолін-5-онів 46 приводить до еритро-ізомеру тетрагідро-5Н-ізохіно[2,3-а]хіназолін-5-ону 47 [76] (схема 21).

У випадку естерів хіназолінонкарбонових кислот типу 48 літійалюмогідрид поряд з піримідиновим циклом відновлює складноестерну групу до гідроксиметильної і дає 2-гідроксиметил-2,3-дигідрохіназолін-4-он 49 [77] (схема 22).

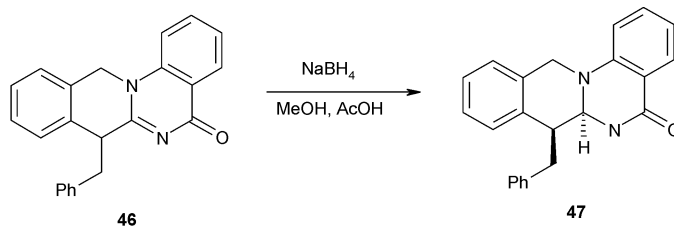


Схема 21

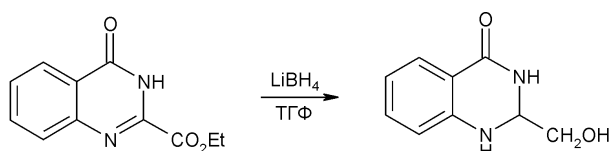


Схема 22

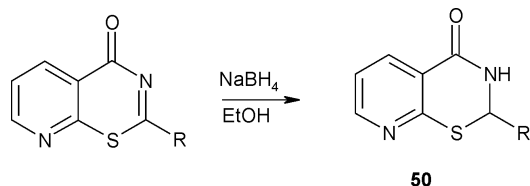


Схема 23

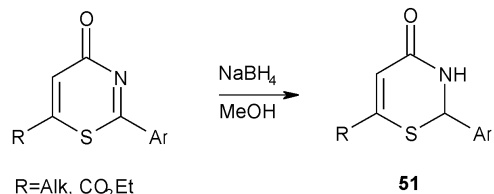


Схема 24

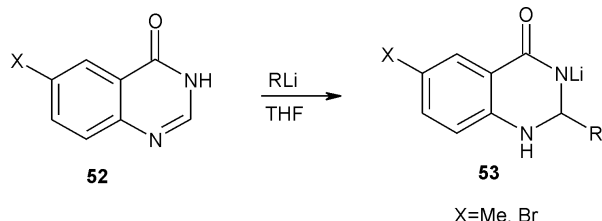


Схема 25

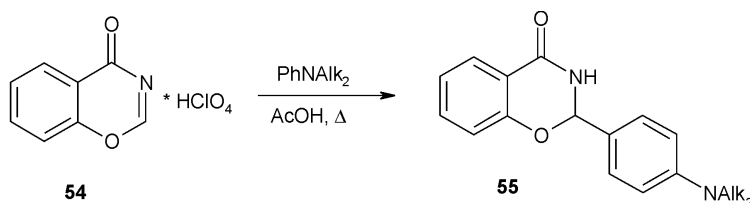


Схема 26

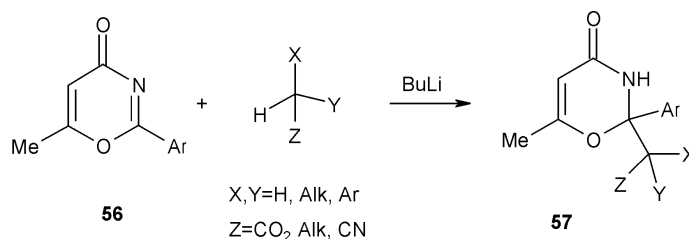
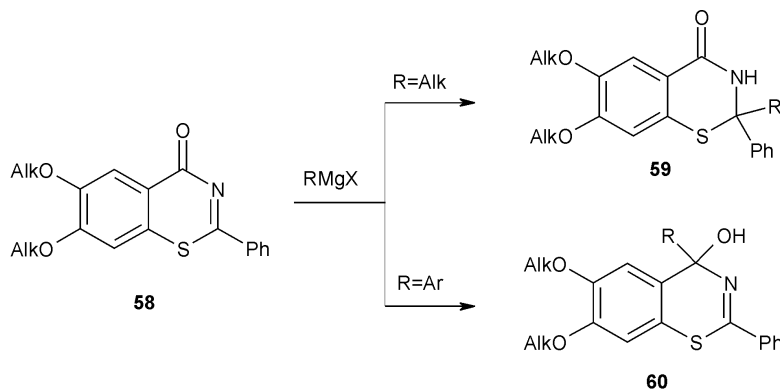


Схема 27



У ряду тіазинонів реакція відновлення знайшла застосування для синтезу похідних дигідропіридо-тіазину 50 та дигідротіазину 51 [78-80] (схема 23).

1.7. Приєднання C-нуклеофільних реагентів до 1,3-азин-4-онів

Реакції літійорганічних сполук з хіназолінонами 52 за рахунок приєднання карбаніона до електрофільного зв'язку C=N гетероциклу приводять до 2,3-дигідропохідних хіназолінонів 53 [81, 82] (схема 24).

Нагріванням в оцтовій кислоті перхлоратів 1,3-бензоксазин-4-онію 54 з N,N-діалкіланілінами, що виступають як C-нуклеофільні арилюючі реагенти, отримані 2,3-дигідро-2-(N,N-діалкіламіно-феніл)бензоксазинони 55 [83] (схема 25).

Приєднання енолятів карбаніонів лактонів та нітрилів до 1,3-оксазин-4-онів 56 з високими виходами дає дигідроксазинони 57 [84] (схема 26).

Реакція 1,3-бензотіазин-4-онів 58 з реактивами Гриньяра RMgX у залежності від природи замісника R може проходити у двох напрямках з утворенням продуктів приєднання по зв'язку C=N 59, або по карбонільній групі 60 [85, 86] (схема 27).

1.8. Циклоконденсації за участю 1-хлоралкілізоціанатів та похідних N-алкіліденкарбамінової кислоти

Метод циклоконденсації 1,3-C,N-, C,O- та C,S-бі-нуклеофільних реагентів з 1-хлоралкілізоціанатами та похідними N-алкіліденкарбамінової кислоти виявився напоручд ефективним для синтезу

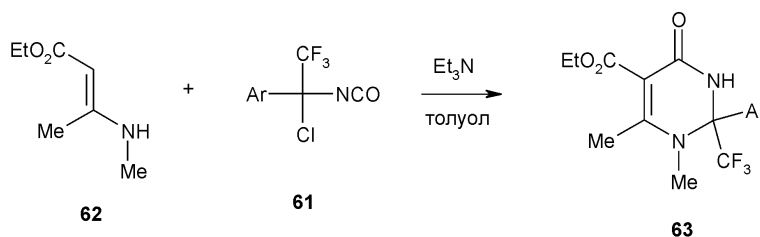


Схема 28

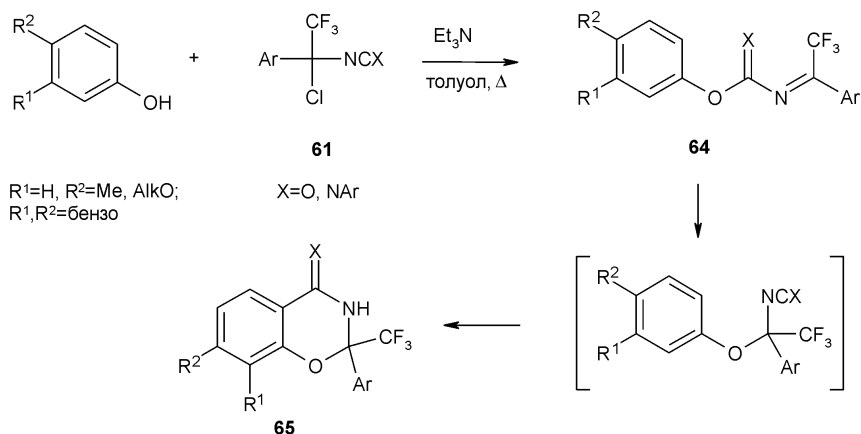


Схема 29

важкодоступних представників функціонально заміщених дигідроазинонів. Зокрема, 1-арил-2,2,2-трифтор-1-хлоретилоціанати 61 взаємодіють з етиловим естером N-метил-2-амінокротонової кислоти 62 у присутності триетиламіну з утворенням 2,3-дигідропіримідин-4(1H)-онів 63 [87] (схема 28).

Для синтезу карбоанельованих 2,3-дигідрооксазинонів у реакцію з ізоціанатами 61 вводились циклічні 1,3-дикетони [88] та 3-алкоксифеноли. В останньому випадку проходить термічна ізомеризація N-алкіденкарбаматів 64 до 1-арилоксіалкілізоціанатів, які далі циклізуються в 2,3-дигідробензо[1,3]оксазин-4-они 65 [89-91] (схема 29). Аналогічне перетворення спостерігалось у випадку N-алкіден-О-нафтилкарбаматів [92].

Взаємодія відносно легкодоступних 1-хлорбензилоціанатів 66 з N,N-дизаміщеними ціаніоацетамидами 67 при нагріванні в розчині дихлорометану приводить до утворення важкодоступних

іншими методами 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4-онів 68 з виходами 31-52% [93] (схема 30). Трифторометилвомісні ізоціанати 61 дають суміші тіазинів 69 та нециклічних 2-арил-3,3,3-трифлоротиокротонамідів 70.

1.9. Перегрупування п'ятичленних гетероциклів та реакції розширення циклу

Діалкіліндазолони 71 ізомеризуються до 2,3-дигідрохіназолонів 72 внаслідок депротонування сильною основою бензильного замісника, гетеролітичного розриву зв'язку N-N та подальшої внутрішньомолекулярної циклізації активованого ациліміну 73 в шестичленний цикл [94] (схема 31).

Аналогічний процес відбувається при алкілюванні 3-гідроксиізоксазолів та 3-гідроксибензизоксазолів 74. У залежності від напрямку атаки алкілюючого реагента, що може здійснюватись як на атом кисню гідроксильної групи, так і на ендочиклічний атом азоту, утворюються або продукти

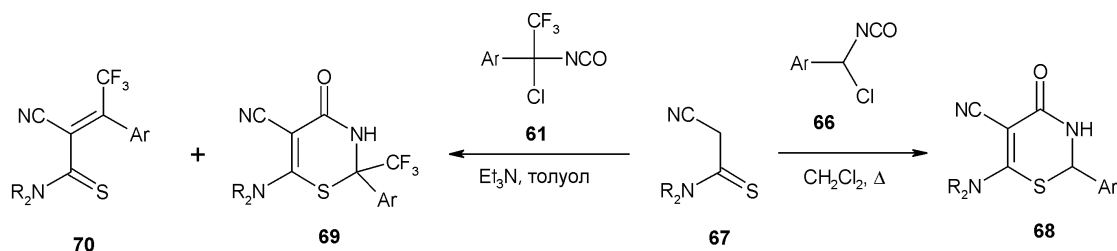


Схема 30

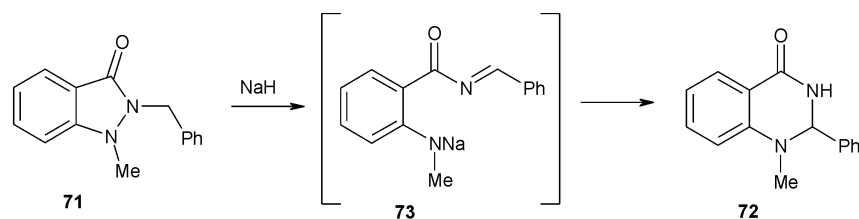


Схема 31

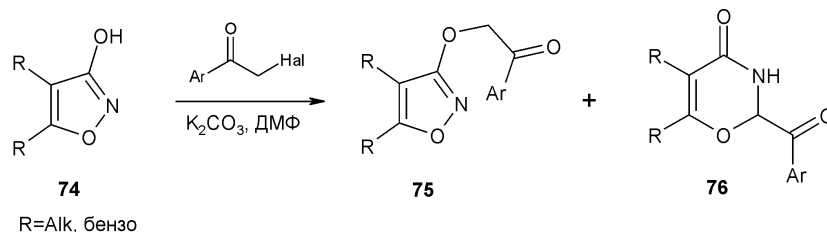


Схема 32

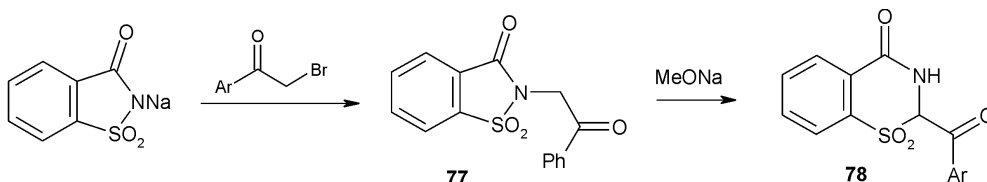


Схема 33

O-алкілювання 75, або продукти перегрупування 76 [95] (схема 32).

Для N-заміщених похідних сахарину 77 також описані реакції розширення циклу з утворенням бензотіазинонів 78, що каталізуються метилатом натрію [96, 97] (схема 33).

Амін 79, отриманий у декілька стадій з пеніциліну, є нестабільною речовиною і при дії триетиламіну легко перегрупується у функціоналізований оксазинон 80. При цьому утворення проміжного ациліміну 81 відбувається незвично — внаслідок 1,4-елімінування бромоводню [98] (схема 34).

1.10. Інші методи синтезу

Окиснювальним дикарбоксилюванням тетрагідропіримідону 82, отриманого з аспарагіну в дві стадії, вдалося синтезувати хіральний дигідропіримідон 83, який знайшов застосування як субстрат для проведення асиметричного кон'югованого приєднання арилїодидів до подвійного зв'язку за методом Хека з метою одержання енантімерно чистих β-аміно-β-арилпропіонових кислот 84 [99-101] (схема 35).

Калієво-алюмінієві галуни є ефективними каталізаторами трикомпонентної конденсації ізотопного ангідриду, ароматичних альдегідів та солей

амонію, яка супроводжується утворенням 2-заміщених 2,3-дигідрохіназолінонів 85 [102] (схема 36).

2-Етил-2-метил-2,3-дигідрохіназолінон 86 при дії надлишку ацетону в присутності кислотних каталізаторів зазнає рециклізації до 2,2-диметилпохідної 87 [103] (схема 37).

2. Синтез 3,4-дигідро-1,3-азин-2-онів

2.1. Реакція Біджинеллі та її модифікації

Трикомпонентна конденсація СН-кислотних карбонільних сполук, альдегідів та сечовини в кислотних умовах з утворенням функціоналізованих 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів 88 вперше здійснена в 1893 р. італійським хіміком П.Біджинеллі [104, 105] і з тих пір відома під його іменем (схема 38).

Хімія сполук типу 88 інтенсивно розвивається в останні десятиліття. Тільки за період 2000-2006 рр. у літературі з'явилось близько 100 публікацій, в яких описується реакція між ацетоацетовим ефіром, ароматичними альдегідами та сечовиною. Значна зацікавленість дослідників названими сполуками обумовлена широким спектром їх біологічної активності — антивірусної, протипухлинної, антибактеріальної та протизапальної [106]. Інтенсивний пошук лікарських засобів виявив серед представників дигідропіримідонів 88

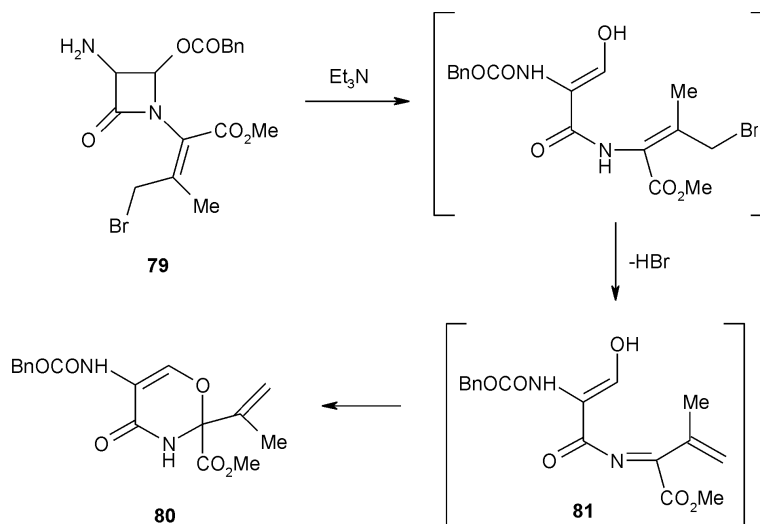


Схема 34

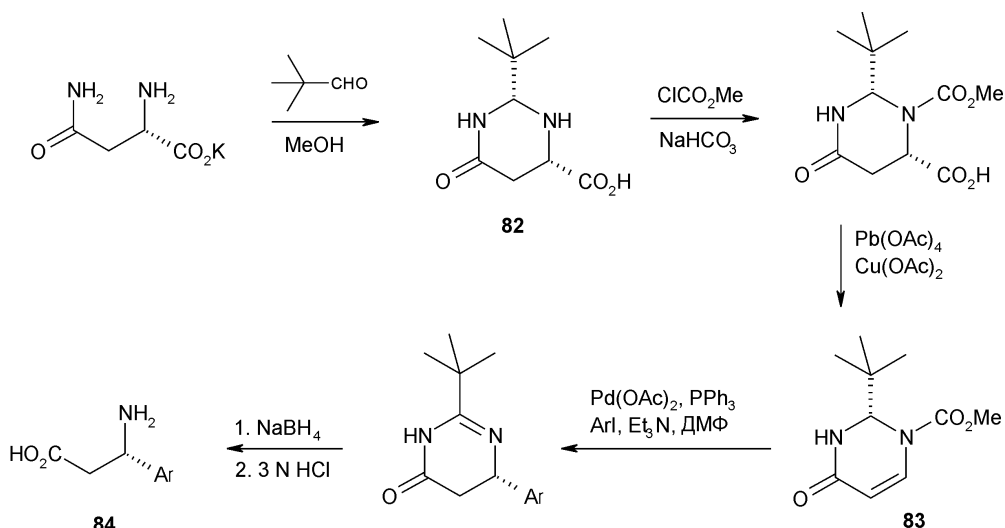


Схема 35

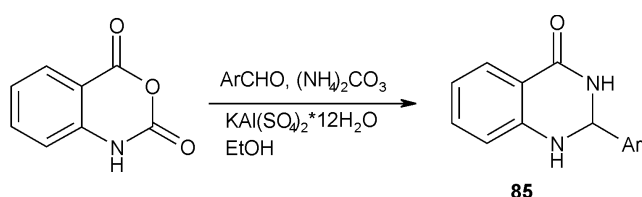


Схема 36

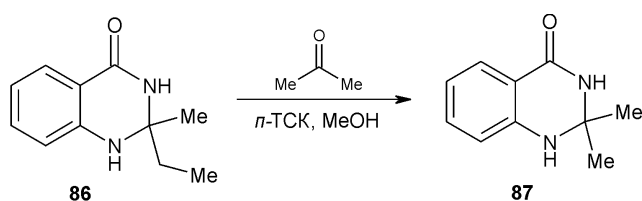
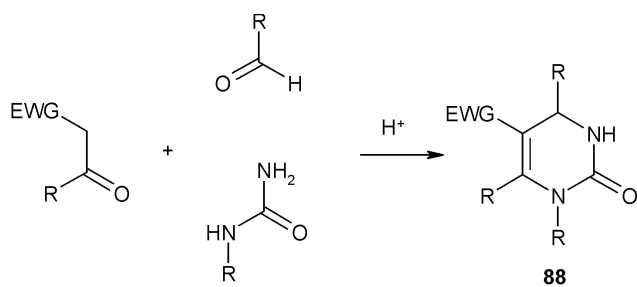
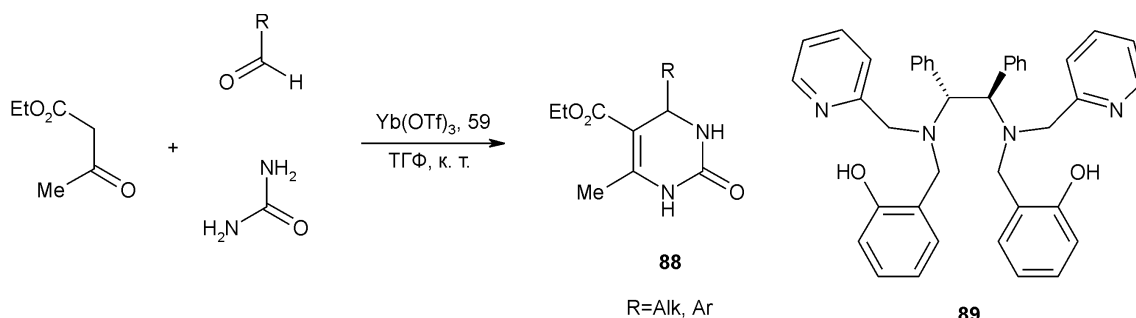


Схема 37



R=H, Alk, Ar, Heter
EWG= електронпоакцепторна група

Схема 38



R=Alk, Ar

Схема 39

ефективні блокатори кальцієвих каналів, антигіпертензивні агенти, антагоністи α_{1a} -рецептора та нейропептиду Y (NPY) [107, 108].

Детальні огляди літератури, присвячені хімії 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів, нещодавно опубліковані О.Каппе [109-111], засвідчують, що на теперішній час реакція Біджинелі залишається головним та найзручнішим методом їх синтезу. В останні роки вона була значно вдосконалена застосуванням як каталізаторів нових ефективних кислот Льюїса [112, 113], а також мікрохвильових [114, 115], твердофазних та фторофазних технологій [116, 117]. Окрім традиційної трикомпонентної конденсації, до недавнього часу існувало тільки два реально значимих підходи до сполук 88, розроблених К.Атвальдом та А.Шуталевим.

2.1.1. Класичний варіант реакції Біджинелі

Предметом даного підрозділу є розгляд декількох праць, які з'явилися в літературі наприкінці 2005 та впродовж 2006 рр. і застосовуються для синтезу 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів за класичною схемою проведення реакції Біджинелі. Перший високоенантіоселективний варіант цієї реакції продемонстрований групою китайських учених, які застосували новий каталізатор на основі комплексу трифлату ітербію з хіральним гексодентатним лігандом 89 [118] (схема 39).

Знайдені експериментальні умови дозволили отримати різноманітні заміщені дигідропіримідини,

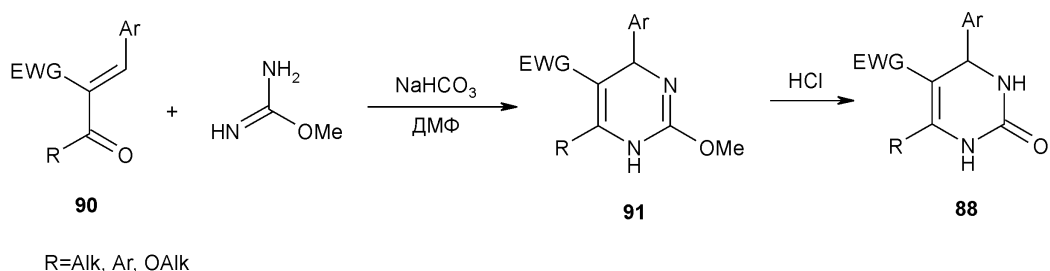


Схема 40

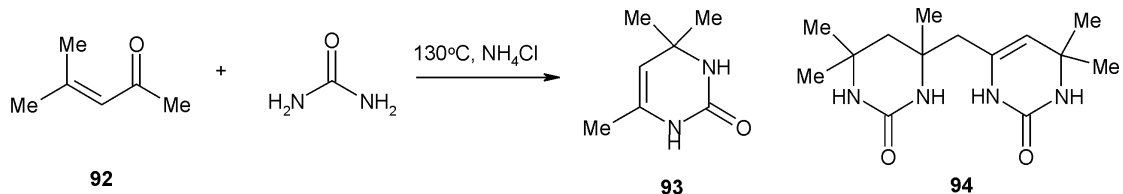


Схема 41

в тому числі і фармацевтично перспективні з високими виходами та оптичною чистотою до 99%.

Для розробки простого та екологічно чистого методу синтезу дигідропіримідонів запропоновано використання гетерополікислот типу $H_{8-x}[XM_{12}O_{40}]$ (де: X=P або Si, x=4 або 5, M=Mo⁶⁺ або W⁶⁺). Впровадження цих каталізаторів продиктоване їх більшою активністю у порівнянні з мінеральними кислотами та іншими відомими кислотними системами і що найбільш важливо — безпечністю для навколишнього середовища [119].

Конденсація Біджинеллі однією з перших була випробувана у високотехнологічному мікрореакторному твердофазному варіанті, що дозволяє подолати технологічний бар'єр між комбінаторним синтезом та біологічним скринінгом [120].

2.1.2. Модифікація К.Атвальда та конденсації α,β -ненасичених карбонільних сполук із сечовиною

У модифікованому варіанті реакції Біджинеллі, запропонованому К.Атвальдом [121], енон типу 90, утворений в результаті конденсації Кньовенегеля між СН-кислотою компонентою та альдегідом, на першій стадії реагує з О-метилізосечовиною у практично нейтральних умовах з утворен-

ням похідних 91, подальший кислотний гідроліз яких приводить до цільових продуктів 88 (схема 40).

Детальне дослідження конденсації мезитилоксиду 92 з сечовиною дозволило австралійським хімікам знайти умови селективного утворення дигідропіримідинону 93, оскільки раніше повідомлялось про виділення суміші продуктів з переважним вмістом сполуки 94 [122] (схема 41).

Використання в даному методі відносно складних вінілкетонів робить доступними інші конденсовані карбо- та гетероциклічні системи з ядром 3,4-дигідропіримідину, наприклад, 95 (схема 42). Такі реакції каталізуються як кислотами, так і основами, а окрім того можуть здійснюватися в умовах мікрохвильового опромінення [123-125].

2.1.3. Синтез А.Шуталева та приєднання активованих імінів до 1,3-дикарбонільних сполук і енамів

Метод, описаний А.Шуталевим, базується на конденсації доступних α -тозилзаміщених сечовин 96 з дикарбонільними сполуками. Проміжні тетрагідропіримідони 97 не виділяються і відразу ж дегідратуються під дією кислоти в дигідропіримідину 88 [126] (схема 43).

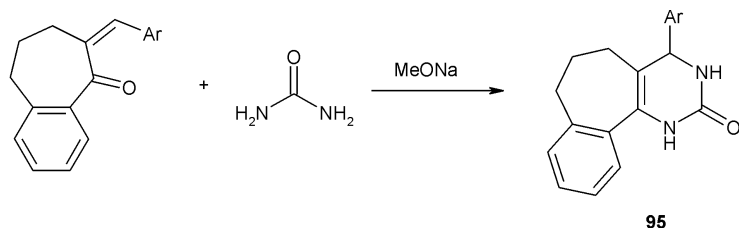


Схема 42

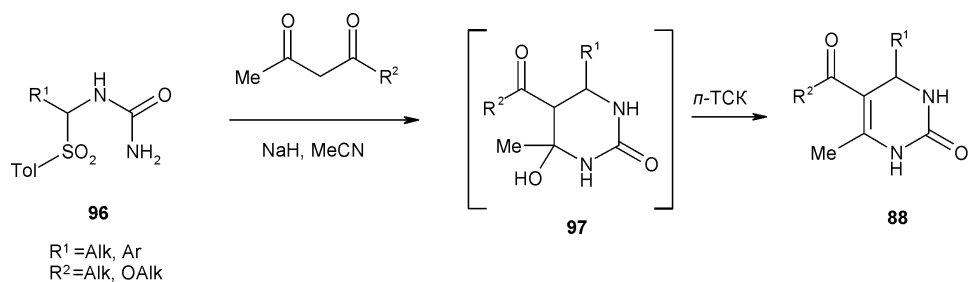


Схема 43

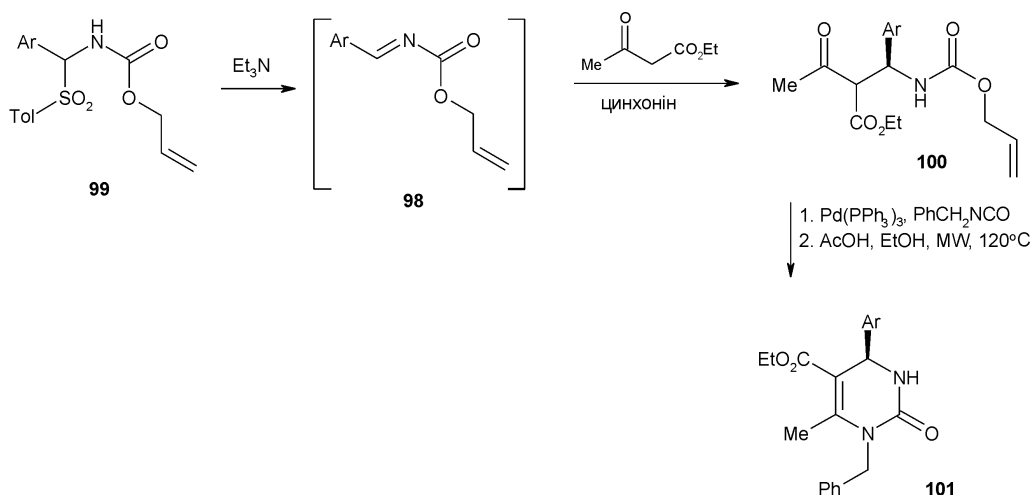


Схема 44

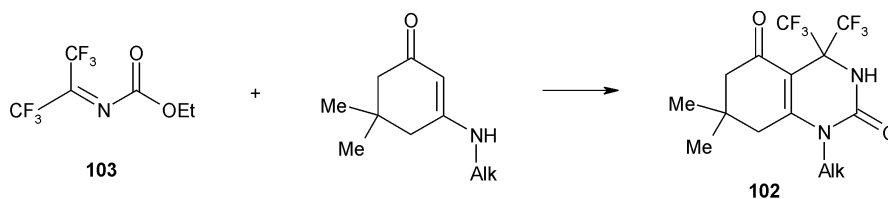


Схема 45

Активовані ациліміни 98, що генеруються *in situ* з відповідних α -тозилуретанів 99, реагують з β -кетоестерами за схемою реакції Манніха в присутності алкалоїдів цинхоніни і дають продукти 100 з високою оптичною чистотою. Останні можуть бути перетворені на 1-бензидигідропіримідини 101 в декілька стадій із збереженням конфігурації асиметричного центру [127] (схема 44).

Нещодавно [128] опублікований спосіб синтезу конденсованих 3,4-дигідропіримідинів з трифторметильними групами в діазіновому ядрі 102, який базується на взаємодії високоелектрофільного етоксикарбоніліміну гексафторацетону 103 з циклічними енамінами (схема 45).

2.2. Циклоконденсація *N*-арилсечовин та *N*-арилуретанів з альдегідами та кетонами

Сполуки ряду 3,4-дигідроспірохіназолінонів 104 є селективними інгібіторами фосфодіестерази 7

(PDE7). Їх синтез здійснено за допомогою модифікованої реакції Пікте-Шпенглера — конденсацією арилсечовин 105 та циклічних кетонів у поліфосфорній кислоті при 100°C [129] (схема 46).

Аналогічний підхід застосовано для отримання 1-алкіл- та 1-поліфторалкілзаміщених 3,4-дигідрохіназолінонів, які проявляють анагетичну та антифлогістичну активність [130-132].

2.3. Реакції за участю 1,3-діамінозаміщених сполук та 2-аміно(гідрокси)-кетонів з похідними вугільної кислоти та сечовиною

2-Амінобензгідрилсечовини 106 відносно легко циклізуються в дигідрохіназолони 107 з виходами 75-85% при нагріванні до 200°C [133-135] (схема 47).

Нещодавно було показано, що карбамати 108 перетворюються на хіназолони 109 з вивільненням молекули спирту ROH в умовах, близьких до

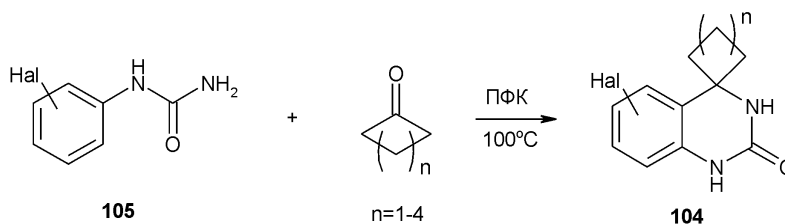


Схема 46

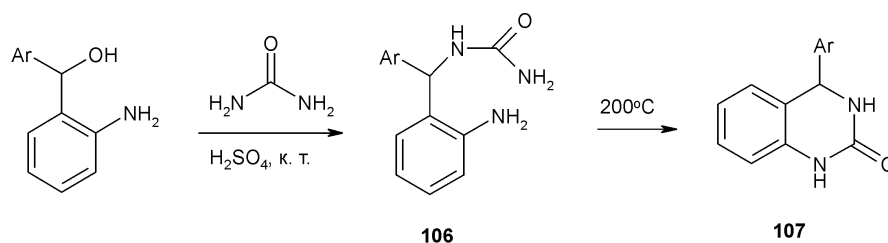


Схема 47

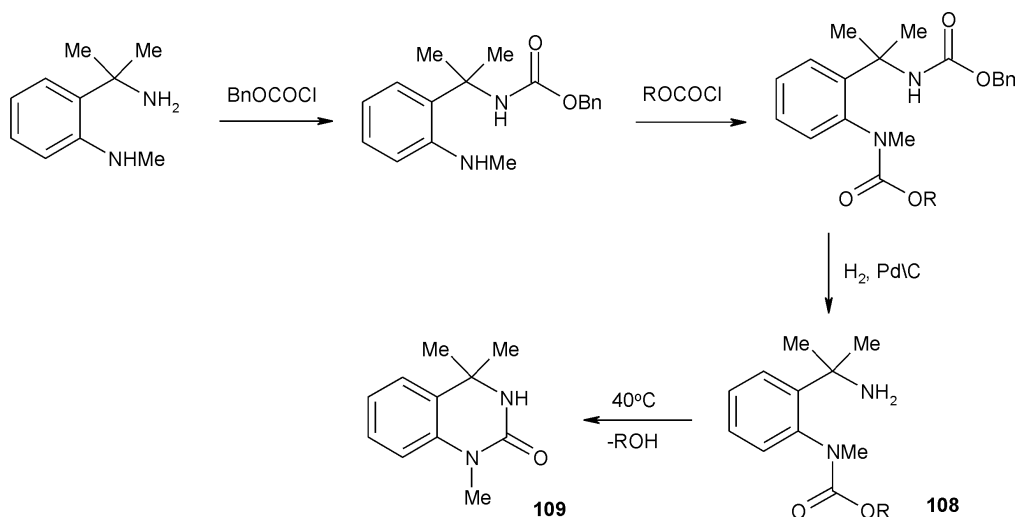


Схема 48

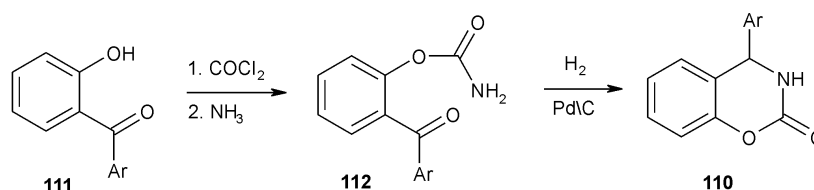


Схема 49

фізіологічних умов організму людини, і можуть бути використані як форма проліків для гідроксильовмісних біологічно активних сполук з метою спрямованої доставки діючої речовини в цільову область [136] (схема 48).

Бензоксазинони 110 з вираженими анагетичними та м'язорелаксантами властивостями були отримані дією фосгену на 2-гідроксибензофенон 111, обробкою утвореного арилхлорформіату аміаком та подальшим відновленням хлоркарбамату 112 воднем над паладієм [137,138] (схема 49).

Взаємодією 1,3-ізотіоціанатокетонів 113 з мінеральними кислотами синтезовані 3,4-дигідро-1,3-тіазин-2-они 114 або їх суміші з 4-алкіліден-3,4,5,6-тетрагідро-1,3-тіазин-4-онами 115 (для $R^1=H$ або $R^1, R^2=$ циклоалкіл) [139] (схема 50).

2.4. Відновлення 1,3-азин-2-онів

1,4,6-Тризамінені піримідин-2(1H)-они 115 відновлюються борогідридом натрію до суміші 3-арил-3,4-дигідро-, 1-арил-3,4-дигідро- та 3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2(1H)-онів 116-118 відповідно. При $R^1=R^2=H$ переважно утворюється ізомер 117, у випадку $Ar=Ph$, $R^1=R^2=Me$ співвідношення продуктів становить 37:13:5 при проведенні реакції в метанолі та 0:4:96 — в етанолі [140] (схема 51).

4-Замінені хіназолін-2-они також дають 3,4-дигідроподібні при дії борогідриду натрію в ізопропанолі або оцтовій кислоті [141, 142].

2.5. Приєднання нуклеофільних реагентів до 1,3-азин-2-онів

Піримідин-2(1H)-онам властива високополяризована електронна будова молекули, завдяки

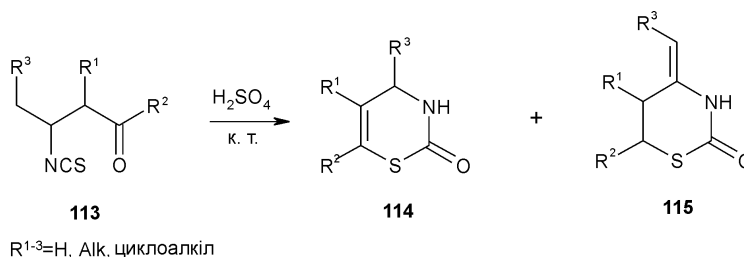


Схема 50

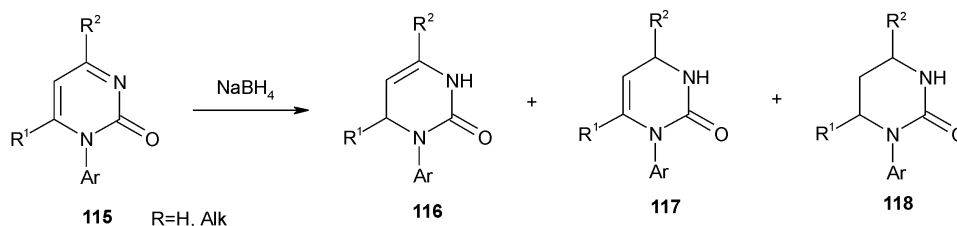


Схема 51

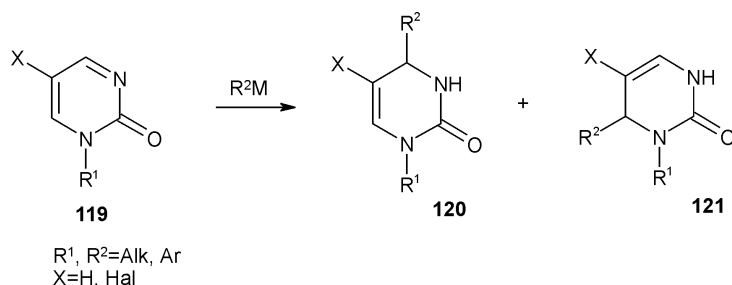


Схема 52

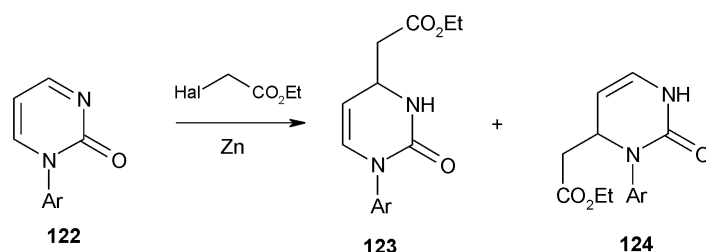


Схема 53

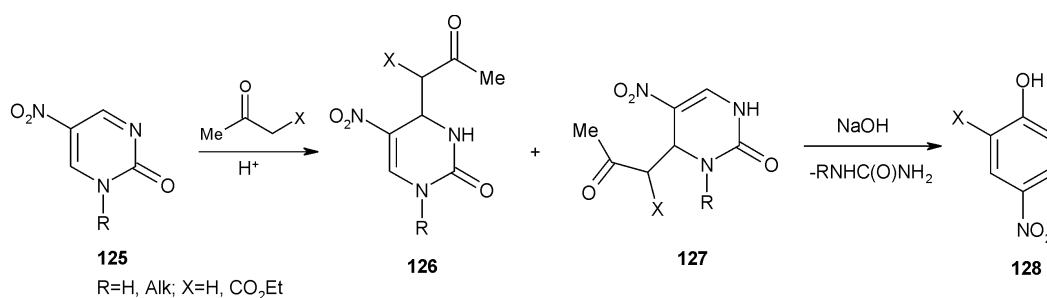


Схема 54

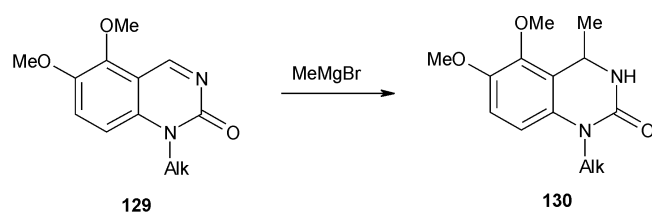


Схема 55

чому при взаємодії з металоорганічними реагентами вони можуть утворювати дигідропіримідин-2(1H)-они. Новий зв'язок С-С при цьому формується в положеннях С-4 або С-6 піримідинового кільця. У деяких роботах [143, 144] повідомляється про високу регіоселективність взаємодії з літій- та магнійорганічними сполуками, однак реакції за участю різноманітних 1-заміщених піримідин-2(1H)-онів 119 найчастіше приводять до суміші 3,4-дигідро- та 3,6-дигідропіримідонів 120 та 121 [145] (схема 52).

У більшості випадків основним продуктом взаємодії з реагентами Гриньяра є 3,6-дигідроізомери, в той час як літійорганічні реагенти та літійкупрати дають переважно 3,4-дигідроізомери [146, 147].

Висока регіоселективність утворення сполук типу 120 була досягнута при використанні титанорганічних реагентів — арилтриізопропоксититанатів [148, 149]. Природа замісників у положеннях 1 та 5 гетероциклу суттєво не впливає на перебіг реакції. Її селективність обумовлена впливом сте-

ричних факторів, оскільки даний реагент є просторово об'ємним і не приєднується по положенню 6 поряд із замісником R^1 .

1-Арилпіримідин-2(1H)-они 122 реагують з α -галогенестерами в присутності цинку за схемою реакції Реформатського і дають суміш ізомерних продуктів 123 та 124, в якій домінує 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он 123 [150] (схема 53).

Більш електрофільні 5-нітропіримідин-2(1H)-они 125 можуть приєднувати ацетон та ацетоцтовий естер у кислотних умовах, причому 1-алкілзаміщені піримідини також дають суміш дигідропіримідонів 126 та 127, які під дією основи перетворюються на функціоналізовані феноли 128 [151] (схема 54).

1-Заміщені хіназолін-2(1H)-они 129 реагують з реагентами Гриньяра по єдиному можливому положенню 4, що є досить зручним варіантом отримання 3,4-дигідропіримідонів 130 [152] (схема 55).

Такий синтетичний підхід виявився найбільш корисним для синтезу сполук 3,4-дигідрохіназолінового ряду, які є ефективними інгібіторами оборотної транскриптази ВІЛ [153-155]. Найактивніша сполука 131 (DPC961) нещодавно була синтезована в оптично активній формі за елегантною схемою, в якій ключовою стадією є стереоселективне приєднання алкіллітмагнійхлориду 132 до утвореного *in situ* хіназолону 133 [156] (схема 56).

Для синтезу похідних дигідро-2-пуринонів детально була досліджена реакція N,N'-діалкіл-2-

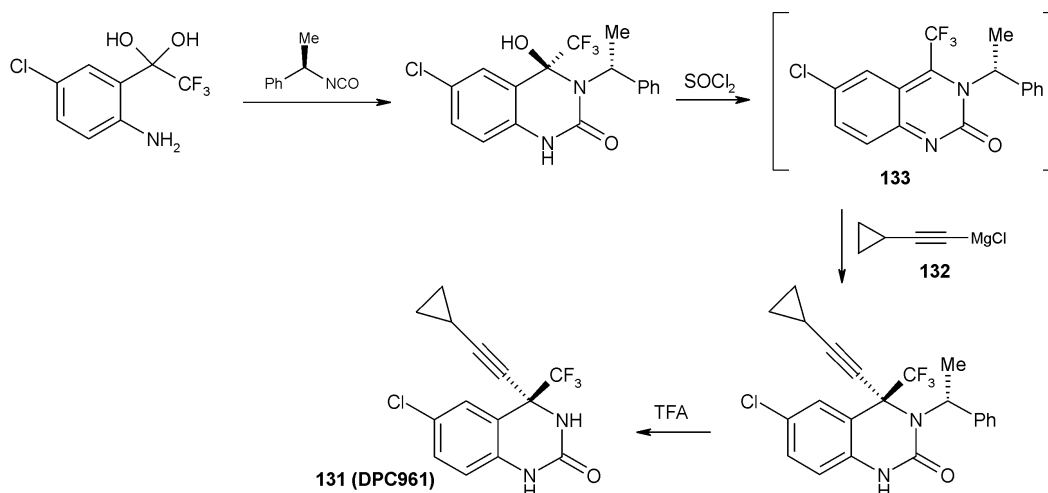


Схема 56

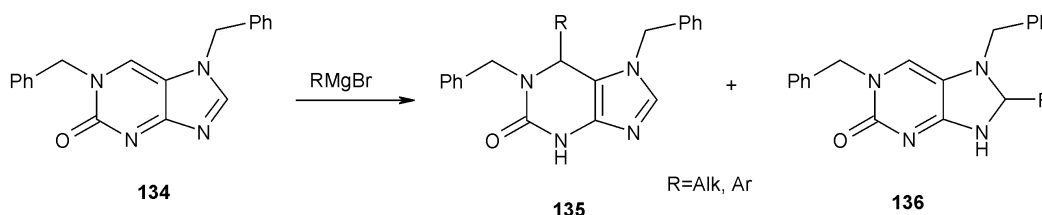


Схема 57

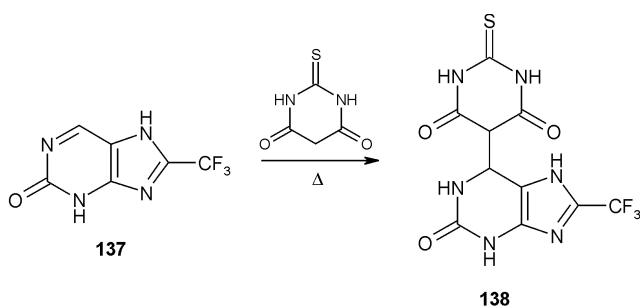


Схема 58

пуринонів 134 з магнійорганічними реагентами і встановлено, що приєднання останніх відбувається як по положенню 8, так і по положенню 2 пуринової системи з утворенням сполук 135 та 136 відповідно [157, 158] (схема 57).

Дуже цікавим видається рідкісна здатність 2-трифторметил-2-пуринону 137 приєднувати при на-

гріванні тіобарбітурову кислоту по положенню 6 з утворенням дигідропохідної 138 [159] (схема 58).

2-Бензоксазиони типу 139 та 140 є важливими субстратами для синтезу оптично активних функціоналізованих похідних 3,4-дигідробензоксазинонів 141 та 142 в енантіоселективних варіантах реакції Манніха, що каталізується хіральними металовмісними комплексами або хіральними амінами [160, 161] (схема 59).

2.6. Циклоконденсації за участю 1-хлоралкілізоціанатів та похідних *N*-алкіліденкарбамінової кислоти

Систематичне вивчення реакцій 1-хлоралкілгетерокумуленів (ізоціанатів та карбодіїмідів) з похідними азагетерилоцтових кислот 143 дозволило розробити метод спрямованого конструювання дигідропіримідинів, конденсованих з піридиновим, бензтіазольним, бензімідазольним і триазоль-

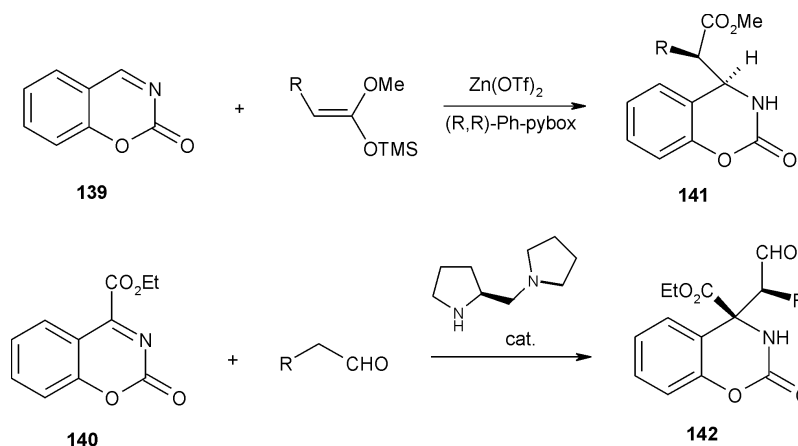


Схема 59

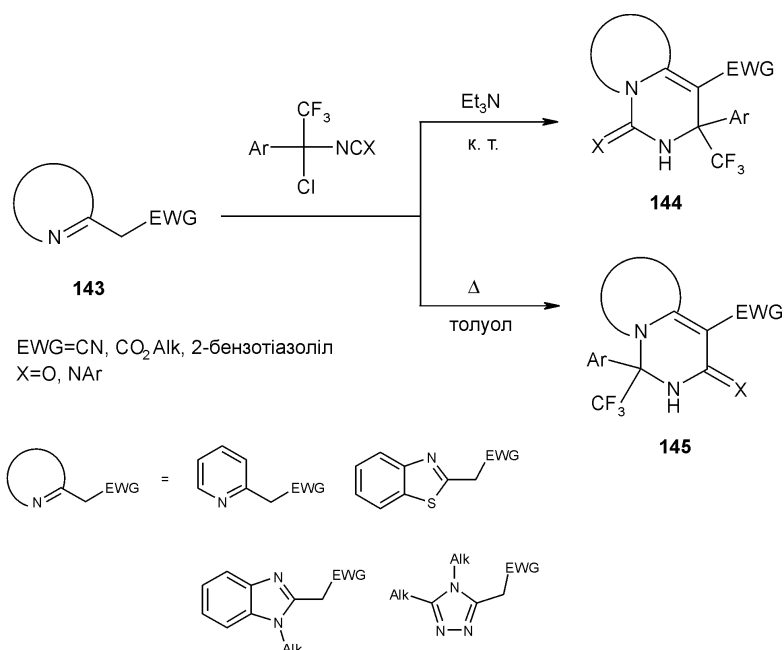


Схема 60

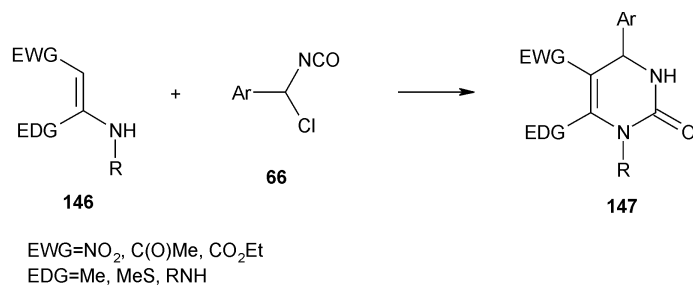


Схема 61

ним циклами [162-165]. При цьому часто в залежності від умов проведення реакції вдається виділити сполуки як з ядром 3,4-дигідропіримідин-2-ону 144, так і 2,3-дигідропіримідин-4-ону 145 (схема 60).

Методологія побудови дигідропіримідинового циклу за принципом [C=N=C]+[C=C-N]-приєднання знайшла свій подальший розвиток при вивченні реакції 1-хлоробензилізоціанатів 66 з дезактивованими енамінами 146 і дала змогу синтезувати з високими виходами ряд раніше важкодоступних функціоналізованих 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів 147 [166-168] (схема 61).

N-Алкіліден-N'-арилсечовини 148 при нагріванні в киплячому толуолі схильні внутрішньомолекулярно циклізуватись до похідних 3,4-дигідрохіназолін-2-ону 149 (схема 62). Встановлено, що така циклізація не вимагає додаткової активації

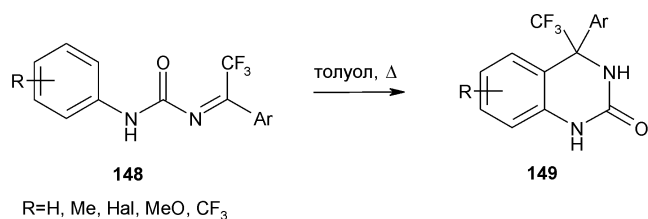


Схема 62

орто-положення ароматичного ядра і не залежить від природи замісників в аміноарильному фрагменті [169].

Підвищення нуклеофільності ароматичного ядра арилоксигрупи N-алкіліденкарбаматів 150 істотним чином впливає на напрямок їх циклізації. Зокрема, заміна алкоксигрупи на більш донорну діетиламіногрупу (див. схему 29) приводить до того, що при кип'ятінні в толуолі вони попередньо не ізомеризуються в 1-арилоксіізоціанати, а зазнають прямого внутрішньомолекулярного амідоалкілювання з утворенням структурно ізомерних до сполук типу 65 3,4-дигідробензоксазинонів 151 [170] (схема 63).

1-Хлоробензилізоціанати 66 реагують з дикетонами 152 з утворенням тетрагідробензоксазин-2,5-діонів 153. На відміну від конденсації з тіоацетамідами [93] на першій стадії реакції реалі-

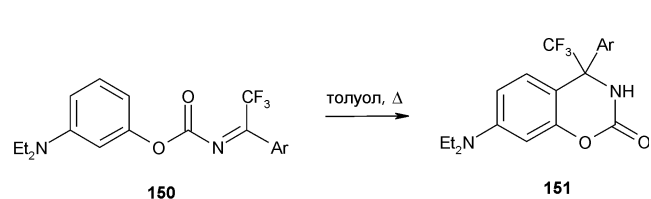


Схема 63

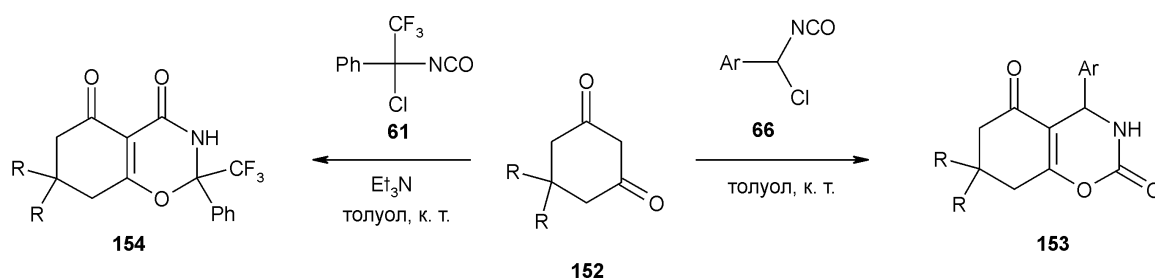


Схема 64

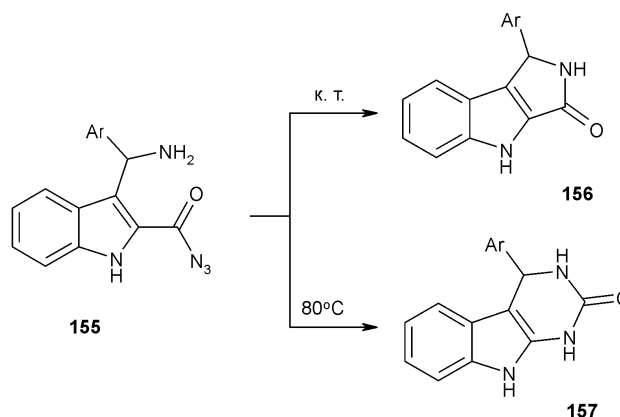


Схема 65

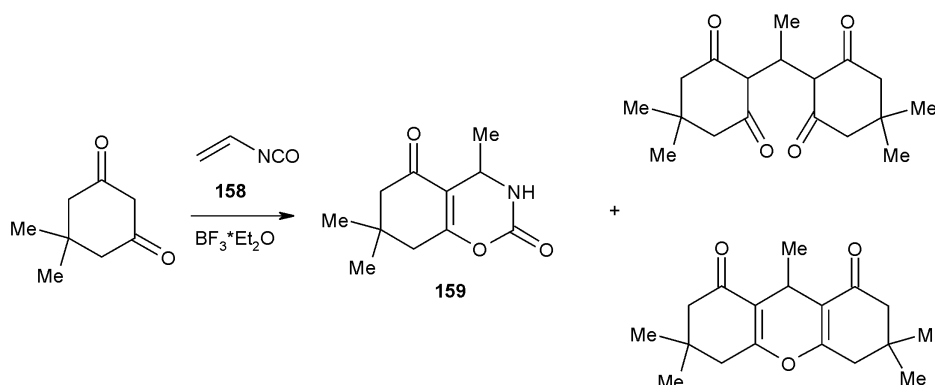


Схема 66

зується варіант С-ізоціанатоалкілювання 1,3-дикарбонільної сполуки, що приводить до утворення 3,4-дигідроксазинового циклу. У той же час ізоціанати типу 61 взаємодіють з циклогександіонами 152 тільки в присутності триетиламіну і дають з високими виходами структурно регіоізомерні тетрагідробензоксазин-4,5-діони 154 (схема 64). Зміна регіонаправленості реакції пояснюється тим, що реагенти 61 є менш електрофільними системами з яскравіше вираженими карбамойлюючими властивостями. Тому необхідна присутність органічної основи для генерування більш нуклеофільного карбаніона, на атом вуглецю якого направлена атака ізоціанатної групи [171].

2.7. Інші методи синтезу

Легкодоступні азиди 3-(α -амінобензил)індол-2-карбонових кислот 155 при кімнатній температурі циклізуються до дигідропіроло[3,4-*b*]індолів 156, а при нагріванні до 80-100°C через перегру-

пування Курціуса зазнають перетворень до дигідропіримідо[4,5-*b*]індолів 157 [172] (схема 65).

Вінілізоціанат 158 конденсується з димедоном у присутності ефірату трифтористого бору з утворенням суміші продуктів, з якої в індивідуальному вигляді вдається виділити тетрагідріназолінон 159 [173] (схема 66).

Таким чином, узагальнення наведених у літературі даних, які стосуються синтезу похідних 2,3-дигідро-1,3-азин-4-онів та 3,4-дигідро-1,3-азин-2-онів, свідчить, що в даній області хімії гетероциклічних сполук досягнуто значного прогресу та окреслена наукова проблема, яка постійно знаходить нові ефективні рішення.

Висновки

У проаналізованому, систематизованому та узагальненому матеріалі висвітлені класичні та новітні синтетичні аспекти отримання похідних 2,3- та 3,4-дигідро-1,3-азин-4(2)-онів.

Література

1. Katritzky A.R., Rees C.W. // *Comprehensive heterocyclic chemistry. The structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds*. Pergamon Press Ltd. — 1984. — Vol. 3, part 2B. — P. 57-156, 995-1038.
2. Alaimo R.J., Hatton C.J. // *J. Med. Chem.* — 1972. — Vol. 15, №1. — P. 108-109; *Chem. Abstr.* — 1972. — Vol. 76. — P. 107933 c.
3. Pat. US 3441566 Houlihar W.J. — 1969. // *Chem. Abstr.* — 1969. — Vol. 71. — P. 70630.
4. Klarberg B., Vaughan J.R. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1960. — Vol. 82. — P. 2731-2733.
5. Визгунова О.Л., Кожжевников Ю.В., Обвинцева Л.М., Залесов В.С. // *Хим.-фарм. журн.* — 1986. — Т. 20, №9. — С. 1047-1049.
6. Klemm L.H., Weakly T.J.R., Gilbertson R.D., Song Y.-H. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1998. — Vol. 35, №6. — P. 1269-1274.
7. Maloshitskaya O.A., Sinkkonen J., Alekseev V.V. et al. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61, №30. — P. 7294-7303.
8. Peinador C., Ojea V., Quintela J.M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29. — P. 1693-1702.
9. Sharma S.D., Kaur V. // *Synthesis.* — 1989. — №9. — P. 677-680.
10. Naleway J.J., Fox C.M.J., Robinhold D. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №46. — P. 8569-8572.
11. Quintela J.M., Veiga M.C., Alvarez-Sarandes R., Peinador C. // *Monatsh. Chem.* — 1996. — Vol. 127, №5. — P. 537-548.
12. Pat. US 3463778 Yale H. L. — 1969. // *Chem Abstr.* — 1970. — Vol. 72. — P. 66969 r.
13. Pat. DE 2249162 Gibbons L.K., Ramsey A.A. — 1973. // *Chem. Abstr.* — 1973. — Vol. 79. — P. 18763.
14. Hour M.-J., Huang L.-J., Kuo S.-C. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №23. — P. 4479-4487.
15. Larsen S.D., Connell M.A., Cudahy M.M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, №8. — P. 1217-1230.
16. Horiuchi J., Takeuchi Y., Yamato M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №11. — P. 3130-3133.
17. Monge A., Martinez-Merino V., Simon M.A., Sanmartin C. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29, №6. — P. 1545-1549.
18. Bevan P.C., Ellis G.P., Hudson H.V. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1986. — P. 1643-1650.
19. Pat. US 3714093 Wolf M., Diebolt J.L. — 1973. // *Chem. Abstr.* — 1973. — Vol. 78. — P. 111344.
20. Sharma S.D., Kaur V., Sharma P. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1993. — Vol. 32, №5. — P. 517-525.
21. Reddy R.K., Mogilaiah K., Sreenivasulu B. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1987. — Vol. 26, №1-12. — P. 1194-1196.
22. Bhalerao U.T., Krishnaiah A. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1995. — Vol. 34, №7. — P. 587-590.
23. Maitraie D., Reddy G.V., Rama Rao V.V. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2002. — Vol. 118, №1-2. — P. 73-79.
24. Bakhite E., Abdel-Rahman A., Al-Taifi E. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 2004. — Vol. 179, №3. — P. 513-520.
25. Bakhite E.A., Al-Sehemi A.G., Yamada Y. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2005. — Vol. 42, №6. — P. 1069-1077.
26. Reddy V.P., Raq V.B., Ratham C.V. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1984. — Vol. 23, №6. — P. 560-562.
27. Bergman J., Engqvist R., Stalhandske C., Wallberg H. // *Tetrahedron.* — 2003. — Vol. 59, №7. — P. 1033-1048.
28. Вовк М.В., Сукач В.А., Ботьбут А.В. // *ЖОФХ.* — 2003. — Т. 3, №1(9). — С. 42-45.
29. Horror B.W., Zaugg H.E.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 72. — P. 721-722.
30. Kulkarni Y.D., Abdi S.H.R., Shama V. L et al. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 62, №3. — P. 231-233.
31. Fang Y., Leysen D., Ottenhejm H.C. // *Synth. Commun.* — 1993. — Vol. 23, №16. — P. 2303-2306.
32. Kondo K., Seki M., Kuroda T. et al. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №9. — P. 2877-2884.
33. Miyake T., Seki M., Nakamura Y., Ohmizu H. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №18. — P. 3129-3132.
34. Moreau A.C., Dalacoux E. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1962. — P. 502-505.
35. Гольдфарб Я.Л., Калук М.А. // *XTC.* — 1972. — С. 909-910.
36. Dunn A.D., Norrie R. // *Z. Chem.* — 1988. — №6. — P. 212-214.
37. Pat. DE 2649737 Kondo Y. — 1977.
38. Bueyuktinkim S., Buschauer A., Schunack W. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.).* — 1988. — Vol. 321. — P. 833-834.
39. Yamato M., Horiuchi J., Takeuchi Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №10. — P. 3055-3059.
40. Coburn R.A., Clark M.T., Evans R.T., Genco R.J. // *J. Med. Chem.* — 1987. — Vol. 30, №1. — P. 205-208.
41. Gammil R.B. // *J. Org. Chem.* — 1981. — Vol. 46, №16. — P. 3340-3342.
42. Yale H.L., Kalkstein M. // *J. Med. Chem.* — 1967. — Vol. 10, №2. — P. 334-336. // *Chem. Abstr.* — 1967. — Vol. 67. — P. 32672.
43. Asakawa H., Matano M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1979. — Vol. 27, №6. — P. 1287-1298.
44. Al-Shaar A.H.M., Chambers R.K., Gilmour D.W. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1992. — Vol. 21. — P. 2789-2812.
45. Parish H.A., Gilliom R.D., Purcell W.P. et al. // *J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 25, №1. — P. 98-102.
46. Bhaskar R.V., Ratham C.V. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1978. — Vol. 16. — P. 144-146.
47. Lessel J. // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.).* — 1994. — Vol. 327, №9. — P. 571-580. // *Chem. Abstr.* — 1995. — Vol. 122. — P. 9997 a.
48. Yamato M., Takeuchi Y., Ikeda Y. // *Heterocycles.* — 1987. — Vol. 26, №1. — P. 191-197.
49. Haider N., Heinisch G., Lassnigg D. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 119-124.
50. Haider N., Heinisch G., Wanko R. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1991. — Vol. 28. — P. 1441-1444.
51. Abbott P.A., Bonnert R.V., Caffrey M.V. et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58, №16. — P. 3185-3198.
52. Bergman J., Brynolf A. // *Tetrahedron.* — 1990. — Vol. 46, №4. — P. 1295-1310.

53. Mustafa M.E.-S., Takaoka A., Ishikawa N. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1986. — Vol. 6. — P. 944-954.
54. Smith T.A.K., Stephen H. // *Tetrahedron.* — 1957. — Vol. 1, №1-2. — P. 38-43.
55. Maloshitskaya O.A., Sinkkonen J., Alekseev V.V. et al. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61, №30. — P. 7294-7303.
56. Mittelbach M., Junek H. // *Z. Naturforsch.* — 1979. — Vol. 34. — P. 1580-1586.
57. Fueleop F., Bernath G. // *Synthesis.* — 1985. — №12. — P. 1148-1149.
58. Bischoff C., Herma H., Schroder E. // *J. Pract. Chem.* — 1976. — Vol. 318, №6. — P. 895-901.
59. Bertolini G., Aquino M., Ferrario F. et al. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №10. — P.3358-3361.
60. Yokoyama M. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1971. — Vol. 44. — P. 1610-1613.
61. Goerdeler J., Keuser U. // *Chem. Ber.* — 1964. — Vol. 97. — P. 3106-3115.
62. Vovk M.V., Sukach V.A., Chernega A.N. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2005. — Vol. 16, №5. — P. 426-436.
63. Vovk M.V., Sukach V.A., Pyrozhenko V.V., Bol'but A.V. // *Heteroatom Chem.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 104-111.
64. Schramm S., Schmidtz E., Gruendemann E. // *J. Pract. Chem.* — 1984. — Vol. 326, №2. — P. 279-286.
65. Упадышева А.В., Григорьева Н.Д., Сергеева Г.С., Знаменская А.П. // *ХГС.* — 1975. — №11. — С. 1696-1697.
66. Wessig P., Schwarz I., Lindemann U., Holthausen M.C. // *Synthesis.* — 2001. — №8. — P. 1258-1262.
67. Pyun D.K., Jeong W.J., Jung H.J et al. // *Synlett.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1950-1952.
68. Su W., Yang B. // *Aust. J. Chem.* — 2002. — Vol. 55, №11. — P. 695-698.
69. Shi D., Rong L., Wang J. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №15. — P. 3199-3202.
70. Heindel N.D., Schaeffer L.A. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35. — P. 2445-2447.
71. Heidel N.D., Fish V.B., Lemke T.F. // *J. Org. Chem.* — 1968. — Vol. 33. — P. 3997-4004.
72. Heidel N.D., Fish V.B., Ryan M.F., Lepley A.R. // *J. Org. Chem.* — 1967. — Vol. 32. — P. 2678.
73. Kurihara T., Tani T., Maeyama S., Sakamoto Y. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 945-951.
74. Li S.W., Nair M.G., Edwards D.M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 34, №9. — P. 2746-2754.
75. Ozaki K., Yamada Y., Oine T et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28, №5. — P. 568-576.
76. Кисель В.М., Потуха Л.М., Туров А.В., Ковтуненко В.А. // *ХГС.* — 2001. — Т. 37, №9. — С. 1258-1267.
77. Pentassuglia G., Bertani B., Donati D., Ursini A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, №4. — P. 1163-1170.
78. Couture A., Grandclaoudon P., Huguerre E. // *Tetrahedron.* — 1989. — Vol. 13. — P. 4153-4162.
79. Abouelfida A., Rose J.-C., Pradere J.-P., Jubault M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* — 1990. — Vol. 50, №1-4. — P. 123-134.
80. Yamamoto Y., Ohnishi S., Azuma Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1983. — Vol. 31, №6. — P. 1929-1935.
81. Ranganathan D., Farooqui F., Mehrotra S., Kesavan K. // *Heterocycles.* — 1986. — Vol. 24, №9. — P. 2493-2506.
82. El-Hiti G.A. // *Monatsh. Chem.* — 2004. — Vol. 135, №3. — P. 323-332.
83. Дорофеев Г.Н., Рябухина О.Ю., Межеріцький В.В., Рябухин Ю.Н. // *ХГС.* — 1977. — Т. 13. — С. 47-50.
84. Bertolini B., Aquino M., Ferrario F. et al. // *J. Org. Chem.* — 1996. — №10. — P. 3358-3361.
85. Varge I., Szabo J., Sohar P. // *Chem. Ber.* — 1975. — P. 2523-2530.
86. Szabo J., Varga I. // *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* — 1976. — Vol. 88. — P. 61-65.
87. Вовк М.В., Пироженко В.В. // *ХГС.* — 1994. — Т. 30. — С. 85-87.
88. Вовк М.В., Дорохов В.И. // *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* — 1994. — Т. 37. — С. 22-23.
89. Вовк М.В., Похолоенко А.А., Больбут А.В. // *ЖОрХ.* — 1996. — Т. 32, №3. — С. 476-477.
90. Вовк М.В., Больбут А.В. // *ЖОрХ.* — 1998. — Т. 34, №4. — С. 628-629.
91. Вовк М.В., Больбут А.В., Дорохов В.И., Лебедь П.С. // *ЖОрХ.* — 2000. — Т. 36, №12. — С. 1792-1795.
92. Вовк М.В., Больбут А.В. // *Укр. хим. журн.* — 1998. — Т. 64, №11. — С. 46-50.
93. Sukach V.A., Chubaruk N.G., Vovk M.V. // *Тези доп. IV Міжнар. конф. з хім. азотовмісних гетероциклів.* — Х., 2006. — С. 129.
94. Baiocchi L., Picconi G. // *Tetrahedron Lett.* — 1986. — Vol. 27, №43. — P. 5255-5256.
95. Brehm L., Madsen U., Johansen J.S., Krogsgard-Larsen P.K. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* — 1991. — №8. — P. 2009-2015.
96. Zinnes H., Comes R.A., Shaver J. // *J. Org. Chem.* — 1964. — P. 2068-2070.
97. Abe K., Yamamoto S., Matsui K. // *J. Pharm. Soc. Japan.* — 1956. — Vol. 86. — P. 1058. // *Chem. Abstr.* — 1957. — Vol. 51. — P. 3499.
98. Wolfe S., Lee S.-L., Ducep J.-B. et al. // *Can. J. Chem.* — 1975. — №3. — P. 497-504.
99. Chu K.S., Negrete G.R., Konopelski J.P. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №5. — P. 1800-1812.
100. Avila-Ortiz C.G., Reyes-Rangel G., Juaristi E. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61, №35. — P. 8372-8381.
101. Juaristi E., Balderas M., Ramirez-Quiros Y. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1998. — Vol. 9, №21. — P. 3881-3888.
102. Dabiri M., Salehi P., Otokesh S. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — Vol. 46, №36. — P. 6123-6126.
103. Bhavani A.K.D., Reddy P.S.N. // *Org. Prep. Proced. Int.* — 1992. — Vol. 24, №1. — P. 1-6.
104. Biginelli P. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1893. — Vol. 23. — P. 360-413.
105. Folkers K., Johnson T.B. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1933. — Vol. 55, №9. — P. 3784-3791.
106. Kappe C.O. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, №12. — P. 1043-1052.

107. Rovnyak G.C., Atwal K.S., Hedberg A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, №17. — P. 3254-3263.
108. Atwal K.S., Swanson B.N., Unger S.E. et al. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34, №2. — P. 806-811.
109. Kappe C.O. // *Tetrahedron.* — 1993. — Vol. 49, №32. — P. 6937-6963.
110. Kappe C.O. // *Acc. Chem. Res.* — 2000. — Vol. 33. — P. 879-888.
111. Kappe C.O., Stadler A. // *Org. React.* — 2004. — Vol. 63. — P. 1-116.
112. Nagarathnam D., Miao S.W., Lagu B. et al. // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42, №23. — P. 4764-4777.
113. Barrow J.C., Nantermet P.G., Selnick H.G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №14. — P. 2703-2718.
114. Stadler A., Kappe C.O. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2000. — P. 1363-1368.
115. Kappe C.O., Kumar D., Varma R.S. // *Synthesis.* — 1999. — P. 1799-1803.
116. Kappe C.O. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10, №1. — P. 49-51.
117. Studer A., Jeger P., Wipf P., Curran D.P. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №9. — P. 2917-2924.
118. Huang Y., Yang F., Zhu C. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — Vol. 127, №47. — P. 16386.
119. Rafiee E., Jafari H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16, №9. — P. 2463-2466.
120. Groll G.A., Mayer G., Albert J. et al. // *Angew. Chem Int. Ed.* — 2006. — Vol. 45, №19. — P. 3102-3106.
121. Atwal K.S., Rovnyak G.C., O'Reilly et al. // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54, №25. — P. 5898-5907.
122. Hatt H.H., Lichtenwalter G.D., Riesser G.H. // *Aust. J. Chem.* — 1970. — Vol. 23. — P. 561-575.
123. El-Rayyes N.R., Ramadan H.M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 589-596.
124. Augustin M., Jeschke P. // *J. Pract. Chem.* — 1987. — Vol. 329, №4. — P. 626-636.
125. Kydwai M., Misra P. // *Synth. Commun.* — 1999. — Vol. 29, №18. — P. 3237-3250.
126. Shutalev A.D., Kishko E.A., Sivova N.V., Kuznetsov A.Yu. // *Molecules.* — 1998. — Vol. 3. — P. 100-106.
127. Lou S., Taoka B.M., Ting A., Schaus S.E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — Vol. 127, №18. — P. 11256-11257.
128. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю. // *Изв. АН. Сер. Хим.* — 2005. — Т. 6. — С. 1474-1478.
129. Lorthiois E., Bernardelli P., Vergne F. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14, №18. — P. 4623-4626.
130. Rise F., Romming C., Undheim K. // *Acta Chem. Scand. Ser. B.* — 1985. — Vol. 39, №6. — P. 459-468.
131. Houlihan W.J., Cooke G., Bochoven R.V. et al. // *J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 25, №9. — P. 1110-1113.
132. Patent DE 2702530 Yamamoto M., Katayama S., Koshiba M., Yamamoto H. — 1977. // *Chem. Abstr.* — 1977. — Vol. 87. — P. 152263 x.
133. Gabriel S., Stelzner R. // *Chem. Ber.* — 1896. — Vol. 29. — P. 1313-1318.
134. Бакибаев А.А., Ахмеджанов Р.Р., Яговкин А.Ю. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1993. — Т. 27, №6. — С. 29-33.
135. Бакибаев А.А., Штрыкова В.В., Вострецов С.Н. // *ЖОрХ.* — 1997. — Т. 33, №4. — С. 515-517.
136. Papot S., Bachmann C., Combaund D., Gesson J.-P. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №15. — P. 4699-4708.
137. Pat. NL 297368 Merck A.-G. — 1962. // *Chem. Abstr.* — 1966. — Vol. 64. — P. 3563 b.
138. Szatmari I., Hetenyi A., Lazar L., Fulop F. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2004. — Vol. 41. — P. 367-374.
139. Фисюк А.С., Перетокин А.В., Рыжова Е.А. и др. // *ХГС.* — 1996. — Т. 32, №6. — С. 850-854.
140. Kashima C., Katoh A., Yokota Y., Omote Y. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1981. — P. 1622-1625.
141. Bergmann J., Brynolf A., Elman B., Vuorinen E. // *Tetrahedron.* — 1986. — Vol. 42, №13. — P. 3697-3706.
142. Takai H., Obase H., Teranishi M. et al. // *Chem.-Pharm. Bull.* — 1986. — Vol. 34, №5. — P. 1907-1916.
143. Frazer J.D., Hardtmann G.E., Huegi B.S. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1979. — Vol. 16. — P. 545-554.
144. Kashima C., Katoh A., Yokota Y., Omote Y. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1979. — P. 489-492.
145. Rise F., Romming C., Undheim K. // *Acta Chem. Scand. Ser. B.* — 1985. — Vol. 39, №6. — P. 459-468.
146. Pat. US 3663698 Hardtmann G. E., Ott H. — 1972; *Chem. Abstr.* — 1972. — Vol. 77. — P. 52313 p.
147. Katrizky A.R., Salgado H.J., Chermprapai A., Ponskhe N.K. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1979. — P. 153-158.
148. Rise F., Undheim K. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1985. — P. 1997-2000.
149. Gundersen L.-L., Rise F., Undheim K. // *Tetrahedron.* — 1992. — Vol. 48, №27. — P. 5647-5656.
150. Katoh A., Omote Y., Kashima C. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21. — P. 53-55.
151. Fox J.J., Su T.-L., Stempel L., Watanabe K. // *J. Org. Chem.* — 1982. — Vol. 47, №6. — P. 1081-1084.
152. Press J.B., Bandurco V.T., Wong E.M. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1986. — Vol. 23. — P. 1821-1828.
153. Houplis I.N., Molina A., Douglas A.W. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №37. — P. 6811-6814.
154. Tucker T.J., Lyle T.A., Wiscount C. et al. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37, №15. — P. 2437-2444.
155. Corbett J.W., Ko S.S., Rodgers J.D. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №10. — P. 2019-2030.
156. Magnus N.A., Confalone P.N., Storace L. et al. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №3. — P. 754-761.
157. Andresen G., Gundersen L.-L., Rise F. // *Tetrahedron.* — 1996. — Vol. 52, №40. — P. 12979-12992.
158. Iwamura T., Okamoto Y., Yokomoto M. et al. // *Synthesis.* — 2003. — P. 203-206.
159. Pendergast W. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1973. — P. 2759-2763.
160. Saaby S., Nakama K., Lie M.A. et al. // *Chem. Eur. J.* — 2003. — Vol. 9, №24. — P. 6145-6154.
161. Zhuang W., Saaby S., Jurgensen K.A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2004. — Vol. 43, №34. — P. 4476-4478.
162. Вовк М.В., Лебедь П.С., Сукач В.А., Корнилов М.Ю. // *ЖОрХ.* — 2003. — Т. 39, Вып. 12. — С. 1852-1859.

163. *Vovk M.V., Lebed P.S., Chernega A.N. et al. // ХГС. — 2004. — №1. — С. 52-63.*
164. *Vovk M.V., Lebed P.S., Yepishev V.I., Pirozhenko V.V. // ЖОФХ. — 2004. — Т. 2, Bun. 2 (6). — С. 20-25.*
165. *Vovk M.V., Lebed P.S., Pirozhenko V.V., Tymbal I.F. // ЖОрХ. — 2004. — Т. 40, Вып. 11. — С. 1715-1724.*
166. *Vovk M.V., Sukach V.A. // ЖОрХ. — 2005. — Т. 41, №8. — С. 1261-1262.*
167. *Sukach V.A., Bol'but A.V., Sinitsa A.D., Vovk M.V. // Synlett. — 2006. — №3. — P. 375-378.*
168. *Sukach V.A., Bol'but A.V., Petin A.Yu., Vovk M.V. // Synthesis. — 2007. — №6. — P. 835-844.*
169. *Vovk M.V., Dorokhov V.I., Bol'but A.V. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33, №11. — С. 1749-1751.*
170. *Vovk M.V., Bol'but A.V. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34, №4. — С. 628-629.*
171. *Vovk M.V., Sukach V.A., Chubaruk H.G. et al. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43, №2. — С. 264-270.*
172. *Власова М.И., Коган Н.А. // ХГС. — 1982. — Т. 9. — С. 935-939.*
173. *Prager R.H., Were S. // Aust. J. Chem. — 1991. — Vol. 44, №11. — P. 1635-1641.*

Надійшла до редакції 30.07.2007 р.

УДК 547.752.18.17.543.422

СИНТЕЗ 4,3'-СПИРО-[(2-АМИНО-4,5-ДИГИДРОПИРАНО [3,2-с]ХРОМЕН-5-ОН)-2'-ОКСИНДОЛІВ] ТА ЇХ АНТИКОАГУЛЯНТНА АКТИВНІСТЬ

Р.Г.Редькін, Л.А.Шемчук, В.П.Черних, А.І.Березнякова, Н.А.Цубанова

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: ruslan_red@ukr.net*Ключові слова: оксіндоли, спіроциклічні системи; 4H-пірано[3,2-с]хромени; трикомпонентна конденсація; реакція Міхаеля; антикоагулянтна активність*

Запропоновано метод препаративного синтезу 4,3'-спіро[(2-аміно-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-2'-оксіндолів] на основі трикомпонентної конденсації ізатинів з метиленактивними нітрилами та 4-гідроксикумарином. Досліджено вплив отриманих речовин на систему гемостазу у щурів.

SYNTHESIS OF 4,3'-SPIRO[(2-AMINO-4,5-DIHYDROPYRANO-[3,2-C]CHROMEN-5-ON)-2'-OXINDOLES] AND THEIR ANTICOAGULANT ACTION

R.G.Redkin, L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, A.I.Bereznyakova, N.A.Tsubanova

The method of the preparative synthesis for 4,3'-spiro[(2-amino-4,5-dihydro-pyrano[3,2-c]chromen-5-on)-2'-oxindoles] based on the three-component condensation of isatines with methylene active nitriles and 4-hydroxycoumarine has been proposed. The influence of the compounds obtained on the haemostatic system in rats has been investigated.

СИНТЕЗ 4,3'-СПИРО[(2-АМИНО-4,5-ДИГИДРОПИРАНО[3,2-С]ХРОМЕН-5-ОН)-2'-ОКСИНДОЛОВ] И ИХ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

Р.Г.Редькин, Л.А.Шемчук, В.П.Черных, А.И.Березнякова, Н.А.Цубанова

Предложен метод препаративного синтеза 4,3'-спиро[(2-амино-4,5-дигидропирано[3,2-с]хромен-5-он)-2'-оксіндолів] на основе трикомпонентной конденсации изатинов с метиленактивными нитрилами и 4-гидроксикумарином. Исследовано воздействие полученных веществ на систему гемостаза у крыс.

Конденсовані гетероциклічні сполуки з ядром 4H-пірано[3,2-с]хромену є перспективним класом для пошуку біологічно активних сполук [1]. Значний вплив на профіль фармакологічної активності зазначених сполук становить природа замісників та ядра, яким анельовано 4H-пірановий цикл [2]. Зокрема, серед представників даного класу знайдені речовини із широким спектром антибактеріальної дії [3], фунгіцидної [4, 5] та протипухлинної активності [6, 7]. Ядро 4H-пірано[3,2-с]хромену містить у своїй структурі 4-гідроксикумариновий фармакофор, а як відомо, похідні 4-гідроксикумарину (варфарин, синкумар, неодикумарин та ін.) виявляють непряму антикоагулянтну активність [8], пов'язану зі здатністю зменшувати синтез протромбіну в печінці внаслідок дії на обмін вітаміну К [9].

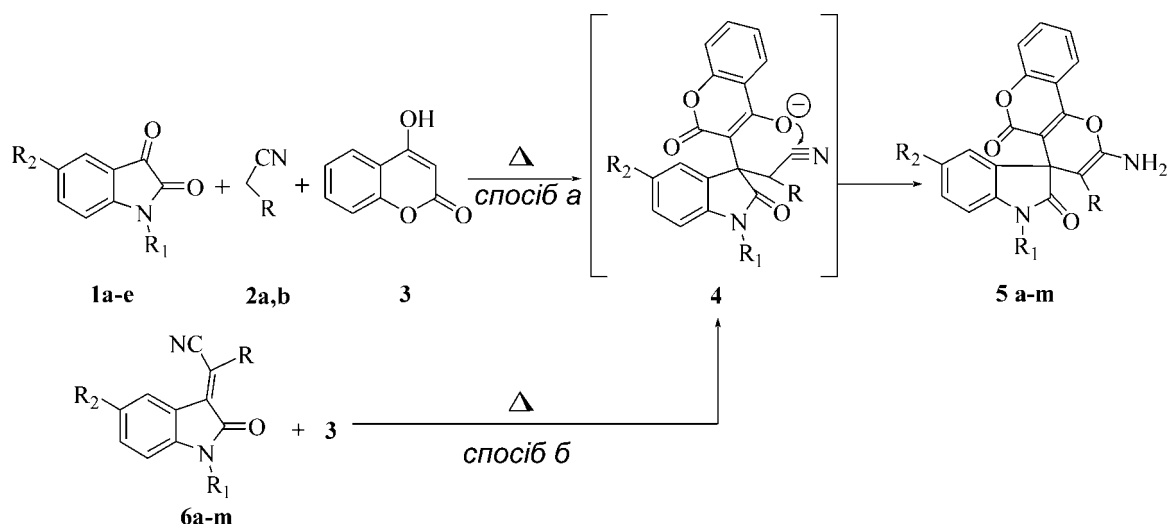
У той же час пошук непрямих антикоагулянтів залишається актуальною проблемою, адже існуючі препарати мають ряд значних недоліків — відносно високу токсичність, значний за часом латентний період, відсутність ін'єкційних форм та ін. [10, 11]. Одним з підходів у пошуку антикоагулянтів може бути модифікація структури 4-гідроксикумарину шляхом анелювання піранового яд-

ра іншими гетероциклічними системами, зокрема, 4H-пірановим циклом [12]. Крім того, в літературі не представлено відомостей щодо антикоагулянтної активності серед спіроциклічних похідних 2-оксіндолу з 4H-пірановим ядром.

Раніше була описана реакція ізатину з малонітрилом та 4-гідроксикумарином у спиртовому [13], а пізніше у водному середовищі за присутності каталізатора міжфазного переносу — ТЕВА [14]. Однак слід зауважити, що використання водного середовища недоцільне, оскільки вихідні ізатини мало розчинні в водних розчинах, а перебіг реакції в гетерогенному середовищі різко знижує вихід трикомпонентної конденсації.

Мета представлених досліджень — синтез нових 4,3'-спіро[(2-аміно-3-R-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-2'-оксіндолів] та дослідження їх впливу на систему гемостазу у щурів для з'ясування їх антикоагулянтного потенціалу.

Для синтезу цільових сполук ми використали трикомпонентну конденсацію ізатинів **1a-e** з метиленактивними нітрилами **2a,b** (a R=CN, b R=CO₂Et) та 4-гідроксикумарином **3** в умовах основного каталізу при кип'ятінні в етанолі впродовж 1 год у випадку нітрилу **2a** та 2 год — для ціаноцетового



Схема

естеру **2b** (схема, спосіб а). Подібний підхід вже використовувався нами раніше [15, 16]. У результаті були виділені цільові сполуки — 4,3'-спіро[(2-аміно-3-R-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-2'-оксіндоли] (**5a-m**) з виходами 43-76% (схема 1, табл. 1, 2).

Конденсацією **1a-e** з нітрилами **2a,b** за Кнью-венегелем здобуто β-ціанетиленові похідні — 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)малононітрили (**6a, b, c, d, i, k, m**) та 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)ціаноцтові естери (**6e, f, g, h, j, l**), використання яких у реакції Міхаеля з **3** при кип'ятінні впродовж 1 або 2 год в етанолі в присутності каталітичних кількостей триетаноламіну приводить до вищезгаданих конденсованих похідних 4*H*-пірано[3,2-с]бензопірану **5a-m** відповідно (схема 1, спосіб б). Однак у цьому випадку ми відмічали зниження виходів цільових

сполук до 33-63% в перерахунку на вихідні ізатини (табл. 1). Таким чином, як препаративний спосіб синтезу цільових сполук **5a-m** більш зручним є спосіб а.

Очевидно, що сполуки типу **6a-m** є ключовими інтермедіатами в трикомпонентній конденсації ізатинів **1a-e** з метиленактивними нітрилами і 4-гідроксикумарином **3**. Приєднання нітрилів **6a-m** до 4-гідроксикумарину **3** приводить до утворення проміжного аніона **4**, який циклізується в структури **5**.

Будова всіх сполук була доведена методом елементного аналізу та ЯМР ¹H спектроскопії (табл. 1, 2). Зокрема, в ЯМР ¹H спектрах сполук **5a-m** спостерігаються інтенсивний синглет протонів α-NH₂ групи при 7.15-8.15 м.ч., який зникає при додаванні [²H₂]О внаслідок дейтерообміну. Цей факт

Таблица 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук 5a-m

Сполука	Радикали			Т.пл., °C	Вихід, %**	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	R	R ₁	R ₂			C	H	N		C	H	N
5a	CN	H	H	292-294	74 (58)	67.59	3.23	11.92	C ₂₀ H ₁₁ N ₃ O ₄	67.23	3.10	11.76
5b	CN	H	Me	300*	52(55)	68.17	3.58	11.67	C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₄	67.92	3.53	11.32
5c	CN	Me	H	300*	68(54)	68.20	3.68	11.75	C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₄	67.92	3.53	11.32
5d	CN	Bn	H	277-279	73 (62)	72.53	3.97	9.49	C ₂₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	72.48	3.83	9.39
5e	CO ₂ Et	H	H	253*	51 (44)	65.48	4.09	7.04	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₆	65.34	3.99	6.93
5f	CO ₂ Et	H	Me	238*	48 (39)	66.24	4.47	6.82	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₆	66.02	4.34	6.70
5g	CO ₂ Et	Me	H	261-263	45 (33)	66.35	4.52	6.96	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₆	66.02	4.34	6.70
5h	CO ₂ Et	Bn	H	270*	55 (35)	70.65	4.53	5.75	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₆	70.44	4.48	5.67
5i	CN	H	Br	288-290	65 (59)	54.83	2.65	9.90	C ₂₀ H ₁₀ BrN ₃ O ₄	55.07	2.31	9.63
5j	CO ₂ Et	H	Br	271*	49 (37)	54.85	3.45	6.04	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₂ O ₆	54.68	3.13	5.80
5k	CN	H	NO ₂	293*	68 (52)	59.84	2.73	14.17	C ₂₀ H ₁₀ N ₄ O ₆	59.71	2.51	13.93
5l	CO ₂ Et	H	NO ₂	280*	43 (34)	58.99	3.44	9.59	C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₈	58.80	3.36	9.35
5m	CN	Me	Br	285-287	76 (63)	56.21	2.75	9.48	C ₂₁ H ₁₂ BrN ₃ O ₄	56.02	2.69	9.33

Примітки: * - сполука плавиться з розкладанням;

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

Таблиця 2

ЯМР ^1H спектри сполук 5a-m

Сполука	δ_{H} (200 MHz, DMSO- d_6), м.ч.
5a	6.85 м (2H _{аром.}), 7.21 м (2H _{аром.}), 7.5 (2H _{аром.}), 7.70 м (1H _{аром.} + 2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.9 д (1H _{аром.}), 10.66 с (1H, NH, D ₂ O мінлив.)
5b	2.15 с (3H, 5-CH ₃), 6.70 д (1H _{аром.}), 7.0 м (2H _{аром.}), 7.40 м (2H _{аром.}), 7.53 с (2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.70 т (1H _{аром.}), 7.95 т (1H _{аром.}), 10.55 с (1H, NH, D ₂ O мінлив.)
5c	3.10с (3H, NCH ₃), 6.88 м (2H _{аром.}), 7.20 м (2H _{аром.}), 7.5 (2H _{аром.}), 7.65 с (2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.70 т (1H _{аром.}), 7.95 д (1H _{аром.})
5d	4.75 с (2H, CH ₂ , Bn), 6.68 д (1H _{аром.}), 7.0 т (1H _{аром.}), 7.25 м (5H _{аром.}), 7.5 м (4H _{аром.}), 7.75 м (1H _{аром.} + 2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.78 (1H _{аром.})
5e	0.75 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 3.72 к (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.75 м (2H _{аром.}), 7.0 м (2H _{аром.}), 7.45 м (2H _{аром.}), 7.70 (1H _{аром.}), 8.0 д (1H _{аром.}), 8.20 с (2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 10.40 с (1H, NH, D ₂ O мінлив.)
5f	0.70 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 2.20 с (3H, 5-CH ₃), 3.50 к (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.70 д (1H _{аром.}), 7.0 м (2H _{аром.}), 7.40 м (2H _{аром.}), 7.53 с (2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.70 т (1H _{аром.}), 7.95 т (1H _{аром.}), 10.55 с (1H, NH, D ₂ O мінлив.)
5g	0.68 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 3.12с (3H, NCH ₃), 3.55 к (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.85 м (2H _{аром.}), 7.15 м (2H _{аром.}), 7.5 (2H _{аром.}), 7.63 с (2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.70 т (1H _{аром.}), 7.90 д (1H _{аром.})
5h	0.65 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 3.49 к (2H, OCH ₂ CH ₃), 4.89 с (2H, CH ₂ , Bn), 6.80 м (2H _{аром.}), 7.10 м (2H _{аром.}), 7.30 м (3H _{аром.}), 7.50 м (4H _{аром.}), 7.72 т (1H _{аром.}), 8.0 д (1H _{аром.}), 8.20 с (2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.)
5i	6.80 д (1H _{аром.}), 7.45 д (1H _{аром.}), 7.55 м (3H _{аром.}), 7.75 м (1H _{аром.} + 2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.82 д (1H _{аром.}), 10.80 с (1H, NH, D ₂ O мінлив.)
5j	0.75 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 3.85к (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.70 д (1H _{аром.}), 7.40 м (2H _{аром.}), 7.50 м (2H _{аром.}), 7.74 т (1H _{аром.}), 8.0 д (1H _{аром.}), 8.12 с (2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 10.55 с (1H, NH, D ₂ O мінлив.)
5k	7.0 д (1H _{аром.}), 7.5 м (2H _{аром.}), 7.79 м (1H _{аром.} + 2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.90 д (1H _{аром.}), 8.22 с (1H ⁴ _{аром.}), 11.40 с (1H, NH, D ₂ O мінлив.)
5l	0.80 т (3H, OCH ₂ CH ₃), 3.80 к (2H, OCH ₂ CH ₃), 6.90 д (1H _{аром.}), 7.5 м (3H _{аром.}), 7.72 д (1H _{аром.}), 8.0 м (2H _{аром.}), 8.15 с (2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 11.14 с (1H, NH, D ₂ O мінлив.)
5m	3.15с (3H, NCH ₃), 7.53 м (4H _{аром.}), 7.75 м (2H _{аром.} + 2H, NH ₂ , D ₂ O мінлив.), 7.95 д (1H _{аром.})

говорить про підвищену NH-кислотність α -аміногрупи піранового ядра внаслідок електроноакцепторного впливу атома кисню γ -піранового циклу та ρ , π -супряженням із його алкеновим зв'язком.

Співвіднести сигнали деяких атомів вуглецю за їх протонним оточенням, зокрема четвертинного спіроатома вуглецю в молекулах **5a-m**, а також атомів вуглецю CH₃, СН-груп ароматичного фрагменту дозволила процедура запису ЯМР ^{13}C спектрів в АРТ режимі (рис. 1). Зокрема сигнал четвертинного спіроатома вуглецю спостерігається близько 58 м.ч. Також слід відмітити присутність характерного для 2-СО групи кумаринового ядра сигналу атома вуглецю близько 158 м.ч., а також сигналів α -вуглецевих атомів γ -піранового циклу при 159 та 157 м.ч., які завжди знаходяться в більш слабкому полі, ніж β -вуглецеві, та проявляються при 153 і 144 м.ч., що обумовлено електроноакцепторним впливом атома кисню γ -піранового циклу.

Виходячи з присутності в молекулах синтезованих речовин **5a-m** 4-гідроксикумаринового фармакофора ми прогнозували можливу непряму антикоагулянтну активність синтезованих речовин (рис. 2).

Вплив речовин на систему гемостазу досліджували на 70 статевозрілих білих щурах-самцях масою 180-200 г, які були розподілені на 14 груп по п'ять тварин у кожній. Антикоагулянтний ефект

оцінювали двічі (через 6 та 24 год) згідно з загальними рекомендаціями щодо вивчення антикоагулянтів непрямої дії [17] за зміною часу зсідання крові, яку брали з хвостової вени щурів, та реєстрували час утворення фібринового згустку на знежиреному предметному склі від часу забору крові до появи "фібринової нитки". На основі абсолютних середніх показників зсідання в кожній групі розраховували відносний показник — індекс зсідання у відсотках як відношення середнього часу зсідання під впливом речовини до часу зсідання в контрольній інтактній групі, який приймали за 100%.

Як препарат порівняння було обрано антикоагулянт монокумаринового ряду — варфарин (рис. 2), який вводили одноразово внутрішньошлунково в двох дозах — 5,3 мг/кг (ЛД₅₀) та 2,65 мг/кг (половина від ЛД₅₀). Для відносної оцінки впливу досліджуваних речовин на систему зсідання до експерименту було включено і групу тварин, які отримували інгібітор фібринолізу — амінокапронову кислоту внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг. Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньошлунково в разовій дозі 100 мг/кг, після чого брали кров через 6 та 24 год.

Динаміка коагуляції крові щурів під впливом 10 досліджуваних сполук — 4,3'-спіро[(2-аміно-3-R-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-N'-R1-5-R2-2'-оксіндолів] (**5a-d**, **5g-l**) та варфарину через 6 та 24 год наведена в табл. 3.

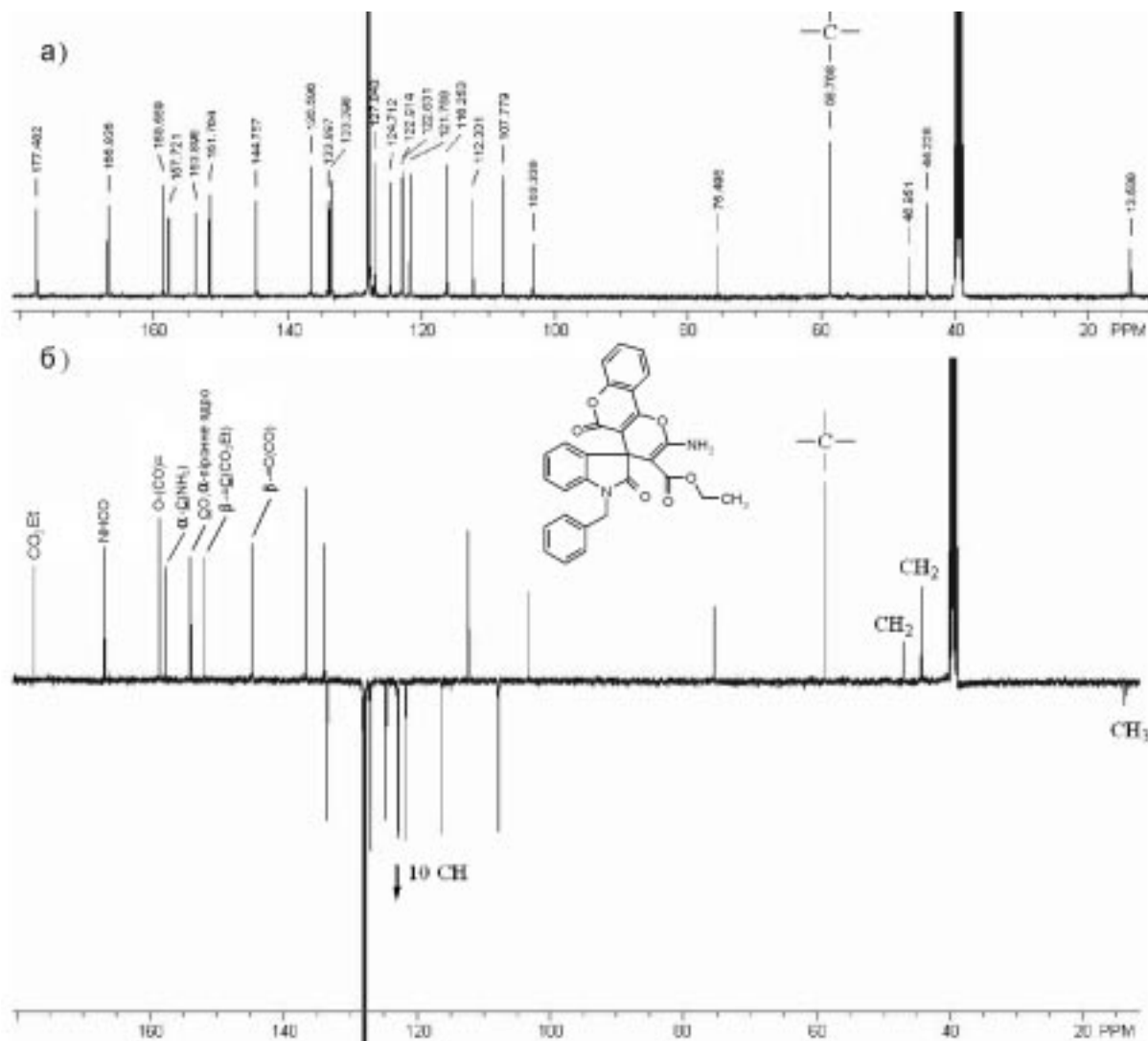


Рис. 1. ЯМР ^{13}C спектр (а) та процедура АРТ (б) 4,3'-спіро[(2-аміно-3-карбетокси-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-N'-бензил-2'-оксіндолу] (**5h**).

Як показує аналіз отриманих даних, через 6 год варфарин достовірно викликав збільшення часу коагуляції ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактним контролем та з групою тварин, які отримували амінокапронову кислоту. Причому цей ефект був більш вираженим у випадку разової дози 5,6 мг/кг та очікувано збільшувався через 24 год практично вдвічі (184,8%) порівняно з дозою 2,65 мг/кг (171,0%). Тоді як у групі тварин, які отримували амінокап-

ронову кислоту, очікувано спостерігали достовірне зменшення часу коагуляції через 6 год порівняно з контролем та варфарином ($p \leq 0,05$), а через 24 год — час коагуляції був практично рівним контролю та достовірно меншим, ніж у групах тварин, які отримували варфарин та синтезовані речовини.

Вже через 6 год після введення практично всі досліджувані речовини **5 a-d, g, i, j, k, l** викликали статистично значиме збільшення часу коагуляції, окрім сполуки **5h**. Однак збільшення часу коагуляції через 6 год було значно меншим, ніж у групі тварин, які отримували варфарин у дозі ЛД₅₀ та половинній від ЛД₅₀.

Через 24 год після одноразового введення в групах тварин, які отримували досліджувані речовини, продовжували спостерігати збільшення часу коагуляції, причому речовини **5g, 5l, 5b, 5d, 5h** за часом коагуляції та індексом зсідання наближаються до ефекту варфарину у дозі, половинній від ЛД₅₀.

Найбільш активною речовиною виявилася сполука **5c** — 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигід-

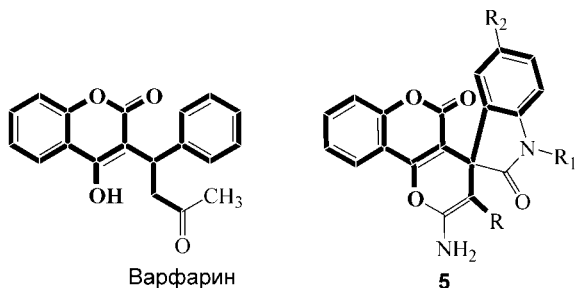


Рис. 2. Структура монокумаринового антикоагулянта варфарину та 4,3'-спіро[(2-аміно-3-R-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-N'-R₁-5-R₂-2'-оксіндолів] **5a-m** (виділено 4-гідроксикумаринівий фармакофор).

Таблиця 3

Динаміка коагуляції крові щурів під впливом синтезованих сполук 5a-d, 5g-l, варфарину та амінокапронової кислоти ($x \pm S_x$)

Сполука	Доза, мг/кг	Через 6 год		Через 24 год	
		час коагуляції, с	індекс зсідання, %	час коагуляції, с	індекс зсідання, %
5a	100	108±6,3 */**/**	119,6	111±5,0 */**/**	120,7
5b	100	119±26,4 */**/**	131,4	156±2,0 */**/**	169,6
5c	100	115±5,6 */**/**	127,7	165±5,8 */**	179,7
5d	100	126±23,0 */**/**	139,1	152±3,8 */**/**	165,2
5g	100	108±36,0 */**/**	119,2	157±3,0 */**/**	171,0
5h	100	95±4,8 **/**	105,5	153±7,6 */**/**	166,3
5i	100	115±19,0 */**/**	127,3	126±11,0 */**/**	136,6
5j	100	119±19,0 */**/**	131,7	145±3,0 */**/**	157,6
5k	100	128±12,9 */**/**	142,0	146±11,6 */**/**	158,7
5l	100	136±5,8 */**/**	150,9	157±6,0 */**/**	171,0
Варфарин	5,3	151±6,5 */**	167,6	170±11,0 */**	184,8
Варфарин 1/2 ЛД ₅₀	2,65	129±23,3 */**	142,5	157±5,0 */**/**	171,0
Амінокапронова кислота	100	83±6,3 */**	92,2	93±2,6 ***	101,2
Контроль	100	90±4,3 **/**	100,0	92±2,7 **/**	100,0

Примітки: n = 5;

* - відхилення показника достовірне щодо групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;** - відхилення показника достовірне щодо препарату амінокапронової кислоти, $p \leq 0,05$;*** - відхилення показника достовірне щодо препарату "Варфарин" у дозі ЛД₅₀ (антикоагулянтний ефект), $p \leq 0,05$.

ропірано[3,2-с]хромен-5-он)-N'-метил-2'-оксіндол], яка через 24 год після введення показала індекс зсідання (179,7%), що перевищує ефект варфарину в дозі, половинній від ЛД₅₀, та наближається до його ефекту в дозі ЛД₅₀ (відсутність статистично достовірної різниці з варфарином у дозі 5,6 мг/кг через 24 год). Сполуки **5a**, **5i**, **5j**, **5k** виявилися слабоактивними.

Аналіз структури досліджуваних сполук дозволяє вказати на певні закономірності "структура-активність", а саме на позитивний вплив карбоксигрупи та N-алкільної групи, а також замісників у 5-положенні 2-оксіндольного ядра на виявлення антикоагулянтної активності в ряду 4,3'-спіро[(2-аміно-3-R-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-2'-оксіндолів] **5a-m**.

Отримані результати дозволяють зробити висновки про перспективність пошуку непрямих антикоагулянтів у ряду означених сполук.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H реєстрували на приладі Varian M-200 з робочою частотою 200 МГц в ДМСО-d₆, внутрішній стандарт ТМС. Спектри ЯМР ¹³C реєстрували на приладі GEMINI-400 VARIAN, робоча частота на протонах — 100.61 МГц в ДМСО-d₆, внутрішній стандарт ТМС. АРТ (Attached Proton Test) ¹³C спектри знімали на цьому ж приборі. Елементний аналіз проводили на аналізаторі Carlo Erba CHNS-O EA 1108, де відхилення не переви-

щувало ±0,4%. Температури плавлення визначали капілярним способом на приладі ПТП (М).

2-(2-Оксоіндолін-3-іліден)малононітрили (**6a**, **b**, **c**, **d**, **i**, **k**, **m**) та 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)ціаноцтові естери (**6e**, **f**, **g**, **h**, **j**, **l**) були отримані за методиками [18, 19].

4,3'-Спіро[(2-аміно-3-R-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-N'-R₁-5-R₂-2'-оксіндоли] (5a-m). Загальна методика одержання.

Спосіб а. 1 ммоль відповідного ізатину **1a-e** розчиняли в 10 мл етанолу і додавали 0,066 г (1 ммоль) малонодинітрилу **2a** або 0,11 мл (1 ммоль) ціаноцтового естеру **2b**, 0,162 г (1 ммоль) 4-гідроксикумарину **3** та 0,13 мл (1 ммоль) триетаноламіну. У разі використання малонодинітрилу реакційну суміш перемішували, нагрівали до початку кипіння та кип'ятили суміш протягом 1 год, а потім залишали при кімнатній температурі до випадання осаду продукту, а у випадку використання ціаноцтового естеру — кип'ятили протягом 2 год, потім залишали кристалізуватися в холодильнику на добу. Кристалічний осад, що утворювався, фільтрували, послідовно промивали киплячим н-гексаном і етанолом, сушили на повітрі.

Спосіб б. Суміш 1 ммоль відповідного 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)малононітрилу **6a**, **b**, **c**, **d**, **i**, **k**, **m** або 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)ціаноцтового естеру **6e**, **f**, **g**, **h**, **j**, **l** та 0,162 г (1 ммоль) 4-гідроксикумарину **3** та 0,13 мл (1 ммоль) триетаноламіну кип'ятили в 15 мл етанолу. У разі використання **6a**, **b**, **c**, **d**, **i**, **k**, **m** кип'ятили зі зворотним холо-

дильником впродовж 1 год, а при використанні естерів **6e, f, g, h, j, l** кип'ятили протягом 2 год, далі поступали аналогічно способу *a*.

Висновки

1. Запропоновано методику препаративного синтезу нових 4,3'-спіро[(2-аміно-3-*R*-4,5-дигідропірано[3,2-*c*]хромен-5-он)-2'-оксіндолів] на основі трикомпонентної конденсації ізатинів з метилен-активними нітрилами та 4-гідроксикумарином. Будова синтезованих сполук досліджена методами

елементного аналізу, ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C спектроскопії.

2. Вперше досліджено вплив синтезованих сполук на систему гемостазу у щурів. Показано позитивний вплив карбетоксигрупи та *N*-метильної групи, а також замісників у 5-положенні 2-оксіндольного ядра на виявлення антикоагулянтної активності. Встановлено перспективність подальшого пошуку непрямих антикоагулянтів у ряду 4,3'-спіро-2-оксіндольних похідних дигідропірано[3,2-*c*]хромен-5-ону.

Література

1. Shaker R.M. // *Pharmazie*. — 1996. — Vol. 51, №1 — P. 148.
2. Barr S.A., Neville C.F., Grundon M.F. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1995. — Vol. 2, №6. — P. 445-452.
3. Al-Haiza1 M.A., Mostafa M.S., El-Kady M.Y. // *Molecules*. — 2003. — №8. — P. 275-286.
4. El-Agrody A.M., Abd El-Latif M.S. // *Molecules*. — 2001. — №6. — P. 519-527.
5. Reddy Y.D., Somayajulu V.V. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1981. — Vol. 58, №4. — P. 599-601.
6. Nofal Z.M., El-Zahar M.I., Abd El-Karim S.S. // *Molecules*. — 2000. — №5. — P. 99-113.
7. Jacquot Y. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2002. — Vol. 25, №3. — P. 335-341.
8. Manolov I., Danchev N.D. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1995. — №30. — P. 531-536.
9. Hirsh J., Dalen J.E., Anderson D.R. et al. // *Chest*. — 1998. — Vol. 114, №5. — P. 445-469.
10. Heck A.M., Dewitt B.A., Lukes A.L. // *Amer. J. Health-Syst.* — 2000. — Vol. 57, №13. — P. 1221-1227.
11. Demirkan K., Stephens M., Newman K.P., Self T.H. // *South Med. J.* — 2000. — Vol. 93, №5. — P. 448-455.
12. Jayadevan J., Rathna R.S. // *Tetrahedron Letters*. — 2006. — Vol. 47, №13. — P. 2265-2270.
13. Joshi K. C., Dandia A., Baweja S., Joshi, A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1989. — №26. — P. 1097-1099.
14. Zhu S.-L., Ji S.-J., Zhang Y. // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63, №45. — P. 9365-9372.
15. Shishkina S.V., Shishkin O.V., Redkin R. G. et al. // *Acta Cryst.* — 2007. — E63. — P. 3193.
16. Редькін П.Г., Шемчук Л.А., Черних В.П. та ін. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5, вип. 4 (20). — С. 19-26.
17. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Шишло В.К. *Микроциркуляция и способы ее коррекции*. — М.: Росс. мед. академия последипломного образования, 2003. — 172 с.
18. Redkin R.G., Shemchuk L.A., Chernykh V.P. et al. // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63, №46. — P. 11444-11450.
19. Dworzak R., Sterk H., Kratky C., Junek H. // *Chem. Ber.* — 1989. — №122. — P. 1323-1325.

Надійшла до редакції 21.02.2008 р.

УДК 547.779.1'735'735.228.3

НИТРИЛИМИНЫ: 1,3-ДИПОЛЬ ИЛИ АЦИЛИРУЮЩИЙ АГЕНТ В РЕАКЦИЯХ С ПРОИЗВОДНЫМИ 3-АМИНО-2,3-ДИГИДРОТИОФЕНДИОКСИДА

А.О.Гудима, Г.В.Биденко, В.В.Пироженко, В.Н.Боднар, М.О.Лозинский

Институт органической химии НАН Украины
г. Киев-94, ул. Мурманская, 5. E-mail: ioch@bpci.kiev.ua*Ключевые слова:* N-арилнитрилимины; тиено-дигидротриазины; тиено-1H-пиразолины; 1,3-диполь; циклизация

C-замещенные нитрилимины с карбэтокси- или арильными группами, полученные из N-арилгидразиноилхлоридов, реагируют с 2,3-дигидро-3-ариламинотиофендиоксидами с образованием тиено-дигидротриазинов или тиено-1H-пиразолинов в зависимости от природы C-заместителя нитрилимина.

NITRILIMINES: 1,3-DIPOLE OR ACYLATING AGENT TOWARDS 3-AMINO-2,3-DIHYDROTHIOPHENE DIOXIDE DERIVATIVES

A.O.Gudima, G.V.Bidenko, V.V.Pirozhenko, V.N.Bodnar, M.O.Loizinsky

C-substituted nitrilimines bearing carbethoxy- or aryl-groups were prepared from N-arylhydrazono chlorides and reacted with 2,3-dihydro-3-arylaminothiophendioxides yielding either thienodihydrotriazine or thieno-1H-pyrazoline derivatives depending on the nature of substituent.

НІТРИЛІМІНИ: 1,3-ДИПОЛЬ АБО АЦИЛЮЮЧИЙ АГЕНТ У РЕАКЦІЯХ З ПОХІДНИМИ 3-АМІНО-2,3-ДИГІДРОТІОФЕНДІОКСИДУ

А.О.Гудима, Г.В.Біденко, В.В.Пироженко, В.М.Боднар, М.О.Лозинський

C-заміщені нітрilіміни з карбeтoкси- або арильними групами, отримані з N-арилгiдразиноїл-хлоридів, реагують з 2,3-дигiдрo-3-ариламініотіофендіоксидами з утворенням тіeно-дигiдрo-триазинів або тіeно-1H-піразолінів у залежності від природи C-замісника нітрilіміну.

Нитрилимины интенсивно используются в химии гетероциклов в качестве реагентов для конструирования разнообразных циклических систем в реакциях (2+3)-циклоприсоединения [1-3]. Однако нитрилимины, являясь производными гидразиноилгалогенидов, могут выступать и как мощные ацилирующие агенты, которые легко реагируют с углерод- [4], азот- [5-7], серо- [8-10] и фосфорсодержащими нуклеофилами [11]. Данный тип реакционной способности в комбинации с подходящей бифункциональностью используемого субстрата приводит к образованию не только пяти-, но также шести- [8], семизвенных гетероциклов [12] и разнообразных конденсированных систем [4,13]. Здесь мы приводим сравнение реакционной способности C-(карбэтокси)-N-фенил- и C,N-диарилнитрилиминов в реакциях с 3-амино-2,3-дигидротииофендиоксидами с целью конструирования биотиноподобных бициклических систем [14].

Результаты и их обсуждение

Образование нитрилиминов из соответствующих гидразиноилгалогенидов описывается кинетическим уравнением для реакции псевдо-первого порядка [15]. Иными словами, данное превращение может рассматриваться как кислотная диссоциа-

ция субстрата (гидразиноилгалогенида), в котором роль основания не существенна. Поэтому при генерировании нитрилиминов мы применяли различные основания (триэтиламин и метилат натрия) для обеспечения максимальных выходов конечных целевых продуктов.

Нитрилимины **2** генерировали *in situ* взаимодействием метанольного раствора CH_3ONa с соответствующим гидразиноил-хлоридом и сразу вводили в реакцию с эквимолярным количеством 1,1-диоксо-3-амино-2,3-дигидротииофена (**3**). При прибавлении основания немедленно наблюдалось интенсивно-красное окрашивание реакционной смеси, которое постепенно блекло при длительном перемешивании реакционной смеси. Мелкокристаллические 1,4,4a,5,7,7a-гексагидро-6,6-диоксо-1,4-диарил-тиено[3,4-e]-1,2,4-триазин-3-карбонилаты **5(a-j)** выпадали из смеси после приблизительно 10-часового перемешивания (схема 1).

Следует отметить, что образование продукта (2+3)-циклоприсоединения не наблюдалось и при варьировании экспериментальных условий (растворитель, температура, основание). Ациклический интермедиат **4** также не был зафиксирован в попытках реакций перехвата амидной формы при обработке реакционных смесей водой, HCl и MeI .

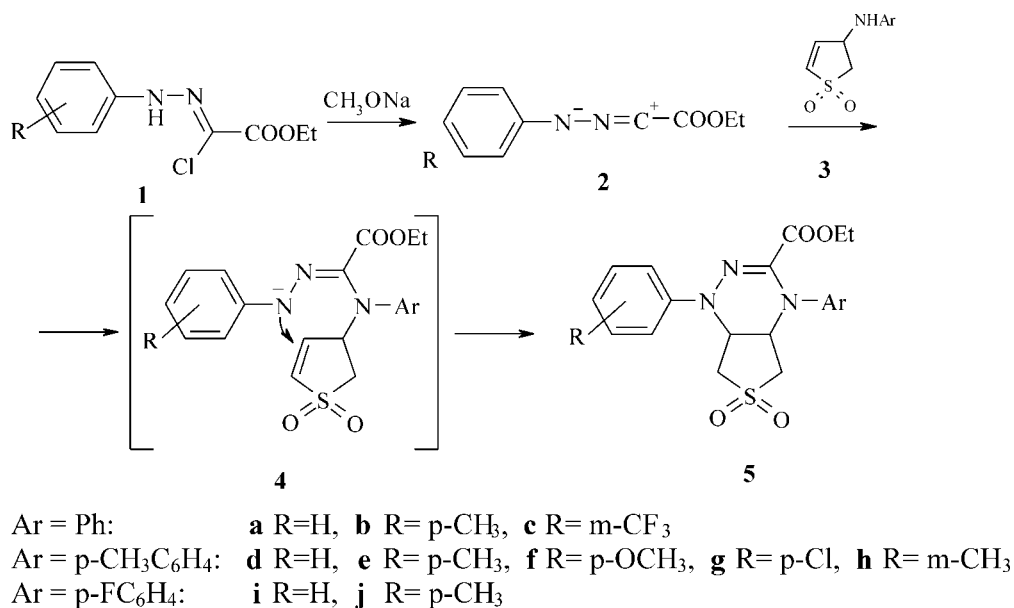


Схема 1

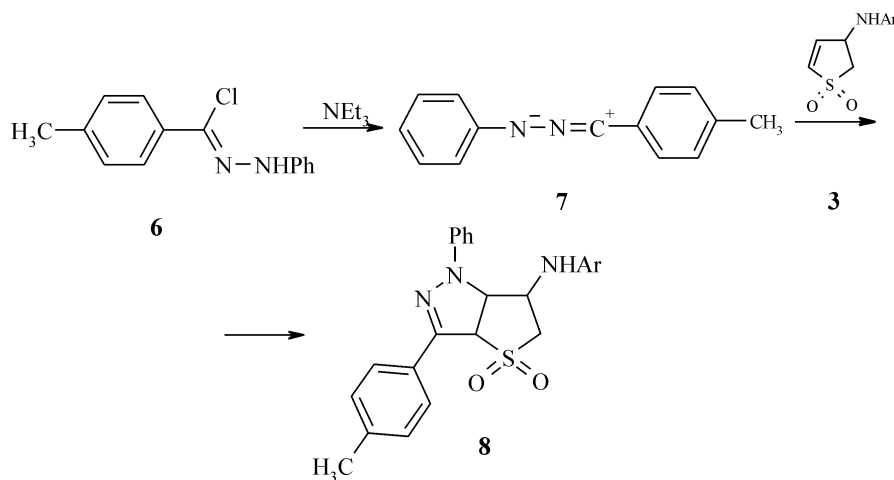
Образование труднодоступных тиено-триазин [16-18] может быть объяснено как ступенчатый процесс, в котором промежуточно образующееся “амидразоновое производное” **4** циклизуется по типу реакции Михаэля присоединением формально амидного атома азота к активированной кратной связи.

Структура продуктов была доказана на основании данных ИК-, масс-, ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах не наблюдалось полос поглощения NH-групп соединений **5(a-j)**. Более того, в каждом случае алифатическая часть ¹H-ЯМР спектра содержала помимо сигналов этильных групп четный набор сигналов схожей мультиплетности для сильносвязанной шестиспиновой системы. Поглощение мостиковых третичных протонов проявлялось в виде сложных мультиплетов при 4,8 и 5,2 м.д. Другие пары аксиальных и экваториаль-

ных протонов H⁵ и H⁷ проявляются в спектрах в виде дублета дублетов благодаря геминальному и вицинальному спин-спиновому взаимодействию.

Напротив, эквимольная смесь гидразиоилхлорида **6** и 1,1-диоксо-3-амино-2,3-дигидротиофена **3** приводит только к продуктам (2+3)-циклоприсоединения **8** (схема 2).

Все выделенные соединения **8(a-c)** характеризуются удовлетворительными аналитическими данными, но не дают пика молекулярного иона в масс-спектрах. Наиболее интенсивный пик в спектрах электронного удара соответствует молекулярному иону C-толил-N-фенил-пиразола m/e = 234. Дальнейшая фрагментация включает потерю диоксида серы, и таким образом искомое значение молекулярного веса может быть получено из суммы масс остаточного винил-аминного фрагмента CH₂=CH-NHAr, пиразола и SO₂.



a Ar = Ph, **b** Ar = p-CH₃C₆H₄, **c** Ar = p-ClC₆H₄

Схема 2

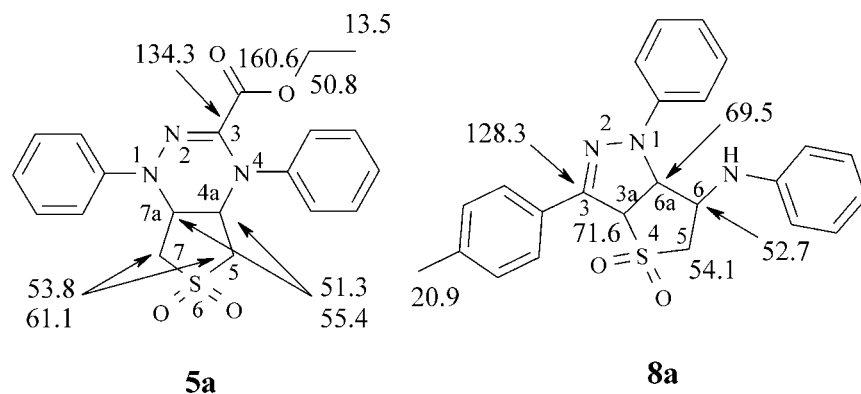


Рис. Нумерация и данные ¹³C-ЯМР-спектров для соединений **5a** и **8a**.

Следует отметить, что ¹H-ЯМР спектры соединений **8** недостаточно информативны для решения в пользу одной из двух возможных анелированных структур, за исключением некоторого дезэкранирования алифатических сигналов соединений **8** в сравнении с таковыми для **5** (табл.). Но тиено-пиразолиновая структура убедительно подтверждается данными ¹³C ЯМР и АРТ экспериментов, давая для соединений **5** и **8** требуемое число вторичных и третичных атомов углерода для 2,3- и 3,4-дизамещенных тиолоновых фрагментов (рис.).

Вероятное объяснение различной реакционной способности нитрилимидов **2**, **7** вытекает из их электронного строения. Возможная делокализация отрицательного заряда на соседней СООEt-группе (канонические структуры **B**, **C**) должна существенно понижать 1,3-дипольные свойства **2** в противовес **7**, где таковая возможность отсутствует (схема 3).

Далее, наблюдаемое темно-красное окрашивание, возникающее при обработке **2** основанием, может быть приписано азоструктуре **B** нитрил-имина, тогда как только слабоокрашенные расстворы наблюдались для нитрилимидов **7**. С другой стороны, наличие акцепторной карбэтокси-группы должно усиливать ацилирующие свойства **2** и таким образом ответственно за существенное изменение реакционной способности нитрилимидного углерода. Данное утверждение косвенно подтверждается и тем фактом, что **2**, как было уста-

новлено экспериментально, не реагирует с сульфоленами, не содержащих групп, которые могут быть проацилированы, а именно: 3-бромо-, 3-фенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксидом, 1,1-диоксо-2,3-дигидротиен-3-ил ацетатом, N-(арил)-N-(1,1-диоксо-2,3-дигидротиен-3-ил)ацетамидами и 2,5-дигидротиофендиоксидом. В то же время нитрилимид **7** легко присоединяется к неактивированной кратной связи сульфолена-3 с 40% выходом согласно работе [19]. Все это свидетельствует о слабой 1,3-дипольной активности сопряженных нитрилимидов типа **2** в сравнении с диарилнитрилимидами.

Вопрос о конформации обоих рассмотренных типов продуктов циклоприсоединения **5** и **8** остается открытым и может быть окончательно решен с применением рентгеноструктурного анализа. К сожалению, низкая симметрия молекул затрудняет выращивание подходящего монокристалла. Но на основании довольно большого значения величины КССВ ³J_{H3aH6a} > 11 Гц мостиковых третичных протонов в соединениях **8** вероятно предположить их заслоненную конформацию согласно зависимости, описанной Карплусом [20], и, следовательно, цис-строение аддуктов. В данном случае величина диэдрального угла C(3)C(3a)C(6a)N(1) также должна приближаться к 0° подобно другим описанным примерам цис-(2+3)-циклоприсоединения [3, 21]. В случае же образования “ненапряженных” продуктов типа **5** равновероятна атака кратной (олефиновой) связи в интермедиате **4** с

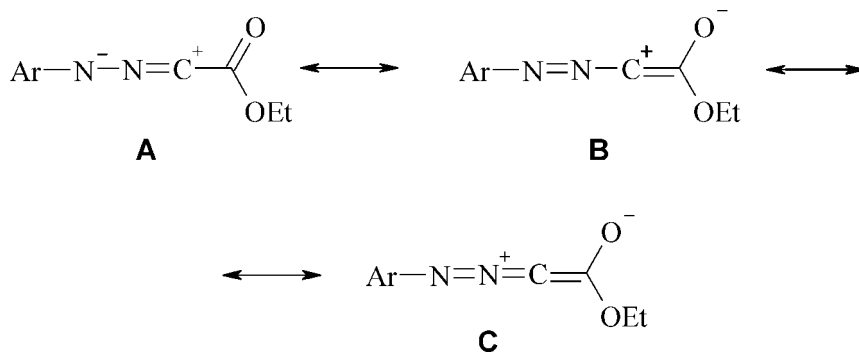


Схема 3

Характеристические данные ^1H ЯМР спектров

Соединение	Ar(R)	δ_{H} (ppm)			
		H(5)	H(7)/H(3a)	H(4a)/H(6)	H(7a)/H(6a)
3a	Ph	2.93; 3.86*	7.20*	4.96*	6.92*
5a	Ph(H)	3.15	3.69	4.86	5.20
5b	Ph(p-CH ₃)	3.13	3.68	4.86	5.05
5c	Ph(m-CF ₃)	3.11	3.54; 3.73	4.78	5.25
5d	p-CH ₃ C ₆ H ₄ (H)	3.14	3.55; 3.75	4.79	5.29
5e	p-CH ₃ C ₆ H ₄ (p-CH ₃)	3.10; 3.22	3.52; 3.83	4.87	5.52
5f	p-CH ₃ C ₆ H ₄ (p-OCH ₃)	3.11	3.61	4.78	5.11
5g	p-CH ₃ C ₆ H ₄ (p-Cl)	3.05; 3.17	3.49; 3.76	4.79	5.33
5h	p-CH ₃ C ₆ H ₄ (m-CH ₃)	3.12	3.58; 3.69	4.79	5.17
5i	p-FC ₆ H ₄ (H)	3.11	3.62	4.82	4.82
5j	p-FC ₆ H ₄ (p-CH ₃)	3.11	3.53; 3.73	4.76	5.24
8a	Ph	3.51	5.65	4.47	5.15
8b	p-CH ₃ C ₆ H ₄	3.50	5.65	4.42	5.12
8c	p-ClC ₆ H ₄	3.50	5.64	4.45	5.14

* Соответствующие хим. сдвиги алифатических и олефиновых протонов.

обеих сторон, что вело бы, соответственно, к цис- и трансанелированным соединениям. И только детальный анализ сложной шестиспиновой системы в ^1H ЯМР спектрах позволит сделать выводы об истинной стереохимии тиолоновых аддуктов.

Экспериментальная часть

Исходные гидразиноилхлориды были синтезированы по литературным методикам. Соединения типа **1** получали по реакции Яппа-Клингемана из этилхлорацетата и соответствующей соли диазония [15], а **6** — хлорированием PCl_5 п-толуоилфенилгидразида подобно описанному в [21]. Аллильные ариламины **3** были получены по стандартным процедурам [22]. Растворители использовались без дополнительной очистки, т.к. абсолютирование не повышало выход целевых продуктов. ИК-спектры записывали в таблетках с KBr с использованием UR-20 спектрометра. ЯМР-спектры получены на Varian VXR-300 спектрометре в растворах в дейтерированном DMSO. Значения приведены относительно TMS как внутреннего стандарта. Попарное отнесение сигналов алифатических протонов в соединениях **5** условно. Масс-спектры электронной ионизации регистрировались на приборе MX-1321 (70mEV, 200°C).

Общая методика получения **5(a-j)**

К перемешиваемому раствору **1** (3 ммоль) и **3** (3 ммоль) в 20 мл MeOH прибавляли раствор CH_3ONa (3 ммоль) в 10 мл CH_3OH . Реакционная смесь мгновенно приобретала темно-красную окраску. Раствор перемешивали при комнатной температуре 1 ч и затем 10 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждали, выпавший продукт фильтровали и кристаллизовали из бензола.

Общая методика получения **8(a-c)**

К перемешиваемому раствору **6** (3 ммоль) и **3** (3 ммоль) в 20 мл THF прибавляли по каплям 1 мл триэтиламина. Раствор перемешивали при комнатной температуре 1 ч и затем кипятили 6 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток промывали 5 мл воды, высушивали и перекристаллизовывали из изопропанола.

Этил-, 1,4-дифенил-1,4,4a,5,7,7a-гексагидротиено[3,4-e][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5a, C₂₀H₂₁N₃O₄S)

Выход — 0.63 г (53%); Т. пл. — 189-190°C; ИК: $\nu=1735$ (CO), 1620 (CN), 1130, 1300 (SO₂) cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMSO-*d*₆): 0.91 т (3H, ^3J 7.4 Гц, CH₃), 3.15 дд (2H, ^2J 13.7 Гц, ^3J 5.5 Гц, 5-H, 7-H), 3.64 дд (1H, ^2J 13.9 Гц, ^3J 5.5 Гц, 5-H), 3.73 дд (1H, ^2J 13.9 Гц, ^3J 6.8 Гц, 7-H), 3.96 кв(2H, ^3J 7.4 Гц, CH₂O), 4.86 м (1H, 4a-H), 5.20 м (1H, 7a-H), 7.01 т (1H, ^3J = 6.1 Гц, *ar* H), 7.28-7.42 м (9H, *ar* H); Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д. (DMSO-*d*₆): 13.5 (CH₃), 50.8 (CH₂O), 51.3 (C-4a), 53.8 (C-5), 55.4 (C-7a), 61.1 (C-7), 116.4, 121.7, 126.1, 126.6, 129.0, 129.3 (*ar* C), 134.3 (C-3), 141.7, 144.9 (C-*ipso*), 160.6 (CO); MS-EI: m/z (%) = 399 (M⁺, 100), 171 (25), 144 (9), 118 (34), 104 (37), 92 (43), 77 (95), 65 (10), 51 (23), 39 (17). Найдено, %: C — 60,20; H — 5,41; N — 10,71. Вычислено, %: C — 60,14; H — 5,30; N — 10,52. М 399,47.

Этил-, 1-(4-метилфенил)-4-фенил-1,4,4a,5,7,7a-гексагидротиено[3,4-e][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5b, C₂₁H₂₃N₃O₄S)

Выход — 0.45 г (36%); Т. пл. — 230-231°C; ИК: $\nu=1740$ (CO), 1600 (CN), 1130, 1320 (SO₂) cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (DMSO-*d*₆): 0.91 т (3H, ^3J 7.4 Гц, CH₃), 2.27 с (3H, CH₃(*ar*)), 3.13 2м (2H,

5-Н, 7-Н), 3.68 м (2Н, 5-Н, 7-Н), 3.96 кв (2Н, ^3J 7.4 Гц, CH_2O), 4.86 м (1Н, 4а-Н), 5.05 м (1Н, 7а-Н), 7.18-7.28 м (7Н, *ar* Н), 7.41 т (2Н, ^3J 7.1 Гц, *ar*Н); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 13.5 (CH_3), 20.3 ($\text{CH}_3(\text{ar})$), 51.4 (CH_2O), 51.6 (С-4а), 53.6 (С-5), 55.6 (С-7а), 61.0 (С-7), 117.4, 125.6, 126.3, 129.3, 129.5 (*ar* С), 131.2 (С-3), 133.6 (*ar* С- CH_3), 142.2, 142.7 (С-*ipso*), 160.7 (СО); MS-EI: m/z (%) = 413 (M^+ , 100), 171 (22), 144 (8), 133 (18), 117 (55), 104 (35), 91 (54), 77 (58), 65 (24), 51 (11). Найдено, %: С — 61,09; Н — 5,48; N — 9,99. Вычислено, %: С — 61,00; Н — 5,61; N — 10,16. М 413,50.

Этил-, 4-фенил-1-[3-(трифторметил)фенил]-1,4,4а,5,7,7а-гексагидротиено[3,4-е][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5с, C₂₁H₂₀F₃N₃O₄S)

Выход — 0.56 г (40%); Т. пл. — 127-128°C; ИК: $\nu=1735$ (СО), 1600 (СN), 1130, 1340 (SO_2) cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 0.88 т (3Н, ^3J 7.4 Гц, CH_3), 3.10 дд (1Н, ^2J 13.4 Гц, ^3J 4.3 Гц, 5-Н), 3.22 шир. д (1Н, ^2J 14.2 Гц, 7-Н), 3.52 дд (1Н, ^2J 14.2 Гц, ^3J 4.3 Гц, 7-Н), 3.83 дд (1Н, ^2J 13.4 Гц, ^3J 6.9 Гц, 5-Н), 3.95 кв (2Н, ^3J 7.4 Гц, CH_2O), 4.87 м (1Н, 4а-Н), 5.52 м (1Н, 7а-Н), 7.34-7.58 м (9Н, *ar* Н); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 13.4 (CH_3), 49.5 (CH_2O), 50.8 (С-4а), 54.1 (С-5), 55.3 (С-7а), 61.3 (С-7), 111.2, 117.1, 118.4, 127.3, 127.4, 129.4, 130.2 (*ar* С), 124.3 (q, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 274$ Hz, CF_3), 130.3 (С- CF_3), 136.5 (С-3), 140.6, 145.5 (С-*ipso*), 160.4 (СО); MS-EI: m/z (%) = 467 (M^+ , 100), 171 (26), 166 (6), 145 (19), 117 (15), 104 (25), 91 (5), 77 (27). Найдено, %: С — 54,00; Н — 4,21; N — 9,03. Вычислено, %: С — 53,96; Н — 4,31; N — 8,99. М 467,47.

Этил-, 4-(4-метилфенил-1-фенил-1,4,4а,5,7,7а-гексагидротиено[3,4-е][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5d, C₂₁H₂₃N₃O₄S)

Выход — 0.58 г (47%); Т. пл. — 191-192°C; ИК: $\nu=1740$ (СО), 1610 (СN), 1130, 1290 (SO_2) cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 0.92 т (3Н, ^3J 7.4 Гц, CH_3), 2.31 с (3Н, $\text{CH}_3(\text{ar})$), 3.08 дд (1Н, ^2J 13.6 Гц, ^3J 5.2 Гц, 5-Н), 3.16 шир. д (1Н, ^2J 14.1 Гц, 7-Н), 3.54 дд (1Н, ^2J = 14.1 Гц, ^3J = 5.2 Гц, 5-Н), 3.73 дд (1Н, ^2J 13.6 Гц, ^3J 7.2 Hz, 7-Н), 3.96 кв (2Н, ^3J 7.4 Гц, CH_2O), 4.78 м (1Н, 4а-Н), 5.25 м (1Н, 7а-Н), 6.97 т (1Н, ^3J 6.9 Гц, *ar*Н), 7.19-7.29 м (8Н, *ar* Н); Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 13.5 (CH_3), 20.6 ($\text{CH}_3(\text{ar})$), 50.2 (CH_2O), 51.1 (С-4а), 53.9 (С-7а), 55.7 (С-5), 61.1 (С-7), 115.8, 121.4, 126.7, 129.1, 129.8 (*ar* С), 135.3 (С-3), 136.4 (*ar* С- CH_3), 138.7, 145.0 (С-*ipso*), 160.6 (СО); MS-EI: m/z (%) = 413 (M^+ , 100), 399 (7), 185 (14), 144 (8), 133 (10), 118 (34), 91 (29), 77 (36), 65 (12), 51 (6). Найдено, %: С — 61,10; Н — 5,71; N — 9,99. Вычислено, %: С — 61,00; Н — 5,61; N — 10,16. М 413,50.

Этил-, 1,4-бис(4-метилфенил)-1,4,4а,5,7,7а-гексагидротиено[3,4-е][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5е, C₂₂H₂₅N₃O₄S)

Выход — 0.73 г (57%); Т. пл. — 233-234°C; ИК: $\nu=1750$ (СО), 1620 (СN), 1130, 1290 (SO_2) cm^{-1} ;

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 0.93 т (3Н, ^3J 7.4 Гц, CH_3), 2.26 с (3Н, $\text{CH}_3(\text{ar})$), 2.30 с (3Н, $\text{CH}_3(\text{ar})$), 3.08 дд (1Н, ^2J 13.9 Гц, ^3J 5.3 Гц, 5-Н), 3.13 дд (1Н, ^2J 13.9 Гц, ^3J 6.8 Гц, 7-Н), 3.58 дд (1Н, ^2J 13.9 Гц, ^3J 5.3 Гц, 5-Н), 3.67 дд (1Н, ^2J 13.9 Гц, ^3J 6.8 Гц, 7-Н), 3.96 кв (2Н, ^3J 7.4 Hz, CH_2O), 4.78 м (1Н, 4а-Н), 5.11 м (1Н, 7а-Н), 7.14-7.21 м (8Н, *ar* Н); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 13.5 (CH_3), 20.3 ($\text{CH}_3(\text{ar})$), 20.6 ($\text{CH}_3(\text{ar})$), 51.4 (CH_2O), 53.8 (С-4а), 55.9 (С-5), 56.1 (С-7а), 61.1 (С-7), 116.7, 126.3, 129.5, 129.8, (*ar* С), 130.7 (С-3), 134.7, 136.1 (*ar* С- CH_3), 139.2, 142.9 (С-*ipso*), 160.7 (СО); MS-EI: m/z (%) = 427 (M^+ , 100), 185 (16), 144 (7), 133 (25), 117 (37), 91 (71), 65 (27). Найдено, %: С — 61,90; Н — 6,01; N — 9,71. Вычислено, %: С — 61,81; Н — 5,89; N — 9,83. М 427,53.

Этил-, 1-(4-метоксифенил)-4-(4-метилфенил)-1,4,4а,5,7,7а-гексагидротиено[3,4-е][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5f, C₂₂H₂₅N₃O₅S)

Выход — 0.86 г (65%); Т. пл. — 199-200°C; ИК: $\nu=1735$ (СО), 1620 (СN), 1135, 1330 (SO_2) cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 0.94 т (3Н, ^3J 7.4 Гц, CH_3), 2.27 с (3Н, $\text{CH}_3(\text{ar})$), 3.09 дд (1Н, ^2J 13.9 Гц, ^3J 5.2 Гц, 5-Н), 3.18 шир. д (1Н, ^2J 14.2 Гц, 7-Н), 3.59 дд (1Н, ^2J 13.9 Гц, ^3J 5.2 Гц, 7-Н), 3.74 с (3Н, OCH_3), 3.79 шир. д (1Н, ^2J 14.2 Гц, 5-Н), 3.96 кв (2Н, ^3J 7.4 Гц, CH_2O), 4.77 м (1Н, 4а-Н), 4.88 м (1Н, 7а-Н), 6.94 д (2Н, ^3J 8.9 Гц, *ar* Н), 7.1 д (2Н, ^3J 8.9 Гц, *ar* Н), 7.22 т (4Н, ^3J 8.7 Гц, *ar* Н); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 13.5 (CH_3), 20.4 ($\text{CH}_3(\text{ar})$), 52.1 (CH_2O), 52.3 (С-4а), 53.6 (С-5), 55.3 (С-7а), 56.2 (OCH_3), 60.1 (С-7), 114.2, 120.3, 125.2, 129.7, (*ar* С), 133.8 (С-3), 135.5 (*ar* С- CH_3), 138.8, 140.1 (С-*ipso*), 155.4 (*ar* С- OCH_3), 160.8 (СО); MS-EI: m/z (%) = 443 (M^+ , 100), 149 (6), 133 (10), 121 (37), 118 (9), 91 (15), 77 (9). Найдено, %: С — 59,52; Н — 5,81; N — 9,60. Вычислено, %: С — 59,58; Н — 5,68; N — 9,47. М 443,53.

Этил-, 1-(4-хлорфенил)-4-(4-метилфенил)-1,4,4а,5,7,7а-гексагидротиено[3,4-е][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5g, C₂₂H₂₃ClN₃O₄S)

Выход — 0.82 г (61%); Т. пл. — 215-216°C; ИК: $\nu=1750$ (СО), 1610 (СN), 1135, 1290 (SO_2) cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 0.91 т (3Н, ^3J 7.4 Гц, CH_3), 2.31 с (3Н, $\text{CH}_3(\text{ar})$), 3.05 дд (1Н, ^2J 13.6 Гц, ^3J 5.2 Гц, 5-Н), 3.17 шир. д (1Н, ^2J 13.9 Гц, 7-Н), 3.49 дд (1Н, ^2J 13.6 Гц, ^3J 5.2 Гц, 5-Н), 3.76 дд (1Н, ^2J 13.9 Гц, ^3J 6.8 Гц, 7-Н), 3.97 кв (2Н, ^3J 7.4 Гц, CH_2O), 4.79 м (1Н, 4а-Н), 5.33 м (1Н, 7а-Н), 7.18-7.36 м (8Н, *ar* Н); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (*DMSO-d*₆): 13.5 (CH_3), 20.6 ($\text{CH}_3(\text{ar})$), 49.6 (CH_2O), 50.9 (С-4а), 54.1 (С-5), 55.6 (С-7а), 61.2 (С-7), 116.8, 127.1, 128.9, 129.8 (*ar* С), 124.9 (*ar* С- CH_3), 136.1 (С-3), 136.8 (*ar* С-Cl), 138.2, 144.0 (С-*ipso*), 160.5 (СО); MS-EI: m/z (%) = 447 (M^+ , 100), 185 (17), 133 (8), 117 (25), 111 (9), 91 (24). Найдено, %: С — 56,52; Н — 5,06; N — 9,44. Вычислено, %: С — 56,31; Н — 4,95; N — 9,38. М 447,94.

Этил-, 1-(3-метилфенил)-4-(4-метилфенил)-1,4,4а,5,7,7а-гексагидропиено[3,4-е][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5h, C₂₂H₂₅N₃O₄S)

Выход — 0.77 г (60%); Т. пл. — 196-197°C; ИК: $\nu=1735$ (CO), 1620 (CN), 1130, 1300 (SO₂) cm⁻¹; Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 0.92 т (3H, ³J 7.4 Гц, CH₃), 2.31 с (6H, CH₃(ar)), 3.07 дд (1H, ²J 13.6 Гц, ³J 5.2 Гц, 5-H), 3.15 дд (1H, ²J 13.9 Гц, ³J 6.9 Гц, 7-H), 3.53 дд (1H, ²J 13.9 Гц, ³J 5.2 Гц, 5-H), 3.73 дд (1H, ²J 13.6 Гц, ³J 6.9 Гц, 7-H), 3.95 кв (2H, ³J 7.4 Гц, CH₂O), 4.76 м (1H, 4a-H), 5.24 м (1H, 7a-H), 6.79 д (1H, ³J 7.4 Hz, ar H) 7.06-7.21 м (7H, arH); Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 13.5 (CH₃), 20.6 (CH₃(ar)), 21.3 (CH₃(ar)), 50.1 (CH₂O), 51.1 (C-4a), 54.0 (C-5), 55.7 (C-7a), 61.1 (C-7), 113.0, 116.3, 122.2, 126.7, 128.9, 129.8 (ar C), 135.3 (C-3), 136.4, 138.4 (ar C-CH₃), 138.7, 145.1 (C-ipso), 160.7 (CO); MS-EI: m/z (%) = 427 (M⁺, 100), 335 (7), 185 (19), 158 (8), 133 (20), 118 (29), 91 (56), 77 (15), 65 (17). Найдено, %: C — 61,74; H — 5,91; N — 9,74. Вычислено, %: C — 61,81; H — 5,89; N — 9,83. М 427,53.

Этил-, 4-(4-фторфенил)-1-фенил-1,4,4а,5,7,7а-гексагидропиено[3,4-е][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5i, C₂₀H₂₀FN₃O₄S)

Выход — 0.73 г (58%); Т. пл. — 203-204°C; ИК: $\nu=1740$ (CO), 1610 (CN), 1130, 1290 (SO₂) cm⁻¹; Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 0.95 т (3H, ³J 7.4 Гц, CH₃), 3.09 дд (1H, ²J 13.6 Гц, ³J 5.2 Hz, 5-H), 3.18 дд (1H, ²J 14.2 Гц, ³J 6.9 Гц, 7-H), 3.55 дд (1H, ²J 14.2 Гц, ³J 5.2 Гц, 7-H), 3.75 дд (1H, ²J 13.6 Гц, ³J 6.9 Гц, 5-H), 3.97 кв (2H, ³J 7.4 Гц, CH₂O), 4.79 м (1H, 4a-H), 5.29 м (1H, 7a-H), 6.98 т (1H, ³J = 6.1 Гц, arH), 7.3 м (8H, ar H); Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д. (DMSO-d₆): 13.5 (CH₃), 50.2 (CH₂O), 51.1 (C-4a), 53.9 (C-5), 55.8 (C-7a), 61.2 (C-7), 115.7, 121.5, 129.1, (ar C(Ph)), 116.1 (d, ²J_{CF} = 22.8 Hz, ar C), 129.3 (d, ³J_{CF} = 8.7 Hz, ar C) 134.8 (C-3), 137.6, 144.9 (C-ipso), 160.5 (CO) 160.8 (d, ¹J_{CF} = 244.4 Hz, ar C-F); MS-EI: m/z (%) = 417 (M⁺, 100), 408 (5), 189 (20), 122 (26), 95 (27), 91 (51), 77 (66), 51 (17). Найдено, %: C — 57,52; H — 5,02; N — 9,92. Вычислено, %: C — 57,54; H — 4,83; N — 10,07. М 417,46.

Этил-, 4-(4-фторфенил)-1-(4-метилфенил)-1,4,4а,5,7,7а-гексагидропиено[3,4-е][1,2,4]триазин-3-карбоксилат 6,6-диоксид (5j, C₂₁H₂₂FN₃O₄S)

Выход — 0.72 г (56%); Т. пл. — 183-184°C; ИК: $\nu=1740$ (CO), 1610 (CN), 1135, 1320 (SO₂) cm⁻¹; Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 0.94 т (3H, ³J 7.4 Гц, CH₃), 2.26 с (3H, CH₃(ar)), 3.09 дд (1H, ²J 13.5 Гц, ³J 5.2 Гц, 5-H), 3.15 шир. д (1H, ²J 14.4 Гц, 7-H), 3.58 дд (1H, ²J 14.4 Гц, ³J 5.2 Гц, 7-H), 3.69 дд (1H, ²J 13.5 Гц, ³J 6.9 Гц, 5-H), 3.97 кв (2H, ³J 7.4 Гц, CH₂O), 4.79 м (1H, 4a-H), 5.17 м (1H, 7a-H), 7.17-7.33 м (8H, ar H); MS-EI: m/z (%) = 431 (M⁺, 100), 189 (8), 133 (14), 117 (34), 105 (23), 95 (12), 91 (35), 78 (5), 65 (17). Найдено, %: C — 58,52; H — 5,01; N — 9,62. Вычислено, %: C — 58,46; H — 5,14; N — 9,74. М 431,49.

3-(4-Метилфенил)-N,1-дифенил-3а,5,6,6а-тетрагидро-1H-пиено[3,2-с]пирозол-6-амин-4,4-диоксид (8a, C₂₄H₂₃N₃O₂S)

Выход — 0.56 г (45%); Т. пл. — 202-203°C; ИК: $\nu=3300$ (NH), 1615 (CN), 1130, 1335 (SO₂)cm⁻¹; Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 2.36 с (3H, CH₃), 3.51 шир. д (2H, ²J 14.3 Гц, 5-H), 4.47 м (1H, 6-H), 5.15 д (1H, ³J 11.9 Гц, 6a-H), 5.65 д (1H, ³J 11.9 Гц, 3a-H), 6.3 шир. (1H, N-H), 6.72 м (3H, ar H), 6.94 т (1H, ³J 7.2 Гц, ar H), 7.16 т (2H, ³J 7.2 Гц, ar H), 7.3 м (6H, ar H), 7.68 д (2H, ³J 7.8 Гц, ar H); Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 20.9 (CH₃(ar)), 52.7 (C-6), 54.1 (C-5), 69.5 (C-6a), 71.6 (C-3a), 113.4, 114.4, 117.7, 120.9, 126.0, 128.4, 129.2, 129.3 (ar C), 128.3 (C-3), 138.9 (ar C-CH₃), 142.8, 143.8, 146.1 (C-ipso); MS-EI: m/z (%) = 234 (100), 133 (37), 117 (15), 91 (24), 77 (23), 64 (21), 45 (20), 31 (19). Найдено, %: C — 68,92; H — 5,71; N — 9,92. Вычислено, %: C — 69,04; H — 5,55; N — 10,06. М 417,53.

N,3-Бис(4-метилфенил)-1-фенил-3а,5,6,6а-тетрагидро-1H-пиено[3,2-с]пирозол-6-амин-4,4-диоксид (8b, C₂₅H₂₅N₃O₂S)

Выход — 0.79 г (61%); Т. пл. — 204-205°C; ИК: $\nu=3300$ (NH), 1610 (CN), 1130, 1335 (SO₂) cm⁻¹; Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 2.18 с (3H, CH₃), 2.36 с (3H, CH₃), 3.5 дд (2H, ²J 14.3 Гц, ³J 6.0 Гц, 5-H), 4.42 м (1H, 6-H), 5.12 д (1H, ³J 11.4 Гц, 6a-H), 5.65 д (1H, ³J = 11.4 Гц, 3a-H), 6.06 шир. (1H, N-H), 6.63 д (2H, ³J 8.3 Гц, ar H), 6.96 м (3H, ar H), 7.29 м (6H, ar H), 7.67 д (2H, ³J 8.3 Гц, ar H); Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 20.1 (CH₃(ar)), 20.9 (CH₃(ar)), 53.1 (C-6), 54.2 (C-5), 69.5 (C-6a), 71.7 (C-3a), 113.7, 114.4, 120.9, 126.1, 129.2, 129.3, 129.6 (ar C), 126.4 (ar C-CH₃), 128.3 (ar C-CH₃), 138.9 (C-3), 142.7, 143.8, 143.9 (C-ipso); MS-EI: m/z (%) = 234 (100), 133 (37), 117 (15), 91 (24), 77 (23), 64 (21), 45 (20), 31 (19). Найдено, %: C — 69,72; H — 5,81; N — 9,62. Вычислено, %: C — 69,58; H — 5,84; N — 9,74. М 431,56.

N-(4-Хлорфенил)-3-(4-метилфенил)-1-фенил-3а,5,6,6а-тетрагидро-1H-пиено[3,2-с]пирозол-6-амин 4,4-диоксид (8c, C₂₄H₂₂ClN₃O₂S)

Выход — 0.64 г (47%); Т. пл. — 216-217°C; ИК: $\nu=3300$ (NH), 1615 (CN), 1135, 1335 (SO₂) cm⁻¹; Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 2.36 с (3H, CH₃), 3.5 дд (2H, ²J 14.3 Гц, ³J 5.8 Гц, 5-H), 4.45 м (1H, 6-H), 5.14 д (1H, ³J 11.4 Гц, 6a-H), 5.64 д (1H, ³J 11.4 Гц, 3a-H), 6.55 м (1H, N-H), 6.74 д (2H, ³J 11.4 Гц, ar H), 6.93 т (1H, ³J 7.1 Гц, ar H), 7.24 м (8H, ar H), 7.67 д (2H, ³J 7.8 Гц, ar H); Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (DMSO-d₆): 20.9 (CH₃(ar)), 52.7 (C-6), 54.0 (C-5), 69.5 (C-6a), 71.4 (C-3a), 114.3, 114.8, 120.9, 126.1, 128.3, 129.1, 129.3 (ar C), 121.1 (ar C-CH₃), 128.9 (C-3), 139.1 (ar C-Cl), 142.8, 143.8, 145.1 (C-ipso); MS-EI: m/z (%) = 234 (100), 153 (28), 138 (10), 117 (20), 91 (15), 77 (19), 64 (18), 51 (8). Найдено, %: C — 63,82; H — 4,81; N — 9,42. Вычислено, %: C — 63,78; H — 4,91; N — 9,30. М 451,98.

Выводы

1. Изучены реакции С-замещенных нитрил-иминов с 3-аминотиоленами-2.
2. Выделен и охарактеризован ряд тиено-дигидротриазинов и тиено-1Н-пиразолиновых соединений.

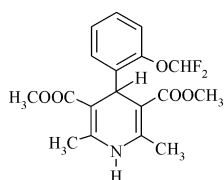
3. Установлена низкая 1,3-диполярная активность С-(карбэтокси)-нитрилиминов, которые реагируют как ацилирующие агенты в отличие от активных С,N-диарилнитрилиминов.

4. Обсуждены факторы, определяющие двойственную реакционную способность рассмотренных нитрилиминов.

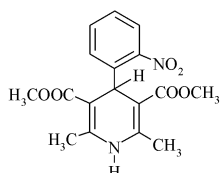
Литература

1. Huisgen R. // *Angew. Chem.* — 1963. — Vol. 75, №13. — P. 604-637.
2. Sustman R. // *Heterocycles.* — 1995. — Vol. 40, №1. — P. 1-68.
3. Caramella P., Grunanger P. *Nitrile oxides and imines.* Ed. A.Padwa *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry.* — Vol. 1. — Wiley&Sons, New York, 1984. — P. 291-392.
4. Benincori T., Sannicolo F., Trimarco L. et al. // *J. Phys. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 11, №7. — P. 455-466.
5. Froberg P., Kupfer C., Stenger P. et al. // *Arch. Pharm.* — 1995. — Vol. 328, №6. — P. 505-516.
6. Bruche L., Garanti L., Zecchi G. // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.* — 1984. — Vol. 7. — P. 1427-1429.
7. Anzani F., Croce P.D., Stradi R. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 311-313.
8. Shawali A.S., Elsheikh S., Parkanyi C. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2003. — Vol. 40, №2. — P. 207-212.
9. Abdallah M.A., Mosselhi M.A.N., Riyadh S.M. et al. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1998. — Vol. 11. — P. 3038-3046.
10. Shawali A.S., Ali M.M., Naoum M.M., Elansari A.L. // *Tetrahedron.* — 1972. — Vol. 28, №14. — P. 3805-3810.
11. Наместников В.И., Тамм Л.А., Чистоклетов В.Н. // *ЖОХ.* — Т. 55, №3. — С. 695-696.
12. Abu Taher B., Zahra J.A., Abadelah M.M., Hans-Hartwig O. // *Monatsch. Chem.* — 2004. — Vol. 135. — P. 435-439.
13. Abdelhamid A.O., Attabi F.A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1991. — Vol. 28, №1. — P. 41-44.
14. Bates H.A., Smilowitz L., Rozenblum S.B. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1985. — P. 353-354.
15. Shawali A.S., Albar H.A. // *Canad. J. Chem.* — 1986. — Vol. 64. — P. 871-875.
16. Bellec C., Vinot N., Maitte P. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1986. — Vol. 23. — P. 491-496.
17. Bruche L., Garanti L., Zecchi G. // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.* — 1982. — №3. — P. 755-758.
18. Garanti L., Zecchi G. // *Tetrahedron Lett.* — 1980. — Vol. 21, №5. — P. 559-560.
19. Мухамедова Л.А., Коноплев М.В., Махмутова С.Ф. и др. // *ХГС.* — 1976. — Т. 12. — С. 1426-1427.
20. Karplus M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1963. — Vol. 85. — P. 2870-2871.
21. Huisgen R., Seidel M., Waelbillich G. // *Tetrahedron.* — 1962. — Vol. 17. — P. 3-29.
22. Безменова Т.Э., Дульнев П.Г. // *ХГС.* — 1972. — Т. 8. — С. 1193-1195.

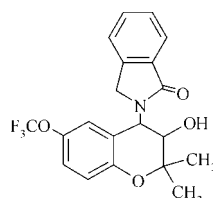
Надійшла до редакції 21.02.2008 р.



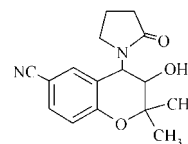
2 (флоридон)



3 (коринфар)

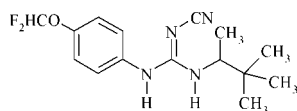


8

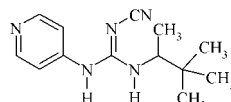


9 (хромаколим)

Схема 2

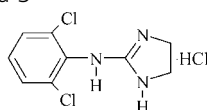


4 (флокалин)

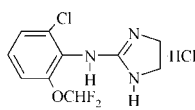


5 (пинацидил)

Схема 3



6 (клофелин)



7

Схема 4

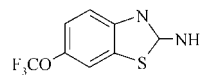
кальциевых каналов, значительно менее токсичный, чем его аналог с нитрогруппой — коринфар (нифедипин) (3) [11] (схема 2).

Ранее [12–14] нами было показано, что фторсодержащий активатор калиевых каналов флокалин (4) — аналог препарата “Пинацидил” (5), содержащий вместо пиридинового кольца бензольное с дифторметокси-группой [15] обладает более выраженными кардиопротекторными свойствами и проявляет гораздо меньшую токсичность, чем нефторированные аналоги этого препарата (схема 3).

Синтезирован также аналог клофелина (6), содержащий вместо атома хлора в бензольном кольце дифторметокси-группу (7) [16] (схема 4).

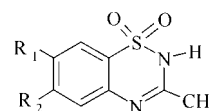
Трифторметокси-группа была впервые введена в органические молекулы Л.М.Ягупольским в 1955 г. [17]. С тех пор получено более тридцати тысяч соединений, содержащих эту группировку, по электронной природе близкую к атому хлора, но сильно превосходящую его по липофильности [9]. Кроме того, группа OCF_3 устойчива к действию кислот, оснований, восстановителей и окислителей, а также исключительно термически устойчива [9]. Поэтому соединения с этой группировкой широко используются в качестве лекарственных препаратов, пестицидов, жидких кристаллов [18]. Например, синтезирован содержащий трифторметокси-группу вместо циано-группы аналог 8 известного активатора калиевых каналов хромаколима (9), который аналогичен хромаколиму по антигипертензивному действию, но превосходит его по длительности этого эффекта [19] (схема 5).

Недавно введен в медицинскую практику для лечения бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона впервые синтезированный в ИОХ НАН Украины 2-амино-6-трифторметоксибензтиазол (10) [20]. Этот нейропротектор будет



10

Схема 5



11 (a-j)

Схема 6

где: $R_1 = \text{OCF}_3$, $R_2 = \text{H}$ (11a); $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCF}_3$ (11b); $R_1 = \text{OCHF}_2$, $R_2 = \text{H}$ (11c); $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11d); $R_1 = \text{OCHF}_2$, $R_2 = \text{Br}$ (11e); $R_1 = \text{OCHF}_2$, $R_2 = \text{морфолинил-}$ (11f); $R_1 = \text{I}$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11g); $R_1 = \text{CN}$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11h); $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11i); $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OCHF}_2$ (11j)

производиться на Борщаговском химико-фармацевтическом заводе под названием “Боризол” [21].

Заметное улучшение фармакологических свойств лекарственных препаратов, которое достигается путем введения в определенные ключевые места их молекул дифторметокси- или трифторметокси-группы, побудило нас выяснить, как влияет на биологическую активность замена на эти группировки атома хлора в диазоксиде (1).

В настоящей работе описан синтез и влияние на системную гемодинамику, тонус сосудов и показатели работы сердца аналогов препарата “Диазоксид” 11, содержащих в положении 7 или 6 гетероцикла фармакоформные дифторметокси- или трифторметокси-группы вместо атома хлора, а также одновременно ряд других заместителей: Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , морфолинил- (схема 6).

Наиболее удобным методом синтеза диазоксида (1) [22] является цепь превращений, начинающаяся с сульфирования 4-хлоранилина [23]. Соединение 11a аналог диазоксида (1) с трифторметокси-группой вместо атома хлора было синтезировано нами, исходя из доступного 4-трифторметоксианилина (12) согласно схеме 7. Анилин 12 был просульфирован в орто-положение методом “запекания” [24], который заключался в нагревании сульфата амина 12 в трихлорбензоле при 210–215°C. Полученную таким образом 2-амино-5-трифторметоксисульфокислоту (13) превращали в 2-ацетиламино-5-трифторметоксисульфохлорид (15) действием PCl_5 на пиридинийсульфонат (14), образующийся с количественным выходом при действии на соединение 13 избытка пиридина и уксусного ангидрида по аналогии с работой [25]. Сульфохлорид 15 без выделения

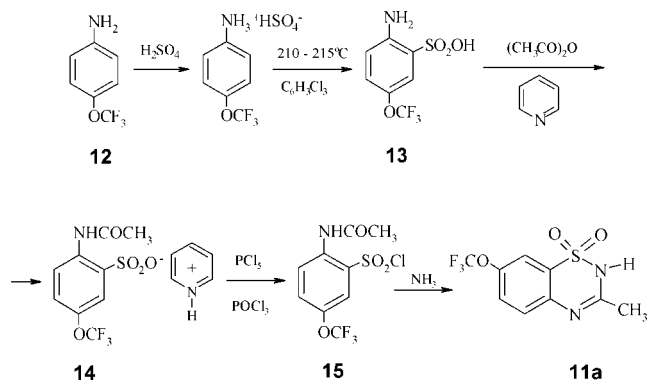
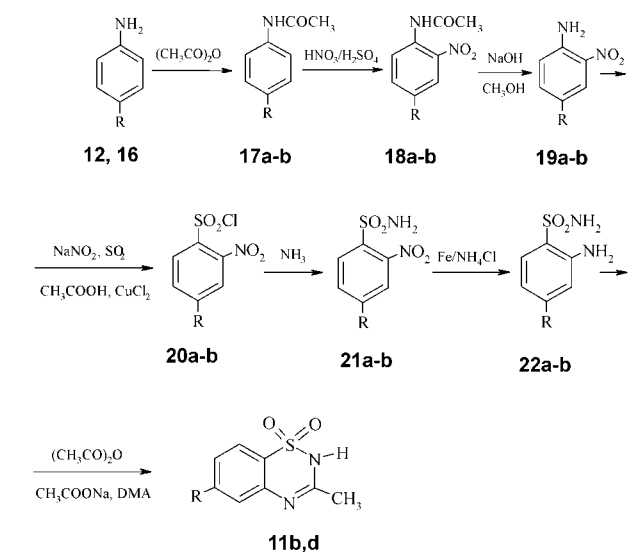


Схема 7



R = OCF₃ (a, 11b), OCHF₂ (b, 11d)

Схема 8

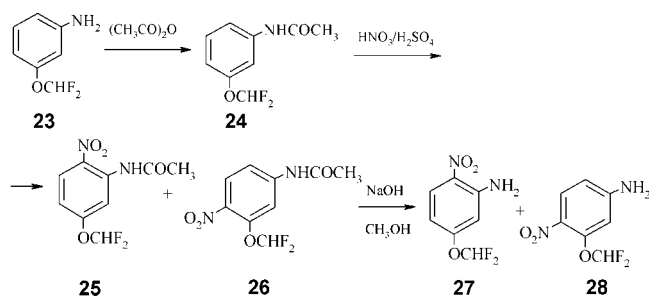


Схема 9

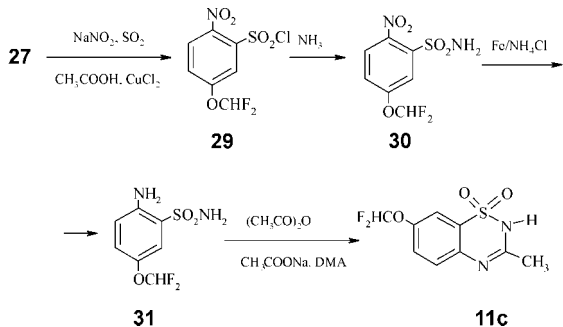


Схема 10

замыкают в 7-трифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (**11a**) действием амиака на его раствор в толуоле.

Получить аналогичным путем, исходя из более доступного 4-дифторметоксианилина **16**, аналог диазоксида (**1**) с дифторметокси группой вместо атома хлора 7-дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (**11c**) невозможно, так как в жестких условиях сульфирования происходит гидролиз дифторметокси группы. Нами разработан другой метод получения соединения **11c**, который будет описан ниже.

Синтез 6-трифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида **11b** и 6-дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида **11d** проводили, исходя из 4-трифторметоксианилина **12** и 4-дифторметоксианилина **16** по схеме 8. Нитрование ацетильных производных **17a-b** приводит к одному возможному изомеру нитропродуктов **18a-b**, гидролиз которых приводит к нитроанилинам **19a-b**. [26-27]. Аминогруппу нитроанилинов **19** замещали на сульфохлоридную по методу [28] и получали 2-нитро-4-трифтор(дифтор)-метоксибензолсульфохлориды **20a-b**, которые растворяли в безводном эфире и при температуре 20°C насыщали раствор амиаком, что приводило к образованию сульфамидов **21a-b**. Восстановление нитросульфамидов **21** железом в водно-спиртовом растворе хлористого аммония приводило к аминсульфамидам **22a-b**, которые ацетилировали уксусным ангидридом *in situ* до диацетильных производных, замыкание которых в присутствии ацетата натрия в диметилацетамиде приводило к искомым аналогам диазоксида **11b** и **11d**.

Для синтеза соединения **11c** мы исходили из 3-дифторметоксианилина **23** [27]. Его ацетильное производное **24** нитруют смесью азотной (плотность 1.41) и серной (плотность 1.84) кислот в объемном соотношении 1:1. При этом образуется смесь продуктов нитрования **25** и **26** в молярном соотношении 2:1. После омыления этой смеси 10% NaOH была получена смесь 2-нитро-5-дифторметоксианилина **27** и 4-нитро-5-дифторметоксианилина **28** в молярном соотношении 2:1, которую разделяли колоночной хроматографией. *o*-Нитроанилин **27** был получен, исходя из ацетанилида **24**, с выходом 45% (схема 9).

По аналогии с превращениями, соответствующими схеме 8, далее аминогруппу нитроанилина **27** меняли на сульфохлоридную и получали 2-нитро-5-дифтор-метоксибензолсульфохлорид **29**, из которого при действии амиака образовывался нитросульфамид **30**. Восстановление соединения **30** железом в водно-спиртовом растворе хлористого аммония приводило к аминсульфамиду **31**, который ацетилировали уксусным ангидридом *in situ* до диацетильного производного и замыкали в искомый аналог диазоксида **11c** в присутствии ацетата натрия в диметилацетамиде (схема 10).

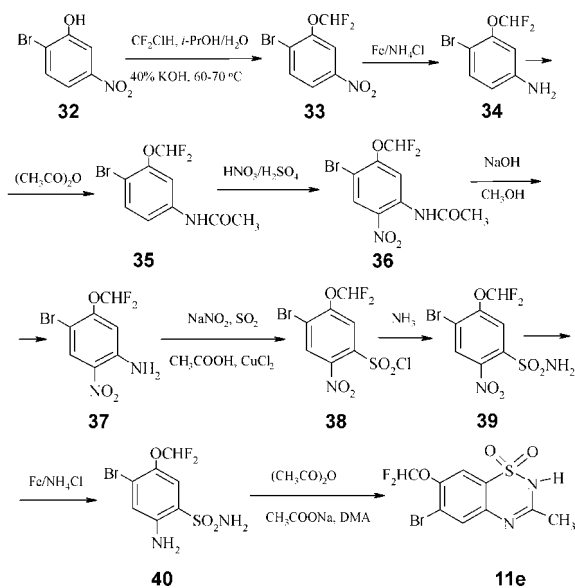
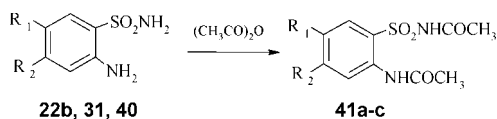


Схема 11



$R_1 = \text{OCHF}_2, R_2 = \text{H}$ (31, 41a); $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCHF}_2$ (22b, 41b); $R_1 = \text{OCHF}_2, R_2 = \text{Br}$ (40, 41c)
Схема 12

Для получения бромсодержащего аналога 11е исходили из 2-бром-5-нитрофенола 32. Его взаимодействие с дифторхлорометаном в щелочной среде в растворе изопропанола приводит к 2-бром-5-нитрофенилдифторометилловому эфиру 33 [14]. Нитросоединение 33 восстанавливали железом в присутствии хлористого аммония до 3-дифторометокси-4-броманилина 34, исходя из которого получали 11е по той же схеме, что и соединения 11b и 11d (схема 11).

Следует отметить, что при кипячении о-аминобензолсульфамидов 22b, 31 и 40 с уксусным ангидридом могут быть получены и выделены диацетильные производные 41 (схема 12).

При кипячении соединений 41 с морфолином в растворе диметилформамида по аналогии с [29] происходит их замыкание в бензотиазин-1,1-диоксиды. В случае 41a и 41b при этом образуются целевые продукты 11c и 11d, но в случае соединения 41c, содержащего в ароматическом кольце активированный электроноакцепторной ацетил-аминосульфогруппой атом брома, в этих условиях происходит замена брома на остаток морфолина с образованием 6-морфолино-7-дифторметокси-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида 11f (схема 13).

Аналоги диазоксида 11g и 11j были получены путем замещения в ароматическом кольце соединения 11d. Йодирование 11d N-йодсукцинимидом в растворе концентрированной серной кислоты приводит к йодпроизводному 11g, из которого цианопродукт 11h образуется при замене атома

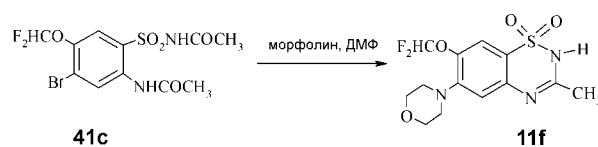


Схема 13

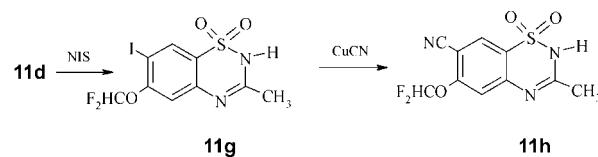


Схема 14

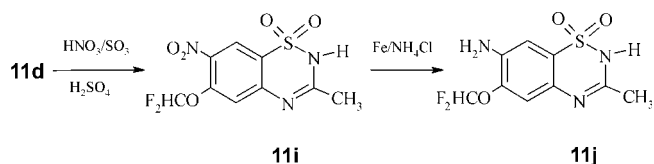


Схема 15

йода на цианогруппу взаимодействием с цианидом меди в диметилацетамиде (схема 14).

Нитрование 11d удается осуществить дымящей азотной кислотой в 10% олеуме. Нитропродукт 11i восстанавливают в амин 11j железом в водно-спиртовом растворе хлорида аммония (схема 15).

Трифторметокси- и дифторметоксисодержащие аналоги диазоксида 11a-j представляют собой бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества. Их состав и строение подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений 11 приведены в табл. 1, данные ЯМР-спектров — в табл. 2, влияние на показатели гемодинамики крыс по сравнению с диазоксидом 1 — в табл. 3.

Благодаря работам сотрудников Института физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины [30-31] доказано, что аналоги диазоксида (1), содержащие в положениях 6 и 7 гетероцикла OCHF_2 - и OCF_3 -группы, являются активаторами калиевых каналов и обладают кардиопротекторными и вазодилаторными свойствами. Препараты 11a (7- OCF_3) и 11c (7- OCHF_2) более эффективны и быстрее проявляют гипотензивный эффект по сравнению с диазоксидом (1). Их 6-замещенные аналоги — препараты 11b и 11d не вызывают значительных изменений функций сердца, но улучшают восстановление ишемизированного миокарда. Основной механизм их кардиопротекторного действия заключается в активации как сарколеммальных, так и митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов.

В Институте органической химии НАН Украины (при участии Е.В.Тарасовой) были изучены гемодинамические характеристики фторсодержащих аналогов диазоксида (1) — препаратов 11a-j по сравнению с диазоксидом.

Диазоксид 1 вызывает выраженное и продолжительное (больше 1 ч) снижение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений

Таблица 1

Характеристики 3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксидов 11а-ј

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %		Т.пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			А	Б		С	Н	N		С	Н	N
11a	OCF ₃	H	92*		279-281	38,79	2,55	10,12	C ₉ H ₇ F ₃ N ₂ O ₃ S	38,57	2,50	10,00
11b	H	OCF ₃	91		293-295	38,66	2,54	10,30	C ₉ H ₇ F ₃ N ₂ O ₃ S	38,57	2,50	10,00
11c**	OCHF ₂	H	90	96	236-238	40,97	2,85	10,64	C ₉ H ₈ F ₂ N ₂ O ₃ S	41,42	3,08	10,68
11d**	H	OCHF ₂	91	95	227-229	41,05	3,11	10,59	C ₉ H ₈ F ₂ N ₂ O ₃ S	41,42	3,08	10,68
11e	OCHF ₂	Br	85		263-264	31,96	2,10	8,24	C ₉ H ₇ BrF ₂ N ₂ O ₃ S	31,68	2,05	8,21
11f	OCHF ₂	морфолинил-	-	47	278-280	45,45	4,49		C ₁₃ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S	44,95	4,39	
11g	I	OCHF ₂	71		277-278	27,72	1,97		C ₉ H ₇ F ₂ IN ₂ O ₃ S	27,84	1,80	
11h	CN	OCHF ₂	13		272-274	41,70	2,55	14,27	C ₁₀ H ₇ F ₂ N ₃ O ₃ S	41,54	2,42	14,58
11i	NO ₂	OCHF ₂	58		237-238	34,89	2,58	13,55	C ₉ H ₇ F ₂ N ₃ O ₅ S	35,18	2,30	13,68
11j	NH ₂	OCHF ₂	14		282-284	38,70	3,17	15,02	C ₉ H ₉ F ₂ N ₃ O ₃ S	38,98	3,24	15,15

* Синтезирован, исходя из пиридиниевой соли 2-ацетиламино-5-трифторметоксибензолсульфонокислоты.

** Описан в патенте [32]

(ЧСС) у крыс. Позитивным в его действии является снижение АД на фоне существенного увеличения ударного объема крови (УОК) — показателя насосной функции сердца. В то же время наблюдаются и негативные эффекты — нарушение дыхания, фибрилляция предсердий. Препарат **11a**, судя по значению и длительности снижения артериального давления (АД) систолического у крыс, действует аналогично диазоксиду, но выгодно отличается от него тем, что вызывает существенное падение АД диастолического, то есть обладает более выраженной вазодилататорной способностью. Другой положительной особенностью действия **11a** является то обстоятельство, что падение АД наступает практически сразу после введения препарата и достигает максимума на десятой минуте. Длительность снижения АД составляла бо-

лее 1 ч. При этом незначительная фибрилляция наблюдается только в единичных случаях. В отличие от него препарат **11b** (6-OCF₃) в гораздо меньшей степени снижает АД, но вызывает нарушения сердечного ритма. Препарат **11c** (7-OCHF₂) показывал меньшее (приблизительно в 1,5 раза) влияние на АД и ЧСС крыс по сравнению с диазоксидом **1**. Препарат **11d** (6-OCHF₂), судя по величине и продолжительности снижения АД, действует аналогично диазоксиду **1**, но вызывает выраженное падение УОК. Преимуществом препарата **11d** по сравнению с **1** является также меньшее влияние на ЧСС. Однако во всех случаях сразу после введения препарата наблюдалась фибрилляция предсердий, которая продолжалась не более 1 мин. Препарат **11e** (R₁ = OCHF₂, R₂ = Br) по своему действию несколько превосходит диазоксид

Таблица 2

Данные ЯМР-спектров соединений 11 а-ј

Соединение	Растворитель	ПМР-спектр, δ, м.д.					¹⁹ F, δ, м.д.
		3H, CH ₃ , с	Наром	1H, OCHF ₂ , τ, ² J _{H-F} = 72 Гц	1H, NH, уш.с.	другие протоны	2F, OCHF ₂ , д, ² J _{H-F} = 72 Гц
11a	DMSO-d ₆	2,32	7,55-7,92 м	-	12,27		-58,0 (3F, CF ₃ , с)
11b	DMSO-d ₆	2,34	7,56-7,94 м	-	12,29		-57,9 (3F, CF ₃ , с)
11c	DMSO-d ₆	2,30	7,34-7,59 м	7,39	12,19		-82,6
11d	DMSO-d ₆	2,30	7,0 с, 7,23 д, 7,87 д	7,39	12,12		-82,5
11e	ацетон-d ₆	2,33	7,67 с (2H)	7,24	11,81		-82,1
11f	ацетон-d ₆	2,37	6,87 с, 7,46с	7,08	12,0	3,14 τ (4H, CH ₂ N); 3,79 τ (4H, CH ₂ O)	-83,2
11g	ацетон-d ₆	2,36	7,14 с, 8,23 с	7,17	11,95		-82,8
11h	ацетон-d ₆	2,40	7,34 с, 8,40 с	7,30	11,90		-82,9
11i	ацетон-d ₆	2,48	7,36 с, 8,49 с	7,32	12,15		-82,7
11j	DMSO-d ₆	2,27	6,95 с, 7,25 с	7,07	11,55	5,27 уш.с (NH ₂)	-83,1

Таблица 3

Влияние диазоксида 1 и его фторсодержащих аналогов 11a, 11c-11g, 11i на показатели гемодинамики крыс

Вещество	ЧСС, уд./мин, изменение %	АД сист., мм рт.ст., изменение %	АД диаст., мм рт.ст., изменение %	УОК, мл/мин, изменение %	Особенности действия и побочные эффекты
1	-22,4±2,2	-15,57±1,27	-16,16±3,98	+33,60±5,24	Продолжительность снижения АД больше 1 ч, в ряде случаев - нарушение дыхания, предсердные фибрилляции длительностью 1-2 мин
11a	-20,2±2,0	-17,9±1,8	-26,9±6,2*	-19,2±3,8*	Продолжительность снижения АД больше 1 ч, снижение АД начинается сразу после введения
11c	-15,03±0,79***	-10,80±1,27**	-11,52±3,98	-12,90±1,37*	Продолжительность снижения АД больше 1 ч, в ряде случаев была фаза увеличения АД. Снижение АД начиналось с 10-15 мин
11d	-10,34±1,68*	-15,86±1,69	-14,72±1,15	-19,40±2,90*	Продолжительность снижения АД больше 1 ч, сразу после введения - фибрилляции длительностью 1-2 мин
11e	-7,18±3,98	-22,14±1,86	-21,42±1,42	+23,50±1,41	Снижение АД начиналось с 10-15 мин
11f	-4,71±1,54	-13,76±1,24	-6,5±1,4	+16,25±1,46	Очень слабое влияние на АД диаст.
11g	0±1,5	-23,57±3,11	-24,37±3,26	-48,40±5,40	Недостатком является существенное снижение насосной функции сердца
11i	-7,92±1,72	-12,65±1,54	-10,51±3,98	+30,90±3,98	Имело место повышение АД в течение первых 5-10 мин, часто нарушение дыхания

Все изменения показателей достоверны относительно исходного уровня. * $p < 0,01$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,05$

1, при этом увеличивается УОК при практически неизменной ЧСС. Снижение АД начиналось с 10-15 мин с момента введения препарата. Влияние препарата **11f** ($R_1 = \text{OCHF}_2$, $R_2 = \text{морфолин-}$) на показатели гемодинамики выражено слабо. Положительным свойством является способность повышать УОК. Препарат **11g** ($R_1 = \text{I}$, $R_2 = \text{OCHF}_2$) более существенно снижает АД, при этом меньше угнетает ЧСС. Его недостатком является снижение насосной функции сердца (УОК). В ряде случаев при введении **11g** наблюдалась тахикардия (повышение ЧСС), которая, очевидно, имела рефлекторный характер и возникла в ответ на снижение УОК. Препарат **11i** ($R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{OCHF}_2$) оказывает более слабое влияние на показатели гемодинамики, чем диазоксид **1** (АД и ЧСС снижаются менее существенно). Положительным свойством этого вещества является способность повышать УОК. Однако есть и негативные стороны влияния **11i** в течение первых 5-10 мин после введения наблюдалось повышение АД и нарушение дыхания. Препараты **11h** ($R_1 = \text{CN}$, $R_2 =$

OCHF_2) и **11j** ($R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{OCHF}_2$) не оказывали заметного влияния на АД. Исследования их влияния на насосную функцию сердца не проводилось.

В отделе медико-биологических исследований Института органической химии НАН Украины проведена лабораторная оценка острой токсичности диазоксида **1** и его трифторметокси- и дифторметоксианалогов **11a-d** (Опыты проводили на крысах и белых мышах при пероральном и подкожном введении). Установлены и приведены в табл. 4 значения дозы, которая вызывает гибель 50% экспериментальных животных (ЛД₅₀).

Полученные результаты подтверждают, что дифторметокси- и трифторметоксисодержащие аналоги диазоксида **11a-j** действуют на показатели гемодинамики аналогично диазоксиду **1**. Кроме того, препарат **11c**, несмотря на более умеренное гипотензивное влияние *in vivo*, проявляет более сильные вазодилаторные свойства *in vitro* и не вызывает аритмогенного эффекта, а препарат **11d**, хотя и оказывает меньшее вазодилаторное действие по сравнению с **1** и **11c**, проявляет наибольшие кардиопротекторные свойства при реперфузии ишемического сердца [30-31]. Препарат **11a** (7-OCF₃) обладает наиболее выраженными вазодилаторными свойствами. Другой положительной особенностью его действия является то, что АД снижается непосредственно после введения и остается неизменным до окончания эксперимента. Кроме того, препарат **11a** практически не вызывал аритмогенного эффекта. Эти результаты позволяют рассматривать соединение **11a** в качестве перспективного лекарственного препарата.

Таблица 4

Значения дозы, которая вызывает гибель 50% животных (ЛД₅₀)

Соединение	R ₁	R ₂	ЛД ₅₀ мг/кг
1 (диазоксид)			1110±30
11a	OCF ₃	H	1000
11b	H	OCF ₃	1000
11c	OCHF ₂	H	1110±10
11d	H	OCHF ₂	1110±30

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F получены на спектрометре Varian VXR-300, рабочая частота 299,5 МГц и 282,2 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно Me_4Si и CCl_3F . Константы расщепления приведены в Гц. ИК-спектры получены на приборе VR-20 в таблетках KBr. Температуры плавления определяли в открытых капиллярах.

Трифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11а. Смесь 11,34 г (0,03 Моль) пиридиниевой соли 2-ацетиламино-5-трифторметоксибензолсульфокислоты (**14**), 9,36 г (0,045 Моль) PCl_5 и 10 мл POCl_3 перемешивают 2 ч при 60–65°C. POCl_3 и избыток PCl_5 отгоняют в вакууме. Остаток смешивают с 50 мл безводного толуола, перемешивают 30 мин при 30–35°C, фильтруют. Фильтрат, содержащий 2-ацетиламино-5-трифторметоксибензолсульфохлорид (**15**), смешивают с 60 мл насыщенного раствора аммиака в абсолютном этаноле и пропускают ток газообразного аммиака при 25–30°C до насыщения. Растворитель упаривают в вакууме досуха. Остаток смешивают с 50 мл воды и подкисляют 15% HCl до $\text{pH} = 1$. Выпавший осадок кристаллизуют из этанола с водой (1:1).

Трифтор(дифтор)метокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксиды 11б-е. Метод А. Смесь 0,03 Моль соответствующего *o*-аминобензолсульфамида (**22а-в**, **31**, **40**) и 30 мл уксусного ангидрида кипятят 2 ч. Отгоняют 15–20 мл смеси уксусной кислоты и ангидрида, к остатку добавляют 15 мл диметилацетамида (ДМА) и 2,5 г (0,03 Моль) безводного ацетата натрия. Реакционную смесь кипятят 6 ч, отгоняют растворители до объема 10 мл. После охлаждения остаток размешивают с 150 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного метанола (1:1) с добавлением активированного угля.

Дифторметокси-3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксиды 11с-д и 11ф. Метод Б. Смесь 0,03 Моль соответствующего дифторметокси-содержащего диацетильного производного *o*-аминобензолсульфамида (**41а-с**), 10 мл морфолина и 15 мл DMA кипятят 5 ч. Охлаждают, добавляют 150 мл воды и подкисляют 15% HCl до $\text{pH} = 1$. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного метанола (1:1).

6-Дифторметокси-7-иод-3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11г. К раствору 1,3 г (0,005 Моль) **11д** в 10 мл серной кислоты ($d = 1,84$), приготовленному при 0°C, присыпают при этой температуре 2,27 г (0,01 Моль) *N*-йодсукцинимид. Суспензию интенсивно перемешивают 1 ч при 0°C и 1 ч при комнатной температуре и выливают на лед. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают 2% раствором сульфата натрия до исчезновения окраски йода, водой, сушат на воздухе и кристаллизуют из водного метанола (1:1).

6-Дифторметокси-7-циано-3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11h. Смесь 1,95 г (0,005 Моль) **11г** и 1,8 г (0,02 Моль) CuCN в 15 мл безводного ДМА нагревают при 120–135°C 12 ч. Охлаждают, выливают в воду, подкисляют до $\text{pH} = 1$ и перемешивают 10 мин. Смесь фильтруют, экстрагируют на фильтре этилацетатом (3×15 мл). Органический слой отделяют, сушат MgSO_4 . Растворитель отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из водного метанола (1:1). ИК: -2250 см^{-1} (CN).

6-Дифторметокси-7-нитро-3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11i. К смеси 3 мл азотной кислоты ($d = 1,52$) и 3 мл 10% олеума прибавляют 1,3 г (0,005 Моль) **11д**. Перемешивают 1 ч при 35–37°C, выливают на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного метанола (1:1).

6-Дифторметокси-7-амино-3-метил-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид 11j. К раствору 1,54 г (0,005 Моль) **11i** в 15 мл метанола добавляют при перемешивании 3 г железного порошка, а затем по каплям раствор 1 г NH_4Cl в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником 5 ч. Смесь фильтруют в горячем виде и промывают шлам горячим метанолом (3×20 мл). К фильтрату добавляют 15 мл воды и кипятят с активированным углем. Смесь фильтруют, упаривают до объема 7–8 мл и оставляют на 12 ч в холодильнике. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают.

2-Амино-5-трифторметоксибензолсульфокислота 13. В 100 мл трехгорлой круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и насадкой Вюрца, смешивают 5,31 г (0,03 Моль) 4-трифторметоксианилина (**12**) и 30 мл 1,2,4-трихлорбензола и при интенсивном перемешивании добавляют по каплям 3,1 г (1,7 мл 95%, 0,03 Моль) серной кислоты. Реакционную смесь нагревают при интенсивном перемешивании до 210–215°C 3 ч. При этом очень медленно отгоняется около 10–15 мл растворителя с парами выделяющейся воды. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют бензолом (30 мл), переносят в делительную воронку и извлекают продукт встряхиванием с 10% раствором K_2CO_3 (3×20 мл). Объединенные водные вытяжки кипятят с активированным углем, охлаждают, фильтруют и подкисляют 15% HCl до $\text{pH} = 1$. Образовавшийся кристаллический осадок фильтруют и сушат на воздухе при 125–130°C. Выход — 5,4 г (70%), Т.пл. — 327–330°C. Найдено, %: С — 32,65; Н — 2,49; N — 5,63; S — 12,98. $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С — 32,69; Н — 2,33; N — 5,45; S — 12,64. ПМР (ДМСО- d_6) δ , м.д.: 6,62 д (1H, ArH); 7,20 д д (1H, ArH); 7,50 д (1H, ArH); 9,75 уш. с (2H, NH₂); 12,72 уш. с (1H, OH).

Пиридиниевая соль 2-ацетиламино-5-трифторметоксибензолсульфокислоты 14. Смесь 7,71 г (0,03 Моль) 2-амино-5-трифторметоксибензолсульфокислоты (**13**), 9 мл пиридина и 21 мл уксусного ангидрида перемешивают 20 ч при 20°C.

Растворители отгоняют в вакууме, остаток смешивают с 60 мл безводного эфира и перемешивают 30 мин. Продукт отделяют фильтрованием. Выход — 11,34 г (колич.), Т.пл. — 74–76°C. Найдено, %: С — 44,40; Н — 3,44; N — 7,53. $C_{14}H_{13}F_3N_2O_5S$. Вычислено, %: С — 44,44; Н — 3,46; N — 7,41. ПМР (D_2O) δ , м.д.: 2,04 с (3H, CH_3); 7,20 д (1H, ArH); 7,50 д д (1H, ArH); 7,61 д (1H, ArH); 7,82 8,45 м (5H, пиридиний) 9,97 с (1H, NH).

Общий метод синтеза ацетанилидов 17a-b, 24, 35. Смесь 0,1 Моль соответствующего анилина (12, 16, 23, 34) и 12,5 г (0,12 Моль) уксусного ангидрида перемешивают при 60°C 1 ч. Уксусную кислоту отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси бензол/гексан (1:3).

4-Трифторметоксиацетанилид 17a. Выход — 93%, Т.пл. — 114–115°C. Лит. [26] Т.пл. — 114–115°C.

4-Дифторметоксиацетанилид 17b. Выход — 87%, Т.пл. — 115–116°C. Лит. [27] Т.пл. — 114–115°C.

3-Дифторметоксиацетанилид 24. Выход — 97%, Т.пл. — 73–74°C. Лит. [27] Т.пл. — 72–73°C.

3-Дифторметокси-4-бромацетанилид 35. Выход — 92%, Т.пл. — 125–127°C. Найдено, %: С — 38,18; Н — 3,22; N — 5,33. $C_9H_8BrF_2NO_2$. Вычислено, %: С — 38,47; Н — 2,95; N — 5,01. ПМР ($DMCO-d_6$) δ , м.д.: 2,20 с (3H, $COCH_3$); 7,17 т (1H, $OCHF_2$, $^2J_{H-F}=72$ Гц); 7,36 д д (1H, ArH); 7,63 д (1H, ArH); 7,79 д (1H, ArH); 9,75 уш. с (1H, NH).

Общий метод нитрования ацетанилидов. Синтез нитроацетанилидов 18a-b, 25 + 26. К охлажденным до температуры -10°C 10 мл серной кислоты ($d = 1,84$) присыпают при перемешивании 0,05 Моль ацетанилида (17a-b, 24). К интенсивно перемешиваемой суспензии добавляют по каплям смесь 10 мл азотной ($d = 1,41$) и 5 мл серной ($d = 1,84$) кислот так, чтобы температура реакционной смеси не превышала -7°C. Смесь перемешивают при 0°C 1 ч и выливают на лед. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и промывают водой, пока промывные воды не будут иметь $pH = 7$, сушат на воздухе и кристаллизуют из смеси бензол/гексан (1:2).

2-Нитро-4-трифторметоксиацетанилид 18a. Выход — 87%, Т.пл. — 98–99°C. Лит. [26] Т.пл. — 98–99°C.

2-Нитро-4-дифторметоксиацетанилид 18b. Выход — 78%, Т.пл. — 69–71°C. Найдено, %: С — 44,13; Н — 3,12; N — 11,24. $C_9H_8F_2N_2O_4$. Вычислено, %: С — 43,91; Н — 3,25; N — 11,37.

Общий метод получения нитроанилинов 19a-b, 37. К 0,05 Моль нитроацетанилида (18a-b, 36) добавляют раствор 5 г (0,125 Моль) гидроксида натрия в 25 мл воды и 25 мл метанола. Смесь интенсивно перемешивают при температуре 70–80°C 1 ч и охлаждают ледяной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

2-Нитро-4-трифторметоксианилин 19a. Выход количественный, Т.пл. — 62–63°C. Лит. [26] Т.пл. — 64–65°C.

2-Нитро-4-дифторметоксианилин 19b. Кристаллизуют из смеси бензол/гексан (1:2) с добавлени-

ем силикагеля. Выход — 78%, Т.пл. — 68–69°C (оранжевые кристаллы). Найдено, %: С — 41,25; Н — 3,02; N — 13,80. $C_7H_6F_2N_2O_3$. Вычислено, %: С — 41,18; Н — 2,94; N — 13,72.

2-Нитро-5-дифторметоксианилин 27. Нитруют ацетанилид 24 по общей методике. Продукт, представляющий собой смесь изомерных нитроацетанилидов 25 и 26, смешивают с раствором 5 г (0,125 Моль) гидроксида натрия в 25 мл воды и 25 мл метанола. Смесь интенсивно перемешивают при температуре 70–80°C 1 ч и охлаждают ледяной водой. Образовавшийся осадок отделяют фильтрованием и кристаллизуют из водного метанола с добавлением активированного угля. Продукт, который представляет собой смесь 2:1 2-нитро-5-дифторметоксианилина (27) и 4-нитро-5-дифторметоксианилина (28), разделяют колоночной хроматографией на силикагеле марки MN-Kiesel-gel-60. Элюент хлористый метилен. Выход соединения 27 из 24 — 45%, Т.пл. — 83–84°C. Найдено, %: С — 41,40; Н — 3,28; F — 18,46. $C_7H_6F_2N_2O_3$. Вычислено, %: С — 41,18; Н — 2,94; F — 18,61. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,13 с (2H, NH_2); 6,37 д д (1H, ArH); 6,42 д (1H, ArH); 6,51 т (1H, $OCHF_2$, $^2J_{H-F}=72$ Гц); 8,11 д (1H, ArH).

4-Нитро-3-дифторметоксианилин 28. Выход, исходя из 24, — 23%, Т.пл. — 116–117°C. Найдено, %: С — 41,37; Н — 3,17; F — 18,33. $C_7H_6F_2N_2O_3$. Вычислено, %: С — 41,18; Н — 2,94; F — 18,61. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 5,27 с (2H, NH_2); 6,24 д д (1H, ArH); 6,27 д (1H, ArH); 6,41 т (1H, $OCHF_2$, $^2J_{H-F}=72$ Гц); 7,65 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-бром-5-дифторметоксианилин 37. Выход — 89%, Т.пл. — 103–104°C. Найдено, %: С — 29,74; Н — 1,78; Br — 28,22. $C_7H_5BrF_2N_2O_3$. Вычислено, %: С — 29,70; Н — 1,76; Br — 28,26. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,91 с (1H, ArH); 7,07 т (1H, $OCHF_2$, $^2J_{H-F}=72$ Гц); 7,29 уш. с (2H, NH_2); 8,24 с (1H, ArH).

Общий метод замены аминогруппы нитроанилинов на сульфохлоридную. Нитробензолсульфохлориды 20a-b, 29, 38. Растворяют 0,04 Моль нитроанилина (19a-b, 27, 37) при 70°C в 150 мл 20% HCl, и раствор при перемешивании охлаждают до -2°C. К полученной суспензии гидроксида добавляют при перемешивании раствор 2,76 г (0,04 Моль) нитрита натрия в 20 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 0°C. При этом образуется почти прозрачный раствор соли диазония.

В трехгорлый реактор, снабженный механической мешалкой, капельной воронкой и барботером, вносят 100 мл ледяной уксусной кислоты и раствор 0,5 г хлорида меди (II) в 10 мл воды. Смесь насыщают сернистым газом при 0°C, а потом при этой температуре пропускают ток сернистого газа и постепенно прибавляют раствор соли диазония с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 3°C. Смесь перемешивают при 5–7°C до прекращения выделения газа

(30-40 мин). Продукт экстрагируют бензолом, сушат $MgSO_4$. Бензол отгоняют и сушат в вакууме 0,1 мм рт. ст. при температуре $30^\circ C$ 3 ч.

2-Нитро-4-трифторметоксибензолсульфохлорид 20a. Выход — 90%, Т.пл. — $54-56^\circ C$. Найдено, %: Cl — 11,79. $C_7H_3ClF_3NO_5S$. Вычислено, %: Cl — 11,60. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 7,62 д д (1H, ArH); 7,69 д (1H, ArH); 8,03 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-дифторметоксибензолсульфохлорид 20b. Кристаллический продукт промывают ледяной водой, сушат в вакууме и кристаллизуют из бензола. Выход — 80%, Т.пл. — $79-80^\circ C$. Найдено, %: N — 5,25, S — 10,69. $C_7H_4ClF_2NO_5S$. Вычислено, %: N — 4,87, S — 10,64.

2-Нитро-5-дифторметоксибензолсульфохлорид 29. Выход тяжелого масла сульфохлорида количественный. Найдено, %: C — 28,97; H — 1,21; Cl — 12,08. $C_7H_4ClF_2NO_5S$. Вычислено, %: C — 29,23; H — 1,39; Cl — 12,32.

2-Нитро-4-бром-5-дифторметоксибензолсульфохлорид 38. Получают аналогично общей методике из 3,11 г (0,011 Моль) **37** в 65 мл 35% HCl и 1 г (0,014 Моль) нитрита натрия. Выход — 3,15 г (78%), Т.пл. — $94-96^\circ C$. Найдено, %: C — 23,24; H — 0,78; Cl+Br — 31,58. $C_7H_5BrClF_2NO_5S$. Вычислено, %: C — 22,94; H — 0,81; Cl+Br — 31,51. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,69 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 7,98 с (1H, ArH); 8,15 с (1H, ArH).

Общий метод получения нитробензолсульфамидов 21a-b, 30, 39. Растворяют 0,04 Моль сульфохлорида (**20a-b, 29, 38**) в 100 мл безводного эфира и пропускают ток аммиака при $18-20^\circ C$ до прекращения поглощения (около 1 ч). Перемешивают еще 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси бензол/гексан (1:2).

2-Нитро-4-дифторметоксибензолсульфамид 21a. Выход — 89%, Т.пл. — $142-143^\circ C$. Найдено, %: C — 29,24; H — 2,32; N — 10,20. $C_7H_5F_3N_2O_5S$. Вычислено, %: C — 29,37; H — 1,76; N — 9,78. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 7,03 с (2H, SO_2NH_2); 7,62 д д (1H, ArH); 7,18 д (1H, ArH); 7,23 с (1H, ArH); 7,93 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-дифторметоксибензолсульфамид 21b. Выход — 84%, Т.пл. — $91-95^\circ C$. Найдено, %: N — 10,58. $C_7H_6F_2N_2O_5S$. Вычислено, %: N — 10,45.

2-Нитро-5-дифторметоксибензолсульфамид 30. Выход — 78%, Т.пл. — $95-98^\circ C$. Найдено, %: N — 10,50. $C_7H_6F_2N_2O_5S$. Вычислено, %: N — 10,45. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 5,58 с (2H, SO_2NH_2); 6,67 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 7,46 д д (1H, ArH); 7,94 д (1H, ArH); 8,03 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-бром-5-дифторметоксибензолсульфамид 39. Получают из **38** в безводном ацетонитриле. Выход — 76%. Т.пл. — $140-141^\circ C$. Найдено, %: C — 24,38; H — 1,57; N — 8,16. $C_7H_5BrF_2N_2O_5S$. Вычислено, %: C — 24,28; H — 1,45; N — 8,09. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,70 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 7,04 уш. с (2H, SO_2NH_2); 7,77 с (1H, ArH); 7,94 с (1H, ArH).

Общий метод получения аминобензолсульфамидов 22a-b, 31, 40. К раствору 0,03 Моль нитросульф-

амида (**21a-b, 30, 39**) и 10 г (0,187 Моль) NH_4Cl в 80 мл метанола и 45 мл воды при кипячении и перемешивании добавляют небольшими порциями 10 г (0,178 Моль) железного порошка. Кипятят 1-1,5 ч. Реакционную смесь фильтруют в горячем виде через складчатый фильтр, промывают горячим метанолом (3×20 мл). К фильтрату добавляют 200 мл воды, при этом коагулируют остатки железа. Смесь фильтруют через складчатый фильтр. Если раствор окрашен, кипятят с активированным углем и снова фильтруют. Раствор упаривают до объема 150-200 мл и оставляют в холодильнике на 12 ч. Полученный осадок фильтруют и сушат.

2-Амино-4-дифторметоксибензолсульфамид 22a. Выход — 75%, Т.пл. — $132-133^\circ C$. Найдено, %: C — 32,94; H — 2,72; N — 10,93. $C_7H_7F_3N_2O_3S$. Вычислено, %: C — 32,81; H — 2,73; N — 10,93. ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 4,92 с (2H, NH_2); 6,48 с (2H, SO_2NH_2); 6,88 д (1H, ArH); 7,23 с (1H, ArH); 7,54 д (1H, ArH).

2-Амино-4-дифторметоксибензолсульфамид 22b. Выход — 83%, Т.пл. — $94-97^\circ C$. Найдено, %: N — 11,85. $C_7H_8F_2N_2O_3S$. Вычислено, %: N — 11,76. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 4,84 с (2H, NH_2); 4,95 с (2H, SO_2NH_2); 6,50-6,55 м (1H, OCHF₂; 2H, ArH); 7,75 д (1H, ArH).

2-Амино-5-дифторметоксибензолсульфамид 31. Выход — 6,36 г (89%), Т.пл. — $105-107^\circ C$. Найдено, %: N — 11,94. $C_7H_8F_2N_2O_3S$. Вычислено, %: N — 11,76. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 4,83 с (2H, NH_2); 4,97 с (2H, SO_2NH_2); 6,42 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 6,79 д (1H, ArH); 7,17 д д (1H, ArH); 7,58 д (1H, ArH).

2-Амино-4-бром-5-дифторметоксибензолсульфамид 40. Выход — 70%. Т.пл. — $111-112^\circ C$. Найдено, %: C — 26,37; H — 2,30; N — 8,79. $C_7H_7BrF_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C — 26,58; H — 2,23; N — 8,85. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 5,76 уш. с (2H, NH_2); 6,66 с (2H, SO_2NH_2); 6,82 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ = 72 Гц); 7,23 с (1H, ArH); 7,54 с (1H, ArH).

2-Бром-5-нитродифторметилфениловый эфир 33. В трехгорлый 500 мл реактор, снабженный механической мешалкой, капельной воронкой и барботером, помещают раствор 100 г КОН в 150 мл воды и при перемешивании добавляют раствор 31 г (0,14 Моль) 2-нитро-5-бромфенола (**32**) в 100 мл изопропанола. При интенсивном перемешивании и температуре $70-75^\circ C$ пропускают ток дифторхлорметана (фреона-22). Охлаждают и переносят реакционную смесь в делительную воронку, смыв с реактора 200 мл воды. Продукт экстрагируют эфиром (3×100 мл), органические вытяжки промывают водой (5×200 мл), сушат $MgSO_4$. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Светло-желтое масло, выход — 87%, Т.кип. — $96-98^\circ C$ (0,1 мм рт. ст.). Лит. [14] Т.кип. $97-99^\circ C$ (0,07 мм рт. ст.). Найдено, %: C — 31,23; H — 1,40; Br — 30,42; N — 5,35. $C_7H_4BrF_2NO_3$. Вычислено, %: C — 31,34; H — 1,49; Br — 29,96; N — 5,23. Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 6,57 т (1H, OCHF₂, $^2J_{H-F}$ =

72 Гц); 7,75-8,05 м (3H, ArH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3) (δ , м.д.: -82,3 д (2F, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц)).

3-Дифторметокси-4-броманилин 34. В трехгорлый 1 л реактор, снабженный механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, вносят 50 г железного порошка и раствор 10 г NH_4Cl в 200 мл воды. Нагревают до кипения при интенсивном перемешивании и добавляют по каплям 26,8 г (0,1 моль) **33**. Реакционную смесь перемешивают при кипячении 1 ч, затем добавляют 20% K_2CO_3 до pH = 10. Продукт отгоняют с водяным паром, экстрагируют эфиром (2×100 мл), сушат MgSO_4 . Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход — 77%, Т.кип. — 92-93°C (0,5 мм рт. ст.). Найдено, %: С — 35,37; Н — 2,57; N — 5,92. $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrF}_2\text{NO}$. Вычислено, %: С — 35,29; Н — 2,52; N — 5,88. Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: 3,70 уш. с (2H, NH_2); 6,34 д д (1H, ArH); 6,40 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 6,45 д (1H, ArH); 7,24 д (1H, ArH).

2-Нитро-4-бром-5-дифторметоксиацетанилид 36. К охлажденным до температуры -15°C 15 мл серной кислоты ($d = 1,84$) присыпают при перемешивании 8,4 г (0,03 моль) ацетанилида **35**. К интенсивно перемешиваемой суспензии добавляют по каплям смесь 10 мл азотной ($d = 1,48$) и 10 мл серной ($d = 1,84$) кислот так, чтобы температура реакционной смеси не превышала -10°C. Смесь перемешивают при 0°C 40 мин и выливают на лед. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и промывают водой, пока промывные воды не будут иметь pH = 7. Продукт кристаллизуют из водного метанола. Выход — 8,1 г (83%), Т.пл. — 84-85°C. Найдено, %: С — 33,01, Н — 2,03, N — 8,62. $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С — 33,22, Н — 2,15, N — 8,61. Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2,34 с (3H, COCH_3); 6,70 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 8,51 с (1H, ArH); 8,83 с (1H, ArH); 10,47 уш. с (1H, NH).

Диацетильные производные 41a-с. Смесь 0,03 моль дифторметокси-*o*-аминобензолсульфамида (**22b**, **31**, **40**) и 30 мл уксусного ангидрида кипятят 1 ч. В раствор добавляют 30 мл воды, нагревают до кипения и добавляют еще воды до появления мути. Охлаждают и оставляют в холодильнике на 12 ч. Полученный осадок фильтруют и сушат.

2-Ацетиламино-3-дифторметоксибензолацетилсульфамид 41a. Выход — 83%, Т.пл. — 149-150°C. Найдено, %: N — 9,01. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: N — 8,69. Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2,09 с (3H, COCH_3); 2,28 с (3H, COCH_3); 6,64 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 6,91 д (1H, ArH); 7,92 д (1H, ArH); 8,36 с (1H, NH); 8,40 с (1H, ArH); 9,74 с (1H, NH).

2-Ацетиламино-4-дифторметоксибензолацетилсульфамид 41b. Выход — 85%, Т.пл. — 138-141°C. Найдено, %: N — 8,78. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: N — 8,69. Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2,08 с (3H, COCH_3); 2,27 с (3H, COCH_3); 6,50 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 7,39 д (1H, ArH); 7,68 д

(1H, ArH); 8,47 д (1H, ArH); 9,02 уш. с (1H, NH); 9,57 с (1H, NH).

2-Ацетиламино-4-бром-5-дифторметоксибензолацетилсульфамид 41c. Выход — 94%, Т.пл. — 182-184°C. Найдено, %: С — 32,70, Н — 2,64, N — 6,92. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С — 32,93, Н — 2,76, N — 6,98. Спектр ПМР (ацетон- d_6) δ , м.д.: 2,05 с (3H, COCH_3); 2,12 с (3H, COCH_3); 7,06 т (1H, OCHF_2 , $^2\text{J}_{\text{H-F}} = 72$ Гц); 7,97 с (1H, ArH); 8,85 с (1H, ArH); 9,57 уш. с (1H, NH); 11,11 уш. с (1H, NH).

Экспериментальная биологическая часть

Экспериментальное изучение влияния исследуемых соединений на сердечно-сосудистую систему проводили на наркотизированных тиопенталом натрия взрослых крысах линии Вистар весом 250-300 г. Определяли показатели гемодинамики: артериальное давление систолическое и диастолическое (АДсист. и АДдиаст.) прямым методом в сонной артерии с помощью электроманометра, частоту сердечных сокращений (ЧСС) по ЭКГ, зарегистрированной во втором стандартном отведении, ударный объем крови (УОК) реографическим методом. Показатели регистрировали в исходном состоянии и в течение 60 мин после введения веществ, записывали на приборе Polygraph System 600, Nihon Kohden, Япония. Вещества растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вводили в яремную вену в дозе 5 мг/кг веса животного. Изменение показателей указано в % по сравнению с исходными величинами. Определение достоверности полученных результатов проводили по критерию Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Для морфологических исследований крысам линии Вистар на протяжении 21 дня внутрибрюшинно вводили раствор препаратов в ДМСО в дозе 5 и 10 мг/кг. Затем под наркозом извлекали сердце, изготавливали гистологические срезы, которые исследовали при помощи световой микроскопии.

Определение токсичности проводили стандартным методом [33] на белых мышах (самцах и самках) весом 20-30 г. Препараты вводили подкожно в виде раствора в ДМСО. Время наблюдения за подопытными животными — 14 суток.

Выводы

1. Осуществлен синтез ряда 2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксидов, аналогов медицинского препарата диазоксид, содержащих в положении 7 или 6 гетероцикла фармакоформные трифторметоксили дифторметокси-группы вместо атома хлора, а также ряд других заместителей: Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , морфолинил-.

2. Исследовано влияние синтезированных веществ на показатели гемодинамики и установлено, что оно подобно влиянию диазоксидов. Кроме того, некоторые препараты проявляют вазодилаторные свойства *in vitro*, не вызывают аритмо-

генного ефекта, обладают кардиопротекторным действием. Такие свойства дают основания рассматривать описанные в данной статье новые соединения, особенно **11a** (7-OCF₃) и **11c** (7-OSCHF₂), в качестве перспективных потенциальных лекарственных средств.

Литература

1. Garlid K.D., Paucek P.P., Yarov-Yaroyov et al. // *Circ. Res.* — 1997. — Vol. 81. — P. 1072-1082.
2. Koch-Weser J. // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 294. — P. 1271-1274.
3. Pirote B., Tullio P. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36. — P. 3211-3213.
4. Aizawa T., Taguchi N. // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 1995. — Vol. 275. — P. 194-199.
5. Zivcovich I., Thomson D., Bertolino M. // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 1995. — Vol. 272. — P. 300-309.
6. Buckheit R. // *Antiviral Res.* — 1994. — Vol. 25. — P. 43-56.
7. Edwards G., Weston A.H. // *TiPS.* — 1990. — Vol. 11. — P. 417-422.
8. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Klebanov B.M. *Fluorine-Containing Cardiovascular Drugs.* / Ed. R. Filler *Organofluorine Compounds and Biomedical Applications.* — Elsevier, 1993. — P. 73-99.
9. Ягупольский Л.М. *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями.* — К.: Наукова думка, 1988. — 319 с.
10. Кастрон В.В., Витольна Р.О., Фиалков Ю.А. и др. А.с. 706410 СССР, МКИ² С07D 211/90, А 61 К 31/435, Заявл.: 11.01.78. Оpubл.: 07.09.79.
11. Kastron V.V., Vitolina R.O., Fialkov Yu.A. et al. *US Pat.* 4 219 653 (1980).
12. Кастрон В.В., Дубур Г.Я. Ягупольский, Л.М. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1982. — Т. 16, №11. — С. 1322-1329.
13. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О. // *Фізіол. журн.* — 2000. — Т. 46, №6. — С. 54-60.
14. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. та ін. // *Фізіол. журн.* — 2001. — Т. 47, №2. — С. 16-23.
15. Ягупольский Л.М., Петко К.И., Тарасова Е.В. // *ЖОФХ.* — 2004. — Т. 2, №4. — С. 11-16.
16. Малетина И.И., Петко К.И., Шаваран С.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1997. — Т. 31, №6. — С. 11-13.
17. Ягупольский Л.М., Фиалков Ю.А., Тарасова Е.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2006. — Т. 40, №4. — С. 15-18.
18. Ягупольский Л.М. // *Докл. АН СССР.* — 1955. — Т. 105, №1. — С. 100-102.
19. Leroux F., Jeschke P., Schlosser M. // *Chem. Rev.* — 2005. — Vol. 6, №3. — P. 827-856.
20. Quagliato D.A., Humber L.G., Joslyn B.L. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1991. — Vol. 1, №1. — P. 39-42.
21. Ягупольский Л.М., Гандельсман Л.З. // *ЖОХ.* — 1963. — Т. 33, №9. — С. 2301-2307.
22. Макітрук В.Л., Нужа Ю.О., Петко К.И. // *ЖОФХ.* — 2007. — Т. 5, №3. — С. 28-33.
23. Topliss J.G. // *J. Med. Chem.* — 1963. — Vol. 6. — P. 122-127.
24. Rubin A.A., Roth F.E., Winburg M.M. et al. // *Sci.* — 1961. — Vol. 133. — P. 2067.
25. Huber W. // *Helv. Chim. Acta.* — 1932. — Vol. 15. — P. 1372-1383.
26. Barco A., Benetti S., Pollini G.P., Taddia R. // *Synthesis.* — 1974. — P. 877-878.
27. Ягупольский Л.М., Троицкая В.И. // *ЖОХ.* — 1961. — Т. 31, №7. — С. 915-924.
28. Ягупольский Л.М., Седова Л.Н., Алексеева Л.А. // *ЖОХ.* — 1969. — Т. 39, №1. — С. 206-210.
29. *Methoden der Organischen Chemie* // Houben-Weyl. — 1955. — В. 9. — S. 580.
30. Высоков В.И., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Пашкевич Т.К. // *ЖОХ.* — 1998. — Т. 34. — С. 455-460.
31. Пивовар С.М., Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. // *Доп. НАН України.* — 2004. — №4. — С. 183-187.
32. Пивовар С.М., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. // *Фізіол. журн.* — 2004. — Т. 50, №2. — С. 27-33.
33. Ягупольский Л.М., Малетина И.И., Петко К.И. и др. *Пат. Украины №77344.* Заявл.: 11.04.2005. Оpubл.: 15.11.2006.
34. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* — М.: Медгиз, 1963. — 152 с.

Надійшла до редакції 27.03.2007 р.

УДК 547.912

СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ МОНОПРОИЗВОДНЫХ 1,1-ДИАДАМАНТАНА

Л.В.Черныш, П.А.Гунченко, А.В.Барабаш, В.С.Гореславец,
А.Г.Юрченко, А.А.Фокин

Национальный технический университет Украины “Киевский политехнический институт”
03056, г. Киев, пр. Победы, 37, корп. 4. E-mail: ag@xtf.ntu-kpi.kiev.ua

Ключевые слова: 1,1-диадамантан; фотоацетилирование; фотохлоркарбонилирование; нитроксилирование

Получен ряд монозамещенных производных 1,1-диадамантана путем фотоокисления ди-ацетиллом или оксалилхлоридом, а также нитроксилированием с последующей обработкой соответствующим нуклеофильным реагентом.

THE SELECTIVE SYNTHESIS OF MONODERIVATIVES OF 1,1-DIADAMANTANE

L.V.Chernysh, P.A.Gunchenko, A.V.Barabash, V.S.Goreslavets, A.G.Yurchenko, A.A.Fokin
A number of 1,1-diadamantane derivatives have been prepared by photooxidation with diacetyl or oxalylchloride, as well as by nitroxilation with the subsequent treating of the corresponding nucleophilic reagent.

СЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ МОНОПОХІДНИХ 1,1-ДІАДАМАНТАНУ

Л.В.Черныш, П.О.Гунченко, А.В.Барабаш, В.С.Гореславец, О.Г.Юрченко, А.А.Фокін
Одержано ряд монозаміщених похідних 1,1-діадамантану шляхом фотоокиснення діацетилом або оксалілхлоридом, а також нітроксилюванням з подальшою обробкою відповідним нуклеофілним реагентом.

Функциональные производные каркасных соединений [1] используются как фармпрепараты широкого спектра действия [2]. Адамантан и его старший гомолог диадамантан исследованы также как зародыши для кристаллизации цеолитных катализаторов [3] и как мономеры для синтеза термостабильных полимеров [4]. Интерес к высшим диамондоидам связан также с их возможным использованием в нанотехнологиях и в получении алмазных пленок осаждением из газовой фазы [5-7]. Перспективными могут стать и другие свойства высших диамондоидов, так как Н-терминированные наноалмазы проявляют ряд уникальных электронных характеристик [8], предсказанных в том числе и теоретически [9].

Традиционно в кристаллической решетке алмаза выделяют каркасы диамантана, триамантана, тетрамантанов и прочих известных полимантанов [10]. Иначе можно выделить димерные, тримерные и более крупные олигомерные адамантильные блоки, что относит полиадамантаны к диамондоидам. Такие олигоадамантаны изучены ограничено и представлены исключительно химией 1,1-диадамантана (1).

Несмотря на препаративную доступность исходного углеводорода [11], производные 1,1-диадамантана пока изучены недостаточно и не нашли практического применения. Для их возможного использования как в нанотехнологиях, так и в медицине наиболее перспективным представля-

ются монозамещенные производные. К сожалению, из двадцати четырех полученных ранее производных 1,1-диадамантана только четыре являются монозамещенными [11, 12], [13]. Трудность получения монозамещенных диадамантанов объясняется низкой растворимостью исходного углеводорода, что приводит к тому, что дизамещение протекает преимущественно за счет лучшей растворимости монопроизводного. Кроме того, в отличие от полиамантанов, в которых первое замещение дезактивирует каркас и затрудняет вступление второго заместителя, в 1,1-диадамантане монозамещение не влияет на реакционную способность С—Н связей во втором адамантильном фрагменте. Поэтому бромирование, традиционно используемое для функционализации каркасных соединений, имеет только ограниченное применение, так как приводит к смеси продуктов [12]. Целью настоящей работы является получение мо-

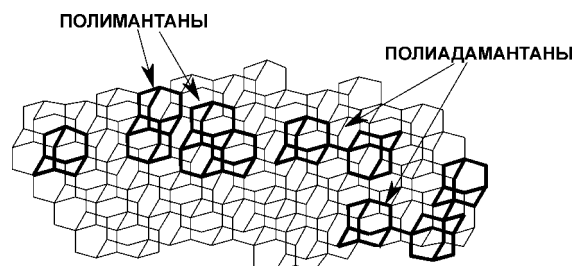


Рис. Полиадамантаны и полимантанты как фрагменты кристаллической решетки алмаза.

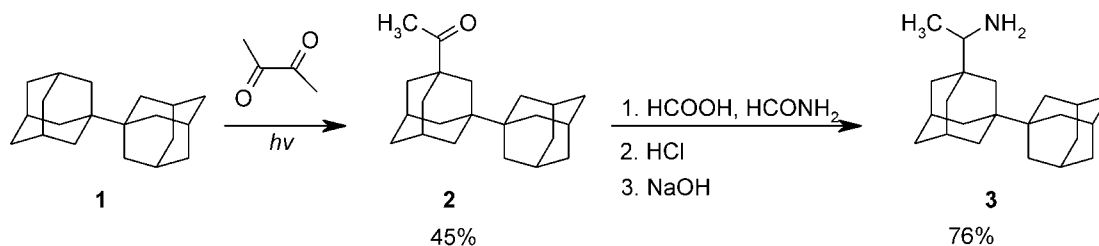


Схема 1

нофункциональных производных 1,1-диадмантана как с использованием новых электрофильных превращений, так и радикальных реакций. Известно, что традиционные свободнорадикальные превращения (галогенирование, окисление) в химии алканов обычно малоселективны [14, 15]. Мы остановили свой выбор на нетрадиционных методах C—H замещения, использующих высокоселективные радикалы, генерируемые из триплетных дикарбонильных соединений [16, 17]. Ранее установлено, что региоспецифичная функционализация адамантана возможна в условиях фотоацетилирования, которое протекает по узловым положениям [16]. Предложенный механизм [16] включает отрыв атома водорода от адамантана триплетным диацетилом и дальнейшее взаимодействие адамантильного радикала с молекулой диацетила в основном состоянии. Последнее селективно приводит к 1-ацетиладмантану и ацетильному радикалу, который ведет цепь. Оказалось, что 1,1-диадмантан 1 легко реагирует с диацетилом при ультрафиолетовом облучении в растворе хлористого метилена. Без существенного (менее 2%) дизамещения реакция была доведена до степени конверсии 50%. Основное количество малорастворимого непрореагировавшего исходного углеводорода было отделено фильтрацией, а 3-ацетил-1,1-диадмантан (2) был получен с препаративным выходом 95% из расчета на прореагировавший 1,1-диадмантан. Реакция демонстрирует высокую 3°:2° селективность, так как 4-ацетил-1,1-диадмантан образуется в следовых количествах. Соединение 2 представляется универсальным исходным соединением для получения разнообразных монопроизводных 1,1-диадмантана.

Нами была проведена реакция кетона 2 с формамидом и муравьиной кислотой, позволившая получить 3-(1'-формиламиноэтил)-1,1-диадмантан, гидролиз которого приводит к амину 3, являющегося 1,1-диадмантановым аналогом ремантадина. Ремантадин ранее широко использовался для

лечения гриппа, но в последнее время все чаще встречается резистентность к нему [18], поэтому исследование антивирусной активности 3 представляет несомненный интерес.

Ранее на примере ряда углеводородов показано, что реакция термического C—H хлоркарбонилирования с оксалилхлоридом протекает малоселективно. Так, например, реакция с адамантаном при 80–90°C приводит к смеси хлорангидридов 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот [19] в соотношении 55/45. Для карбокси- и карбометоксипроизводных кубана показано, однако, что замещение в условиях фотоиницирования происходит избирательно. Аналогичная селективность наблюдается и для некаркасных карбонильных соединений [20]. Так как селективность фотореакций оказывается выше, мы использовали фотоиницирование при функционализации углеводорода 1 оксалилхлоридом. Хлорангидрид 4 получен УФ-облучением 1,1-диадмантана с оксалилхлоридом в хлористом метилена в течение 3 часов без существенного дизамещения. Соединение 4 после обработки метанолом образует метиловый эфир 1,1-диадмантан-3-карбоновой кислоты 5 с препаративным выходом 44%. Реакция хлоркарбонилирования весьма селективна, так как нами были обнаружены только следы метилового эфира 1,1-диадмантан-4-карбоновой кислоты после обработки реакционной смеси метанолом.

Ранее показано, что при окислении адамантана концентрированной азотной кислотой образуется нитрат, гидролиз которого приводит к 1-гидроксиадамантану [21]. Позже, [22] проведены реакции с рядом каркасных соединений с азотной кислотой, которые проходили по узловым положениям достаточно селективно.

Нами разработан метод получения 3-гидрокси-1,1-диадмантана окислением углеводорода 1 концентрированной азотной кислотой в хлористом метилена при охлаждении до 0°C при конверсиях до 50%. В ходе реакции сначала образуется нитроксипроизводное 1,1-диадмантана, гидролиз ко-

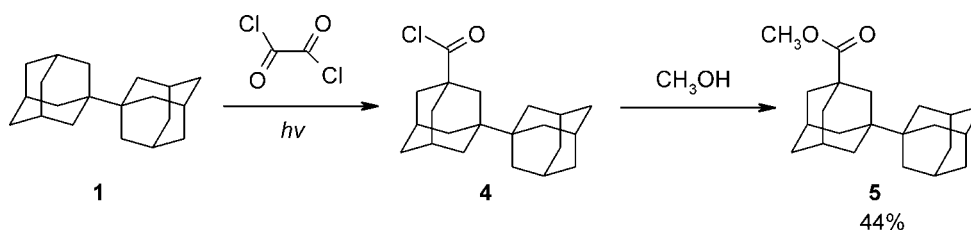


Схема 2

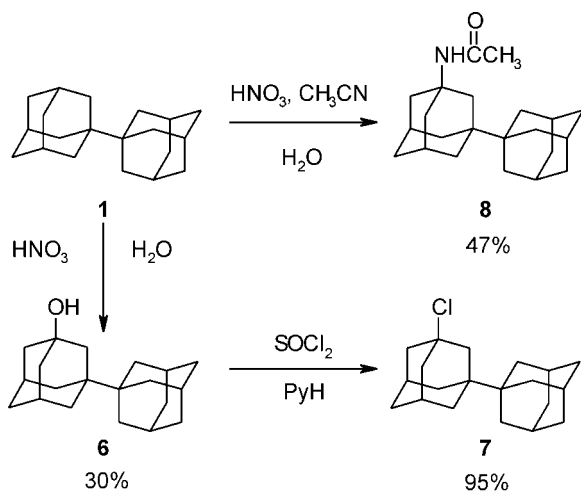


Схема 3

тогого приводит к 3-гидрокси-1,1-диадамтану (6). При взаимодействии спирта 6 с хлористым тиоилом в пиридине 3-хлор-1,1-диадамтан 7 образуется с препаративным выходом 95%.

3-Ацетамино-1,1-диадамтан (8) был получен взаимодействием 1,1-диадамтана со 100%-ной азотной кислотой и ацетонитрилом при охлаждении до 0°C в хлороформе. Дипроизводное накапливается только в том случае, если степень конверсии превышает 50%.

Соединение 8 может быть использовано для получения соответствующего амина, потенциального противовирусного фармпрепарата, являясь аналогом мемантина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР исследованных соединений измерены на приборах JEOL-FX 90Q и Avance-400 в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС, химические сдвиги приведены по шкале δ . Отнесения в спектрах ^{13}C ЯМР проведены с помощью АРТ- и DEPT-экспериментов, результаты которых отвечали предложенным структурам.

Хроматомасс-спектры (массы приведены в M/z) измерены на приборе Hewlett — Packard 5890-II с детектором MSD5970B. Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Varian MAT 212.

В качестве источника УФ-облучения использовалась ртутная лампа среднего давления Нанповіа мощностью 150 W.

3-Ацетил-1,1-диадамтан (2). Смесь 6,8 г (25,2 ммоль) 1,1-диадамтана, 50 мл диацетила и 5 л хлористого метилена продувают аргоном и облучают УФ-лампой около 40 часов при перемешивании до достижения степени конверсии 50% (ГХ-МС). Отгоняют растворитель до объема 50 мл и отфильтровывают выпавший углеводород (3,3г). Полученный кетон выделяют колоночной хроматографией (SiO_2 , гексан/этилацетат=98/2). Выход — 3,5 г (45%). Спектр ПМР (400 МГц, CDCl_3): 1,45-1,75 м (24Н), 1,94 шс (3Н), 2,07 с (3Н), 2,09 шс (2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): 24,4; 28,6; 28,9; 34,3; 35,2; 36,0; 36,4; 36,9; 37,41; 38,2;

47,3; 214,1. Масс-спектр: 55; 67; 79; 94; 107; 135 (100%); 269; 312. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}$ $M=312,2453$, найдено $M/Z=312,2477$.

3-(1-Аминоэтил)-1,1-диадамтан (3). 312 мг (1 ммоль) 3-ацетил-1,1-диадамтана, 1,38 мл формамида и 0,45 мл муравьиной кислоты (98%) выдерживают при температуре $165\text{--}175^\circ\text{C}$ в течение 12 часов при интенсивном перемешивании. Выливают реакционную смесь в воду, перемешивают и отфильтровывают осадок. К осадку добавляют 10 мл этилового спирта и 1 мл разбавленной соляной кислоты, кипятят 7 часов и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в хлороформе, раствор промывают водным раствором NaOH , водой, сушат над Na_2SO_4 , упаривают. Выход — 238 мг (76%). Спектр ПМР (90 МГц, CDCl_3): 2,40 кв (1Н, $J=7$ Гц), 1,90-2,10 м (5Н), 1,20-1,65 м (26Н), 0,96 д (3Н, $J=7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (50 МГц, CDCl_3): 16,92; 29,0; 29,0; 34,9; 35,3; 35,9; 36,4; 36,53; 37,0; 37,2; 37,5; 37,7; 38,0; 56,2. Масс-спектр: 53; 67; 79; 93; 119; 135(100%); 269; 313.

Хлорангидрид 1,1-диадамтан-3-карбоновой кислоты (4). 420 мг (1,5 ммоль) 1,1-диадамтана, 0,4 мл оксалилхлорида и 280 мл хлористого метилена облучают УФ-лампой в течение 3 часов при перемешивании и отгоняют растворитель. Вещество использовалось без дополнительной очистки.

Метилловый эфир 1,1-диадамтан-3-карбоновой кислоты (5). К упаренному хлорангидриду 4 прибавляют 25 мл метанола и оставляют на сутки, отгоняют растворитель. Полученную смесь разделяют колоночной хроматографией на силикагеле, не прореагировавший углеводород (235 мг) элюируют гексаном, а соединение 5 — смесью гексан/эфир = 9/1. Выход метилового эфира 1,1-диадамтан-3-карбоновой кислоты (5) — 224 мг (81%). Спектр ПМР (400 МГц, CDCl_3): 1,55-1,55 м (12Н), 1,57 шс (2Н), 1,60 с (4Н), 1,72 м (5Н), 1,90 шс (4Н), 2,02 м (2Н), 3,59 с (3Н). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): 28,6; 28,9; 34,22; 35,2; 36,3; 36,9; 37,5; 38,7; 41,7; 51,6; 178,6. Масс-спектр: 55; 67; 79; 105; 119; 135(100%); 161; 193; 269; 328. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$ $M=328,2402$, найдено $M/Z=328,2406$.

3-Ацетамино-1,1-диадамтан (8). К 2 г (7,4 ммоль) 1,1-диадамтана, 71 мл ацетонитрила и 93 мл хлороформа при температуре 0°C прибавляют по каплям при перемешивании 18 мл 100%-ной азотной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 20 часов. Реакционную смесь выливают на лед, отделяют органический слой, водный слой экстрагируют 3×15 мл хлороформа. Объединенные органические экстракты промывают водным раствором NaHCO_3 и водой до нейтральной среды. Сушат над Na_2SO_4 , отгоняют растворитель. Остаток разделяют хроматографией (SiO_2 , этилацетат/метанол=95/5). Выход — 1,13 г (66%). Спектр ПМР (90 МГц, CDCl_3): 1,50-1,70 м (24Н), 1,80-1,95 м (5Н), 1,90 с (3Н), 5,12 с (1Н). Спектр ЯМР ^{13}C (22,5 МГц, CDCl_3): 24,6; 28,8; 29,6; 34,1; 35,3; 36,1; 37,4; 38,8; 39,6; 41,3;

45,0; 53,1; 169,2. Масс-спектр: 58; 67; 79; 94; 107; 135 (100%); 150; 192; 270; 327. Вычислено для $C_{22}H_{32}NO$ $M=327,2561$, найдено $M/Z=327,2581$.

3-Гидрокси-1,1-диадамтан (6). К 2 г (7,4 ммоль) 1,1-диадамтана в 100 мл хлористого метилена при температуре 0°C прибавляют по каплям при перемешивании 18 мл 100%-ной азотной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре еще 20 часов до достижения степени конверсии 50% (ГХ-МС). Из реакционной смеси отгоняют хлористый метилен, к остатку прибавляют 20 мл воды и кипятят в течение 2 часов. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и разделяют колоночной хроматографией (SiO_2 , гексан/ этилацетат=9:1). Гексаном элюируют исходный углеводород (975 мг), смесью гексан/ этилацетат=9:1 — продукт реакции. Выход — 635 мг (50%). Спектр ПМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1,48-1,5 м (8H), 1,57-1,70 м (16H), 1,96 шс (3H), 2,20 шс (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): 28,9; 30,8; 33,9; 35,6; 35,9; 36,1; 37,5; 40,8; 43,3; 45,1; 69,6. Масс-спектр: 55; 67; 79; 95; 107; 135 (100%); 151; 286. Вычислено $M=286,2297$, найдено $M=286,2282$.

3-Хлор-1,1-диадамтан (7). К раствору 500 мг 3-гидрокси-1,1'-диадамтана в 18 мл хлористого метилена и 0,4 мл пиридина при температуре 0°C прибавляют при перемешивании 0,4 мл хлористо-

го тионила. Через 15 мин убирают охлаждение и выдерживают при перемешивании при комнатной температуре 1,5 часа. Реакционную смесь выливают на лед, отделяют органический слой, водный слой экстрагируют 3×15 мл хлористого метилена. Объединенные органические экстракты промывают разбавленным раствором HCl, водой до нейтральной среды, сушат над Na_2SO_4 , отгоняют растворитель. Выход — 195 мг (96%). Спектр ПМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1,4-1,7 м (20H), 1,85-2,15 м (9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$): 27,8; 30,8; 32,4; 34,4; 35,4; 36,3; 40,8; 44,9; 46,5; 70,1. Масс-спектр: 55; 67; 79; 91; 119; 134 (100%); 135; 169; 171; 304. Вычислено для $C_{20}H_{29}Cl$ $M=304,1958$, найдено $M=304,1940$.

Выводы

Показано, что фотохимические реакции 1,1-диадамтана с диацетилом и оксалилхлоридом протекают региоселективно с образованием, соответственно, ацетильного и хлорокарбокситретиных производных. Получены 3-производные 1,1-диадамтана, содержащие ацетильную, 1-аминоэтильную, ацетамидную, хлоркарбонильную, карбоксиметильную, гидроксильную группы и атом хлора, в том числе и диадамтановый аналог антивирусного препарата “Ремантадин”.

Литература

1. Багрий Е.И. *Адамтань: получение, свойства, применение.* — М.: Наука, 1989. — 264.
2. Marchand A.P. // *Aldrichimica.* — 1995. — Vol. 28. — P. 95-103.
3. Zones S.I., Nakagawa Y., Lee G.S. et al. // *Microporous Mesoporous Mater.* — 1998. — Vol. 21. — P. 199-211.
4. Meador M.A. // *Annu. Rev. Mater. Sci.* — 1998. — Vol. 28. — P. 599-637.
5. Brenner D.W., Shenderova O.A., Areshkin D.A. et al. // *Comput. Model. Eng. Sci.* — 2002. — Vol. 3. — P. 643-647.
6. Cagin T.J.C., Gardos M.N., Fijany A., Goddard W.A.III // *Nanotechnol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 278-284.
7. Drexler K.E. *Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing, and Computation.* — New York: Wiley, 1992. — 349 p.
8. Ristein J., Nazare M.H., Neves A.J. *In Properties, Growth and Applications of Diamond.* — London: London, 2001. — P. 73-75.
9. Drummond N.D., Williamson A.J., Needs R.J. et al. // *Phys. Rev. Lett.* — 2005. — Vol. 95, № 9. — P. 81-96.
10. Dahl J.E., Liu S.G., Carlson R.M.K. // *Sci.* — 2003. — Vol. 299. — P. 96-99, 5603.
11. Reinhardt H.F. // *J. Org. Chem.* — 1962. — Vol. 27. — P. 3258-3261.
12. Ishizone T.H.T., Torimae H. // *Macromol. Chem. Phys.* — 2002. — Vol. 203. — P. 2375-2384.
13. Tkachenko B.A., Fokina N.A., Chernish L.V. et al. // *Org. Lett.* — 2006. — Vol. 8. — P. 1767-1770.
14. Fokin A.A., Schreiner P.R. // *Chem. Rev.* — 2002. — Vol. 102. — P. 1551-1593.
15. Fokin A.A., Schreiner P.R. // *Adv. Synth. Catal.* — 2003. — Vol. 345. — P. 1035-1052.
16. Tabushi I., Kojo S., Fukunishi K. // *J. Org. Chem.* — 1978. — Vol. 43 (12). — P. 2370-2374.
17. Tabushi I., Kojo S., Yoshida Z. // *Tetrahedron Lett.* — 1973. — Vol. 26. — P. 2329-2332.
18. Belshe R.B., Hall Smith M., Hall C.B. et al. // *J. of Virol.* — 1988. — Vol. 62 (5). — P. 1508-1512.
19. Tabushi I., Hamuro J., Oda R. // *J. Org. Chem.* — 1968. — Vol. 33 (5). — P. 2108-2109.
20. Bashir-Hashemi A., Hardee J.R., Gelber N. et al. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59. — P. 2132-2134.
21. Мусеев И.К., Беляев П.Г., Барабанова Н.В. и др. // *ЖОрХ.* — 1975. — Vol. 11 (1). — P. 214-215.
22. Klimochkin Y.N., Zhilkina E.O., Abramov O.V. et al. // *ЖОрХ.* — 1993. — Vol. 29, №7. — P. 1358-1364.

Надійшла до редакції 25.06.2007 р.

УДК 547.856.1+547.856.5

ВНУТРІШНЬО- ТА МІЖМОЛЕКУЛЯРНІ РЕАКЦІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ 5-АРИЛ-2-(4-ОКСО- 3,4-ДИГІДРО-2-ХІНАЗОЛІНІЛ)- ТА 5-АРИЛ-2-(1Н- БЕНЗІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)-5-ХЛОРО-2,4-ПЕНТАДІЄННІТРИЛІВ

В.В.Вінтоняк, О.В.Хиля, О.В.Шишкін*, Р.І.Зубатюк*, Ю.М.Воловенко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 62. E-mail: olgakh@mail.univ.kiev.ua

* НТК “Інститут монокристалів” НАН України

Ключові слова: 2-гетарилацетонітрили; 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрили;
2-(1Н-бензімідазол-2-іл)ацетонітрили

Дія третинних амінів на 5-арил-2-гетарил-5-хлор-2,4-пентадієннітрили спричиняє внутрішньо-молекулярне нуклеофільне заміщення галогену NH-групою гетероциклу з утворенням продуктів циклізації. Взаємодія з первинними амінами приводить до міжмолекулярного нуклеофільного заміщення галогену з наступною нуклеофільною атакою аміногрупи по нітрильній групі, що приводить до утворення заміщених 1,2-дигідропіридин-2-імінів. У результаті взаємодії первинних амінів з 5-арил-2-(1Н-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилами утворюються суміші продуктів внутрішньо- та міжмолекулярного нуклеофільного заміщення.

THE INTRA- AND INTERMOLECULAR REACTIONS OF HETEROCYCLIZATION BASED ON 5-ARYL-2-(4-OXO-3,4-DIHYDRO-2-QUINAZOLINYL)- AND 5-ARYL-2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-YL)-5-CHLORO-2,4-PENTADIENENITRILES

V.V.Vintonyak, O.V.Khilya, O.V.Shishkin, R.I.Zubatyuk, Yu.M.Volovenko

Action of tertiary amines on 5-aryl-2-hetaryl-5-chloro-2,4-pentadienenitriles causes the intramolecular nucleophilic substitution of halogen by the heterocycle's NH-group forming the cyclization products. The interaction with primary amines results in the intermolecular nucleophilic substitution of halogen with the subsequent nucleophilic attack of the nitrile group by the amino group that leads to the formation of 1,2-dihydropyridine-2-imines substitutes. As a result of such interaction of primary amines with 5-aryl-2-(1H-benzoimidazol-2-yl)-5-chloro-2,4-pentadienenitriles a mixture of products of intra- and intermolecular nucleophilic substitution has been formed.

ВНУТРИ- И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ 5-АРИЛ-2-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-2-ХИНАЗОЛИНИЛ)- И 5-АРИЛ-2-(1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-5-ХЛОРО-2,4-ПЕНТАДИЕННИТРИЛОВ

В.В.Винтоняк, О.В.Хиля, О.В.Шишкін, Р.І.Зубатюк, Ю.М.Воловенко

Действие третичных аминов на 5-арил-2-гетарил-5-хлор-2,4-пентадиеннитрилы обуславливает внутримолекулярное нуклеофильное замещение галогена NH-группой гетероцикла с образованием продуктов циклизации. Взаимодействие с первичными аминами приводит к межмолекулярному нуклеофильному замещению галогена с последующей нуклеофильной атакой нитрильной группы аминогруппой, что приводит к образованию замещенных 1,2-дигидропиридин-2-иминов. В результате взаимодействия первичных аминов с 5-арил-2-(1Н-бензимидазол-2-ил)-5-хлор-2,4-пентадиеннитрилами образуется смесь продуктов внутри- и межмолекулярного нуклеофильного замещения.

Постійна увага до похідних 3Н-хіназолін-4-онів та бензімідазолів обумовлена як широким спектром їх біологічної дії, так і можливістю їх структурної модифікації. Зокрема, похідним 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів притаманна значна антимікробна активність [1], продукти конденсації 3-феніл- і 3-піридил-2-метил-4(3Н)-хіназолінонів з ароматичними альдегідами можна використовувати для лікування низки неврологічних розладів (хвороби Паркінсона, епілепсії, ішемії) [2]. Відомо, що деякі сти-

рилхіназолінони є протираковими препаратами [3]. Серед синтезованих нами раніше 3-арил- і 3-піридил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)акрилонітрилів [4] виявлені сполуки з гемостатичною активністю [5].

Ядро бензімідазолу також є визнаним фармакофором, що міститься, зокрема, у структурі вітаміну В₁₂, спазмолітика дибазолу, антимікробного препарату “Мебендазол”.

У плані структурної модифікації раніше нами були проведені дослідження регіоселективності

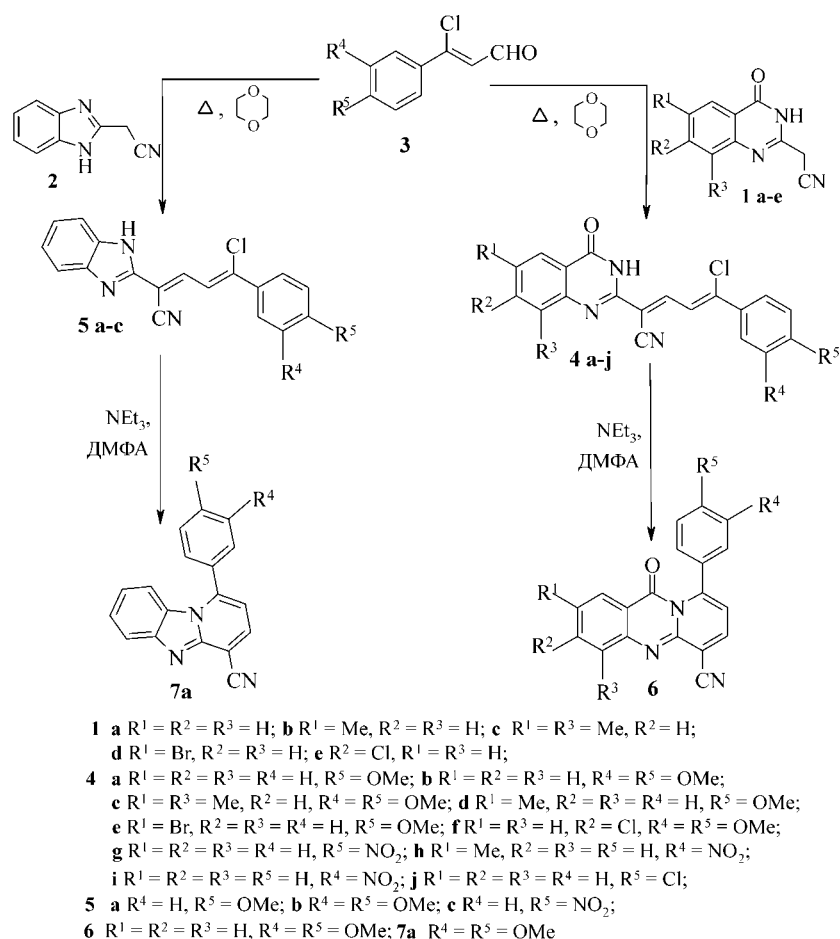


Схема 1

реакції внутрішньомолекулярного гетарилування 3-(галогенарил)-2-гетарилакрілонітрилів [6, 7], 3-(2-хлор-3-хіноліл)- та 3-(1-арил-3-метил-1*H*-5-хлор-4-піразоліл)-2-гетарил-2-пропенонітрилів [8], одержаних конденсацією відповідних гетарилацетонітрилів з галогенопохідними (гетеро)ароматичних альдегідів.

Продовжуючи дослідження взаємодії 2-гетарилацетонітрилів з 1,3-біелектрофілами, ми використали в цій реакції конформаційно рухливіші та конфігураційно більш різноманітні порівняно з *o*-галогенбензальдегідами [4] 3-арил-3-хлор-2-пропеналі 3.

Конденсацію 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилів 1 та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилів 2 з 3-арил-3-хлор-2-пропеналями 3 проводили при нагріванні реакційної суміші в діоксані впродовж 10-30 хв. У результаті були одержані 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрили 4 а-*j* та 5-арил-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрили 5 а-*c*.

Характерною особливістю спектрів ЯМР 1H одержаних продуктів 4, 5 є наявність слабкого сигналу протону NH-групи в області 12,9-13,3 м.ч. Однопротонні дублети 3-(-CH=) та 4-(-CH=) фрагментів з $J^3 = 11$ Гц проявляються при 8,4-8,6 м.ч. та 7,3-7,4 м.ч., відповідно. В ІЧ-спектрах

при 3270 cm^{-1} наявна смуга поглинання NH-групи бензімідазольного циклу сполук 5, валентні коливання CN-групи проявляються при $2220\text{--}2215\text{ cm}^{-1}$, в області $1680\text{--}1665\text{ cm}^{-1}$ спостерігається смуга поглинання карбонільної групи хіназолінонового фрагменту продуктів конденсації 4. Характеристики та спектральні дані продуктів 4, 5 наведені в табл. 1, 2.

Дія основних агентів на 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрили 4 а-*j* та 5-арил-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрили 5 а-*c* може спричинити внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення атома галогену NH-групою гетероциклу, як і у випадку досліджених раніше аналогів [6-8]. Слід зазначити, що для продуктів конденсації 4, 5 може існувати чотири геометричні ізомери (2*E*-, 4*Z*-, 2*E*-, 4*E*-; 2*Z*-, 4*E*-; 2*Z*-, 4*Z*-), що може утруднювати внутрішньомолекулярне заміщення галогену.

Дійсно, внутрішньомолекулярна циклізація сполук 4, 5 відбувається набагато важче, ніж у всіх попередніх випадках [6-8]. Довготривале кип'ятіння (протягом 15-30 год) в ДМФА у присутності триетиламіну або піперидину, нагрівання в висококиплячих органічних розчинниках у присутності (або без) основних каталізаторів, кип'ятіння в метанольному розчині метилату натрію не дало позитивних результатів. Навіть для більш основної сполуки на основі бензімідазолацетонітрилу

Таблиця 1

Характеристики 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 4 а-ј та 5-арил-2-(1Н-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 5 а-с

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %		Т. пл., °С*	Вихід, %
		N	Cl (Br)		
4a	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	$\frac{11.69}{11.55}$	$\frac{9.83}{9.75}$	275-276	95
4b	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	$\frac{10.86}{10.67}$	$\frac{9.30}{9.00}$	268-269	90
4c	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	$\frac{10.11}{9.96}$	$\frac{8.48}{8.40}$	295	87
4d	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	$\frac{11.21}{11.12}$	$\frac{9.51}{9.38}$	273-275	96
4e	C ₂₀ H ₁₃ BrClN ₃ O ₂	$\frac{9.65}{9.49}$	$\frac{8.15}{8.01}$ (18.29) (18.05)	289	85
4f	C ₂₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	$\frac{9.80}{9.81}$	$\frac{16.62}{16.56}$	277-279	75
4g	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₃	$\frac{14.68}{14.79}$	$\frac{9.41}{9.36}$	251	95
4h	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₄ O ₃	$\frac{14.15}{14.26}$	$\frac{9.11}{9.03}$	282-283	84
4i	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₃	$\frac{14.70}{14.79}$	$\frac{9.48}{9.36}$	291	82
4j	C ₁₉ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	$\frac{11.32}{11.41}$	$\frac{19.15}{19.26}$	278-279	78
5a	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O	$\frac{12.79}{12.51}$	$\frac{10.73}{10.56}$	254-255	75
5b	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	$\frac{11.62}{11.49}$	$\frac{9.88}{9.69}$	253-254	75
5c	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	$\frac{16.15}{15.97}$	$\frac{10.25}{10.11}$	328-330	80

Примітка:

* Сполуки 4, 5 кристалізували з диметилформаміду.

5b утворення продукту гетероциклізації — 1-арилпіридо[1,2-*a*]бензімідазол-4-карбонітрилу 7а спостерігалось лише в присутності каталітичної кількості молекулярного йоду, який сприяє ізомеризації подвійного зв'язку. А для хіназолонових похідних така реакція відбувається ще важче, а вихід 9-арил-11-оксо-11*H*-піридо[2,1-*b*]хіназолін-6-карбонітрилу 6 низький (25%), що також може бути

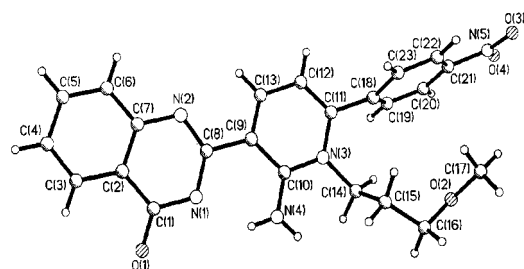


Рис. 1. Молекулярна структура сполуки 8а.

обумовлено стеричними перешкодами, які виникають при зближенні фенільного кільця з карбонільною групою.

У спектрах ЯМР ¹H циклічних продуктів 9-арил-11-оксо-11*H*-піридо[2,1-*b*]хіназолін-6-карбонітрилу 6 та 1-арилпіридо[1,2-*a*]бензімідазол-4-карбонітрилів 7 відсутні сигнали протонів NH-групи, що свідчить про проходження циклізації. Спостерігаються зміни в розташуванні сигналів ароматичних протонів. Наприклад, у циклічному продукті 7, на відміну від стирилбензімідазолу 5, сигнали 9-Н та 8-Н ароматичних протонів зазнають діаманітного зміщення внаслідок екрануючого впливу ароматичного кільця в першому положенні трициклічної системи. Характеристики та спектральні дані продуктів 6, 7 наведені в табл. 3.

Нами було знайдено, що при взаємодії продуктів 4 з первинними аліфатичними амінами відбувається міжмолекулярне нуклеофільне заміщення галогену (інтермедіат А) з наступною нуклеофільною атакою азоту аміногрупи по нітрильній групі, що приводить до утворення заміщених 1,2-дигідропіридин-2-імінів 8 (схема 2).

Проте у випадку бензімідазолу, в якому основність атома азоту на декілька порядків вища, ніж у хіназолону і менші стеричні перешкоди при утворенні циклу, спостерігається утворення суміші продуктів внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення 7b та міжмолекулярного нуклеофільного заміщення 9 у кількісному співвідношенні 1 до 2 (схема 3).

Сполуки 8 і 9 були отримані нами при тривалому кип'ятінні продуктів конденсації 4 та 5 відповідно з трикратним надлишком первинного аміну в *n*-бутанолі. Реакцію проводили в присутності каталітичної кількості йодиду калію, що значно прискорює нуклеофільне заміщення. Будову сполук 8, 9 було підтверджено за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H та ІЧ-спектроскопії. В ІЧ-спектрах продуктів 8, 9 в області 2260-2200 см⁻¹ було відсутнє поглинання, характерне для нітрильної групи вихідних сполук 4, 5. У спектрах ЯМР ¹H 2-(2-іміно-1-алкіл-1,2-дигідро-3-піридиніл)гетарилів 8, 9 гідроген 3-Н хіназолону спостерігається в області 14,2-14,8 м.д., а сигнал протону іміногрупи знаходиться при 9,2-11,8 м.д. Обидва сигнали є уширеними внаслідок перебігу обмінних процесів. Характеристики та спектральні дані продуктів 8, 9 наведені в табл. 4, 5.

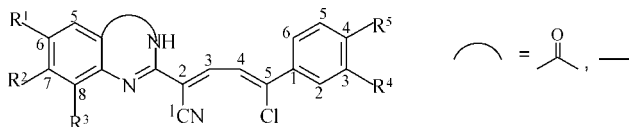
Будову сполуки 8а підтверджено рентгеноструктурним дослідженням (рис. 1-2).

В асиметричній частині елементарної комірки сполуки 8а містяться дві молекули А і В, які відрізняються конформацією замісника при атомі азоту піридинового циклу.

Хіназоліновий і дигідропіридиновий фрагменти не зовсім копланарні. Кут між середніми площинами фрагментів складає 6,3(2)° у молекулі А і 11,6(2)° у молекулі В. Крім цього, у молекулі В біциклічний фрагмент не зовсім плоский. Макси-

Таблиця 2

Спектральні характеристики 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 4 а-і та 5-арил-2-(1Н-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 5 а-с



Сполука	ІЧ-спектри, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч., J (Гц)				
	C=O	C \equiv N	сигнали протонів хіназолонового (бензімідазольного) фрагменту	NH (1H, уш. с)	3-CH= (1H, д)	4-CH= (1H, д)	сигнали протонів арильного фрагменту
4a	1685	2240	8.12(1H, д, 5-H); 7.80 (1H, т, 7-H); 7.71 (1H, д, 8-H); 7.51 (1H, т, 6-H); $J^3=7.6$ Гц	12.91	8.57 $J^3 = 10.8$ Гц	7.31 $J^3 = 10.8$ Гц	7.81 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.03 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.86 (3H, с, 4-OMe); $J^3=8.6$ Гц
4b	1690	2240	8.13 (1H, д, 5-H); 7.85 (1H, т, 7-H); 7.72 (1H, д, 8-H); 7.56 (1H, т, 6-H); $J^3=8.0$ Гц	12.96	8.58 $J^3 = 11.0$ Гц	7.34 $J^3 = 11.0$ Гц	7.50 (1H, дд, 6-H); 7.38 (1H, д, 2-H); 7.12 (1H, д, 5-H); $J^3=8.4$ Гц, $J^4=2.0$ Гц; 3.86 (6H, с, 3-OMe, 4-OMe)
4c	1685	2245	7.78 (1H, с, 5-H); 7.57 (1H, с, 7-H); 2.55 (3H, с, 8-Me); 2.42 (3H, с, 6-Me)	12.91	8.55 $J^3 = 10.8$ Гц	7.34 $J^3 = 10.8$ Гц	7.50 (1H, дд, 6-H); 7.38 (1H, д, 2-H); 7.13 (1H, д, 5-H); $J^3 = 8.8$ Гц, $J^4 = 2.0$ Гц; 3.86 (6H, с, 3-OMe, 4-OMe)
4d	1685	2240	7.92 (1H, уш. с, 5-H); 7.62 (2H, м, 7-H, 8-H); 2.5 (3H, с, 6-Me)	12.81	8.54 $J^3 = 11.0$ Гц	7.30	7.80 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.03 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.86 (3H, с, 4-OMe)
4e	1680	2245	8.19(1H, д, 5-H); 7.90 (1H, дд, 7-H); 7.65 (1H, д, 8-H); $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 2.4$ Гц	13.08	8.57 $J^3 = 11.2$ Гц	7.31 $J^3 = 11.2$ Гц	7.80 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.03 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.86 (3H, с, 4-OMe); $J^3 = 8.6$ Гц
4f	1680	2245	8.12 (1H, д, 5-H); 7.77 (1H, д, 8-H); 7.58 (1H, дд, 6-H); $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 2.0$ Гц	13.03	8.59 $J^3 = 10.9$ Гц	7.34	7.50 (1H, дд, 6-H); 7.38 (1H, д, 2-H); 7.12 (1H, д, 5-H); $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 2.0$ Гц; 3.87 (6H, с, 3-OMe, 4-OMe)
4g*	1685	2245	8.57 (1H, д, 5-H); 8.22 (1H, т, 7-H); 8.15 (1H, д, 8-H); 7.99 (1H, т, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	обмін	9.18 $J^3 = 11.2$ Гц	7.84 $J^3 = 11.2$ Гц	8.47 (2H, д, 3-H, 5-H); 8.24 (2H, д, 2-H, 6-H); $J^3 = 8.8$ Гц
4h*	1685	2245	8.38 (1H, уш. с, 5-H); 8.06 (2H, м, 7-H, 8-H); 2.70 (3H, с, 6-Me)	обмін	9.17 $J^3 = 11.2$ Гц	7.85 $J^3 = 11.2$ Гц	8.94 (1H, уш.с, 2-H); 8.56 (1H, д, 4-H); 8.43 (1H, д, 6-H); 7.84 (1H, т, 5-H); $J^3 = 8$ Гц
4i*	1685	2240	8.57 (1H, д, 5-H); 8.22 (1H, т, 7-H); 8.15 (1H, д, 8-H); 7.98 (1H, т, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	обмін	9.18 $J^3 = 11.2$ Гц	7.84 $J^3 = 11.2$ Гц	8.95 (1H, уш.с, 2-H); 8.57 (1H, д, 4-H); 8.43 (1H, д, 6-H); 7.84 (1H, т, 5-H); $J^3 = 8$ Гц
4j*	1685	2245	8.57 (1H, д, 5-H); 8.22 (1H, т, 7-H); 8.15 (1H, д, 8-H); 7.97 (1H, т, 6-H); $J^3 = 8.4$ Гц	обмін	9.23 $J^3 = 11.2$ Гц	7.78 $J^3 = 11.2$ Гц	8.03 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.58 (2H, д, 3-H, 5-H)
5a	-	2220 (3275-NH)	7.63 (2H, м, 4-H, 7-H); 7.26 (2H, м, 5-H, 6-H)	обмін	8.35 $J^3 = 11.2$ Гц	7.33 $J^3 = 11.2$ Гц	7.85 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.10 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.85 (3H, с, 4-OMe)
5b	-	2215 (3270-NH)	7.70 (1H, д, 4-H); 7.55 (1H, д, 7-H); 7.26 (2H, м, 5-H, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	13.29	8.35 $J^3 = 11.0$ Гц	7.36 $J^3 = 11.0$ Гц	7.49 (1H, дд, 6-H); 7.38 (1H, д, 2-H); 7.12 (1H, д, 5-H); $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 2.0$ Гц; 3.86 (6H, с, 3-OMe, 4-OMe)
5c*	-	2220 (3255-NH)	7.89 (2H, м, 4-H, 7-H); 7.80 (2H, м, 5-H, 6-H)	обмін	8.89 $J^3 = 11.2$ Гц	7.75 $J^3 = 11.2$ Гц	8.47 (2H, д, 3-H, 5-H); 8.19 (2H, д, 2-H, 6-H); $J^3 = 8.4$ Гц

* Спектри ЯМР ^1H сполук 4 g-j, 5c, виміряні в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$.

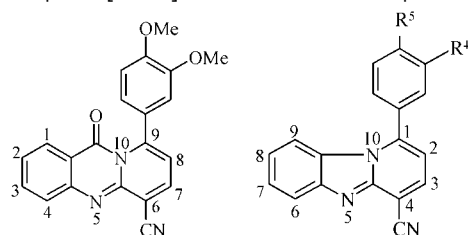
мальні значення ендоциклічних торсійних кутів становлять 4,5(6) $^\circ$ для C(3)-C(2)-C(7)-C(6) і 4,3(5) $^\circ$ для N(1)-C(1)-C(2)-C(7).

Нітрофенільний замісник повернений практично перпендикулярно піридиновому циклу (торсійний кут N(3)-C(11)-C(18)-C(19) 78,4(5) $^\circ$ і -87,1(5) $^\circ$ у молекулах А і В, відповідно). Атоми кисню

нітрогрупи дещо виходять з площини відповідного бензольного кільця (торсійний кут O(3)-N(5)-C(21)-C(20) -173,2(4) $^\circ$ (А), -174,3(4) $^\circ$ (В)). Ефірний замісник біля атома N(3) знаходиться в *ap-sc-sc* конформації в молекулі А і *ap-sc-ap* в молекулі В (торсійні кути N(3)-C(14)-C(15)-C(16) -166,9(3) $^\circ$ (А), -167,6(4) $^\circ$ (В); C(14)-C(15)-C(16)-O(2) 70,2(4) $^\circ$

Таблиця 3

Спектральні характеристики 9-арил-11-оксо-11Н-піrido[2,1-в]хіназолін-6-карбонітрилу 6 та 1-арилпіrido[1,2-а]бензімідазол-4-карбонітрилів 7a,b



Сполука	ІЧ-спектри, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч., J (Гц)		
	CN	C=O	сигнали протонів гетероциклічної системи	сигнали протонів ароматичного замісника	
6	2250	1650	8.07 (1H, д, 1-H); 7.38 (1H, т, 2-H); 7.54 (1H, т, 3-H); 7.11 (1H, д, 4-H); $J^3 = 7.6$ Гц	7.10 (1H, д, 7-H); 8.42 (1H, д, 8-H); $J^3 = 8.0$ Гц	7.03 (1H, д, 5-H); 7.09-7.15 (2H, м, 2-H, 6-H); 3.80 (3H, с, 4-OMe); 3.58 (3H, с, 3-OMe)
7a	2225	-	7.87 (1H, д, 9-H); 7.47 (1H, т, 8-H); 7.10 (1H, т, 7-H); 6.75 (1H, д, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	6.88 (1H, д, 3-H); 8.20 (1H, д, 2-H); $J^3 = 7.4$ Гц	7.18 (1H, уш. с, 2-H); 7.18-7.21 (2H, м, 5-H, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц; 3.93 (3H, с, 4-OMe); 3.76 (3H, с, 3-OMe)
7b	2229	-	7.87 (1H, д, 9-H); 7.47 (1H, т, 8-H); 7.07 (1H, т, 7-H); 6.73 (1H, д, 6-H); $J^3 = 8.0$ Гц	6.85 (1H, д, 3-H); 8.18 (1H, д, 2-H); $J^3 = 7.4$ Гц	7.56 (2H, д, 2-H, 6-H); 7.17 (2H, д, 3-H, 5-H); 3.94 (3H, с, 4-OMe); $J^3 = 8.0$ Гц

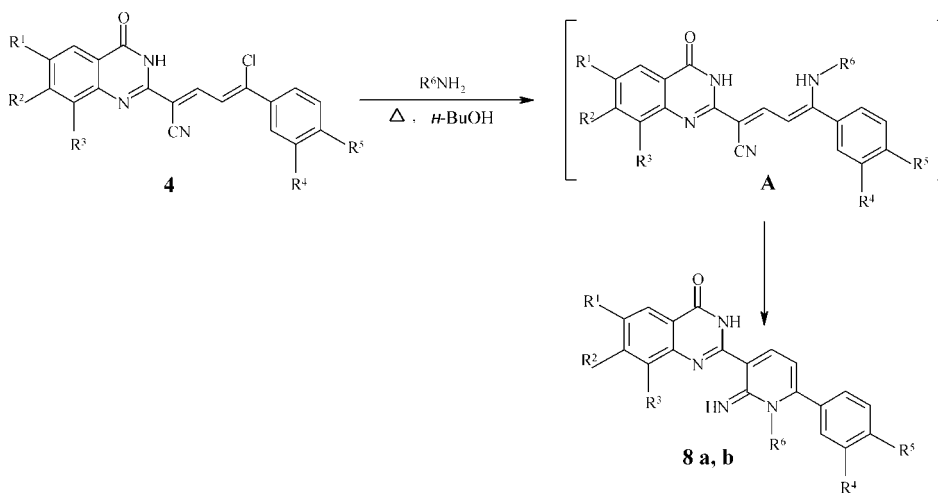


Схема 2

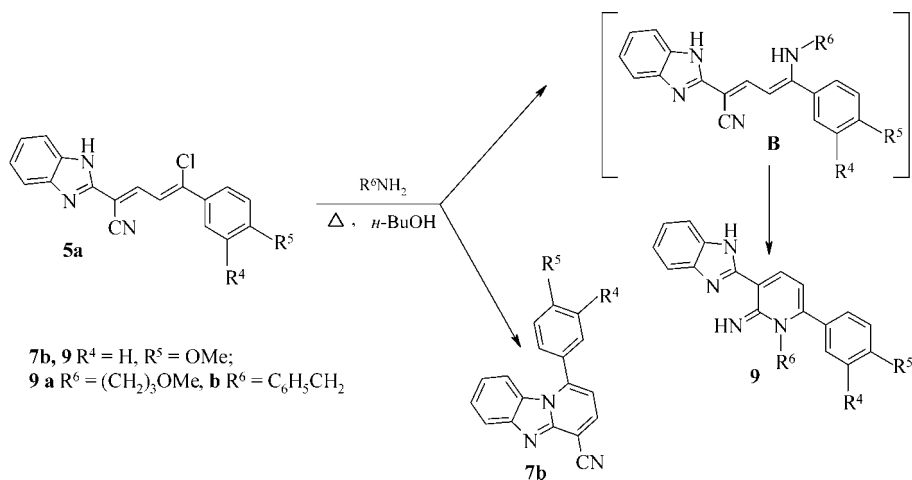


Схема 3

Таблиця 4

Характеристики 2-(2-іміно-1-алкіл-6-арил-1,2-дигідро-3-піридиніл)-3,4-дигідро-4-хіназолонів 8 а, b та 3-(1Н-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-6-арил-1-алкіл-1,2-дигідро-2-піридинімінів 9 а, b

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %		Розчин. крист.	Т. пл., °С ¹	Вихід, %
		N				
8a	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₄	16.46 16.23		ДМФА	>300	65
8b	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄	12.63 12.55		ДМФА	249-250	70
9a	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	14.17 14.42		етанол	273-274	54
9b	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O	13.56 13.78		етанол	296-297	58

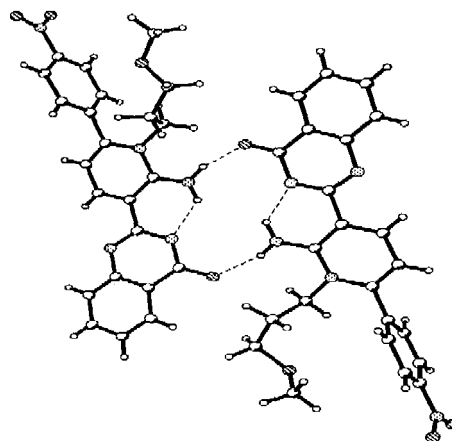


Рис. 2. Димер, що складається з двох симетрично незалежних молекул сполуки 8а у кристалі.

(A), 75,8(5)° (B); C(15)-C(16)-O(2)-C(17) 81,6(4)° (A), 176,1(4)° (B)). Атом азоту N(3) має плоско-тригональну конфігурацію (сума валентних кутів, центрованих на атомі, становить 360°).

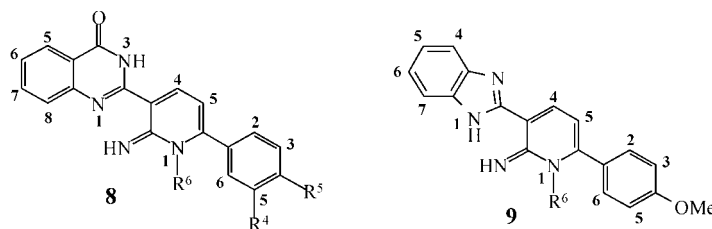
Молекула 8а може існувати у вигляді двох таутомерних форм I і II з атомом водню, локалізованим при N(1) або при N(4). При цьому структура II є цвіттер-іонною. Згідно з експериментальними даними зв'язок C(1)-O(1) 1,257(5) Å (A) і 1,256(5) Å (B) істотно видовжений в порівнянні з

середнім значенням для подвійних зв'язків C=O 1,22 Å [9]. Довжина цього зв'язку відповідає середній, що спостерігається в карбоксилат-аніонах — 1,25 Å [9]. Керуючись цим, можна зробити припущення, що в кристалі сполука 8а існує у цвіттер-іонній формі II (схема 4).

На користь цієї структури свідчить також локалізація двох атомів водню при N(4) за даними різницевого синтезу електронної густини. Цвіттер-іонна форма, очевидно, стабілізована за раху-

Таблиця 5

Спектральні характеристики 2-(2-іміно-1-алкіл-6-арил-1,2-дигідро-3-піридиніл)-3,4-дигідро-4-хіназолонів 8 а, b та 3-(1Н-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-6-арил-1-алкіл-1,2-дигідро-2-піридинімінів 9 а, b



Сполука	ІЧ-спектри, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.ч., J (Гц)		
	C=O	NH	сигнали протонів хіназолонного (бензімідазолного) фрагменту	сигнали протонів 1,2-дигідропіридинового фрагменту	сигнали протонів ароматичного фрагменту
8a	1680	3650-3200	8.05 (1H, д, 5-H); 7.60 (1H, т, 7-H); 7.55 (1H, д, 8-H); 7.29 (1H, т, 6-H); J ³ = 8 Гц; 14.75 (1H, уш.с, NH)	8.54 (1H, д, 4-H); 6.65 (1H, д, 5-H); J ³ = 8,4 Гц; 9.25 (1H, уш.с, NH); 4.19 (2H, т, CH ₂ N); 3.22 (2H, т, CH ₂ O); 1.92 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.05 (3H, с, OMe)	8.40 (2H, д, 3-Н, 5-Н); 7.82 (2H, д, 2-Н, 6-Н); J ³ = 8,4 Гц
8b	1685	3650-3200	8.03 (1H, д, 5-Н); 7.57 (1H, т, 7-Н); 7.52 (1H, д, 8-Н); 7.23 (1H, т, 6-Н); J ³ = 8 Гц; 14.43 (1H, уш.с, NH)	9.10 (1H, д, 4-Н); 6.66 (1H, д, 5-Н); J ³ = 8 Гц; 9.50 (1H, уш.с, NH); 4.28 (2H, т, CH ₂ N); 3.27 (2H, т, CH ₂ O); 1.95 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.10 (3H, с, OMe)	7.11 (1H, д, 2-Н); J ⁴ = 2 Гц; 7.04 (2H, м, 5-Н, 6-Н); 3.87 (3H, с, 4-OMe); 3.84 (3H, с, 3-OMe)
9a	-	3650-3250	7.71 (2H, уш.д, 4-Н, 7-Н); 7.29 (2H, уш.д, 5-Н, 6-Н); J ³ = 8 Гц; 14.20 (1H, уш.с, NH)	9.11 (1H, д, 4-Н); 7.04 (1H, д, 5-Н); J ³ = 8,4 Гц; 11.71 (1H, уш.с, NH); 4.43 (2H, т, CH ₂ N); 3.25 (2H, т, CH ₂ O); 1.93 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.10 (3H, с, OMe)	7.10 (2H, д, 3-Н, 5-Н); 7.51 (2H, д, 2-Н, 6-Н); J ³ = 8,8 Гц; 3.89 (3H, с, OMe)
9b	-	3600-3150	7.69 (2H, уш.д, 4-Н, 7-Н); 7.30 (2H, уш.д, 5-Н, 6-Н); J ³ = 8 Гц; 14.23 (1H, уш.с, NH)	9.28 (1H, д, 4-Н); 7.12 (1H, д, 5-Н); J ³ = 8,4 Гц; 11.81 (1H, уш.с, NH); 5.66 (2H, с, NCH ₂ -Ph); 7.29 (5H, м, NCH ₂ -Ph)	7.01 (2H, д, 3-Н, 5-Н); 7.41 (2H, д, 2-Н, 6-Н); J ³ = 8,4 Гц 3.84 (3H, с, OMe)

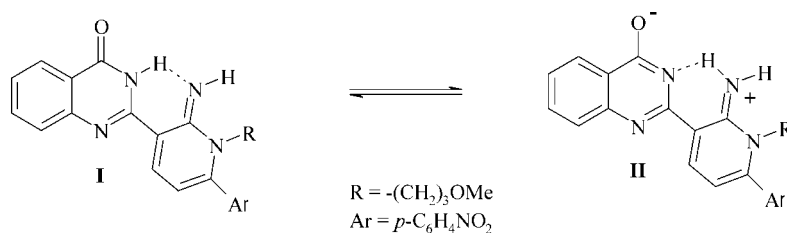


Схема 4

нок утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N(4)-H(4A)...N(1) (H...N 1,96 Å (A), 1,99 Å (B); N-H...N 134° (A), 133° (B)), а також міжмолекулярних водневих зв'язків (рис. 2) між молекулами А і В (H...O 1,90 Å, N-H...O 160°).

У кристалі молекули сполуки 8а утворюють центросиметричні димери А...А і В...В за рахунок стекінг-взаємодій (рис. 3), мінімальні відстані між середніми площинами молекул становлять близько 3,4 Å для димера молекул А і 3,2 Å для молекул В.

Експериментальна частина

Контроль за перебігом реакцій і чистотою синтезованих сполук проводився методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254 у системі хлороформ-метанол (9:1). Спектри ЯМР 1H виміряні на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 МГц), внутрішній стандарт ТМС. ІЧ-спектри виміряні на приладі SP 3-300 Pye Unicam у таблетках KBr.

Загальна методика синтезу 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 4 а-ж та 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилів 5 а-с. До суспензії 3 ммоль 2-гетарилацетонітрилу 1, 2 в 20-25 мл діоксану додають 6 ммоль відповідного 3-арил-3-хлор-2-пропеналу 3 та кип'яють впродовж 10-40 хв до зникнення вихідного 2-гетарилацетонітрилу 1, 2

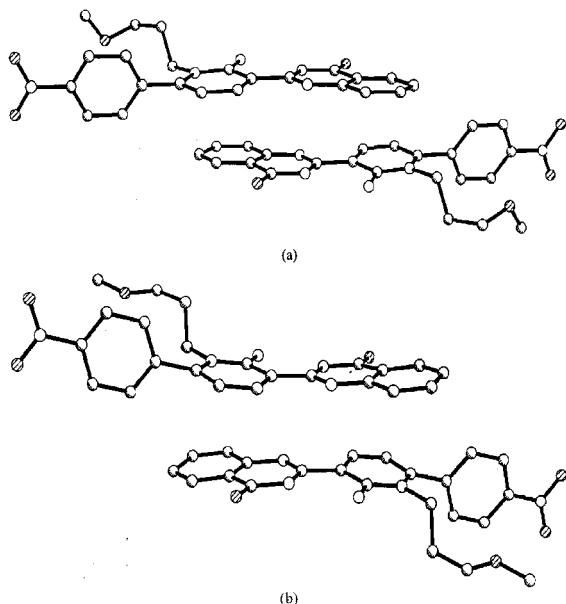


Рис. 3. Центросиметричні стекінг-димери А...А (а) і В...В (б) у кристалі сполуки 8а.

(за даними ТШХ). Після 3-5 хв нагрівання спостерігається утворення розчину, з якого впродовж 3-5 хв починає викристалізовуватись осад продукту 4, 5. Реакційну суміш охолоджують, відфільтровують осад, промивають спиртом, сушать.

Сполуки 4, 5 викристалізовуються з реакційної суміші, як правило, у хроматографічно чистому вигляді і придатні для подальших перетворень. Невелику кількість продукту можна виділити після упарювання фільтрату реакційної суміші.

Загальна методика синтезу 9-арил-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6-карбонітрилів 6 та 1-арил-піrido[1,2-a]бензімідазол-4-карбонітрилів 7а. До 6 ммоль 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилу 4 або 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилу 5 в 25-30 мл ДМФА додають 0,83 мл (6 ммоль) триетиламіну та каталітичну кількість кристалічного йоду. Реакційну суміш нагрівають протягом 7-10 год, контролюючи закінчення реакції за даними ТШХ. Суміш охолоджують, відфільтровують осад продукту 6, 7а, промивають спиртом, водою, 10-15 мл водного розчину тиосульфату натрію, водою, сушать.

Сполуки 6, 7а викристалізовуються з реакційної суміші у хроматографічно чистому вигляді і придатні для подальших перетворень. Невелику кількість продукту можна виділити після упарювання фільтрату реакційної суміші.

6 — Т. пл. — 275-276°C (з ДМФА). Вихід — 25%. Знайдено, % N — 11,83. $C_{21}H_{15}N_3O_3$. Обчислено, % 11,76.

7а — Т. пл. — 268-269°C (з ДМФА). Вихід — 35%. Знайдено, % N — 12,87. $C_{20}H_{15}N_3O_2$. Обчислено, % 12,76.

7б — Т. пл. — 266-267°C (з ДМФА). Знайдено, % N 13,96. $C_{19}H_{13}N_3O$. Обчислено, % 14,04.

Загальна методика синтезу 2-(2-іміно-1-алкіл-6-арил-1,2-дигідро-3-піридиніл)-3,4-дигідро-4-хіназолонів 8 та 3-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-6-арил-1-алкіл-1,2-дигідро-2-піридинімінів 9. До суспензії 6 ммоль 5-арил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилу 4 або 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилу 5 у 25-30 мл n-бутанолу додають 18 ммоль первинного аліфатичного аміну та каталітичну кількість кристалічного йодиду калію. Реакційну суміш нагрівають впродовж 15-20 год, контролюючи закінчення реакції хроматографічно. Суміш охолоджують, відфільтровують осад продуктів 8, 9, промивають спиртом та водою, сушать.

Продукти 9 і 7b виділяють у кількісному співвідношенні 2:1.

Маточний розчин упарюють. Маслянистий залишок обробляють етанолом. У випадку хіназолоних похідних виділяють ще додаткову кількість продукту 8. У випадку бензімідазольних похідних з маточника виділяють лише продукти внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення 7b.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки 8a

Кристали сполуки 8a триклінні, $C_{23}H_{21}N_5O_4$, при 165 K $a = 12,740(2) \text{ \AA}$, $b = 12,947(3) \text{ \AA}$, $c = 13,376(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 98,49(2)^\circ$, $\beta = 111,19(2)^\circ$, $\gamma = 91,36(2)^\circ$, $V = 2027,5(7) \text{ \AA}^3$, $M_r = 431,45$, $Z = 4$, просторова група P1, $d_{обч} = 1,413 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,10 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 904$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 7541 рефлексів (7190 незалежних, $R_{int} = 0,083$) виміряні на автоматичному чотирикружному дифрактометрі "Siemens R3/PC" (MoK α , графітовий монохроматор, $2\theta/\theta$ - сканування, $2\theta_{макс} = 50^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [10]. Положення атомів водню виявлені з різницевого синтезу електронної густини і уточнені за моделлю "вершника" з $U_{ізо} = nU_{екв}$ неводневого атома, зв'язаного з даним водневим ($n=1,5$ для метильних груп і $n=1,2$ для решти атомів водню). Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в

анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0,164$ за 7039 відбитками ($R_1 = 0,069$ за 3034 відбитками з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0,87$).

Висновки

1. Дія третинних амінів на 5-арил-2-гетарил-5-хлор-2,4-пентадієннітрили спричиняє внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення галогену NH-групою гетероциклу з утворенням продуктів циклізації.

2. На відміну від реакції у присутності третинних амінів при дії первинних амінів на 5-арил-2-гетарил-5-хлор-2,4-пентадієннітрили відбувається міжмолекулярне нуклеофільне заміщення галогену з наступною нуклеофільною атакою аміногрупи по нітрильній групі, що приводить до утворення заміщених 1,2-дигідропіридин-2-імінів. У результаті взаємодії первинних амінів з 5-арил-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-5-хлор-2,4-пентадієннітрилами утворюються суміші продуктів внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення.

3. Отже, легкість та напрямок циклізації продуктів конденсації 2-гетарилацетонітрилів з 3-арил-3-хлор-2-пропеналями визначається як конфігурацією та легкістю їх ізомеризації, так і, головним чином, наявністю стеричних перешкод при утворенні циклічної системи, а також основністю атома нітрогену гетероциклу.

Література

1. Kawadkar R.K., Ghiya B.J. // *Asian J. Chem.* — 1999 — Vol. 131, №2. — P. 388-391 // *Chem. Abstr.* — 1999. — Vol. 131.
2. Chenard B.L., Shenk K.D. *Eur. Pat. Appl. EP 934, 934* // *Chem. Abstr.* — 1999. — Vol. 131.
3. Jiang J.B., Hesson D.P., Dusak B.A. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33, №6. — P. 1721-1728.
4. Воловенко Ю.М., Хіля О.В., Воловченко Т.А., Шокол Т.В. // *ХГС.* — 2002. — №3. — С. 350-359.
5. Воловенко Ю.М., Хіля О.В., Воловченко Т.А. В кн.: *Новые технологии получения и применения биологически активных веществ* // Тез. докл. междунар. научно-практ. конф., Алушта, Крым, КНЦ, Симферополь. — 2002 — С. 15-16.
6. Хіля О.В., Воловченко Т.А., Воловенко Ю.М., Туров А.В. // *Укр. хім. журн.* — 2003. — Т. 69, №7-8. — С. 55-60.
7. Хіля О.В., Воловченко Т.А., Туров А.В., Воловенко Ю.М. // *ХГС.* — 2004. — №8. — С. 1226-1232.
8. Хіля О.В., Воловченко Т.А., Воловенко Ю.М. // *ХГС.* — 2006. — №10. — С. 1520-1533.
9. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation. Vol. 2. VCH.* — Weinheim, 1994. — P. 741-784.
10. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. Rev.5.1. 1998.*

Надійшла до редакції 24.09.2007 р.

УДК 547.339:547.787+547.85+548.737

СИНТЕЗЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ОКСАЗОЛО[4,5-d]ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ 2-АЦИЛАМИНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОНИТРИЛОВ

В.Н.Свирипа, С.Г.Пильо, В.С.Броварец, Э.Б.Русанов*, Б.С.Драч

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

* Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: 2-ациламино-3,3-дихлороакрилонитрилы;
2-арил-4-дихлорометилден-1,3-оксазол-5(4H)-оны; производные 1,3-оксазоло[4,5-d]пиримидина

Доступные енамидонитрилы типа $Cl_2C=C(CN)NHCOR$ в результате последовательной обработки бензамидином, соляной кислотой и уксусным ангидридом превращаются в неизвестные ранее 2-алкил(арил)-5-фенил[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин-7(6H)-оны, строение которых надежно установлено химическими и рентгеноструктурными исследованиями.

SYNTHESES OF NEW DERIVATIVES OF 1,3-OXAZOLO[4,5-d]PYRIMIDINES ON THE BASIS OF 2-ACYLAMINO-3,3-DICHLOROACRYLONITRILES

V.N.Sviripa, S.G.Pilyo, V.S.Brovarets, E.B.Rusanov, B.S.Drach

The available enamidonitriles of the type $Cl_2C=C(CN)NHCOR$ when sequentially treated with benzamidine, hydrochloric acid, and acetic anhydride yield hitherto unknown 2-alkyl(aryl)-5-phenyl[1,3]oxazolo[4,5-d]pyrimidin-7(6H)-ones, which structure was confirmed reliably by the chemical reactions and X-ray investigations

СИНТЕЗИ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛО[4,5-d]ПІРИМІДИНУ НА ОСНОВІ 2-АЦИЛАМІНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОНІТРИЛІВ

В.М.Свирипа, С.Г.Пільо, В.С.Броварець, Е.Б.Русанов, Б.С.Драч

Доступні енамідонітрили типу $Cl_2C=C(CN)NHCOR$ в результаті послідовної обробки бензамідином, соляною кислотою та оцтовим ангідридом перетворюються на невідомі раніше 2-алкіл(арил)-5-феніл[1,3]оксазоло[4,5-d]піримідин-7(6H)-они, будову яких надійно встановлено хімічними та рентгеноструктурними дослідженнями.

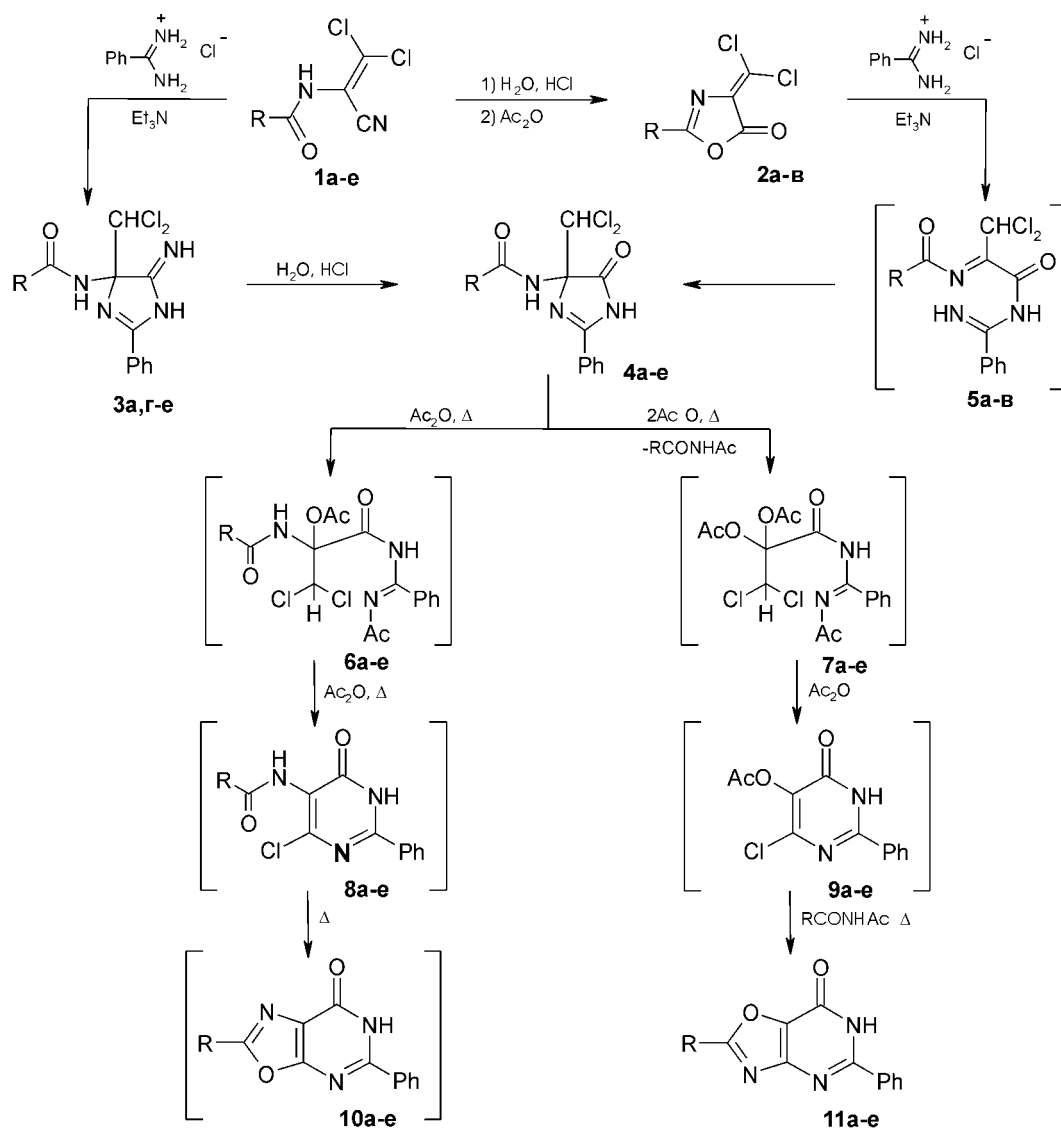
Полицентровые электрофильные реагенты — 2-ациламино-3,3-дихлороакрилонитрилы (1), которые легко получают из доступных N-1,2,2,2-тетрахлороэтиламидов карбоновых кислот [1, 2], уже нашли широкое применение для препаративного получения ряда функциональных производных 1,3-оксазола [2-6], 1,3-тиазола [6], имидазола [7], пиразола [8,9], 1,3,4-оксадиазола [10,11] и 1,3,4-тиадиазола [12]. В настоящей работе найдено новое направление использования реагентов (1) и родственных ненасыщенных азлактонов (2) [13] для синтеза производных мало изученной системы 1,3-оксазоло[4,5-d]пиримидина.

Как видно из схемы 1, сначала реагенты (1) [5] вводились в цепи превращений: (1)→(3)→(4) и (1)→(2)→(5)→(4), которые хорошо дополняют друг друга, поскольку для получения замещенных имидазолинонов (4) с ацильными остатками алифатических карбоновых кислот удобнее использовать первый подход, а второй имеет преимущества для введения в положение 4(5) имидазолинонового кольца ароиламиногрупп. Особенно легко субстраты (4) образуются при обработке ненасыщенных азлактонов (2) свободным бензамидином, но

в препаративном отношении лучше использовать взаимодействие азлактонов (2) с гидрохлоридом бензамидина в присутствии триэтиламина.

Строение соединения (4a) ($R=C_6H_5$), полученного не только по схеме 1, но и другими способами, доказано ранее [7], что существенно облегчает идентификацию его аналогов (4б-е), синтезированных в этой работе впервые (табл. 1). Рассмотрение ИК- и ЯМР 1H спектров этих соединений действительно подтверждает наличие в них дихлорометильного остатка и двух амидных групп (табл. 2).

Замещенные имидазолин-5(4)-оны (4) содержат у центра C-4(5) две азотистые группировки, что сближает их с аминами, которые неустойчивы по отношению к кислотам и другим электрофильным агентам. Поэтому неудивительно, что субстраты (4) способны при нагревании взаимодействовать с уксусным ангидридом с расщеплением одной или двух связей C-N. В дальнейшем можно представить несколько каскадных процессов, из которых ради краткости выбраны только две похожие цепи превращений: (6)→(8)→(10) и (7)→(9)→(11). Первая из них кажется более веро-



R = C₆H₅(a), 4-CH₃C₆H₄(б), 4-ClC₆H₄(в), 4-FC₆H₄(г), C₆H₅CH₂(д), (CH₃)₃C(е).

Схема 1

ятной, поскольку приводит к производным хорошо известной системы 1,3-оксазоло[5,4-*d*]пиримидина, которая легко генерируется различными способами [14-25]. Более того, предполагаемое превращение (8)→(10) имеет довольно близкую аналогию с реальным аннелированием оксазольного кольца к пиримидиновой системе [14, 21]. Эти данные, а также результаты спектрального изучения продуктов рециклизации субстратов (4) в уксусном ангидриде позволили нам в предварительном сообщении [26] отдать предпочтение соединениям (10), а не их изомерам (11). Однако комплексные химические, спектральные и рентгеноструктурные исследования, выполненные в настоящей работе, свидетельствуют о том, что рециклизация имидазолинонов (4) при нагревании в уксусном ангидриде приводит всё же не к соединениям (10), а к их изомерам — 2-алкил(арил)-5-фенил[1,3]оксазоло[4,5-*d*]пиримидин-7(6*H*)-онам (11). Такое отнесение однозначно следует из рас-

смотрения целого ряда приведенных ниже экспериментальных данных.

Во-первых, синтезированный известным способом [21], заведомый 2,5-дифенил[1,3]оксазоло[5,4-*d*]пиримидин-7(6*H*)-он (10а), отличается своей температурой плавления и особенностями УФ-, ИК- и ЯМР ¹H спектров от продукта взаимодействия субстрата (4а) с уксусным ангидридом. При этом различие установлено не только для изомерных субстратов (10а) и (11а), но и для родственных пар их производных (13) и (15), а также (14) и (16), представленных на схеме 2.

Во-вторых, сложное превращение (4)→(11) удалось осуществить не только при нагревании в уксусном ангидриде, но и в пиридине. В последнем случае механизм рециклизации не может включать расщепление одной или двух связей C-N, а обусловлен, очевидно, образованием промежуточных спироструктур (17) и (18), приведенных на схеме 3. Близкие аналоги соединений (17)

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С, (растворитель для перекристаллизации)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
				Cl (S)	N		Cl (S)	N
1д	C ₆ H ₅ CH ₂	75	170-172 (толуол)	27,65	10,89	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	27,79	10,98
3г	4-FC ₆ H ₄	74	194-196 (этанол)	18,62	14,68	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O	18,70	14,77
3д	C ₆ H ₅ CH ₂	80	166-168 (этанол)	17,78	14,85	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O	18,90	14,93
3е	(CH ₃) ₃ C	82	204-206 (этанол)	20,63	16,31	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O	20,78	16,42
4б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	80	228-230 (ацетонитрил)	18,74	11,09	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	18,85	11,17
4в	4-ClC ₆ H ₄	77	>300 (ацетонитрил)	25,75	10,48	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂	26,81	10,59
4г	4-FC ₆ H ₄	72	>300 (этанол)	18,53	10,98	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ FN ₃ O ₂	18,65	11,05
4д	C ₆ H ₅ CH ₂	75	199-201 (этанол)	18,69	11,02	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	18,85	11,17
4е	(CH ₃) ₃ C	79	166-168 (этанол)	20,61	12,09	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	20,72	12,28
11а	C ₆ H ₅	55	>300 (уксусная кислота)	-	14,38	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	-	14,53
11б	4-CH ₃ C ₆ H ₄	65	>300 (ДМФА)	-	13,72	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂	-	13,85
11в	4-ClC ₆ H ₄	53	>300 (ДМФА)	10,79	12,82	C ₁₇ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	10,95	12,98
11г	4-FC ₆ H ₄	50	>300 (уксусная кислота)	-	13,50	C ₁₇ H ₁₀ FN ₃ O ₂	-	13,67
11д	C ₆ H ₅ CH ₂	57	133-135 (уксусная кислота)	-	13,69	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂	-	13,85
11е	(CH ₃) ₃ C	60	252-253 (уксусная кислота)	-	15,45	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂	-	15,60
15	-	95	219-220 (диоксан)	11,38	13,50	C ₁₇ H ₁₀ ClN ₃ O	11,52	13,65
16	-	83	185-186 (ацетонитрил)	(8,32)	10,93	C ₂₃ H ₁₅ N ₃ OS	(8,41)	11,02

Таблица 2

Спектральные данные синтезированных соединений

Соединение	ИК-спектр, ν, см ⁻¹ (KBr)	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д. (DMCO-d ₆)
1	2	3
1д	1670* (NC=O), 2230 (C≡N), 3050-3400 (NH ассоц.)	3,63 с (2H, CH ₂), 7,28 м (5H аром.), 10,35 с (1H, NH)
3г	1650* (NC=O), 3050-3400 (NH ассоц.)	6,91 с (1H, CHCl ₂), 7,22 т (2H аром.), 7,51 м (3H аром.), 7,72 ш.с (1H, NH), 7,99 м (2H аром.), 8,16 д (2H аром.), 8,80 ш.с (1H, NH), 9,29 с (1H, NH)
3д	1675* (NC=O), 3150-3400 (NH ассоц.)	3,63 с (2H, CH ₂), 6,75 с (1H, CHCl ₂), 7,22 м (6H аром.), 7,45 м (2H аром.), 7,60 ш.с (1H, NH), 8,17 д (2H аром.), 8,78 ш.с (1H, NH), 9,34 с (1H, NH)
3е	1650* (NC=O), 3200-3400 (NH ассоц.)	1,16 с (9H, 3CH ₃), 6,82 с (1H, CHCl ₂), 7,47 м (3H аром.), 7,64 ш.с (1H, NH), 8,15 м (2H аром.), 1 NH), 8,76 ш.с (1H, NH)
4б	1645 (NC=O), 1780 (C=O), 2800-3400 (NH ассоц.)	2,38 с (3H, CH ₃), 6,39 с (1H, CHCl ₂), 7,27 д (2H аром.), 7,55 м (3H аром.), 7,72 д (2H аром.), 8,04 д (2H аром.), 9,01 с (1H, NH), 11,91ш. с (1H, NH)
4в	1640 (NC=O), 1770 (C=O), 2800-3400 (NH ассоц.)	6,37 с (1H, CHCl ₂), 7,55 м (5H аром.), 7,84 д (2H аром.), 8,04 д (2H аром.), 9,22 с (1H, NH), 11,94 ш. с (1H, NH)
4г	1655 (NC=O), 1780* (C=O), 2800-3400 (NH ассоц.)	6,37 с (1H, CHCl ₂), 7,27 т (2H аром.), 7,55 м (3H аром.), 7,89 м (2H аром.), 8,04 д (2H аром.), 9,15 с (1H, NH), 11,92 ш. с (1H, NH)
4д	1645 (NC=O), 1775 (C=O), 2800-3300 (NH ассоц.)	3,54 с (2H, CH ₂), 6,31 с (1H, CHCl ₂), 7,26 м (5H аром.), 7,56 м (3H аром.), 7,99 д (2H аром.), 8,89 с (1H, NH), 11,78 с (1H, NH)
4е	1660 (NC=O), 1770 (C=O), 2800-3500 (NH ассоц.)	1,12 с (9H, 3CH ₃), 6,36 с (1H, CHCl ₂), 7,55 м (3H аром.), 7,86 с (1H, NH), 8,03 д (2H аром.), 11,75 ш.
11а**	1690 (C=O), 3050-3200 (NH ассоц.)	7,62 м (6H аром.), 8,17 м (4H аром.), 13,09 ш. с (1H, NH)
11б	1685* (C=O), 3050-3200 (NH ассоц.)	2,44 с (3H, CH ₃), 7,42 д (2H аром.), 7,54 м (3H аром.), 8,09 д (2H аром.), 8,14 м (2H аром.), 12,93 ш.с (1H, NH)
11в	1690* (C=O), 3050-3250 (NH ассоц.)	7,54 м (3H аром.), 7,66 д (2H аром.), 8,18 м (4H аром.), 12,93 ш. с (1H, NH)
11г	1695* (C=O), 3050-3200 (NH ассоц.)	7,50 м (5H аром.), 8,14 м (2H аром.), 8,27 м (2H аром.), 13,01 ш. с (1H, NH)
11д	1710* (C=O), 3050-3450 (NH ассоц.)	4,39 с (2H, CH ₂), 7,35 м (5H аром.), 7,55 м (3H аром.), 8,07 м (2H аром.), 13,04 ш. с (1H, NH)

1	2	3
11e	1685* (C=O), 3050-3300 (NH асоц.)	1,45 с (9H, 3CH ₃), 7,57 м (3H аром.), 8,11 м (2H аром.), 12,96 ш.с (1H, NH)
15	1620-1800, 3050-3500 (полосы отсутствуют)	7,57 м (3H аром.), 7,73 м (3H аром.), 8,32 м (2H аром.), 8,40 м (2H аром.)
16	1620-1800, 3050-3500 (полосы отсутствуют)	7,42 м (3H аром.), 7,62 м (6H аром.), 7,81 д (2H аром.), 7,92 д (2H аром.), 8,18 д (2H аром.)

* Полоса с плечом.

** УФ-спектр, λ (ДМСО): 265 нм (ε = 27600).

действительно удалось недавно синтезировать и доказать их строение рентгеноструктурным методом [27]. Поэтому цепь превращений (4)→(17)→(11) кажется вполне логичной, если учесть не только реальную возможность образования промежуточных спироструктур, но и дальнейшую их способность к стабилизации за счет расширения цикла (ср. [28]). Вместе с тем представить себе подобную рециклизацию (4)→(17)→(10) вряд ли возможно.

В-третьих, строение продукта рециклизации субстрата (4e) [R=(CH₃)₃C] в уксусном ангидриде или в пиридине однозначно установлено при помощи рентгеноструктурного исследования. Как видно из рисунка, асимметричная кристаллографическая ячейка состоит из двух независимых

конформеров (А) и (Б). Центральная бициклическая система в них планарна — отклонения от среднеквадратической плоскости не превышает 0,011 и 0,009 Å°.

Фенильное кольцо в заторможенном конформере (А) вывернуто из плоскости сопряжения, но в конформере (Б) почти копланарно с центральной бициклической системой двугранные углы составляют соответственно 34,05(8)° и 7,94(15)°. Длины связей и валентные углы в молекулах (А) и (Б) находятся в соответствии с их структурной формулой (табл. 3). В кристалле эти молекулы связаны в димеры водородными связями N2—H2N···O2 (-x-1, y, 1-z) с такими параметрами: N2(A)···O2(Б) 2,831(3), N2-H2N(A) 0,90(3),

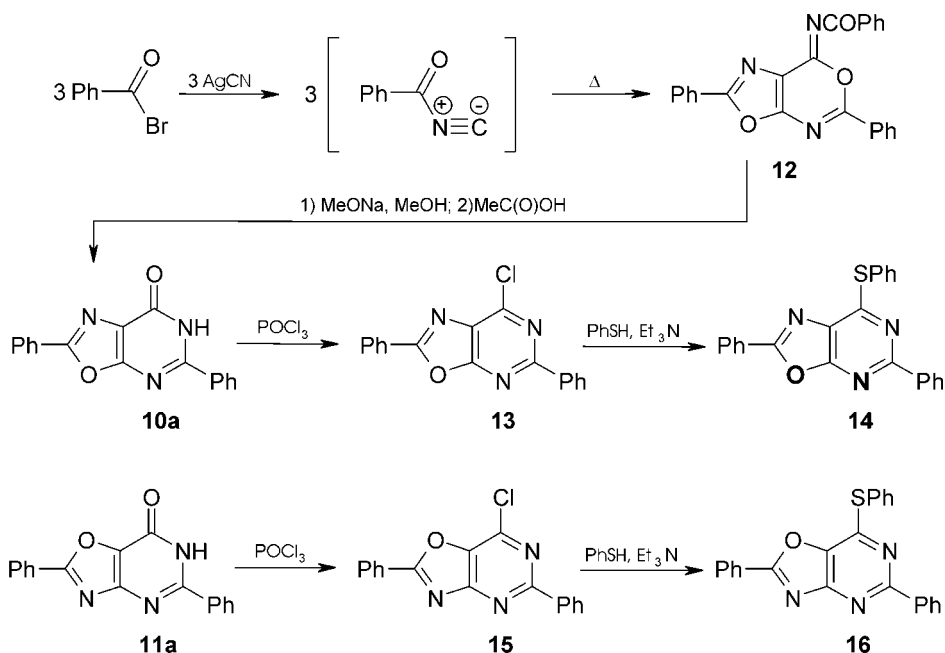
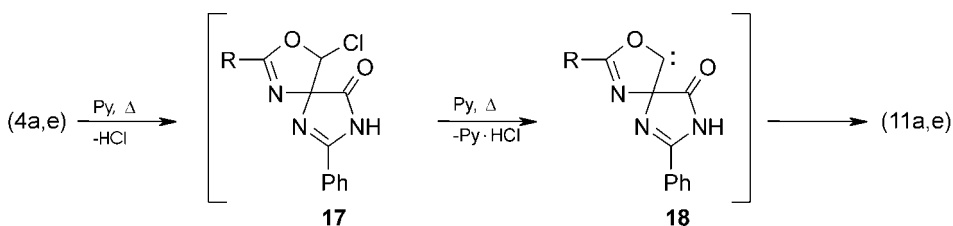


Схема 2



R = C₆H₅(a), (CH₃)₃C(e).

Схема 3

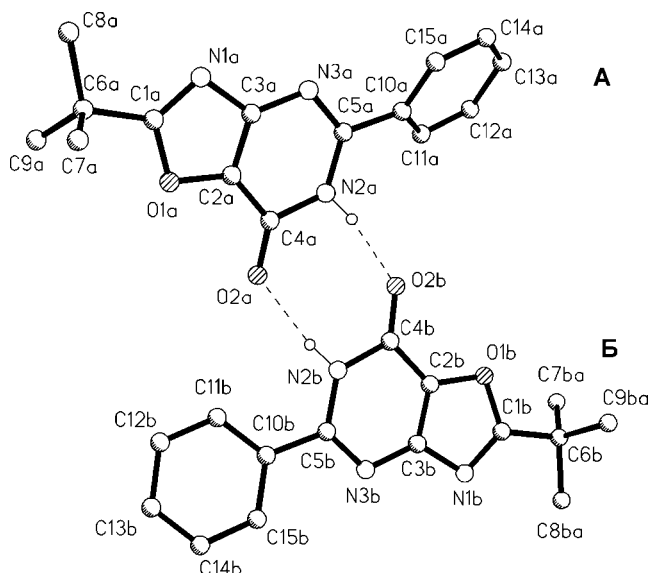


Рис. Молекулярная структура соединения (11e).

H2N(A) ··· O2(B) 1,94(3) (Å); N2(A)-H2N(A) ··· O2(B) 168(3)°, N2(B) ··· O2(A) 2,851(3), N2(B)-H2N(B) 0,89(3), H2N(B) ··· O2(A) 1,97(3) Å°; N2(B)-H2N(B) ··· O2(A) 170(2)°.

Все эти данные позволяют надежно идентифицировать строение не только соединения (11e), но и его аналогов (11a-д), которые подобны в спектральном отношении (табл. 2).

Заметим, наконец, что в отличие от достаточно изученных производных 1,3-оксазоло[5,4-d]пиримидина [14-25], их изомеры, содержащие систему 1,3-оксазоло[4,5-d]пиримидина, исследованы мало. Некоторые из них получены из 4-амино-5-гидрокси-пиримидина и его производных конденсацией с ортоэстерами [29, 30] и ангидридами бензойных кислот [31]. Эти способы, очевидно, не-

Таблица 3

Основные длины связей (d, Å) и валентные углы (ω, град) в молекуле соединения 11e

Связь или угол	Молекула А	Молекула Б
O(1)-C(1)	1.374(3)	1.369(3)
O(1)-C(2)	1.370(3)	1.367(3)
N(1)-C(1)	1.291(3)	1.301(4)
N(1)-C(3)	1.392(3)	1.392(3)
C(2)-C(3)	1.357(3)	1.365(3)
C(2)-C(4)	1.412(3)	1.409(3)
N(2)-C(4)	1.387(3)	1.389(3)
N(2)-C(5)	1.367(3)	1.374(3)
N(3)-C(3)	1.356(3)	1.354(3)
N(3)-C(5)	1.313(3)	1.308(3)
O(2)-C(4)	1.233(3)	1.235(3)
C(5)-N(2)-C(4)	126.0(2)	126.32(19)
C(5)-N(2)-H(2N)	119.6(18)	120.5(17)
C(4)-N(2)-H(2N)	114.4(18)	113.1(17)

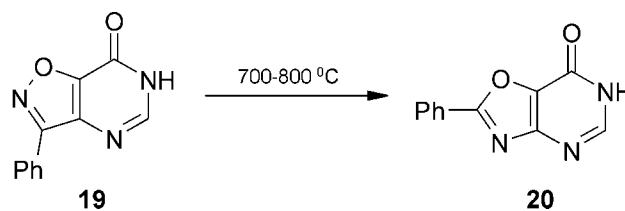


Схема 4

пригодны для введения функциональных заместителей в положение 7 1,3-оксазоло[4,5-d]пиримидиновой системы. С другой стороны, образование 2-фенил[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин-7(6H)-она, как показано на схеме 4, пиролитической рециклизацией (19) → (20) представляет скорее научный, чем препаративный интерес.

Вполне очевидно, что разработанные в этой работе подходы к синтезу 7-функциональнозамещенных 1,3-оксазоло[4,5-d]пиримидинов (схемы 1-3) более удобны и сфера их применения гораздо шире, чем способы, приведенные в литературе.

Экспериментальная часть

ИК-спектры новых соединений получали на спектрометре Specord M-80 в таблетках с KBr, спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Varian VXR-300 в растворе DMSO-d₆ с TMC в качестве внутреннего стандарта, а УФ-спектры получены на приборе Specord UV-Vis.

2-Ациламино-3,3-дихлороакрилонитрилы (1a-г,е) получали, как описано ранее [1, 2]. Соединение (1д) синтезировали аналогично.

4-Бензоиламино-4-дихлорометил-5-имино-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (3a) получали, как описано ранее [7].

4-Ациламино-4-дихлорометил-5-имино-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазолы (3г-е). К раствору 0,02 Моль одного из соединений (1г-е) в 50 мл безводного тетрагидрофурана добавляли по 3,13 г (0,02 Моль) гидрохлорида бензамидина и 2,80 мл (0,02 Моль) триэтиламина. Смесь перемешивали при 20-25°C 72 ч, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения (3г-е) очищали перекристаллизацией.

4-Бензоиламино-4-дихлорометил-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-он (4a) получали, как описано ранее [7].

4-Ациламино-4-дихлорометил-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-оны (4г-е).

а) Суспензию 0,005 Моль одного из соединений (3г-е) в 20 мл концентрированной соляной кислоты кипятили 30 мин. После охлаждения смесь обрабатывали раствором бикарбоната натрия до нейтральной среды, осадок отфильтровывали, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения (4г-е) очищали перекристаллизацией.

б) К раствору 0,02 Моль одного из азлактонов (2б,в) [13] в 50 мл безводного тетрагидрофурана добавляли сначала 3,13 г (0,02 Моль) гидрохлори-

да бензамидина, а затем 2,80 мл (0,02 Моль) триэтиламина. Смесь перемешивали при 20-25°C 72 ч, осадок отфильтровывали, промывали водой, объединяли с осадком, выделенным из фильтрата, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения (4б,в) очищали перекристаллизацией.

2-Алкил(арил)-5-фенил[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин-7(6Н)-оны (11а-е).

а) Смесь 0,003 Моль одного из соединений (4а-е) и 7 мл уксусного ангидрида кипятили 10 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения (11а-е) очищали перекристаллизацией.

б) Смесь 0,01 Моль одного из соединений (4а,е) и 15 мл пиридина кипятили 10 ч, пиридин удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединения (11а,е) очищали перекристаллизацией из уксусной кислоты. Выход соединения (11а) — 85%, а соединения (11е) — 71%. Проба смешения двух образцов соединения (11а) или (11е), полученных методами **а** и **б**, не давала депрессии температуры плавления, ИК-спектры их были идентичны.

2,5-Дифенил-7-хлоро[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин (15). Смесь 0,87 г (0,003 Моль) соединения (11а), 10 мл хлороксида фосфора и 0,36 г (0,003 Моль) N,N-диметиланилина кипятили 3 ч, хлороксид фосфора удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединение (15) очищали перекристаллизацией.

2,5-Дифенил-7-фенилтио[1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидин (16). Смесь 0,62 г (0,002 Моль) соединения (15), 0,22 г (0,002 Моль) тиофенола и 0,28 мл (0,002 Моль) триэтиламина в 15 мл диоксана кипятили 6 ч, диоксан удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и соединение (16) очищали перекристаллизацией.

Литература

1. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кисиленко А.А., Курсанов А.В. // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9, №9. — С. 1818-1824.
2. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Лавренюк Т.Я. // *ЖОрХ.* — 1974. — Т. 10, №6. — С. 1271-1274.
3. Matsumura K., Saraie T., Hasnimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 924-940.
4. Matsumura K., Shimadzu H., Miyashita O., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 941-947.
5. Пильо С.Г., Броварец В.С., Романенко Е.А., Драч Б.С. // *ЖОХ.* — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1828-1833.
6. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ.* — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1818-1827.
7. Виноградова Т.К., Миськевич Г.Н., Драч Б.С. // *ЖОрХ.* — 1980. — Т. 16, №9. — С. 1869-1874.
8. Броварец В.С., Пильо С.Г., Чернега А.Н. и др. // *ЖОХ.* — 1999. — Т. 69, №10. — С. 1646-1651.
9. Попильниченко С.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОХ.* — 2005. — Т. 75, №11. — С. 1902-1906.
10. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ.* — 2001. — Т. 71, №2. — С. 310-315.
11. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОХ.* — 2005. — Т. 75, №3. — С. 461-467.
12. Golovchenko O.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2004. — Vol. 15, №6. — P. 454-458.
13. Драч Б.С., Мартынюк А.П., Миськевич Г.Н. // *ЖОХ.* — 1976. — Т. 12, №10. — С. 2238-2244.
14. Falco E.A., Elion G.B., Burgi E. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1952. — Vol. 74, №19. — P. 4897-4902.

Рентгеноструктурное исследование

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 11е с линейными размерами 0,55x0,36x0,29 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (CuK α — излучение λ 1,54178 Å, отношение скоростей сканирования $2\theta/\omega = 1,2$. Всего было собрано 5017 отражений, из которых 4740 являются симметрически независимыми. Кристаллы соединения 11е триклинные; $a = 10,8344(4)$, $b = 11,717(5)$, $c = 12,907(3)$ Å, $\alpha = 74,00(3)$, $\beta = 65,16(3)$, $\gamma = 71,85(4)^\circ$, $V = 1399,3(9)$ Å 3 , $M = 269,3$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1,278$ г/см 3 , $\mu = 0,71$ мм $^{-1}$, $F(000) = 568$, пространственная группа P-1 (N 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ SHELXS97 и SHELXL97 [33,34]. В уточнении использовано 4740 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (3682 уточняемых параметра). Все атомы водорода в молекуле 11е были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0,0542$ и $R_w = 0,1576$, $GOF = 1,055$. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0,35 и -0,27 е/Å 3 . Весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0,0922\text{P})^2 + 0,3302\text{P}]$, где $\text{P} = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 11е задепонирован в Кэمبرиджском банке структурных данных (№614812).

Выводы

1. Показано, что продукты взаимодействия 2-ациламино-3,3-дихлороакрилонитрилов и родственных 2-арил-4-дихлорометилен-1,3-оксазол-5(4Н)-онов с бензамидином легко превращаются в новые производные малоизученной системы 1,3-оксазоло[4,5-d]пиримидина.

2. Строение указанных соединений надежно установлено при помощи химических и рентгеноструктурных исследований.

15. Jansen A.B.A., Szelke M. // *J. Chem. Soc.* — 1961. — № 1. — P. 405-411.
16. Ferris J.P., Orgel L.E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1966. — Vol. 88, №16. — P. 3829-3831.
17. Ohtsuka Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1970. — Vol. 43, №2. — P. 187-191.
18. Ohtsuka Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1970. — Vol. 43, №3. — P. 954-955.
19. Ohtsuka Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1970. — Vol. 43, №12. — P. 3909-3913.
20. Patil V.D., Townsend L.B. // *J. Het. Chem.* — 1971. — Vol. 8, №3. — P. 503-505.
21. Douchis H. // *J. Org. Chem.* — 1972. — Vol. 37, №16. — P. 2583-2587.
22. Мелик-Оганджян Р.Г., Хачатурян Т.А., Амирагов Дж.Г. и др. // *Арм. хим. журн.* — 1981. — Т. 34, №4. — С. 324-327.
23. Мирзоян Р.Г., Басенян К.Е., Терентьев П.Б. и др. // *ХГС.* — 1982. — №9. — С. 1255-1258.
24. Мелик-Оганджян Р.Г., Хачатурян Т.А., Мирзоян В.С. и др. // *ХГС.* — 1983. — №1. — С. 112-114.
25. Turchi I.J., Maryanoff C.A. // *Synthesis.* — 1983. — №10. — P. 837-839.
26. Свиріна В.М., Броварець В.С., Чернега А.Н. та ін. // *Доп. НАН України.* — 2005. — №5. — С. 144-149.
27. Попільниченко С.В., Броварець В.С., Чернега О.М., Драч Б.С. // *Доп. НАН України.* — 2005. — №4. — С. 128-133.
28. Nakagawa M., Liu J., Ogata K. et al. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1988. — №7. — P. 463-464.
29. Doise M., Dennin F., Blondeau D., Sliwa H. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31, №8. — P. 1155-1156.
30. Doise M., Blondeau D., Sliwa H. // *Synt. Commun.* — 1992. — Vol. 22, №20. — P. 2891-2901.
31. Kato T., Oda N., Ito I. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №10. — P. 2461-2469.
32. Laurent S., Barbieux-Flammang M., Van Haverbeke Y. et al. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1994. — Vol. 103, №5-6. — P. 181-184.
33. Sheldric G.M. (1997) SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structure, University of Gottingen, Germany.
34. Sheldric G.M. SHELXL97. Program for the Refinement of crystal Structures, University of Gottingen, Gottingen, Germany.

Надійшла до редакції 24.12.2007 р.

УДК 547.572.6,85+541.65

2,3-ДИГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 8-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

А.Х.Марруго Гонсалес, В.Д.Орлов, А.О.Дорошенко

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,
61077, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: orlov@univer.kharkov.ua*Ключевые слова:* 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепины; 8-гидроксихинолин; бензимидазол; синтез

Взаимодействием 1-арил-3-(8-гидроксихинолинил-5)пропенонов-1(-3) с о-фенилендиамином в растворе метанол-ТЭА (1:1) получены 4(2)-(-8-гидроксихинолинил-5)-2(-4)-арил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепины и продукты их перегруппировки — 2-замещенные бензимидазолы.

2,3-DIHYDRO-1H-1,5-BENZODIAZEPINES CONTAINING A FRAGMENT OF 8-HYDROXYQUINOLINE
A.J.Marrugo Gonzalez, V.D.Orlov, A.O.Doroshenko

4(2)-(-8-Hydroxyquinoliny-5)-2(-4)-aryl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines and the products of their rearrangement — 2-substituted benzimidazoles have been obtained by the interaction of 1-aryl-3-(8-hydroxyquinoliny-5)propenones-1(-3) with o-phenylenediamine in the methanol-TEA (1:1) solution.

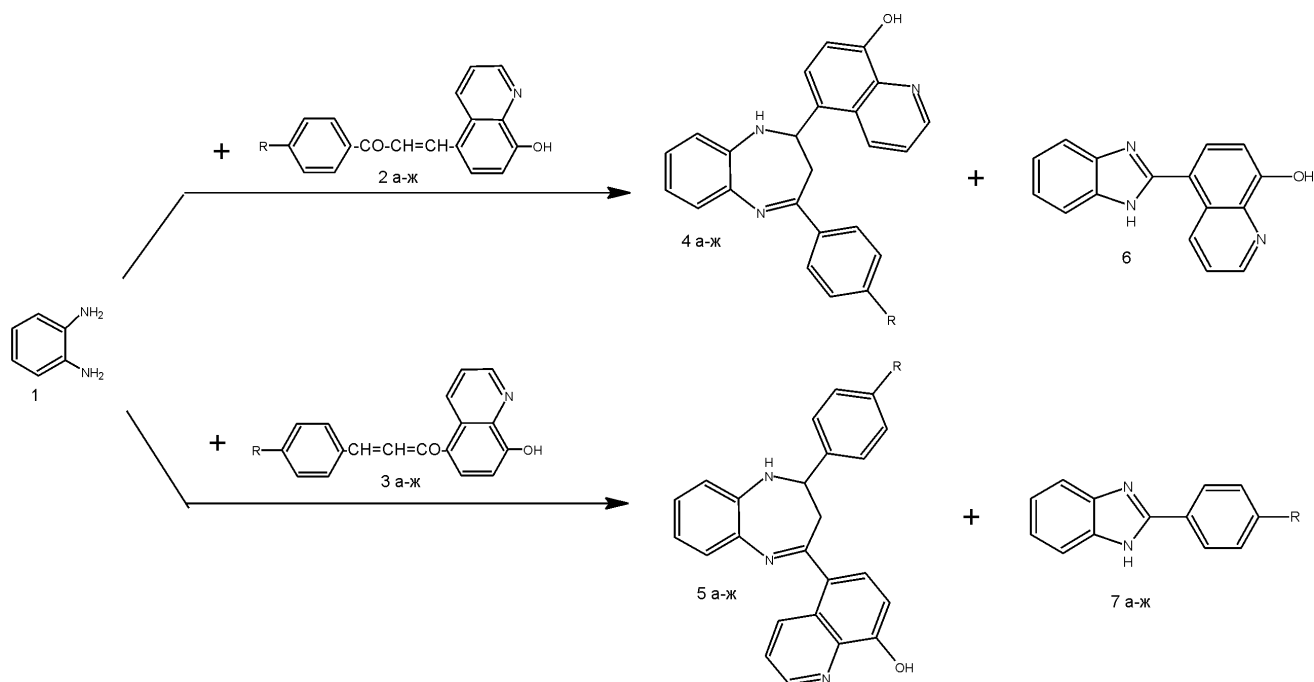
2,3-ДИГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДІАЗЕПІНИ, ЯКІ МІСТЯТЬ 8-ГІДРОКСИХІНОЛІНОВИЙ ФРАГМЕНТ
А.Х.Марруго Гонсалес, В.Д.Орлов, А.О.Дорошенко

Взаємодією 1-арил-3-(8-гидроксихинолініл-5)пропенонів-1(-3) з о-фенілендіаміном у розчині метанол-ТЕА (1:1) отримані 4(2)-(-8-гидроксихинолініл-5)-2(4-)-арил-2,3-дигідро-1Н-1,5-бензодіазепіни та продукти їх перегрупування — 2-заміщені бензімідазоли.

До начала 80-х годов химия ароматических производных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина была практически неизучена. Лишь с появлением первых публикаций [1-3] резко выросло число работ на эту тему. Сейчас уже очевидно то, что семичленный цикл лишь относительно стабилен: при нагревании или в присутствии кислот он перегруппировывается в бензимидазольный [4], что в свое время [5] стало причиной заключения о невозможности образования семичленного дигидродиазепинового цикла в реакции халконов с о-фенилендиамином (*I*), поэтому эту циклоконденсацию следует проводить в мягких условиях и при основном катализе. В них первичной стадией является β-аминирование енонового фрагмента [3] с последующей стадией циклоконденсации. Наличие электронодонорных заместителей в ароматических кольцах непредельного кетона затрудняет процесс формирования семичленного цикла [6]. Диазепиновый цикл легко образуется и при взаимодействии диамина *I* с прекурсорами непредельных кетонов: основаниями Манниха [7] либо ацетофенонами [8]; последнюю реакцию недавно [9] воспроизвели в отсутствии растворителя при катализе алюминийдодекамолибденофосфатом (AlPMo₁₂O₄₀) или алюминийдодекавольфрамофосфатом (AlPW₁₂O₄₀) с выходами 90%.

В настоящей работе мы поставили целью получение 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов на основе диамина *I* и халконов *2,3*, содержащих

8-гидроксихинолиновый фрагмент (их синтез описан в [10]). Был выполнен большой объем экспериментальных работ с варьированием условий проведения реакции: растворителя (спирты, ДМФА, уксусная кислота), катализатора (ТЭА, HCl), температуры (от комнатной до т.кип. растворителя) и времени проведения процесса (от 0,5 часа до нескольких суток). Контроль за протеканием реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии, а также ИК-спектров получаемых смесей. В большинстве экспериментов по ТСХ исчезало пятно исходного халкона (и соответственно, полоса его карбонильной группы в ИК-спектрах), но при этом образовывалась достаточно сложная смесь веществ. При проведении дробной кристаллизации этих смесей удалось выделить в относительно чистом виде 2-замещенные бензимидазола, т.е. в ходе реакции частично проходила перегруппировка бензодиазепиновой системы, отмеченная ранее [4], с отщеплением ацетильной компоненты исходного халкона. С этим согласуется тот факт, что образуются производные бензимидазола, в молекулах которых во втором положении сохраняется арильный радикал альдегидной компоненты халкона. Так, из реакционных смесей, получаемых на основе халконов *2а-ж*, выделен неописанный ранее 2-(8-гидроксихинолинил-5)бензимидазол (*6*) (табл. 1, 2), а из продуктов реакций изомерной серии халконов *3а-ж* — 2-арилбензимидазолы *7а-ж*, идентичные описанным в литературе [ссылки в 4] (схема).



Схема

Вместе с тем в спектрах ПМР получаемых смесей наблюдаются сигналы протонов АВХ системы, что указывает на возможное присутствие дигидробензодиазепинов. И лишь после многочисленных экспериментов с колоночной хроматографией удалось подобрать элюент (гексан) и носитель (SiO₂) и в аппарате Сокслета извлечь индивидуальные целевые 2,5-дизамещенные 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепины **4а-ж** и **5а-ж** с весьма низкими выходами.

Строение полученных соединений **4а-ж** и **5а-ж** подтверждено данными элементного анализа на содержание азота, а также ИК- и ЯМР ¹Н спектрами (табл. 1, 2). В большинстве ИК-спектров однозначно идентифицируется узкий сигнал валентных колебаний γ_{N-H} и уширенная полоса γ_{O-H}; в ряде случаев из-за переналожения этих полос их идентификация затруднена. Как уже обсуждалось нами в [10], в спектрах ЯМР ¹Н сигналы протонов 8-гидроксиинолинового фраг-

Таблица 1

Физико-химические свойства соединений 4а-ж и 5а-ж

№	R	Брутто-формула	Найдено, N% / Вычислено, N%	Т. пл., °С	Выход*, %	ИКс (KBr), см ⁻¹	
						N-H	O-H
4а	H	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O	11.37/11.50	175-178	17	3370	2950
4б	CH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O	11.01/11.07	139-140	18	3383	2916
4в	OCH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	10.81/10.63	128-130	17	3409	2900
4г	N(CH ₃) ₂	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O	13.45/13.72	178-180	23	3323	2903
4д	Cl	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ OCl	10.70/10.51	134-135	17	3363	2916
4е	Br	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ OBr	9.55/9.46	158-160	7	3356	2923
4ж	NO ₂	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	13.51/13.65	155-157	5		
5а	H	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O	11.39/11.50	120-121	16	3310	2923
5б	CH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O	11.16/11.07	110-111	19		
5в	OCH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	10.55/10.63	165-167	6		
5г	N(CH ₃) ₂	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O	13.78, 13.72	154-155	6	3403	2883
5д	Cl	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ OCl	10.65/10.51	143-145	7	3423	2916
5е	Br	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ OBr	9.59/9.46	200-202	8	3310	2916
5ж	NO ₂	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	13.60/13.65	150-152	10		
6		C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O	16.01/16.08	203-205	40	3404	3003

* Выход после кристаллизации из метанола (время проведения реакции - 22 ч).

Таблица 2

ПМР-спектры соединений 4а-ж и 5а-ж

№	δ , (ppm)**									
	2 Н*	4 Н*	6 Н*	7 Н*	а-Н	б-Н	х-Н	Н-Н	С ₆ Н ₄ *	СН ₃
4а	8.86	8.50	8.20	7.19	3.58	3.50	4.38	5.33	6.8-8.0	
4б	8.92	8.76	8.37	7.15	3.49	3.42	4.24	5.88	6.7-8.2	2.22
4в	8.86	8.70	8.39	7.07	3.48	3.41	4.56	5.83	6.9-8.1	3.85
4г	8.90	8.70	8.27	7.17	3.62	3.48	4.02	5.59	6.6-8.5	2.96
4д	8.80	8.24	7.98	7.29	3.56	3.52	4.36	5.88	6.8-8.1	
4е	8.85	8.64	8.36	7.22	3.54	3.48	4.11	5.85	6.7-8.4	
4ж	8.65	8.47	8.22	7.22	3.48	3.40	4.69	5.88	6.3-8.7	
5а	8.91	9.24	8.33	7.14	3.67	3.62	5.00	6.27	7.0-8.0	
5б	8.92	9.23	8.33	7.00	3.48	3.41	5.16	5.95	7.0-8.0	2.33
5в	8.90	9.20	8.30	7.10	3.63	3.48	4.70	5.33	6.9-8.0	3.73
5г	8.90	9.14	8.25	7.13	3.62	3.57	4.56	5.58	6.7-8.1	2.63
5д	8.92	9.24	8.40	7.16	3.71	3.59	4.10	5.26	7.0-8.0	
5е	8.90	9.30	8.38	7.16	3.71	3.59	4.10	5.31	6.8-8.0	
5ж	8.92	9.24	8.27	7.10	3.67	3.59	4.95	5.76	7.6-8.4	
6	8.87	8.64	7.62	6.93				5.96	7.8-7.0	

* Сигналы протонов хинолинового ядра. Сигналы протона 3-Н (лежат в области 7.5-7.8 м. д. [10]), ряда сигналов протонов 6Н и 7Н перекрыты мультиплетными сигналами ароматических протонов.

** Константы спин-спинового взаимодействия составляют (в Гц): 2Н 1.2-1.5 и 3.0-4.6; 4Н 0.9-1.6 и 7.3-9.5; 6Н 7.9-8.6; 7Н 7.9-8.6; аН 0.6-1.0 и 3.6-8.5; бН 0.6-1.2 и 4.2-8.5; хН 0.9-6.7 и 2.5-13.4.

мента весьма характеристичны. Данные табл. 2 это подтверждают. Более того, различия в химических сдвигах γ -протона (4-Н) пиридинового цикла соединений **4** и **5** столь значительны (вероятно, из-за разного электронного воздействия сближенных с ним атомов азота пиррольного либо пиридинового типа соответственно), что по величинам δ этого протона можно проводить отнесение соединений к соответствующему изомерному ряду. Формирование дигидродиазепинового цикла однозначно подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹Н соединений **4** и **5** характеристичных сигналов протонов СН-СН₂ фрагмента (АВХ система).

Низкий выход соединений **4а-ж** и **5а-ж** обусловлен, по нашему мнению, прежде всего такими факторами как их крайне низкая растворимость в апротонных растворителях (поэтому потребовалась длительная экстракция гексаном в аппарате Сокслета, выбор гексана обусловлен и его низкой Т.кип.) и легкость трансформации 7-членного цикла при нагревании в полярных и протонных растворителях.

Наличие в молекулах **4** и **5** 8-гидроксихинолинового фрагмента делает интересным исследование их хелатных свойств. В качестве метода исследования была выбрана УФ-спектроскопия, поскольку предварительно проведенные ЯМР ¹Н спектральные эксперименты с растворами **4а** и **5а** в ДМФА с добавками хелатирующих агентов — ZnCl₂, AlCl₃ или BF₃ показали значительное усложнение спектральной картины, не поддающееся

однозначной трактовке; растворы к тому же мутнели. Электронная спектроскопия позволяет работать при малых концентрациях и в разных растворителях, и поэтому эффекта помутнения в них можно избежать.

Электронные спектры поглощения соединений **5б,д**, в молекулах которых оксихинолиновый фрагмент включен в основную хромофорную систему, были измерены в метаноле. Спектры обоих соединений сходны: в ближней ультрафиолетовой области наблюдаются несколько перекрывающихся и убывающих по интенсивности полос поглощения с $\lambda_{\text{макс}}$. 310, 345 и 415 нм (рис.). Первые две типичны для спектров 2,4-диарил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов, описанных ранее [5]. Появление третьей полосы (415 нм), интенсивность которой низкая и к тому же колеблется в разных экспериментах, можно отнести за счет примесных комплексов. При добавках ZnCl₂ появляется четко выраженная полоса с $\lambda_{\text{макс}}$. 399 нм, а при добавках BF₃ — две полосы: полоса с $\lambda_{\text{макс}}$. 365 нм и слабая полоса в области 460 нм. Все спектральные изменения идентичны для обоих соединений **5б,д**. Таким образом, электронные спектры поглощения диазепинов **5**, содержащих оксихинолиновый фрагмент, весьма чувствительны к хелатированию.

Экспериментальная часть

Синтез исходных халконов **2а-ж** и **3а-ж** описан в работе [10]. Температуры плавления соеди-

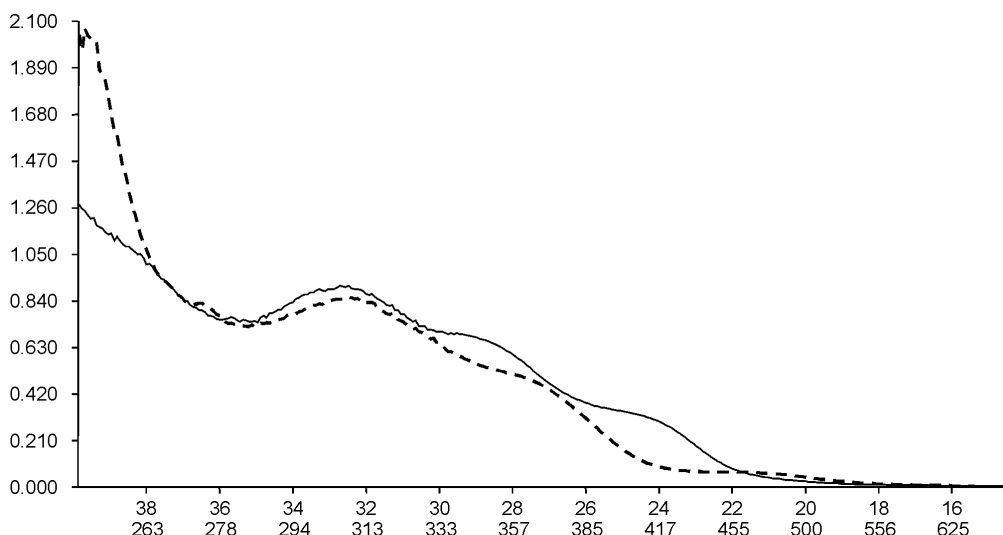


Рис. УФ-спектр соединения **5д** в метаноле без (сплошная) и с добавкой $ZnCl_2$ (пунктир).

нений **4а-ж**, **5а-ж** и **б** определены в капилляре на столике Кефлера. ТСХ-контроль прохождения реакций и чистоты продуктов осуществлен на пластинках Silufol UV-254 с использованием $CHCl_3$ в качестве элюента. Элементный анализ на содержание азота проведен по методу Дюма. ИК-спектры сняты в таблетках KBr на спектрофотометре IR-75. Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в $DMCO-D_6$, внутренний стандарт — ТМС.

Синтез 2-(8-гидроксихинолинил-5)-4-арил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинов 4а-ж (общая методика). Раствор 1,0 ммоль соответствующего халкона (**2а-ж**), 1,2 ммоль о-фенилендиамина (**1**) в смеси 10 мл метанола и 10 мл триэтиламина ки-

пятят 22 ч, после чего растворитель и катализатор полностью упаривают. Остаток помещают в аппарат Сокслета и в течение 6 ч экстрагируют гексаном. Выпавшие из охлажденного экстракта кристаллы очищают кристаллизацией из водного метанола. В случае необходимости повторяют экстракцию гексаном в аппарате Сокслета. Получают кристаллы соединений **4а-ж**, Т.пл. и выходы которых представлены в табл. 1.

Аналогично получают соединения **5а-ж**.

Из твердого остатка в аппарате Сокслета после кристаллизации из ДМФА извлекают 2-(8-гидроксихинолинил-5)- (**б**, табл. 1) либо 2-арил-бензимидазолы (**7а-ж**, характеристики идентичны литературным [4]) с выходами 20-30%.

Литература

1. Nawojski A., Nawrocka W. // *Roczniki Chem.* — 1977. — Vol. 51, №11. — P. 2117-2123.
2. Яременко Ф.Г., Орлов В.Д., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф. // *ХГС.* — 1979. — №6. — С. 848.
3. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Яременко Ф.Г., Лаврушин В.Ф. // *ХГС.* — 1980. — №5. — С. 697-700.
4. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Золотарев Б.М. // *ХГС.* — 1983. — №3. — С. 390-396.
5. Желязков Л., Бижев А. // *Годишник хим.-технолог. ин-т (София).* — 1972. — Т.20. — С. 851-856.
6. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф. // *ХГС.* — 1981. — №6. — С. 827-852.
7. Insuasty B., Abonia R., Quiroga J. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2000. — №10. — P. 1973-1976.
8. Орлов В.Д., Десенко С.М., Колос Н.Н. // *ХГС.* — 1984. — №1. — С. 126-131.
9. Fazaeli R., Allyan H., Tangestaninejad S. // *Heterocycles.* — 2007. — Vol. 71, №4. — P. 805-814.
10. Орлов В.Д., Марруго Гонсалес А.Х., Василенко Л.В. // *Вісник ХНУ (Харків).* — 2007. — Вип. 15(38), №770. — С. 239-244.

Надійшла до редакції 29.02.2008 р.

УДК 54.06:665.12:551.464.797.9:547.979.731:665.351.3

ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, КАРОТИНОИДОВ И ХЛОРОФИЛЛОВ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ *PADINA PAVONIA*

Х.М.Канаан, Е.В.Криворучко*, Г.Халаф**, М.Муртада, А.Яссин

Ливанский университет

* Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: gnosy@ukrfakharkov.ua

** Центр океанографии, Ливан

Ключевые слова: Padina pavonia; липофильный экстракт; жирные кислоты; каротиноиды; хлорофиллы

Методом исчерпывающей экстракции хлороформом в аппарате Сокслета получен и исследован липофильный экстракт из слоевищ бурой водоросли *Padina pavonia*. Определены количественное содержание жирных кислот, каротиноидов и хлорофиллов, а также некоторые химические числовые показатели липофильного экстракта из *Padina pavonia*.

CHEMICAL ANALYSIS OF FATTY ACIDS, CAROTENOIDS AND CHLOROPHYLLS FROM BROWN ALGAE *PADINA PAVONIA*

H.M.Kanaan, Ye.V.Krivoruchko, G.Khalaf, M.Murtada, A.Yassine

Lipophilic extract from *Padina pavonia* is obtained by method of depleting extraction by chloroform in the vehicle of the Soxhlet. The quantitative contents of fatty acids, carotenoids and chlorophylls, and also chemical numeric indexes of a lipophilic extract from *Padina pavonia* have been determined.

ХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ, КАРОТИНОЇДІВ І ХЛОРОФІЛІВ БУРОЇ ВОДОРОСТІ *PADINA PAVONIA*

Х.М.Канаан, О.В.Криворучко, Г.Халаф, М.Муртада, А.Яссін

Методом вичерпної екстракції хлороформом у апараті Сокслета отриманий і досліджений ліпофільний екстракт із сланів бурої водорості *Padina pavonia*. Визначені кількісний вміст жирних кислот, каротиноїдів і хлорофілів, а також деякі хімічні числові показники ліпофільного екстракту з *Padina pavonia*.

В последние годы в научной литературе можно встретить много публикаций, касающихся изучения морских водорослей. Этот интерес обусловлен прежде всего значительным содержанием в них биологически активных веществ (БАВ), широким спектром фармакологической активности и большим запасом сырья в Мировом океане. Водоросли (Algae) — это древнейшая фотосинтезирующая группа низших растений, содержащая около 30000 видов, причем человеком используется только около 200 видов. Ежегодная продукция водорослей только в Европе составляет 5,4 млн т на сумму 4,9 млрд долларов США. 56% их продукции приходится на бурые водоросли, 24,9% — на красные, 0,3% — на зеленые и 18,8% — на представителей других систематических отделов. К отделу бурых водорослей (Phaeophyta) относятся многочисленные, преимущественно макроскопические водоросли, общим внешним признаком которых служит желтовато-бурая окраска их слоевищ, вызванная наличием у них большого количества желтых и бурых пигментов. Хлоропласты клеток бурых водорослей содержат хлорофиллы а

и с, β- и ε-каротин, ксантофиллы: фукоксантин, виолаксантин, антраксантин, зеаксантин и др. Бурые водоросли — исключительно многоклеточные растения, в настоящее время известно около 240 родов и 1500 видов этого отдела. Наиболее изучены представители родов Ламинария, Фукус, Цистозейра, Аскофиллум, Агарум, Саргассум и др. Из бурых водорослей получают йод, маннит, соли альгиновой кислоты, производят липидно-пигментные концентраты, спиртовые и другие экстракты [1-5].

Авторами проводятся фармакогностические исследования слоевищ бурых морских водорослей фукуса пузырчатого (*Fucus vesiculosus* L.) семейства фукусовых (Fucaceae) и падины павлиньей (*Padina pavonia* (L.) Gaill.) семейства диктиотовых (Dictyotaceae) [6-8]. Падина павлинья — кустистый однолетник высотой до 20 см с веерообразным (напоминает хвост павлина, отсюда и видовое название), бахромчатым по краю, плоским с несколькими вертикальными разрывами слоевищем, которое внизу суживается и переходит в небольшой стебелек, прикрепляющийся с помо-

щью дисковидной подошвы к камням. На поверхности слоевища четко видны многочисленные полуконцентрические палево-бурые волосистые полосы. Внутри слоевище образовано 3-4 слоями бесцветных клеток, окруженных снаружи одним рядом мелких интенсивно окрашенных клеток. Верхний край слоевища закручен внутрь и несет один ряд активно делящихся клеток. На талломе, особенно с нижней стороны, часто откладывается известь в виде беловатого налета. Распространена падина павлинья у берегов Южной Европы и у атлантических берегов Центральной Америки. В верхней сублиторали Черного моря она плотно прирастает к скальным поверхностям, одевая их в необычные струящиеся драпировки. Падина обитает только на естественных субстратах и никогда не переселяется на близ расположенные искусственные вертикальные поверхности — бетонные плиты и железные конструкции молов. В районе Карадага на глубине 0,5 м продуктивность падины павлиньей составляет 828,5 г/м². В штормовых выбросах она представлена в минимальном количестве и не подлежит промышленному использованию. В Средиземном море возможны промышленные заготовки сырья [2, 9, 10].

Слоевища падины павлиньей содержат различные группы БАВ: полисахариды, липиды, полифенолы, пигменты, макро- и микроэлементы, ферменты [9-15]. Целью нашей работы было выделение из сырья липофильного экстракта, изучение его некоторых химических числовых показателей, определение количественного содержания жирных кислот, каротиноидов и хлорофиллов. Из литературных источников известно, что в составе липидов бурых водорослей преобладают триглицериды жирных кислот — от 50 до 72,5%. Основную массу их составляют полиненасыщенные кислоты C₁₈ и C₂₀ ω-3 и ω-6 типа. ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты рыбьего жира и других морепродуктов тормозят канцерогенез, опухолевый рост и метастазирование, способны нормализовать липидный обмен и вызывать антиатеросклеротический эффект, обладают гепатопротекторной активностью. Недостаток в пище ненасыщенных высших жирных кислот вызывает снижение иммунитета, поражения кожи, изменения митохондрий печени и др. Водорослевые стеринны можно использовать для получения витамина Д, в качестве эмульсионных основ. Фукостерин и саргостерол существенно снижают повышенную концентрацию холестерина в плазме крови экспериментальных животных [1, 3, 11, 16, 17].

В результате хроматографического анализа в слоевищах падины павлиньей было обнаружено 14 пигментов: хлорофилл c₁, хлорофилл c₂, фукоксантин, виолаксантин, флавоксантин, фукоксантол, антраксантин, 9-цис-неоксантин, диатоксантин, зеаксантин, хлорофилл a, хлорофилл a, β-каротин и феофитин a [12]. Хлорофилл — пигмент растений, с помощью которого осуществляется про-

цесс фотосинтеза. Известны общетонизирующие и биостимулирующие свойства хлорофилла. Его производные стимулируют регенерацию тканей, обладают противовоспалительной, противовирусной, бактерицидной, противовоспалительной, ранозаживляющей, антиоксидантной активностью. Каротиноиды регулируют процессы обмена веществ, проявляют эпителизирующее, противовоспалительное, анальгезирующее, иммуномодулирующее и канцеропротекторное действие. Сырье, содержащее каротиноиды, назначают при гипо- и авитаминозе А, для лечения заболеваний глаз, кожи, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта.

В процессе исследования биологических свойств падины павлиньей было обнаружено, что ее поверхность покрыта специальной пленкой, представляющей собой вещество, близкое по составу к глюкозаминогликанам. Такая структура сравнима со структурой поверхностного слоя кожи человека. Механизм действия этой водоросли состоит в том, что она распознается фибробластами кожи человека, и те увеличивают синтез глюкозаминогликанов, важнейшим из которых является гиалуроновая кислота. Чем их больше, тем кожа плотнее и лучше защищена от свободных радикалов и окружающей среды. Поэтому косметические продукты с содержанием экстрактов *Padina pavonia* могут считаться высокоэффективными средствами, препятствующими процессу старения кожи [18, 19]. Косметические фирмы LANCOME, Oriflame, Albam Muller, Lierac, “Счастье жизни” и другие выпускают такие средства.

Для получения липофильного экстракта нами в июле 2007 года в прибрежной полосе Средиземного моря возле г. Тир (Ливан) были заготовлены слоевища падины павлиньей. Высушенное и измельченное сырье исчерпывающе экстрагировали хлороформом в аппарате Сокслета и упаривали до полного удаления экстрагента. Выход липофильных веществ составил 2,7%. Полученный липофильный экстракт представляет собой однородную темно-зеленую массу со специфическим запахом; практически нерастворим в воде, легко растворим в спирто-эфирной смеси (1:1), умеренно растворим в гексане, ацетоне, хлороформе. Нами определены некоторые химические числовые показатели липофильного экстракта. Так, кислотное число составляет 2,4, число омыления — 204,7, эфирное число — 202,3.

Так как значительную часть растительного липофильного экстракта составляют жирные кислоты, было проведено их количественное определение. Как видно из результатов исследования (табл., рис. 1), в экстракте слоевищ падины павлиньей определено 11 жирных кислот: 4 насыщенные (миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, арахидиновая) и 7 ненасыщенных (пальмитолеиновая и ее изомер, олеиновая, вакценовая, линолевая, γ-линоленовая, эйкозадиеновая), из них преобла-

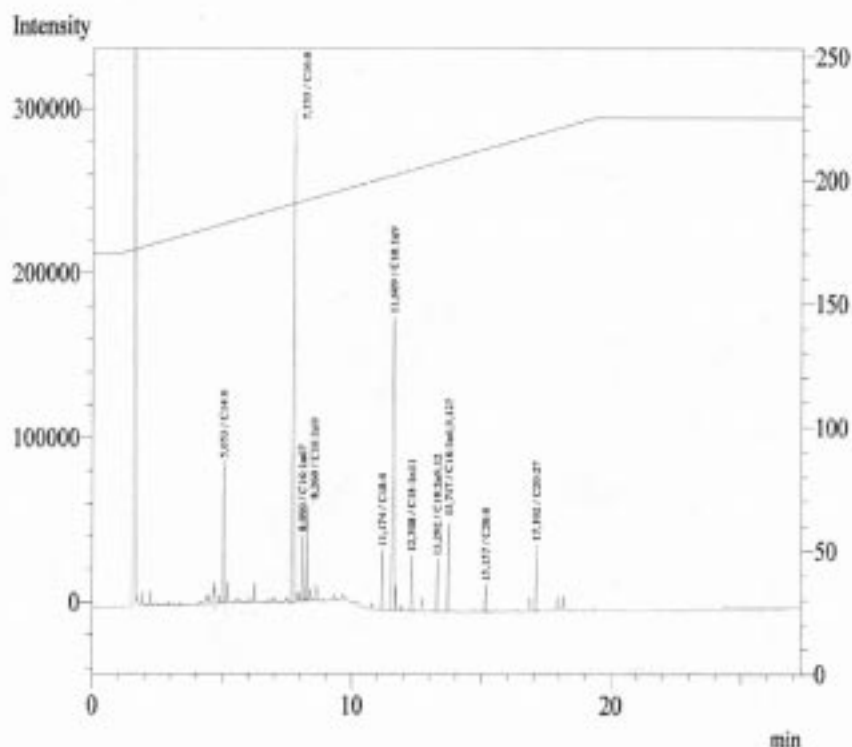


Рис. 1. Хроматограмма жирнокислотного состава липофильного экстракта слоевищ *Padina pavonia*.

дают пальмитиновая (39,47%) и олеиновая (23,98%) кислоты. В наименьшем количестве содержится арахидовая кислота (1,68%). Незаменимыми являются линолевая и линоленовая кислоты.

Дальнейшее исследование химического состава липофильного экстракта падины павлиньей проводили под руководством к. хим. н., ст. научн. сотр. НИИ химии Харьковского национального университета им. В.Н.Каразина А.Д.Рошала методом трехмерной сканирующей спектрофлуориметрии (рис. 2). Данный метод позволяет сделать выводы о качественном составе исследуемого

объекта. Так, для него характерны пики в областях $\lambda_{exc}=250-310$ нм и $\lambda_{em}=350-380$ нм, которые предположительно можно отнести к излучению простых ароматических соединений и некоторых липидов. Серия пиков в области возбуждения флуоресценции (λ_{exc}) от 280 до 700 нм и излучение (λ_{em}) от 660 до 730 нм — характерна для хлорофиллов. В спектре также наблюдается группа пиков в области $\lambda_{exc}=320-400$ нм и $\lambda_{em}=450-500$ нм, что возможно для излучения агликонов флавоноидов.

На рис. 3 приведен спектр поглощения суммы каротиноидов в липофильном экстракте падины в видимой части спектра. В результате исследования установлено, что содержание каротиноидов в липофильном экстракте падины в пересчете на β -каротин составляет 420,42 мг/г, содержание хлорофиллов — 435,71 мг/г.

Экспериментальная часть

Химические числовые показатели липофильного экстракта (кислотное число, число омыления, эфирное число) определяли по фармакопейной методике [20].

Для количественного определения жирных кислот [6, 21] 0,05 г липофильного экстракта падины помещали в колбу вместимостью 10 мл, прибавляли 0,5 мл эфира, 5 мл метанола, 0,5 мл ацетилхлорида и перемешивали. Колбу с полученной смесью присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане при температуре 65-70°C в течение 20 мин. Затем раствор выпаривали в токе инертного газа до остаточного объема

Таблица

Жирнокислотный состав липофильного экстракта слоевищ *Padina pavonia*

Название жирной кислоты	Общая формула	Содержание, % от суммы
Миристиновая	C _{14:0}	6,21
Пальмитиновая	C _{16:0}	39,47
Пальмитолеиновая (изомер)	C _{16:1} ⁶	3,65
Пальмитолеиновая	C _{16:1} ⁹	4,71
Стеариновая	C _{18:0}	3,74
Олеиновая	C _{18:1} ⁹	23,98
Вакценовая	C _{18:1} ¹¹	3,31
Линолевая	C _{18:2} ^{9,12}	3,23
γ -Линоленовая	C _{18:3} ^{6,9,12}	5,61
Арахидовая	C _{20:0}	1,68
Эйкозодиеновая	C _{20:2}	4,41

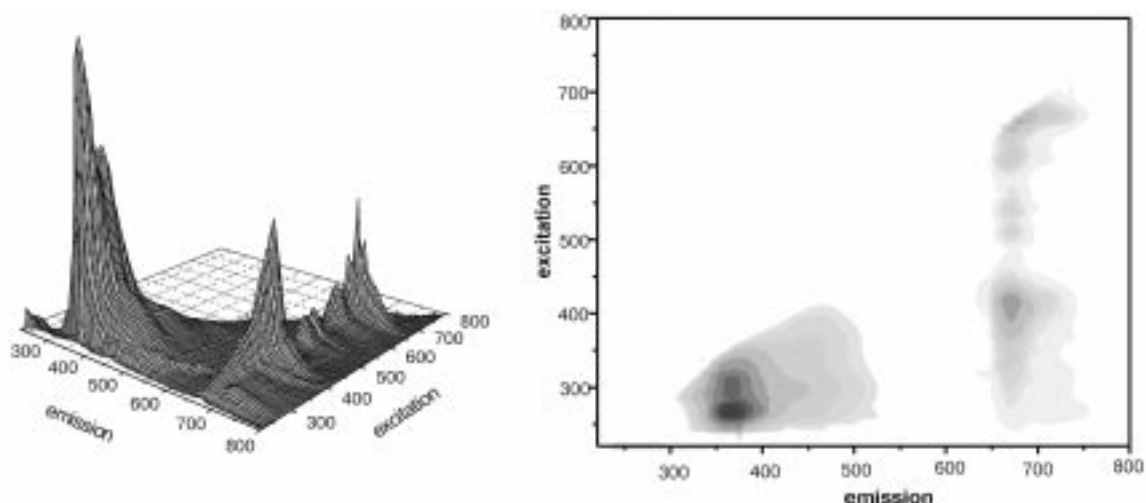


Рис. 2. Трехмерный спектр флуоресценции липофильного экстракта слоевищ *Padina pavonia* и его проекция на плоскость { λ_{exc} , λ_{em} }.

около 0,5 мл, охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 2 мл циклогексана, 1 мл воды, взбалтывали в течение 1 мин и выдерживали до полного разделения слоев. Верхний циклогексановый слой отделяли и фильтровали через 0,2 г натрия сульфата безводного. Полученный раствор метиловых эфиров жирных кислот хроматографировали на хроматографе Shimadzu GC-14B в следующих условиях:

- колонка капиллярная кварцевая размером 0,32 мм x 60 м с неподвижной фазой 50% цианопротилметилсилоксан, толщина слоя — 0,25 мкм;
- температуру колонки программировали: температуру 175°C выдерживали в течение 2 мин, затем повышали ее со скоростью 3° C/мин до 225°C и выдерживали в течение 15 мин;
- температура испарителя — 240°C;
- температура пламенно-ионизационного детектора — 250°C;

- скорость газа-носителя (водорода) — 1,0 мл/мин; деление потока 1: 70.

Содержание жирной кислоты в образцах в процентах от суммарного содержания жирных кислот вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_i \cdot 100}{\sum S_i},$$

где: S_i — среднее значение площади пика метилового эфира жирной кислоты, вычисленное из хроматограмм испытываемого раствора; $\sum S_i$ — среднее значение суммарной площади пиков метиловых эфиров жирных кислот, вычисленное из хроматограмм испытываемого раствора.

Метод трехмерной сканирующей спектродиффузиометрии (3DF-спектроскопии) используют для анализа смесей, которые содержат флуоресцирующие компоненты. 3DF-спектры в виде “поверхности”, которая характеризуется функцией $I=f(\lambda_{exc}, \lambda_{em})$, регистрировали в УФ и видимом

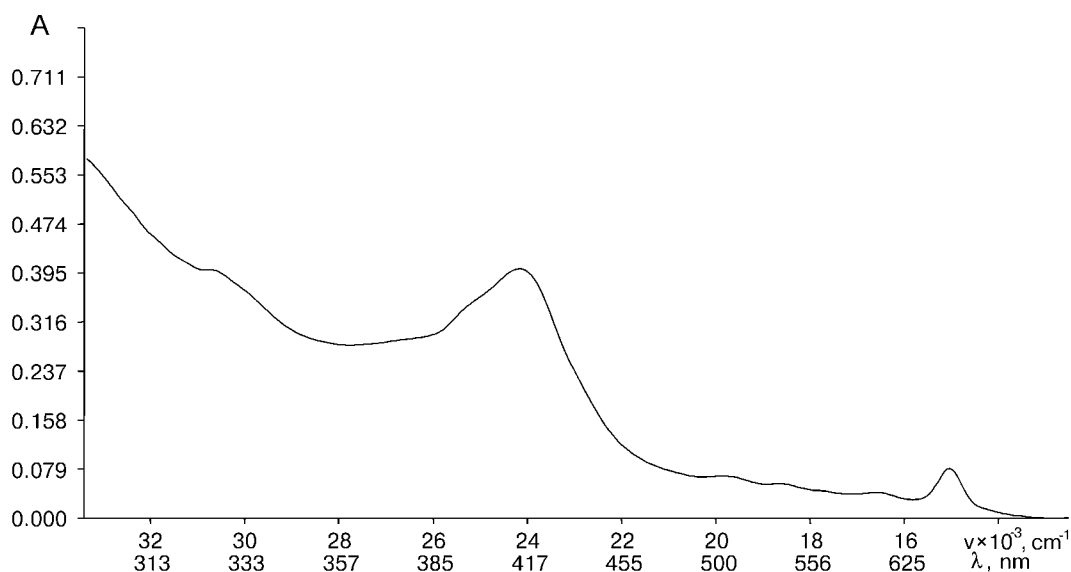


Рис. 3. Спектр поглощения суммы каротиноидов в липофильном экстракте слоевищ *Padina pavonia*.

диапазонах с помощью спектрофлуориметра Hitachi F4010. Измерения проводили в диапазонах возбуждения (λ_{exc}) и излучения (λ_{em}) от 220 до 800 нм с шагом сканирования 10 нм. Дальнейшую обработку записей с построением трехмерных графиков проводили с помощью программного пакета Spectra Data Lab, разработанного в НИИ химии ХНУ [22, 23].

Определение количественного содержания каротиноидов и хлорофиллов в липофильном экстракте проводили на спектрофотометре Hitachi U3210 по известным методикам [22].

Выводы

1. Из слоевищ падины павлиньей методом испаряющей экстракции хлороформом в аппа-

рате Сокслета получен липофильный экстракт, выход которого составил 2,7%.

2. Установлены некоторые химические числовые показатели липофильного экстракта: кислотное число — 2,4, число омыления — 204,7, эфирное число — 202,3.

3. Проведено исследование жирнокислотного состава липофильного экстракта падины павлиньей. Преобладают в экстракте пальмитиновая (39,47%) и олеиновая (23,98%) кислоты.

4. Определено количественное содержание каротиноидов и хлорофиллов в липофильном экстракте падины павлиньей. Оно составляет 420,42 мг/г и 435,71 мг/г соответственно.

5. Полученные экспериментальные данные будут использованы для дальнейшей стандартизации сырья.

Литература

1. Аразашвили А.И. Биологически активные вещества и другие природные соединения морских водорослей. — Тбилиси: Мицниереба, 1980. — 336 с.
2. Водоросли, лишайники и мохообразные СССР / Отв. ред. М.В. Горленко. — М.: Мысль, 1978. — 365 с.
3. Гурин И.С., Ажгихин И.С. Биологически активные вещества гидробионтов — источник новых лекарств и препаратов. — М.: Наука, 1981. — 186 с.
4. Озерова В.М. Водоросли: здоровье из морских глубин. — С.Пб.: ИГ "Весь", 2005. — 64 с.
5. Marine bioprocess engineering. Proceedings of International Symposium. — Noordwijkerhout, Netherlands, 1998. — 84 p.
6. Канаан Х.М., Криворучко О.В., Маклауф Х.Я. // Вісник фармації. — 2003. — №4 (36). — С. 60-63.
7. Канаан Н., Криворучко Е.В., Makhlof H. et al. // Arab J. of Pharmac. Sci. — 2005. — Vol. 2, №10. — P. 21-28.
8. Канаан Н.М., Криворучко О.В., Makhlof H.Y., Yassine A. // Arab J. of Pharmac. Sci. — 2004. — Vol. 2, №9. — P. 85-92.
9. Пименова М.Е., Шелепова О.В., Костенко Н.С. и др. // Растит. ресурсы. — 2004. — Т. 40, №1. — С. 3-17.
10. Campanella L., Conti M.E., Cubadda F., Sucapane C. // Environ. Pollut. — 2001. — Vol. 111, №1. — P. 117-126.
11. Mohammad I. Wahbeh. // Aquaculture. — 1997. — Vol. 159, №1-2. — P. 101-109.
12. Hegazi M.M., Perez-Ruzafa A., Almela L., Candela M.-E. // J. Chromatogr. — 1998. — Vol. 829. — P. 153-159.
13. Fouad A., Abdel-Fattah, Edrees M. // Phytochemistry. — 1977. — Vol. 16, №7. — P. 939-941.
14. Magdel-Din Hussein M., Abdel-Aziz A., Mohamed Salem H. // Phytochemistry. — 1980. — Vol. 19, №10. — P. 2131-2132.
15. Parveen A., Viqar S. // Res. Zool. Surv. Pakistan. — 2002. — №14. — P. 1-4.
16. De Vries C.E., Van Norden C.J. // Anticancer Res. — 1992. — Vol. 12. — P. 1513-1522.
17. Ktari L., Guyot M. // J. Appl. Phycol. — 1999. — Vol. 11, №6. — P. 511-513.
18. Симонова Л., Пашук Л. // Les Nouvelles Esthetiques. — 2001. — №4.
19. Pat. WO/2007/085946 / Grimaud J.-A.
20. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: ПІРЕГ, 2001. — 556 с.
21. Демьяненко В.Г., Бодри Хамам Салих, Зинченко А.А. // Фармаком. — 2004. — №2. — С. 1-6.
22. Параніч В.А., Дорошенко А.О., Рошаль О.Д. та ін. // Фармац. журн. — 2000. — №5. — С. 86-90.
23. Кисличенко В.С., Рошаль О.Д., Болоховець Г.С. // ЖОФХ. — 2004. — Т. 2, вып. 3 (7). — С. 58-61.

Надійшла до редакції 27.03.2008 р.

УДК 615.07:543.544:547.233

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ 1. СПОСОБ СЕЛЕКТИВНОГО ОБНАРУЖЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ, ВТОРИЧНЫХ И ТРЕТИЧНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

В.В.Болотов, Л.Ю.Клименко, И.М.Иванчук

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua*Ключевые слова: реакционная тонкослойная хроматография; первичные, вторичные, третичные алифатические амины***Разработан способ селективного обнаружения группы алифатических аминов — первичных, вторичных и третичных методом реакционной тонкослойной хроматографии.****APPLICATION OF DERIVATIVE THIN LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF DRUGS. REPORT 1. METHOD OF PRIMARY, SECONDARY AND TERTIARY ALIPHATIC AMINES SELECTIVE DETECTION V.V.Bolotov, L.Yu.Klimenko, I.M.Ivanchuk****The method of selective detection of the aliphatic amines group — primary, second and tertiary — by the method of derivative thin layer chromatography has been developed.****ЗАСТОСУВАННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ В АНАЛІЗІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1. СПОСІБ СЕЛЕКТИВНОГО ВИЯВЛЕННЯ ПЕРВИННИХ, ВТОРИННИХ І ТРЕТИННИХ АЛІФАТИЧНИХ АМІНІВ****В.В.Болотов, Л.Ю.Клименко, І.М.Іванчук****Розроблено спосіб селективного виявлення групи аліфатичних амінів — первинних, вторинних і третинних методом реакційної тонкошарової хроматографії.**

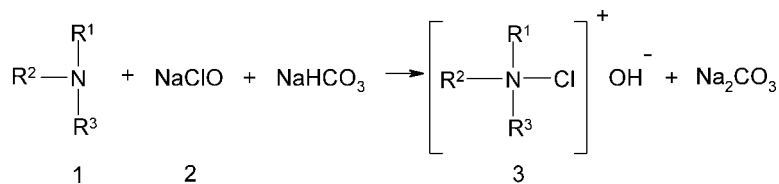
Многие лекарственные препараты содержат в своей структуре алифатическую аминогруппу — первичную, вторичную или третичную. Селективный метод идентификации алифатической аминогруппы отсутствует, а обнаружение их проводится при помощи реактивов для идентификации соединений, содержащих атом азота в гетероциклическом ядре или экзоциклической аминогруппе, — реактивов Драгендорфа, Вагнера, Бушарда и др. [1].

В литературе [2, 3] описана методика количественного определения алифатических аминов (1) в воздухе, в основе которой лежат последовательные реакции анализируемых веществ с натрием гипохлоритом (2), натрия нитритом и калия йодидом в присутствии крахмала. При этом происходит образование четвертичных N-хлораммониевых оснований (3), и, как показано авторами, наиболее оптимальными условиями проведения

реакции являются слабощелочная среда раствора (рН = 8,1-8,3), которую создают при помощи 6% раствора натрия гидрокарбоната, и использование раствора натрия гипохлорита с концентрацией активного хлора 5 г/л (схема).

Избыток раствора гипохлорита натрия, который мешает проведению определения, удаляют из раствора путем добавления к пробе раствора натрия нитрита, который при рН ≈ 8 разрушает натрий гипохлорит, но не взаимодействует с образовавшимися четвертичными N-хлораммониевыми основаниями [2].

Определение полученных N-хлораммониевых оснований проводят путем окисления ими восстановителя — раствора калия йодида в присутствии крахмала с образованием фиолетового окрашивания раствора и последующим измерением оптической плотности полученного окрашенного раствора при длине волны 582 нм [2].



Схема

где R₁ = H или Alk, R₂ = H или Alk, R₃ = Alk

Таблица

Значения R_f пятен некоторых алифатических аминов в использованных системах растворителей до и после обработки раствором натрия гипохлорита при $pH = 8,3$

Вещество	Значения R_f в системе растворителей			
	хлороформ - метанол (9:1)		гексан - диэтиловый эфир (2:1)	
	до обработки раствором натрия гипохлорита	после обработки раствором натрия гипохлорита	до обработки раствором натрия гипохлорита	после обработки раствором натрия гипохлорита
Донормил	0,10	0,84	0,00	0,35
Димедрол	0,34	0,85	0,00	0,64
Зопиклон	0,55	0,82	0,00	0,00
Кодеин	0,41	0,87	0,00	0,00
Кокаин	0,69	0,85	0,00	0,43
Амфетамин	0,31	0,84	0,00	0,54
Метамфетамин	0,34	0,82	0,00	0,62
Трамадол	0,48	0,84	0,00	0,19

Основным недостатком данной методики, на наш взгляд, является то, что она не предполагает обнаружения алифатических аминов, а предусматривает лишь количественное определение их суммы.

Нами же, на основании описанных данных, предложен способ селективного обнаружения первичных, вторичных и третичных алифатических аминов с использованием метода реакционной (деривативной) тонкослойной хроматографии, позволяющий не только их обнаружить, но и разделить.

В общем случае данный метод предусматривает получение производного (деривата) исследуемого вещества при помощи какой-либо химической реакции, элюирование его в соответствующей системе растворителей, проявление соответствующим проявителем и установление значения R_f . Такой подход позволяет в ряде случаев улучшить разделение исследуемого вещества с веществами-аналогами, а также подобрать для него селективный либо даже специфичный проявитель [4-8].

В основу селективного способа обнаружения первичных, вторичных и третичных алифатических аминов методом реакционной тонкослойной хроматографии мы положили описанную выше реакцию образования четвертичных N-хлораммониевых оснований (3) с последующим их разделением методом хроматографии в тонком слое сорбента.

Экспериментальным путем установлен оптимальный состав реактива для получения четвертичных N-хлораммониевых оснований — раствор натрия гипохлорита в 6% растворе натрия гидрокарбоната с концентрацией активного хлора 0,5 г/л.

Реакции между определяемыми веществами и раствором натрия гипохлорита проводили непосредственно на хроматографических пластинах.

Установлено, что при этом реакция протекает до конца.

В разработанном нами способе предусмотрено проведение обнаружения аминов в два этапа:

- на первом этапе проводится селективное групповое обнаружение алифатических аминов как группы методом ТСХ с использованием общей системы растворителей;
- на втором этапе проводится исследование методом ТСХ в частной системе растворителей, в которой получаемые дериваты имеют различную подвижность, что дает возможность, при наличии стандартных образцов, идентифицировать соответствующие алифатические амины.

Для проявления пятен дериватов нами использован реактив, предложенный в работе [2] — 1% раствор калия йодида в присутствии 0,3% крахмала. При этом получаются пятна, окрашенные в фиолетовый цвет. Недостатком этого проявителя является образование пятен, которые быстро размываются со временем. Поэтому нами подобран и предложен в качестве проявителя 1% водный раствор *n*-аминодиэтиланилинсульфата, использование которого приводит к образованию четких и стойких ярко-розовых пятен.

В качестве образцов первичных, вторичных и третичных алифатических аминов нами были использованы лекарственные препараты, содержащие в своей структуре соответствующие функциональные группы (табл.).

Экспериментальные исследования позволили подобрать две системы растворителей — общую и частную для проведения обнаружения аминов (табл.). В первой системе растворителей (хлороформ — метанол (9:1)) пятна четвертичных N-хлораммониевых оснований для всех исследованных алифатических аминов попадали в одну хроматографическую зону ($R_f = 0,8-0,9$). В качестве частной системы растворителей нами отобрана

система гексан — диэтиловый эфир (2:1), в которой, как было отмечено выше, четвертичные N-хлораммониевые основания имеют различную подвижность.

Чувствительность предложенного способа достаточно велика и для всех исследованных соединений составляет не более 0,05 мкг вещества в пробе.

В разработанном нами способе обнаружения алифатических аминов необходимости удаления избытка натрия гипохлорита нет, поскольку, как показано рядом экспериментов, при элюировании пластин в предложенных системах растворителей он остается на линии старта и не мешает дальнейшему проявлению пятен. В случаях же, когда в частной системе растворителей четвертичные N-хлораммониевые основания также остаются на линии старта (см. таблицу), наблюдается различие в скорости проявления пятен (четвертичные N-хлораммониевые основания проявляются мгновенно, а натрия гипохлорит — через 7-10 мин). Кроме того, есть различия в окраске пятен — пятна натрия гипохлорита раствором калия йодида в крахмале окрашиваются в коричнево-фиолетовый цвет в отличие от фиолетового цвета для четвертичных N-хлораммониевых оснований, а раствором *n*-аминодиэтиланилинсульфата — в бледно-сиреневый в отличие от ярко-розового для четвертичных N-хлораммониевых оснований.

Путем выполнения предварительных экспериментов показана селективность разработанного способа именно в отношении алифатических аминов — проведению эксперимента не мешают ароматические амины, соединения, содержащие в своей структуре атом азота пиридинового типа, а также лекарственные препараты группы 1,4-бензодиазепина.

Таким образом, в случае использования разработанного способа при исследовании пробы неизвестного состава в общей системе растворителей можно установить наличие в анализируемом образце алифатической аминогруппы. При негативном результате поиск соединений, содержащих алифатическую аминогруппу, прекращают. В случае же положительного результата приступают ко второму этапу исследований с целью идентификации неизвестного вещества, пользуясь наработанными экспериментальными данными относительно значений R_f четвертичных N-хлораммониевых оснований, а также выполняя исследования в присутствии стандартных образцов.

Кроме того, отмечено, что в общей системе растворителей исходные вещества до обработки раствором натрия гипохлорита имеют различную подвижность (см. таблицу), в то время как в частной системе растворителей они все ведут себя одинаково, а именно — находятся на линии старта (в данных экспериментах в качестве проявителя использовали реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье). Отношение подвижностей исходных веществ в общей системе растворителей

и подвижностей их четвертичных N-хлораммониевых оснований в частной системе растворителей является дополнительным фактором в процессе идентификации исследуемого образца.

Экспериментальная часть

В работе нами были использованы лекарственные препараты (табл.) фармакопейной чистоты, для которых готовили стандартные растворы в этаноле с концентрацией 1 мг/мл.

В качестве тонких слоев использовали пластины Sorbfil ПТСХ-1А (силикагель СТХ-1А, тип подложки — ПЭТФ, связывающее вещество — силиказоль, фракция — $12 \div 15$ мкм, толщина слоя — 100 мкм, размер пластинок — 10×10 см).

Раствор калия йодида с крахмалом готовили следующим образом: 0,3 г крахмала, разведенного в небольшом количестве холодной воды, смешивали со 100 мл кипящей воды, прибавляли через 15 мин 1 г калия йодида и кипятили раствор еще в течение 5 мин; объем остывшего раствора доводили до 100 мл водой очищенной.

Гипохлорит натрия, содержащий 5 г/л активного хлора, готовили по следующей методике: 100 г хлорной извести размешивали в течение 15 мин со 170 мл воды и прибавляли раствор 70 г натрия карбоната в 170 мл воды. Масса вначале загустевает, затем разжижается. Жидкость фильтровали через воронку Бюхнера. Для установления концентрации активного хлора к 1 мл раствора натрия гипохлорита, помещенному в колбу с притертой пробкой, добавляли 20 мл воды, 10 мл 10% раствора серной кислоты, 10 мл 10% раствора калия йодида. Колбу закрывали, через 10 мин выделившийся йод титровали 0,1 М раствором натрия тиосульфата до слабо-желтой окраски, добавляли несколько капель 0,5% раствора крахмала и титровали до обесцвечивания раствора. 1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,00354 г активного хлора [2].

Для получения раствора гипохлорита натрия в 6% растворе натрия гидрокарбоната с концентрацией активного хлора 0,5 г/л в мерную колбу емкостью 50,0 мл вносили 5,00 мл раствора гипохлорита натрия с концентрацией активного хлора 5 г/л, приготовленного как указано выше, и доводили объем раствора до метки 6% раствором натрия гидрокарбоната, после чего раствор тщательно перемешивали.

Хроматографирование проводили в камере объемом 500 см³, в которую вносили 50 мл систем растворителей. Камеру насыщали в течение 30 мин. Длина пробега растворителей составляла 8 см.

Все химические реактивы, использованные в эксперименте, имели квалификацию “х. ч.” или “ч. д. а.”.

Значение рН растворов контролировали потенциометрически с помощью иономера ЭВ-74.

Методика проведения хроматографического анализа. На линии старта двух хроматографических

пластин наносили по 1 мкл стандартных растворов веществ в этаноле. После высушивания проб при комнатной температуре в эти же точки вводили по 2 мкл раствора натрия гипохлорита (0,5 г/л активного хлора) в 6% растворе натрия гидрокарбоната, пятна высушивали и элюировали пластины в системах растворителей хлороформ — метанол (9:1) и гексан — диэтиловый эфир (2:1) соответственно. Параллельно проводили контрольный опыт, для чего на линии старта этих же пластин наносили по 2 мкл указанного раствора натрия гипохлорита. После элюирования пластины высушивали и обрабатывали 1% водным раствором *n*-аминодиэтиланилинсульфата или 1% раствором калия йодида в присутствии 0,3% крахмала.

Выводы

1. Разработан способ селективного обнаружения первичных, вторичных и третичных алифатических аминов с использованием метода реакционной (деривативной) тонкослойной хроматографии.
2. Подобраны общая система растворителей, позволяющая провести групповое обнаружение алифатических аминов, и частная система растворителей, позволяющая разделить и идентифицировать отдельные алифатические амины.
3. Предложен реактив для проявления дериватов алифатических аминов — четвертичных *N*-хлораммониевых оснований — 1% раствор *n*-аминодиэтиланилинсульфата.

Литература

1. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids and postmortem material. — 2-nd ed. — London: The Pharm. Press, 1986. — 1200 p.
2. Ярым-Агаева Н.Т., Путилина О.Н. // Журн. аналит. химии. — 1986. — Т. XLI, вып. 3. — С. 543-547.
3. Dahlgren G. // Anal. Chem. — 1964. — Vol. 36. — P. 596.
4. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2 т. — М.: Мир, 1981. — Т. 1. — 616 с.
5. Болотов В.В., Клименко Л.Ю. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, Вып. 1 (9). — С. 65-69.
6. Lawrence J.F., Frei R.W. Chemical derivatization in liquid chromatography. — N. Y., 1976. — 546 p.
7. Krull I.S. Reaction detection in liquid chromatography. — N. Y. — Basel, 1986. — 845 p.
8. Березкин В.Г. Химические методы в газовой хроматографии. — М., 1980. — 487 с.

Надійшла до редакції 12.12.2007 р.

УДК 615.076.8:615.322:615.454.2

К СТАНДАРТИЗАЦИИ СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГЛИФАЗИНА

С.В.Ковалев, А.С.Куцанян, Д.И.Дмитриевский, А.Г.Сытник,
Н.В.Бородина, В.Н.Ковалев

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: elitecomp@universal.kharkov.com

Ключевые слова: фасоль; трава; створки; глифазин; фенольные соединения; субстанция; свечи

Разработаны методы количественного определения фенольных соединений в субстанциях, полученных из травы или створок фасоли, и свечах; количественное содержание в перерасчете на фенольные соединения в субстанции должно быть не менее 15,00%, в свечах — от 0,0135 до 0,0165 г.

TO STANDARDIZATION OF THE SUBSTANCE AND MEDICINAL FORM OF GLYFAZINE

S.V.Kovalyov, A.S.Kutsanyan, D.I.Dmitriyevsky, A.G.Sytnik, N.V.Borodina, V.N.Kovalyov
The methods of the quantitative analysis of phenolic compounds in the substances from herb or herb of the haricot, and the suppositories have been worked out; the quantitative amount calculating to phenolic compounds should be not less than 15.00% in the substance and 0.0135-0.0165 g in the suppositories.

ДО СТАНДАРТИЗАЦІЇ СУБСТАНЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ГЛІФАЗИНУ

С.В.Ковальов, А.С.Куцанян, Д.І.Дмитрієвський, А.Г.Ситнік, Н.В.Бородіна, В.М.Ковальов
Розроблені методи кількісного визначення фенольних сполук у субстанціях, одержаних із трави або стулок квасолі, і свічках; кількісний вміст у перерахунку на фенольні сполуки у субстанції повинен бути не менше 15,00%, у свічках — від 0,0135 до 0,0165 г.

В продолжение исследований по изучению биологически активных веществ растений рода фасоль, разработки на их основе субстанций и лекарственных форм [1, 2] в данной работе приведены результаты количественного определения фенольных соединений в глифазин-субстанции и новой лекарственной форме глифазина — свечах как наиболее удобной к применению у взрослых и особенно в детской практике.

Глифазин-субстанцию получали из створок и травы фасоли обыкновенной по измененной нами технологии [3]. Глифазин-субстанция — гигроскопичный порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета со слабым специфическим запахом, солоновато-горького вкуса, хорошо растворим в воде, растворим в водных растворах спирта, плохо растворим в этаноле, не растворим в эфире и хлороформе.

Экспериментальные исследования показали, что глифазин обладает специфической гипогликемической активностью и является препаратом выбора для лечения сахарного инсулинозависимого диабета средней тяжести, так как при длительном его применении он не влияет на показатели периферической крови, сердечно-сосудистой системы, функциональной активности печени и почек, не обладает алергизирующим и мутагенным действием, не проявляет тератогенной и эмбриотоксической активности, ЛД₅₀ — 5665 мг/кг. Кроме того, глифазин является иммуностимулятором,

обладает антиоксидантным действием и протекторной активностью [2, 4].

Изучение химического состава глифазина-субстанции показало, что основной группой биологически активных веществ у нее являются фенольные соединения, представленные флавонолами, изофлавононами, изофлаванонами, изофлавананами, птерокарпанами, оксикоричными кислотами, кумаринами, а также аминокислотами [1, 2].

Проведенные фармакологические исследования подтвердили, что гипогликемическая активность глифазина обусловлена прежде всего флавоноидами, причем изофлавоноиды обладают пролонгированным гипогликемическим действием [5]. Гипогликемическая активность присуща также оксикоричным кислотам, кумаринам и некоторым аминокислотам, соединениям Zn⁺², Ni⁺², Cr⁺³, Mo⁺⁴, V⁺⁵ [2, 7-15].

Количественное определение фенольных соединений проводили спектрофотометрическим методом. С целью объективной стандартизации субстанции и разрабатываемой лекарственной формы глифазин-свечи был использован метод спектрофотометрии в УФ-области. В УФ-спектре глифазин-субстанции отмечается максимум поглощения фенольных соединений в области 270-272 нм (рис.). Этот максимум мы использовали при разработке методики количественного определения.

В качестве вещества стандарта использовали онозид (7-О-β-D-глюкозид-3',4'-метилendioкси,

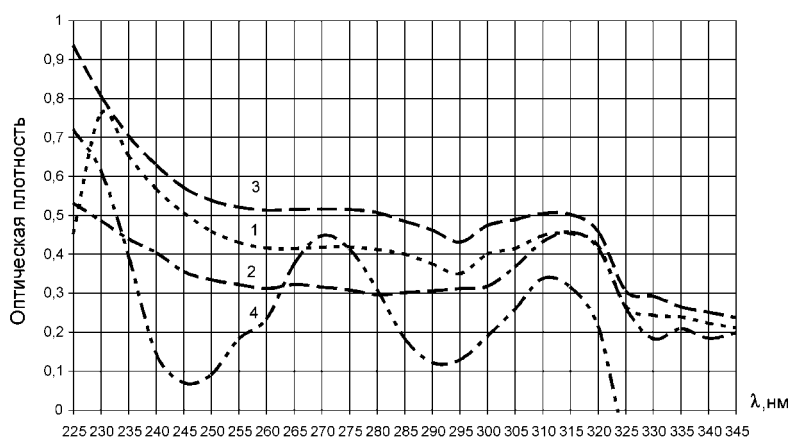


Рис. УФ-спектры растворов глицирризин-субстанции в 50% этиловом спирте, полученной из травы фасоли (1), створок фасоли (2), свечей (3) и онозида (концентрация 0,0001 г/мл - 4).

6'-метоксиизофлаванон) [6], который имел аналогичный максимум поглощения при 271 нм (рис.). Расчеты производили с помощью удельного показателя поглощения онозида, результаты определения которого приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты определения удельного показателя поглощения онозида (7-О-β-D-глюкопиранозид-3',4'-метилendioкси-6'-метоксиизофлаванон)

Концентрация онозида в растворе, г/мл	Оптическая плотность раствора, А	A _{1cm} ^{1%}	Статистические данные
0,00020	0,71	355	$\bar{x} = 358$ $S = 9,0712$ $S_{\bar{x}} = 3,2072$ $\Delta x = \pm 9,59$ $\varepsilon = 2,68\%$
0,00018	0,63	350	
0,00016	0,56	357	
0,00014	0,50	350	
0,00012	0,42	350	
0,00010	0,36	360	
0,00008	0,30	375	
0,00006	0,22	367	

Таблица 2

Результаты определения количественного содержания (X_i) фенольных соединений в субстанции глицирризина (n=5)

Источник получения	X _i , %	Статистические данные
Из травы	17,96	$\bar{x} = 17,73$ $S = 0,5436$ $S_{\bar{x}} = 0,3297$ $\Delta x = \pm 0,85\%$ $\varepsilon = 4,78\%$
	16,42	
	17,99	
	18,11	
	18,17	
Из створок	16,51	$\bar{x} = 16,19$ $S = 0,3183$ $S_{\bar{x}} = 0,2523$ $\Delta x = \pm 0,65\%$ $\varepsilon = 4,06\%$
	15,37	
	15,86	
	16,77	
	16,42-	

В табл. 2 приведено количественное содержание фенольных соединений в глицирризин-субстанции, полученной из травы фасоли, которое составляет 17,73±0,85%, а из створок фасоли — 16,19±0,6%.

Свечи глицирризина готовили массой 4,0 г и субстанцию глицирризина вводили из расчета суммы фенольных соединений 0,016 г на одну свечу. В качестве основы использовали сплав полиэтиленоксидов 1500 и 400. Предварительно проведенными опытами установлено, что растворы вспомогательных веществ не поглощают в указанной области спектра. Результаты определения фенольных соединений в свечах из субстанции, полученной из створок или травы фасоли, приведены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, содержание фенольных соединений в свечах составляет 0,016 г и коррелирует с их содержанием в субстанции.

Экспериментальная часть

Траву и створки фасоли заготавливали в конце вегетации после уборки плодов. УФ-спектры снимали на приборе СФ-46 в кюветках с толщиной слоя 10 мм. Онозид дважды перекристаллизовывали из спирта и высушивали при 105°С в вакуум-пистолете над P₂O₅.

Определение удельного показателя поглощения онозида.

Около 20 мг (точная навеска) онозида растворяли в мерной колбе на 100 мл в 50% спирте. Доводили объем до метки и отбирали 8 фракций,

Таблица 3

Результаты определения количественного содержания (X_i) фенольных соединений в свечах глицирризина (n=5)

X _i , г	Статистические данные
0,0166	$\bar{x} = 0,0164$ $S = 0,000483$ $S_{\bar{x}} = 0,000216$ $\Delta x = \pm 0,0006$ $\varepsilon = 3,65\%$
0,0171	
0,0158	
0,0165	
0,0162	
0,0162	

начиная с 0,3 мл до 1 мл с интервалом 0,1 мл (табл. 1). Каждую фракцию помещали в мерную колбу на 10 мл, доводили 50% спиртом до метки. Определяли величину оптической плотности каждого раствора. Значение удельного показателя поглощения рассчитывали по формуле:

$$A_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{C},$$

где: A — величина оптической плотности;

C — концентрация в г/100 мл раствора.

Результаты определения приведены в табл. 1.

Количественное определение фенольных соединений в субстанции глифазиона, полученной из травы или створок фасоли.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50% спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем до метки (раствор А).

Раствор А фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 20 мл фильтрата, 5 мл полученного раствора количественно переносят в мерную колбу на 50 мл и доводят объем раствора 50% спиртом до метки (раствор Б).

Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 271 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 50% спирт.

Содержание фенольных соединений в пересчете на абсолютно сухую субстанцию в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100}{358 \cdot m \cdot 5 \cdot (100 - W)},$$

где: A — оптическая плотность исследуемого раствора;

358 — удельный показатель поглощения онозида, $A_{1\text{см}}^{1\%}$;

m — масса субстанции, г;

W — потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Результаты определения приведены в табл. 2.

Количественное определение фенольных соединений в свечах с глифазином. 1 свечу (точная навеска) растворяют при нагревании в 200 мл 50% спирта и фильтруют через сухой бумажный фильтр в колбу емкостью 200 мл; 25 мл полученного раствора количественно переносят в мерную колбу на 100 мл и доводят объем раствора 50% спиртом до метки.

Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 271 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 50% спирт.

$$X = \frac{A \cdot 200 \cdot \bar{m} \cdot 100}{358 \cdot 100 \cdot m \cdot 25} = \frac{A \cdot 200 \cdot \bar{m}}{358 \cdot 25 \cdot m},$$

где: A — оптическая плотность исследуемого раствора;

358 — удельный показатель поглощения онозида, $A_{1\text{см}}^{1\%}$;

\bar{m} — средняя масса одной свечи, г;

m — масса свечи, г.

Результаты определения представлены в табл. 3.

Выводы

1. Впервые предложены методики количественного определения фенольных соединений в субстанции и свечах глифазиона, которые включены в проекты АНД.

2. Методики спектрофотометрического определения содержания фенольных соединений апробированы на субстанциях глифазиона и свечах. Относительная ошибка не превышает 5%.

Литература

1. Ковалев С.В., Ковалев В.Н., Седова А.Б., Хиля В.П. // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики*. — Запоріжжя, 2004. — Т. III. — С. 204-208.
2. Куцян А.С., Сытник А.Г., Дмитриевский Д.И., Ковалев В.Н. // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. — Запоріжжя, 2004. — Т. III. — С. 540-550.
3. А.с. №10814 (СССР) 1983. Способ получения комплекса биологически активных соединений, обладающих сахароснижающей активностью / В.Н.Ковалев, В.И.Дехтярев, Н.Ф.Комиссаренко и др.
4. Сытник А.Г. Механизм действия растительного комплекса глифазиона // *Тез. докл. III съезда фармацевтов Туркменской ССР*. — Ашхабад, 1989. — С. 179-180.
5. Ковальов В.М., Комиссаренко М.Ф., Халеева Л.Д. та ін. // *Фармац. журн.* — 1985. — №1. — С. 51-54.
6. Георгиевский В.П., Макаревич И.Ф., Литвиненко В.И., Комиссаренко Н.Ф. Новые природные и полусинтетические биологически активные соединения ГНЦЛС. — *Х.: Основа*, 1995. — 470 с.
7. Prous J.R. *The Year's Drug News. Endocrine Drugs. Antidiabetic Drugs*. — Barselona: Prous Science Publishers, 1994. — P. 267-279.
8. Brownlee M. // *Diabetes*. — 1994. — Vol. 43. — P. 836-841.
9. Habersack-Wallner S., Kreuz E., Graicz W.F. et al. // *Diabetologia*. — 1996. — Vol. 39 (Suppl. 1). — P. A225.
10. Raz I., Adler J.H., Hakivi J. // *Diabetologia*. — 1988. — Vol. 31, №5. — P. 329-333.
11. Novelli E.L.B., Ney R.L., Ribas B.O. // *Bol. Estud. Med. J. Biol.* — 1987. — Vol. 35. — P. 221-230.
12. Baran E.J. // *Acta Farm. Bonaezense*. — 1989. — Vol. 8, №1. — P. 43-48.
13. Becker D.J., Ozcelikay A.T., Ongemba I.N. et al. // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38 (Suppl. 1). — P. A194.
14. Pat. 5300496 US // *Изобрет. стран мира*. — 1995. — Вып. 8, №16. — С. 46.
15. Watanabe H. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37, №7. — P. 876.

Надійшла до редакції 12.12.2007 р.

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2,3-ТА 3,4-ДИГІДРО-1,3-АЗИН-4(2)-ОНІВ В.А.Сукач, М.В.Вовк	3
СИНТЕЗ 4,3'-СПИРО-[(2-АМІНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО [3,2-с]ХРОМЕН-5-ОН)-2'-ОКСІНДОЛІВ] ТА ЇХ АНТИКОАГУЛЯНТНА АКТИВНІСТЬ Р.Г.Редькін, Л.А.Шемчук, В.П.Черних, А.І.Березнякова, Н.А.Цубанова	24
НИТРИЛИМИНЫ: 1,3-ДИПОЛЬ ИЛИ АЦИЛИРУЮЩИЙ АГЕНТ В РЕАКЦИЯХ С ПРОИЗВОДНЫМИ 3-АМИНО-2,3-ДИГИДРОТИОФЕНДИОКСИДА А.О.Гудима, Г.В.Биденко, В.В.Пироженко, В.Н.Боднар, М.О.Лозинский	30
АНАЛОГИ АКТИВАТОРА КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ДИАЗОКСИДА, СОДЕРЖАЩИЕ ДИФТОРМЕТОКСИ- И ТРИФТОРМЕТОКСИГРУППЫ Л.М.Ягупольский, И.И.Малетина, К.И.Петко, О.Н.Денисенко, А.А.Мойбенко, Р.Б.Струтинский, С.Н.Пивовар, Е.В.Тарасова	37
СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ МОНОПРОИЗВОДНЫХ 1,1-ДИАДАМАНТАНА Л.В.Черныш, П.А.Гунченко, А.В.Барабаш, В.С.Гореславец, А.Г.Юрченко, А.А.Фокин	48
ВНУТРІШНЬО- ТА МІЖМОЛЕКУЛЯРНІ РЕАКЦІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ 5-АРИЛ-2-(4-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-2-ХІНАЗОЛІНІЛ)- ТА 5-АРИЛ-2-(1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)-5-ХЛОР-2,4-ПЕНТАДІЄННІТРИЛІВ В.В.Вінтоняк, О.В.Хиля, О.В.Шишкін, Р.І.Зубатюк, Ю.М.Воловенко	52
СИНТЕЗЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ОКСАЗОЛО[4,5-d]ПИРИМИДИНА НА ОСНОВЕ 2-АЦИЛАМИНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОНИТРИЛОВ В.Н.Свирипа, С.Г.Пильо, В.С.Броварец, Э.Б.Русанов, Б.С.Драч	60
2,3-ДИГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 8-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ А.Х.Марруго Гонсалес, В.Д.Орлов, А.О.Дорошенко	67
ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, КАРОТИНОИДОВ И ХЛОРОФИЛЛОВ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ RADINA RAVONIA Х.М.Канаан, Е.В.Криворучко, Г.Халаф, М.Муртада, А.Яссин	71
ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ 1. СПОСОБ СЕЛЕКТИВНОГО ОБНАРУЖЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ, ВТОРИЧНЫХ И ТРЕТИЧНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ В.В.Болотов, Л.Ю.Клименко, И.М.Иванчук	76
К СТАНДАРТИЗАЦИИ СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГЛИФАЗИНА С.В.Ковалев, А.С.Куцанян, Д.И.Дмитриевский, А.Г.Сытник, Н.В.Бородина, В.Н.Ковалев	80

CONTENTS

SYNTHESIS OF 2,3- AND 3,4-DIHYDRO-1,3-AZIN-4(2)-ONES DERIVATIVES V.A.Sukach, M.V.Vovk	3
SYNTHESIS OF 4,3'-SPIRO[(2-AMINO-4,5-DIHYDROPYRANO-[3,2-C]CHROMEN-5-ON)- 2'-OXINDOLES] AND THEIR ANTICOAGULANT ACTION R.G.Redkin, L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, A.I.Berezhnyakova, N.A.Tsubanova	24
NITRILIMINES: 1,3-DIPOLE OR ACYLATING AGENT TOWARDS 3-AMINO-2,3-DIHYDROTHIOPHENE DIOXIDE DERIVATIVES A.O.Gudima, G.V.Bidenko, V.V.Pirozhenko, V.N.Bodnar, M.O.Loizinsky	30
DIFLUOROMETHOXY- AND TRIFLUOROMETHOXY-CONTAINING ANALOGS OF DIASOXIDE POTASSIUM CHANNELS ACTIVATOR L.M.Yagupolsky, I.I.Maletina, K.I.Petko, O.N.Denisenko, A.A.Moybenko, R.B.Strutinsky, S.N.Pivovar, Ye.V.Tarasova	37
THE SELECTIVE SYNTHESIS OF MONODERIVATIVES OF 1,1-DIADAMANTANE L.V.Chernysh, P.A.Gunchenko, A.V.Barabash, V.S.Goreslavets, A.G.Yurchenko, A.A.Fokin	48
THE INTRA- AND INTERMOLECULAR REACTIONS OF HETEROCYCLIZATION BASED ON 5-ARYL-2-(4-OXO-3,4-DIHYDRO-2-QUINAZOLINYL)- AND 5-ARYL-2-(1H-BENZIMIDAZOL-2-YL)-5-CHLORO-2,4-PENTADIENENITRILES V.V.Vintonyak, O.V.Khilya, O.V.Shishkin, R.I.Zubatyyuk, Yu.M.Volovenko	52
SYNTHESES OF NEW DERIVATIVES OF 1,3-OXAZOLO[4,5-d]PYRIMIDINES ON THE BASIS OF 2-ACYLAMINO-3,3-DICHLOROACRYLONITRILES V.N.Sviripa, S.G.Pilyo, V.S.Brovarets, E.B.Rusanov, B.S.Drach	60
2,3-DIHYDRO-1H-1,5-BENZODIAZEPINES CONTAINING A FRAGMENT OF 8-HYDROXYQUINOLINE A.J.Marrugo Gonzalez, V.D.Orlov, A.O.Doroshenko	67
CHEMICAL ANALYSIS OF FATTY ACIDS, CAROTENOIDS AND CHLOROPHYLLS FROM BROWN ALGAE PADINA PAVONIA H.M.Kanaan, Ye.V.Krivoruchko, G.Khalaf, M.Murtada, A.Yassine	71
APPLICATION OF DERIVATIVE THIN LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF DRUGS. REPORT 1. METHOD OF PRIMARY, SECONDARY AND TERTIARY ALIPHATIC AMINES SELECTIVE DETECTION V.V.Bolotov, L.Yu.Klimenko, I.M.Ivanchuk	76
TO STANDARDIZATION OF THE SUBSTANCE AND MEDICINAL FORM OF GLYFAZINE S.V.Kovalyov, A.S.Kutsanyan, D.I.Dmitriyevsky, A.G.Sytnik, N.V.Borodina, V.N.Kovalyov	80