

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 4(24), 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.Бологов (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 (Жена), В.Д.Орлов (Харків), 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.Шермолевич (Київ), Л.М.Ягупольський (Київ)

Редакційна рада:

О.М.Біловола (Київ), М.В.Вовк (Київ), М.І.Ганущак (Львів), А.М.Демченко (Чернігів), С.М.Десенко (Харків), О.В.Доровський (Харків), В.А.Загорій (Київ), М.Г.Лук'яненко (Одеса), І.А.Мазур (Запоріжжя), В.І.Марков (Дніпропетровськ), В.П.Новіков (Львів), В.В.Петренко (Запоріжжя), Б.О.Прийменко (Запоріжжя), Н.Ю.Ростовцева (Київ), А.О.Толмачов (Київ), І.В.Українець (Харків), В.Я.Чирва (Сімферополь), О.Г.Юрченко (Київ), Ю.Л.Ягупольський (Київ)

У журналі розглядаються проблеми синтезу та аналізу органічних та елементорганічних сполук, синтезу аналогів природних сполук та лікарських субстанцій, результати фізико-хімічних досліджень у вищезазначених напрямках.

Для працівників науково-дослідних установ, вищих навчальних закладів та фахівців хімічного, фармацевтичного, біологічного, медичного і сільськогосподарського профілю.

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії” за рішенням ВАК України внесено до переліку видань, рекомендованих для публікації матеріалів дисертацій зі спеціальностей: органічна хімія, елементорганічна хімія, фармацевтична хімія і фармакогнозія (хімічні і фармацевтичні науки). Бюлетень ВАК України №4 2004 р

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії, протокол №17 від 17.11.2008 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №4 від 27.11.2008 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: prss@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 28.11.2008 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 4(24), 2008

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2008

УДК 547.722:547.811

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 3-БУТЕНОЛОВ

Ю.И.Геваза, В.И.Станинец

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

Ключевые слова: ненасыщенные спирты; производные тетрагидрофурана и тетрагидропирана; контроль хемо-, регио- и стереоселективности; хиральные центры

Рассмотрены реакции электрофильной гетероциклизации 3-бутенолов, приводящие к образованию производных оксетана и тетрагидрофурана. Проанализировано влияние природы и структуры электрофильных реагентов, условий проведения реакций и строения ненасыщенных молекул на хемо-, регио- и стереоселективность реакций.

THE STEREOSELECTIVITY OF ELECTROPHILIC CYCLIZATION OF 3-BUTENOLES

Yu.I.Gevaza, V.I.Staninets

The reactions of the electrophilic cyclization of 3-butenoles that leads to the formation of oxetanes and tetrahydrofuranes derivatives have been discussed. The influence of the nature and structure of electrophile reagents, the reaction's conditions and the structure of the unsaturated molecules on the reaction's chemo-, regio- and stereoselectivity has been analyzed.

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ 3-БУТЕНОЛІВ

Ю.І.Геваза, В.І.Станінець

Розглянуті реакції електрофільної гетероциклізації 3-бутенолів, які приводять до утворення похідних оксетану та тетрагідрофурану. Проаналізовано вплив природи та структури електрофільних реагентів, умов проведення реакцій, будови ненасичених молекул на хемо-, регио- та стереоселективність реакцій.

Синтетические и стереохимические аспекты реакций электрофильной гетероциклизации (ЭГЦ) 4-пентенолов хорошо изучены [1-6]. Факторы, контролирующие селективность реакции ЭГЦ 3-бутенолов, менее изучены.

Региохимия ЭГЦ 4-пентенолов и 3-бутенолов может быть в общем предсказана на основе эмпирических правил Балвина [7]. Согласно этим правилам циклизация 3-бутенолов **1** может протекать как с образованием производных оксетана (**2**), так и производных тетрагидрофурана (ТГФ) (**3**), как показано на схеме 1.

Реально ЭГЦ 3-бутенолов сопровождается образованием смеси продуктов **2** и **3**, а также продуктов ациклического присоединения электрофилов.

Селективность образования соединений **2** и **3** зависит от стерических и электронных эффектов заместителей R в исходном 3-бутеноле.

В связи с этим нельзя не отметить работу [8], в которой галогеноциклизация аллиловых и гомоаллиловых спиртов использована для получения замещённых оксиранов. Дальнейшее развитие это направление получило в работах [9-18].

Например, йодирование аллиловых спиртов **4a-d** с помощью бис(симм-коллидин)йодо(I)перхлората приводит к образованию производных оксиранов **5a-c**. Выходы **5a** и **5b** составляют соответственно 32% и 68% (схема 2). Производные

оксиранов образуются также при взаимодействии **4a** с $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ [18].

В результате реакции (*RS*)-3-бутен-2-ола **4d** с $\text{I}^+(\text{coll})_2\text{ClO}_4^-$ получена смесь *цис/транс*-изомеров **6** и **7** в соотношении 24:76 с выходом 71% [10].

Преимущественное образование *транс*-изомера **7** авторы объясняют более выгодным протеканием реакции через π -комплекс **4d**, путь (*A*) (схема 3), который после атаки его гидроксильной группой с противоположной стороны даёт *транс*-продукт **7**. Предполагают, что образование *цис*-оксирана **6** происходит через менее выгодный π -комплекс (*B*).

Транс-стереоселективность образования 2-(1-бромометил)-3-метилоксирана наблюдается и при бромоциклизации (*E*-) и (*Z*-)-3-пентен-2-олов [15].

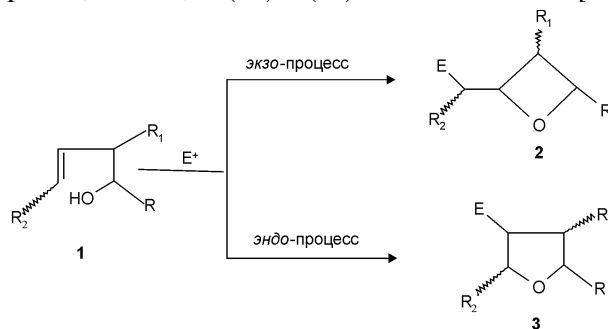


Схема 1

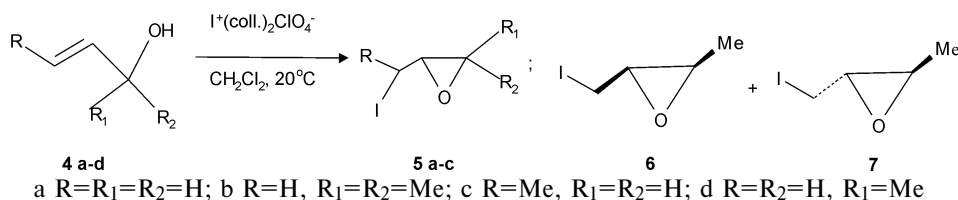


Схема 2

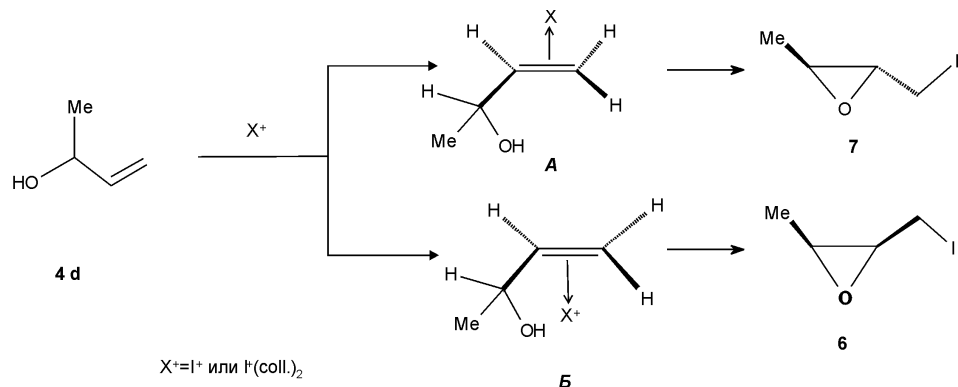


Схема 3

Региоселективность реакции ЭГЦ аллиловых спиртов меняется при введении в γ-положение к гидроксильной группе арильного или двух алкильных заместителей, один из которых — метил (схема 4). Так, при бромировании аллиловых спиртов **8a-e** бромобис(симм-коллидин)(I)гексафлуорофосфатом образуется замещённые *транс*-3-бромо-2-фенил-оксетаны **9a-e** [18].

Выходы продуктов **9a-d** составляют 20-36%, и только в случае циклизации **8e** образуется оксетан **9e** с выходом 67%, что объясняется влиянием геминальных метильных групп на конформационное состояние исходного спирта **8e**.

Интересно, что йодобис(симм-коллидин)(I)гексафлуорофосфат вообще не даёт продуктов 4-эндо-циклизации, а в результате реакции образуются продукты полимеризации.

Производные оксетана **11a-c** образуются в результате взаимодействия 3-бутенолов **10a-c** с йодобис(симм-коллидин)(I) перхлоратом [10]. Выходы оксетанов составляют 62-67% (схема 5).

Йодирование спирта **10d** приводит к образованию смеси продуктов **11d** и **12** в соотношении 1:1, а **10e** в результате эндо-циклизации даёт только ТГФ **13** с выходом 70%.

Циклические эфиры (от 3-х до 6-ти звеньев в цикле) с низкими выходами могут быть получены при йодировании соответствующих спиртов бис(пиридин)йодо(I)нитратом или бис(симм-коллидин)йодо(I) нитратом [9, 19, 20]. Более высокие выходы циклических продуктов при использовании в качестве электрофила $\text{I}^+(\text{coll.})_2\text{ClO}_4^-$ авторы работы [10] объясняют низкой нуклеофильностью перхлорат-аниона, что способствует протеканию реакции с

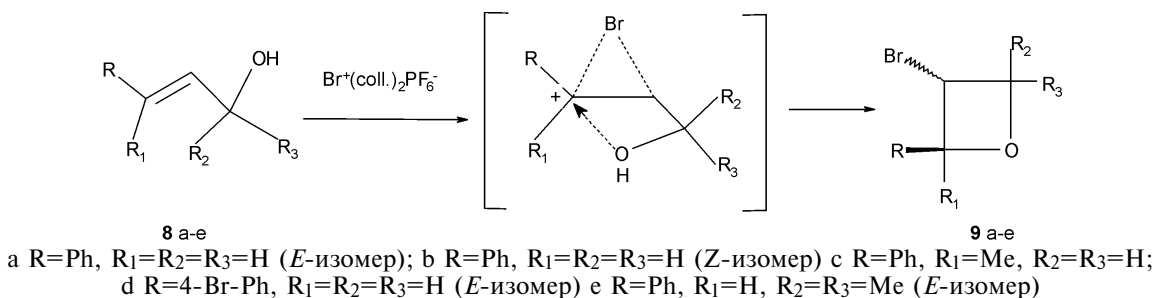


Схема 4

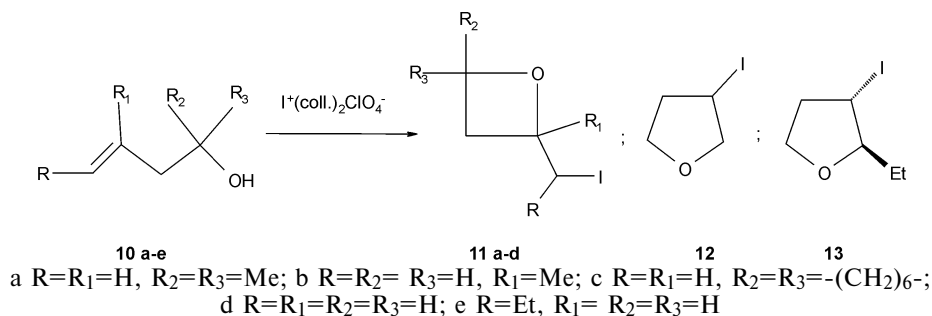


Схема 5

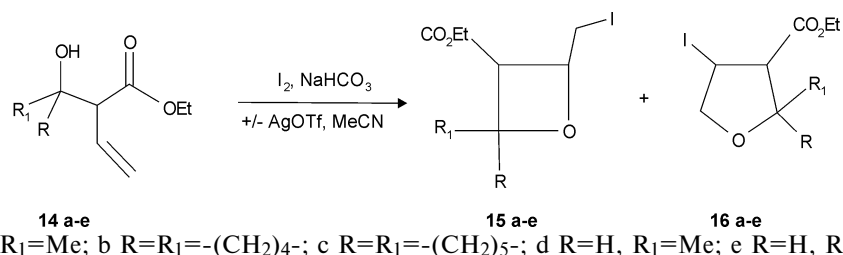


Схема 6

Таблица 1

Йодирование 3-бутенолов 14а-е

№ п/п	R, R ₁	Условия реакции	Соотношение (15:16)	Выход, %
1	Me, Me	-AgOTf	1,7:1	81
2	-"	+AgOTf	1,1:1	65
3	-(CH ₂) ₄ -	-AgOTf	1,5:1	61
4	-"	+AgOTf	1:1,5	59
5	-(CH ₂) ₅ -	-AgOTf	3,8:1	81
6	-"	+AgOTf	1,7:1	54
7	Me, H	-AgOTf	1:1,7	71
8	-"	+AgOTf	1:1,7	65
9	Ph, H	-AgOTf	-	41
10	-"	+AgOTf	-	34

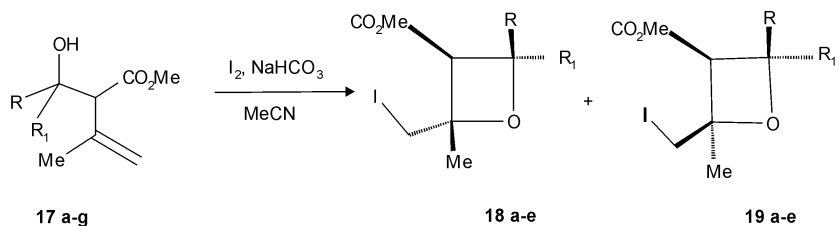
участием внутреннего нуклеофила — гидроксильной группы субстрата.

В работе [21] показано, что соотношение продуктов йодирования 3-бутенолов **14а-е**, замещенных оксетанов **15а-е** и ТГФ **16а-е** зависит от присутствия трифлата серебра в реакционной среде (схема б).

Таблица 2

Йодоциклизация алкенолов 17а-г

Алкенол	Оксетан	Выход, %
17а	18а (R=H, R ₁ =Me)	71
17б	18б/19б =1:1 (R=Me, R ₁ =H)	44
17с	18с (R=H, R ₁ =Ph)	48
17д	18д/19д =1:1 (R=Ph, R ₁ =H)	17
17е	18е (R=R ₁ =Me)	47
17ф	18ф (R=R ₁ =(CH ₂) ₄ -)	49
17г	18г (R=R ₁ =(CH ₂) ₅ -)	54



a *син* R=H, R₁=Me; b *анти* R=Me, R₁=H; c *син* R=H, R₁=Ph; d *анти* R=Ph, R₁=H; e R=R₁=Me; f R=R₁=(CH₂)₄-; g R=R₁=(CH₂)₅-

Схема 7

Из табл. 1 следует (см. соединения 1, 3, 5), что в отсутствие AgOTf в смеси преимущественно образуются производные оксетана **15а-д**, в то время как в его присутствии преобладают производные ТГФ **16а-д**.

Йодоциклизация спиртов **14а-е** значительно ускоряется в присутствии трифлата серебра. Йодирование без AgOTf в основном заканчивается за 24 ч, а в присутствии AgOTf — за 1-2 ч. С фенолселенилхлоридом алкенолы **14а-е** практически не вступают в реакцию.

При йодировании 3-бутенолов **14а-с** образуется только по одному диастереомеру **15а-с** и **16а-с** (см. примеры 1-3), что указывает на высокий уровень стереоконтроля в этой реакции.

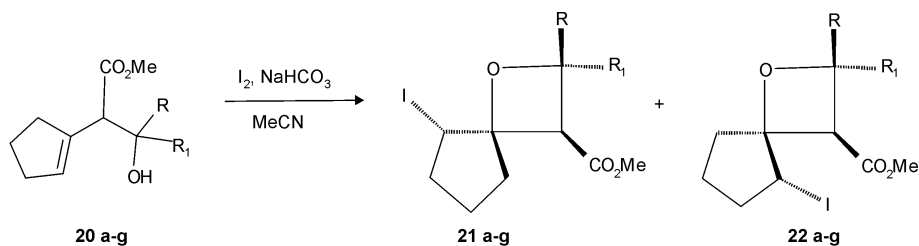
Различное соотношение продуктов **15а-д** и **16а-д**, образующихся в результате йодирования **14а-д** в присутствии или отсутствия в реакционной среде AgOTf, авторы объясняют тем, что в отсутствие AgOTf реакция протекает медленно и циклизация осуществляется при участии в её переходном состоянии более стабильного карбокатиона; это приводит преимущественно к образованию производных оксетана. В присутствии же AgOTf быстрая реакция йодоциклизации приводит в основном к термодинамически более выгодным производным ТГФ.

При наличии метильной группы у двойной связи алкенолов **17а-г** в результате их йодоциклизации наблюдается региоселективное образование только производных оксетана **18а-г** и **19а-г** [22] (схема 7).

Из табл. 2 следует, что производные оксетана образуются с высокой стереоселективностью.

Стереоселективное образование производных оксетана **21а-г** и **22а-г** наблюдается также при йодировании алкенолов **20а-г** (табл. 3) [22].

Стереоселективность йодоциклизации алкенолов **20а-г** авторы [22] объясняют протеканием реакции преимущественно через переходное со-



а *син* R=H, R₁=Me; б *анти* R=Me, R₁=H; в *син* R=H, R₁=Ph; д *анти* R=Ph, R₁=H ; е R=R₁=Me;
 ф R=R₁=(CH₂)₄-; г R=R₁=(CH₂)₅-

Схема 8

Таблица 3

Йодоциклизация алкенолов 20a-г

Алкенол	Оксетан	Выход, %
20a	21a (R=H, R ₁ =Me)	94
20b	22b (R=Me, R ₁ =H)	53
20c	21c (R=H, R ₁ =Ph)	88
20d	22d (R=Ph, R ₁ =H)	89
20e	21e (R=R ₁ =Me)	90
20f	21f (R=R ₁ =(CH ₂) ₄ -)	65
20g	21d (R=R ₁ =(CH ₂) ₅ -)	64

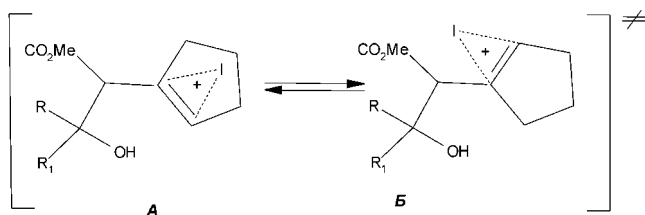


Схема 9

стояние *A*, поскольку алильное напряжение, возникающее между двойной связью и *син*-карбоксиметильной группой в переходной структуре *B*, делает её менее выгодной (схема 9).

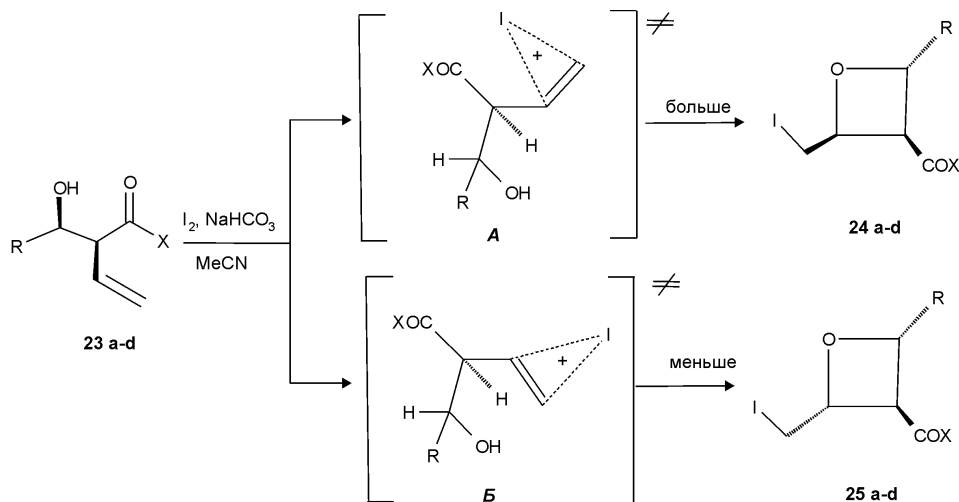
При изучении реакции йодоциклизации бутенолов *син*- **23a-d** и *син*- **26a-d**, которые содержат вспомогательную хиральную группу (X), выявлен высокий уровень энантиоселективного образования производных оксетана **24**, **25**, **27** и **28a-d** [23] (схемы 10, 11).

Энантиоселективное образование оксетанов **24a-d** и **27a-d** авторы объясняют преимущественным протеканием реакций с участием более выгодных переходных состояний *A* и *B*.

Селективное образование производных оксетана **30a-c** наблюдается также при йодировании диенолов **29a-c** [24] (схема 12).

Соотношение **30a-c/31a-c** составляет от 3:1 до 10:1. Эта реакция использована авторами [24] для синтеза аналогов оксетаноцина *A*.

Первые сообщения по *5-эндо*-гетероциклизации 3-бутенолов появились в работах [25, 26]. Систематическому же изучению стереоконтроля этих превращений посвящены работы Канга и сотр. [27-30]. Они показали, что взаимодействие



а R=Me, **24a/25a**=12:1, 47%; б R=Et, **24b/25b**=19:1, 48%; в R=*i*-Pr **24c/25c**=24:1, 40%;
 д R=Ph, соотношение и выход не установлены

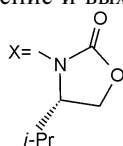


Схема 10

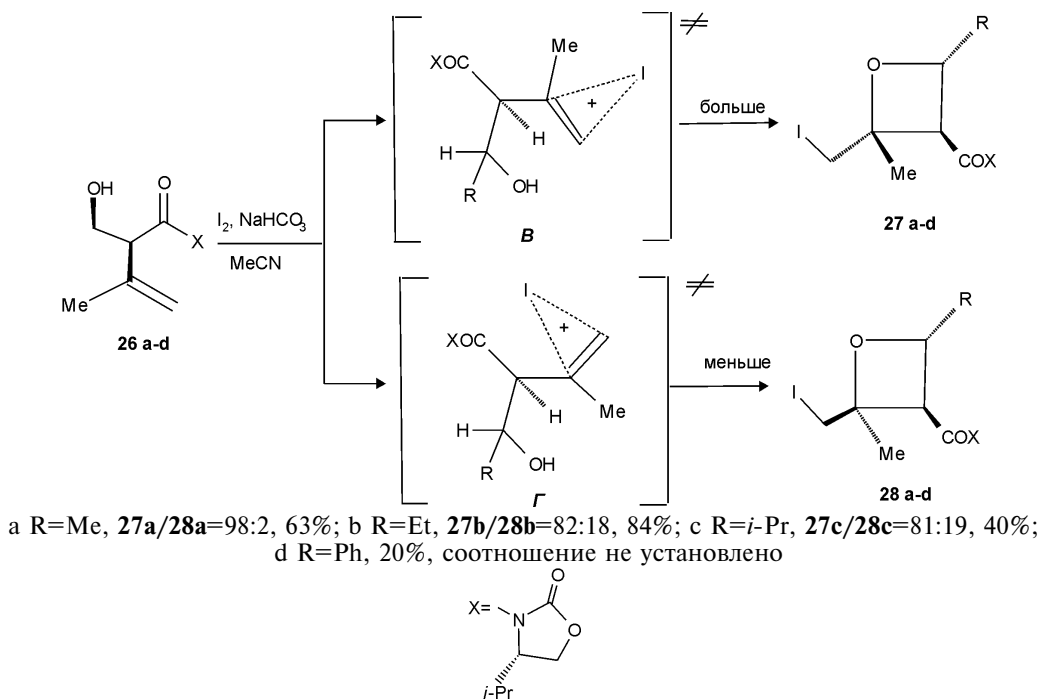


Схема 11

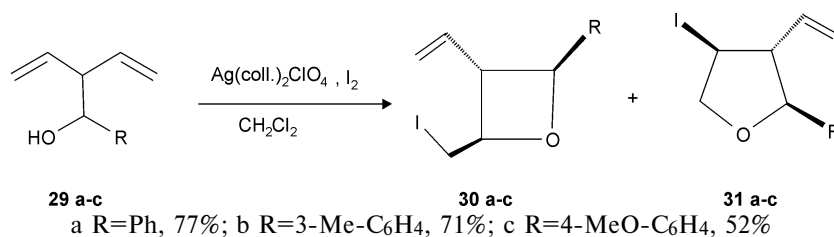


Схема 12

PhSeCl в присутствии бромида цинка с *транс*-4-фенил-3-бутен-1-олами **32a-e** протекает стереоселективно с образованием *транс*-2,5-дизамещенных ТГФ **33a-e** (схема 13).

Силиловые эфиры *транс*-4-фенил-3-бутен-1-ола **35a,b** при действии PhSeCl в присутствии

карбоната калия преимущественно образуют *цис*-2,5-дизамещенные ТГФ **37a,b** (схема 14).

Спирты **38a-f** в результате их селеноциклизации с высокими выходами и высокой стереоселективностью дают *цис*-2,5-дизамещенные ТГФ **39a-f** [29, 31] (схема 15).

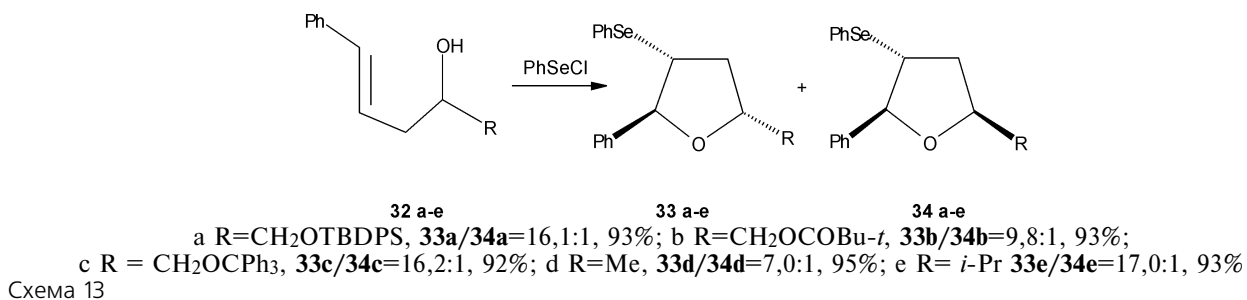


Схема 13

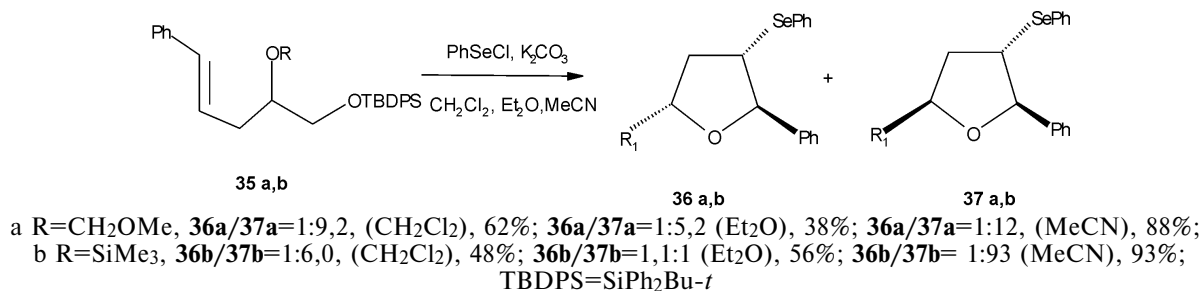
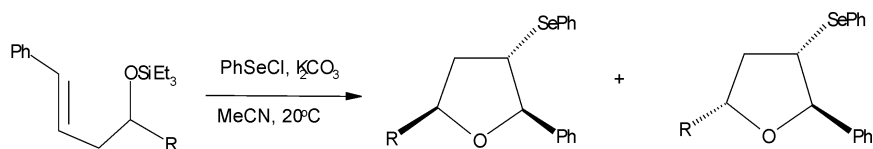
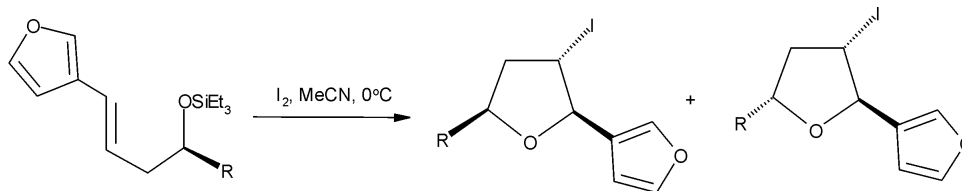


Схема 14



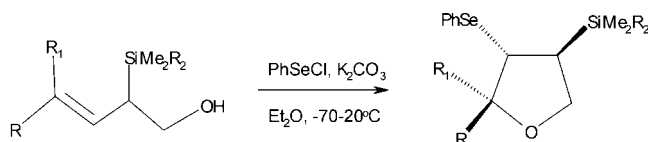
38 a-f **39 a-f** **40 a-f**
 a R=CH₂OTBDPS, 39a/40a=100:1, 92%; b R=CH₂OBu-t, 39b/40b=9,6:1, 73%;
 c R=CH₂OCPh₃, 39c/40c=100:1, 84%; d R= Me, **39d/40d**=15:1, 91%; e R = Et, **39e/40e** = 22:1, 88%;
 f R = *i*-Pr, **39f/40f**=100:1, 83%

Схема 15



41 a-f **42 a-f** **43 a-f**
 a R=CH₂OTBDPS, **42a/43a** = 100:1, 98%; b R=CH₂OCPh₃, **42b/43b** = 100:1, 92%;
 c R=CH₂OCOBu-t, **42c/43c** = 90:1, 96%; d R = *i*-Pr, **42d/43d** = 100:1, 90%; e R = Me, **42e/43e** = 43:1, 92%;
 f R = Et, **42f/43f** = 100:1, 93%

Схема 16



44 a-h **45 a-h**
 a R=Ph, R₁= H, R₂= Ph, 71%;
 b R=Ph, R₁=H, R₂ = 5-метилтиенил, 72%;
 c R=Ph, R₁= H, R₂ = O-*i*Pr, 74%;
 d R=Ph, R₁=Me, R₂=Ph, 60%;
 e R=Me, R₁=H, R₂=Ph, 44%;
 f R=Et, R₁=H, R₂=Ph, 17% ;
 g R=H, R₁=Et, R₂=Ph, 0%;
 h R=*t*-Bu, R₁=H, R₂=Ph 17%; > 98% d.e.

Схема 17

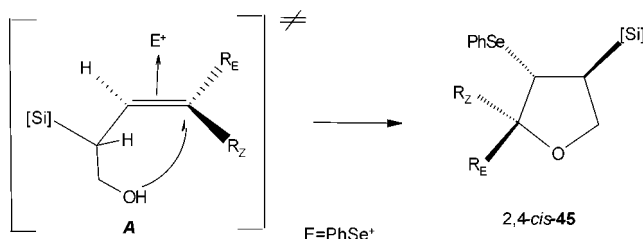


Схема 18

Селективное образование *цис*-**37a,b** и **39a-f** авторы объясняют стерическим влиянием α-R заместителей в субстратах **35a,b** и **38a-f**. Кроме того, триэтилсилильная группа считается самой перспективной *цис*-стереоиндуцирующей группой.

Другим примером, иллюстрирующим высокую стереоселективность реакций ЭГЦ ненасыщенных спиртов, является йодоциклизация триэтилсилиловых эфиров *транс*-2-(3'-фуранил)-3-бутенолов **41a-f**, в результате которой с высоким уровнем стереоселективности и высокими выходами образуются *цис*-2,5-замещенные производные ТГФ **42a-f** [31] (схема 16).

Если вместо защитной триэтилсилильной группы в этих соединениях находятся другие группы (например, CHMeOEt, SiMe₃), то уровень стереоселективного образования ТГФ **42** и **43** гораздо ниже.

Стереоселективность реакции снижается также при использовании фенилселенилхлорида в качестве электрофильного реагента [31].

Высокий уровень стереоселективного образования производных ТГФ наблюдали авторы работ [32–34] при исследовании селеноциклизации 2-силлил-3-алкенолов **44a-h**. При проведении реакции в кинетически контролируемых условиях (PhSeCl, K₂CO₃, эфир) во всех случаях в результате *эндо*-циклизации были получены только *цис*-2,4-ТГФ **45a-h** (схема 17).

Региоселективность реакции циклизации определяется природой заместителей R и R₁. Фенильная группа (R_E или R_Z) способна стабилизировать возникающий положительный заряд в переходном состоянии реакции и тем самым способствовать протеканию реакции по *эндо*-схеме. Низкие выходы образования **45e-h** связаны с тем, что алкильные заместители R в спиртах **44e-h** менее склонны к стабилизации катионного центра, и реакция направляется, в основном, в сторону образования ациклических продуктов присоединения-отщепления (*SE*).

Высокая стереоселективность селеноциклизации **44a-h** объясняется авторами преимущественным протеканием реакции через переходное состояние A, в котором объёмная силильная группа занимает менее затруднённое положение вне плоскости кратной связи (схема 18). Находясь в этом положении, она проявляет также благоприятное электронное влияние. Таким образом, действием стерического и электронного факторов

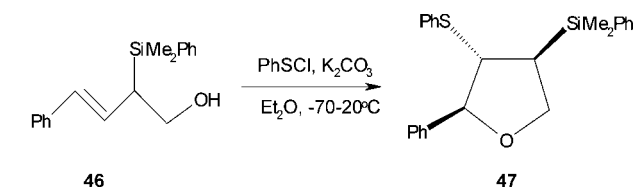


Схема 19

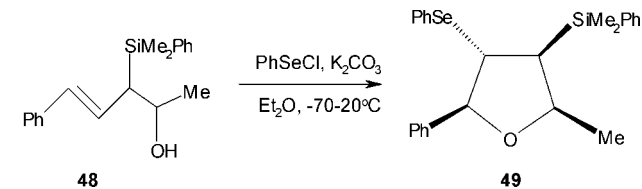


Схема 20

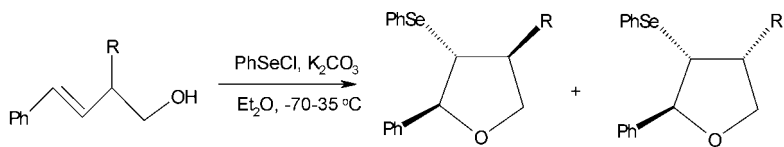
в переходном состоянии объясняется высокий уровень диастереоконтроля реакции.

Селективное образование 2,4-*цис*-ТГФ 47 с выходом 62% наблюдается при взаимодействии спирта 46 с PhSCl, в то время как его реакция с ICl приводит к разложению исходного спирта [33] (схема 19).

Вторичный спирт 48 в результате селеноциклизации даёт исключительно диастереомерный ТГФ 49 с четырьмя хиральными центрами с выходом 60% [33] (схема 20).

В результате селеноциклизации замещённых алкенолов 50a-g в кинетически контролируемых условиях получена смесь 2,4-*цис*-51a-g и 2,4-*транс*-52a-g ТГФ [34]. Циклизация спиртов 50a-d, которые содержат в аллильном положении гидроксильную или алкокси-группы, даёт преимущественно 2,4-*транс*-диастереомеры 52a-d, а соединения, имеющие amino- и тиоэфирные заместители, приводят к преимущественному образованию 2,4-*цис*-ТГФ 51f-g (схема 21).

Преимущественное образование 2,4-*транс*-ТГФ 52a-d авторы объясняют электронным влиянием OH (OR) групп на стабилизацию в переходном состоянии конформеров с OH (OR) группами в плоскости двойной связи (*inside*-алкокси эффект [35, 36]). В случае циклизации спиртов 50e,f,g стерический эффект OSi(*i*-Pr)₃, NHPh и SPh групп превалирует над их электронным влиянием, и реакция осуществляется через переходное состояние, в котором эти группы занимают положение вне плоскости кратной связи, тем самым обеспечивая преимущественное образование 2,4-*цис*-ТГФ 51e,f,g аналогично циклизации субстратов 31a-h.



- a R=OH, *цис/транс* = 28:72, 80%; b R=OCH₂CH₃, *цис/транс* = 10:90, 70%;
 c R=OCH₂CF₃, *цис/транс* = 24:76, 70%; d R=OPh, *цис/транс* = 21:79, 76%;
 e R=OSi(*i*-Pr)₃, *цис/транс* = 74:26, 66%; f R=NHPh, *цис/транс* = 74:26, 46%;
 g R = SPh, *цис/транс* = 73:27, 66%; h R=SO₂Ph, *цис/транс* = 45:55, 64%

Схема 21

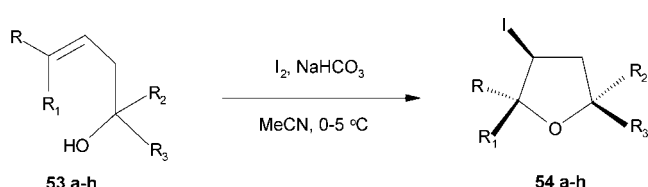


Схема 22

- a R=Bu, R₁=R₂=H, R₃=Et, 89%;
 b R=Et, R₁=R₂=R₃=H, 95%;
 c R=R₂=R₃=H, R₁=Et, 61%;
 d R=Et, R₁=H, R₂=R₃=Me, 90%;
 e R=R₁=Me, R₂=R₃=H, 90%;
 f R=R₁=R₃=H, R₂=CH₂OTBDMS, 92%;
 g R=R₂=H, R₁=Bu, R₃=Et, 60%;
 h R=Et, R₁=H, R₂=R₃=Me, 90%;
 i R=Bu, R₁=R₂=H, R₃=CH₂CO₂Me, 75%;
 j R=Bu, R₁=R₂=H, R₃=CO₂Me, 83%;
 k R=(CH₂)₂OH, R₁=R₂=R₃=H, 87%

Схема 22

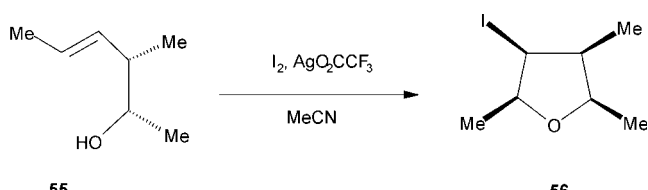


Схема 23

Йодоциклизация алкенола 50b в кинетически контролируемых условиях (I₂, K₂CO₃, эфир, 20°C) даёт смесь 2,4-*цис/транс*-ТГФ в соотношении 26:74 аналогично селеноциклизации [34].

Исследуя влияние положения заместителей у двойной связи на стереоселективность образования продуктов циклизации 3-бутенолов, авторы ряда работ [33, 34-38] показали, что *E*-изомеры дают *транс*-2,3-замещённые ТГФ, а *Z*-изомеры превращаются в основном в *цис*-2,3-замещённые ТГФ. Например, при йодоциклизации *E*-гомоаллильных спиртов 53a,b в безводном ацетонитриле в присутствии бикарбоната натрия образуются *транс*-2,3-замещённые ТГФ 54a,b в отличие от *Z*-изомеров, 53c,g, которые превращаются в *цис*-2,3-замещённые продукты 54c,g [37] (схема 22).

В работе [39] показано, что при йодировании *E*-*син*-гомоаллильного спирта 55 получается исключительно тетрагидрофуран 56, в котором все заместители находятся в *цис*-положении (схема 23).

Образование такого продукта можно было бы ожидать только в случае протекания циклизации по схеме *цис*-присоединения йода и гидроксильной группы к двойной связи.

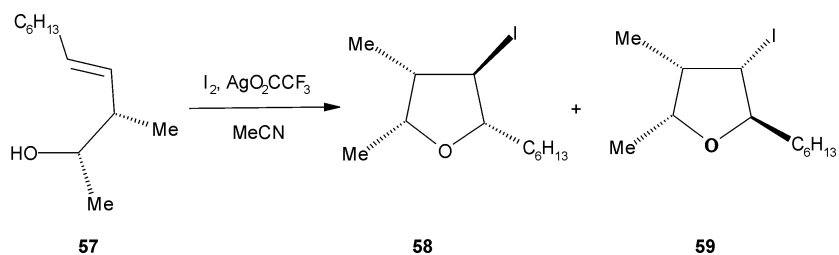


Схема 24

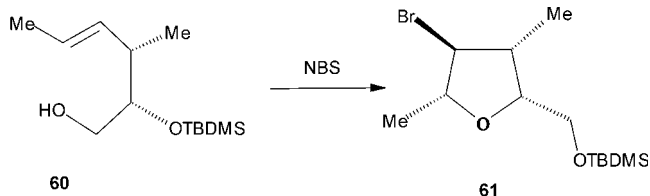


Схема 25

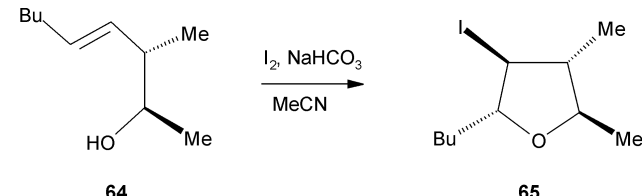


Схема 27

При проверке экспериментальных данных этой работы рядом авторов была установлена ошибка в строении полученных продуктов. В работе [40] показано, что йодирование *E*-*син*-спирта **57** в условиях, предложенных в работе [39], образуются продукты *транс*-присоединения йода и гидроксильной группы к двойной связи **58** и **59** в соотношении 60:40 (схема 24).

Аналогично протекает и селенирование спирта **57** *N*-(фенилселено)фталимидом и фенилселенилхлоридом, которое приводит к соотношению изомеров соответственно 54:46 и 83:17 [40].

Бромциклизация при помощи NBS гексенола **60** протекает по *транс*-схеме и приводит к образованию замещённого ТГФ **61** [37] (схема 25).

На некорректность данных [39] обратили внимание авторы работы [41], которые в результате исследования продуктов йодоциклизации *E*- и *Z*-гомоаллильных спиртов получали соответственно только 2,5-*транс*- или 2,5-*цис*-производные ТГФ [37, 42].

Йодоциклизация *анти-Z*-алкенола **62a** даёт только *цис*-2,5-ТГФ **63a** с выходом 87%, а соответствующий *син-Z*-изомер **62b** превращается в ТГФ **63b** с выходом 90% (схема 26).

Анти-*E*-диастереомерный спирт **64** йодируется в аналогичных условиях с образованием только ТГФ **65** (схема 27), в то время как *син*-алкенол **66** даёт смесь продуктов **67** и **68** в соотношении 9:1 и выходом 95% (схема 28).

Йодоциклизация спиртов **62a** и **64** NIS в дихлорометане приводит к образованию продуктов **63a** и **65** с такими же выходами и стереоселективностью, как и при циклизации их йодом. При

взаимодействии NIS с *син*-алкенолом **62b** образуется смесь ТГФ **63b** и оксетана **69** в соотношении 3:1 с выходом 50% [41].

Интересно, что в некоторых случаях 5-*эндо*-циклизация превалирует по отношению к возможному протеканию реакции по *экзо*-схеме. Так, йодирование *E*-гидроксиэфиров **70a-d** приводит к стереоселективному образованию *транс*-2,5-ТГФ **71a-d**, хотя можно было ожидать в результате 6-*экзо*-циклизации образования йодолактонов [38, 42]. Выходы 2,5-*цис*-эпимерных продуктов **72a-d** не превышают 12% (схема 29).

Эфир гидроксикислоты **73** в аналогичных условиях также даёт йодо-ТГФ **74** вместо ожидаемого йодолактона (схема 30).

Йодоциклизация *Z*- и *E*-изомерных алкенолов **75a-g** и **78a-g**, благодаря влиянию терминальной метильной группы, приводит к образованию стереоизомерных производных ТГФ **76a-g**, **77a-g** и **79a-g**, **80a-g** [21] (схемы 31, 32) в отличие от бутенолов **14a-e** и **17a-g**, которые в результате йодирования дают либо смесь производных оксетана и ТГФ, либо только производные оксетана.

Стереоселективность реакции авторы объясняют структурой переходного состояния.

Образование **76a-g** и **79a-g** осуществляется при участии более выгодных переходных состояний, соответственно *A* и *B* (схемы 33, 34).

Йодоциклизация (*E*-)-4-метокси-3-бутенолов **81a-c** как в присутствии оснований, так и без них приводит к образованию смеси производных ТГФ **82a-c** и **83a-c** [43] (схема 35).

В отсутствие оснований йодирование алкенола **81b** даёт смесь продуктов **82b** и **83b** в соотношении

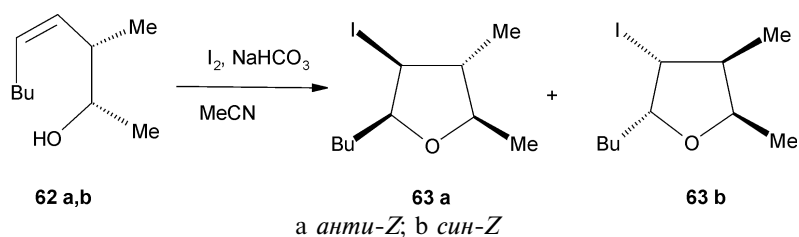


Схема 26

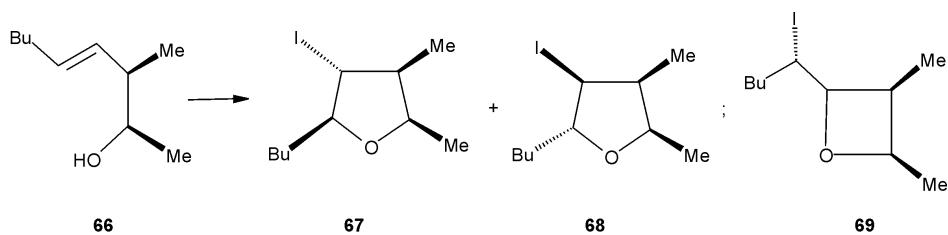


Схема 28

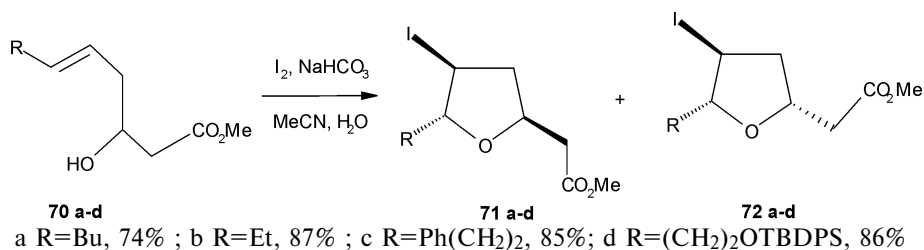


Схема 29

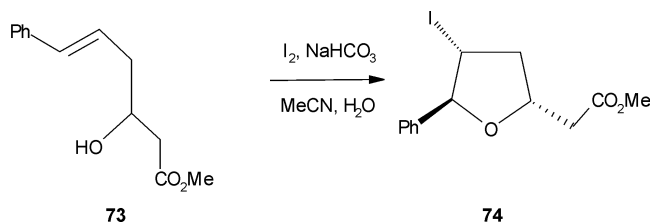


Схема 30

1:2. В присутствии 10 экв. NaHCO₃ соотношение продуктов составляет 4:1, а при наличии в реакционной среде 3 экв. пиридина или оксида пропилена образуется только соединение **82b**.

Эти данные говорят о том, что продукты **83a-c**, которые не содержат в своём составе йода, образуются в результате протекания параллельной реакции циклизации при участии выделяющейся при йодоциклизации йодистоводородной кислоты.

Из табл. 4 следует, что оптимальная диастереоселективность в этой реакции достигается при использовании в качестве основания пиридина.

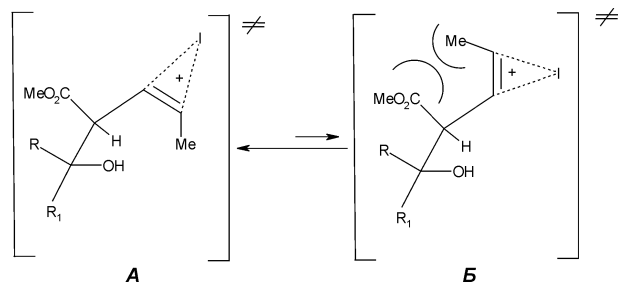


Схема 33

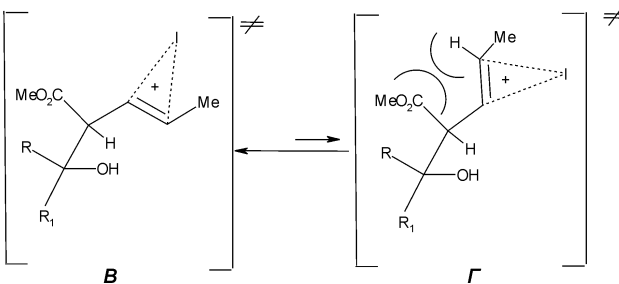
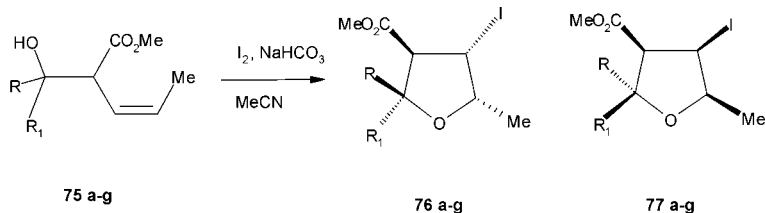
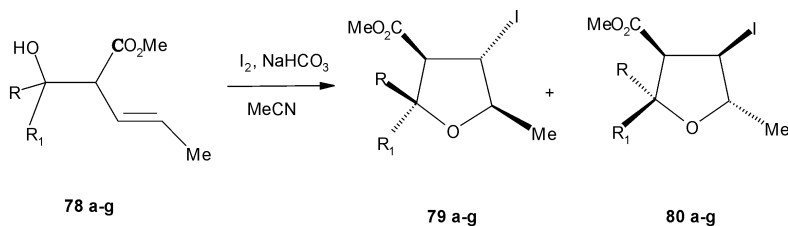


Схема 34



a R=R₁=Me, **76a/77a**=10:1, 76%; b R=R₁=(CH₂)₄, **76b/77b**=11:1, 78%; c R=R₁=(CH₂)₅, **76c/77c**=3,6:1, 88%;
 d *син*-R=Me, R₁=H, *анти*-**76d/77d**=42:1, 76%; e *анти*-R=Me, R₁=H, *син*-**76e/син**-**77e**=12:1, 68%;
 f *син*-R=Ph, R₁=H, *анти*-**76f/анти**-**77f**=4,5:1, 69%; g *анти*-R=Ph, R₁=H, *син*-**76g/син**-**77g**=3,1:1, 55%

Схема 31



a R=R₁=Me, **79a/80a**=16:1, 94%; b R=R₁=(CH₂)₄, **79b/80b**=3,2:1, 89%; c R=R₁=(CH₂)₅, **79c/80c**=3,3:1, 89%;
 d *син*-R=Me, R₁=H, *анти*-**79d**, 70%; e *анти*-R=Me, R₁=H, *син*-**79e**, 57%; f *син*-R=Ph, R₁=H, *анти*-**79f**, 85%;
 g *анти*-R=Ph, R₁=H, *син*-**79g/син**-**80g**=7,2:1, 79%

Схема 32

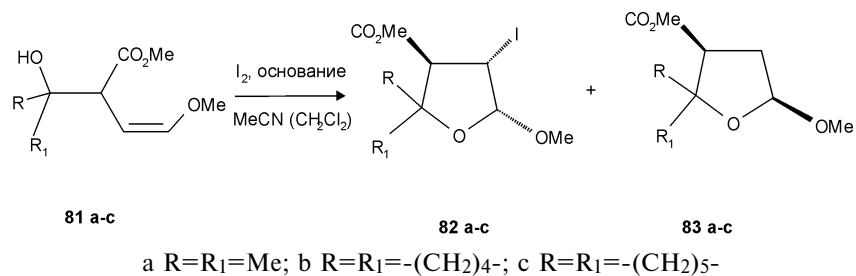
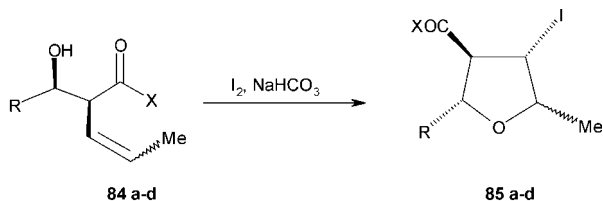


Схема 35



a R=Me, 74%; b R=Et, 77%;
c R=*i*-Pr, 81%; d R=Ph, 63%

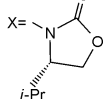


Схема 36

При йодоциклизации *Z*- и *E*- алкенолов **84a-d**, содержащих в своём составе хиральную амидную группу, образуются производные ТГФ **85a-d** с исключительно высоким уровнем энантиоконтроля [23, 44] (схема 36).

Хорошей иллюстрацией *транс*-схемы йодоциклизации служат реакции йодирования 2-алкенилциклоалкан-1-олов **86a-h**, в результате которых образуются аннелированные тетрагидрофураны **87a-h** [45, 46] (схема 37).

Высокий уровень стереоселективности образования ТГФ авторы объясняют протеканием реак-

Таблица 4
Йодоциклизация алкенолов 81a-c *

№ п/п	Субстрат	Основание	Соотношение (82:83)	Выход, %
1	81a	NaHCO ₃	15:1	87
2	81a	пиридин	72:1	66
3	81a	оксид пропилена	52:1	78
4	81b	NaHCO ₃	13:1	92
5	81b	пиридин	16:1	79
6	81b	оксид пропилена	13:1	91
7	81c	NaHCO ₃	15:1	93
8	81c	пиридин	16:1	84
9	81c	оксид пропилена	11:1	90

* Температура проведения реакций - 40°C, растворитель - MeCN.

ции через переходное состояние, в котором гидроксильные группы субстратов занимают псевдо-экваториальное положение.

Циклизации подвергаются как *цис*-, так и *транс-Z*- и *E*-циклоалканолы **86b-d**, за исключением *транс-Z*- алкенилциклопентанола **86a**, который не обра-

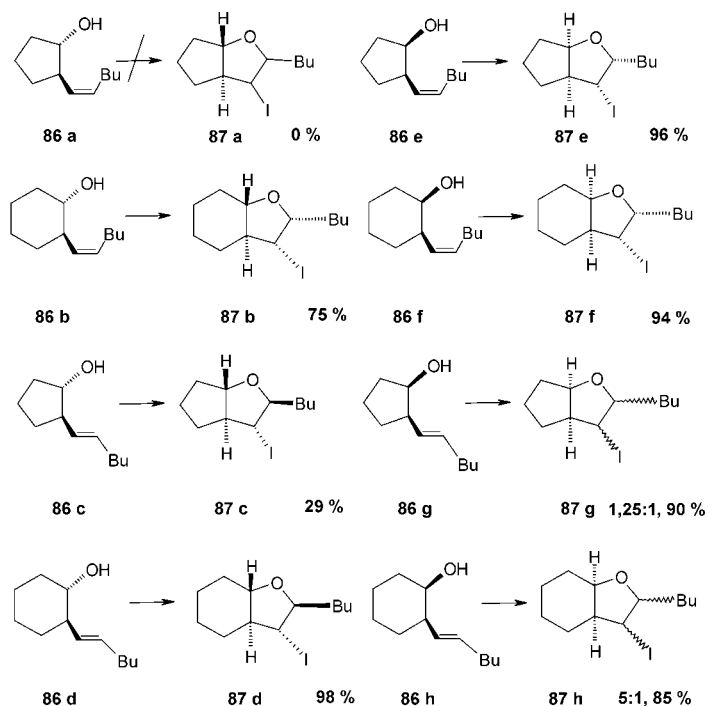
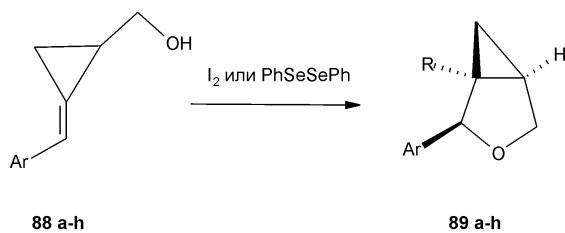


Схема 37



- a Ar=Ph, R=I, 91%;
- b Ar=Ph, R=PhSe, 84%;
- c Ar=Tol, R=I, 92%;
- d Ar=Tol, R=PhSe, 65%;
- e Ar=4-ClC₆H₄, R=I, 94%;
- f Ar=4-ClC₆H₄, R=PhSe, 80%;
- g Ar=3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, R=I, 80%;
- h Ar=3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, R=PhSe, 70%

Схема 38

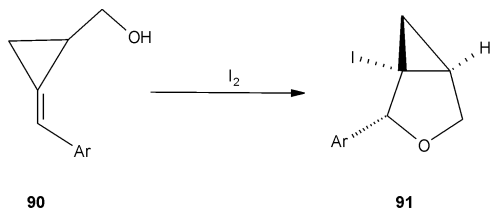
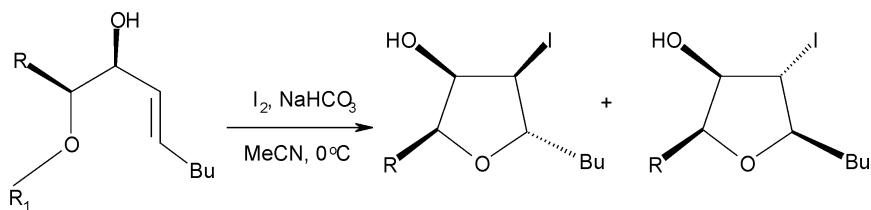


Схема 39

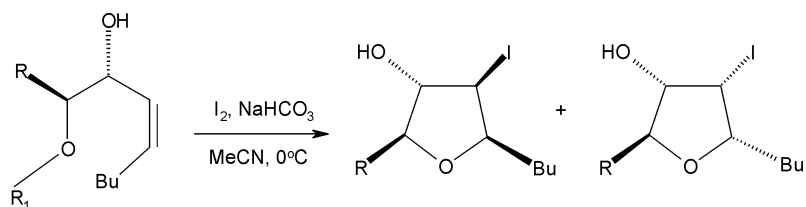
зует циклического продукта **87a** из-за чрезмерного напряжения, возникающего при образовании *транс*-сочленённого бицикло[3.3.0]октана [45, 46]. Во всех представленных случаях йодоциклизация спиртов **86a-h** осуществляется по *транс*-схеме присоединения.

Эти данные согласуются с результатами работы [47], в которой показано, что *транс*-2-аллилциклопентан-1-ол не вступает в реакцию йодоциклизации в отличие от его *цис*-аналога и *цис*- и *транс*-2-аллилциклогексан-1-олов, образующих продукты йодоциклизации.



- a R=Me, R₁=Bu, **93a/94a**=80:20, 63%; b R=Ph, R₁=H, **93b/94b**=83:17, 70%;
- c R=Me, R₁=H, **93c/94c**=86:14, 62%

Схема 40



- a R=Me, R₁=Bu, **96a/97a**=91:9, 66%; b R=Ph, R₁=H, **96b/97b**=92:8, 92%;
- c R=Me, R₁=H, **96c/97c**=97:3, 97%

Схема 41

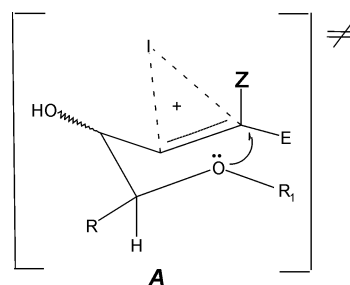


Схема 42

Из вышеизложенных данных следует, что высокого уровня стереоконтроля в реакциях ЭГЦ 3-бутенолов можно достичь, используя модельные гомоаллильные алициклические спирты с закреплёнными конформациями.

Например, благодаря жёсткой структуре арил-метилденциклопропилкарбинолов **88a-h** в результате их йодирования и селенирования достигнут высокий уровень стереоселективности образования 1-йодо- или фенилселенил-2-арил-3-оксацикло[3.1.0]гексанов **89a-h** [48] (схема 38).

Йодирование *Z*-карбинола **90** также стереоселективно даёт только один продукт **91** с выходом 86% (схема 39).

В случае йодоциклизации *E*- и *Z*-диолюв **92a-c** и **95a-c** стереоселективно получают соответственно *транс*-2,5-замещённые ТГФ **93a-c** и *цис*-2,5-замещённые ТГФ **96a-c** [49], причём стереоселективность образования производных ТГФ выше при циклизации *Z*-изомеров **95a-c** (схемы 40, 41).

Такой результат йодоциклизации авторы [49] объясняют структурой переходного состояния *A* реакции, в которой креслоподобная конформация молекулы контролирует экваториальное расположение *R*-заместителя преимущественно в *E*-изомерах (схема 42). Бутильная группа в *E*-изомерах эффективнее влияет на стереоконтроль ЭГЦ

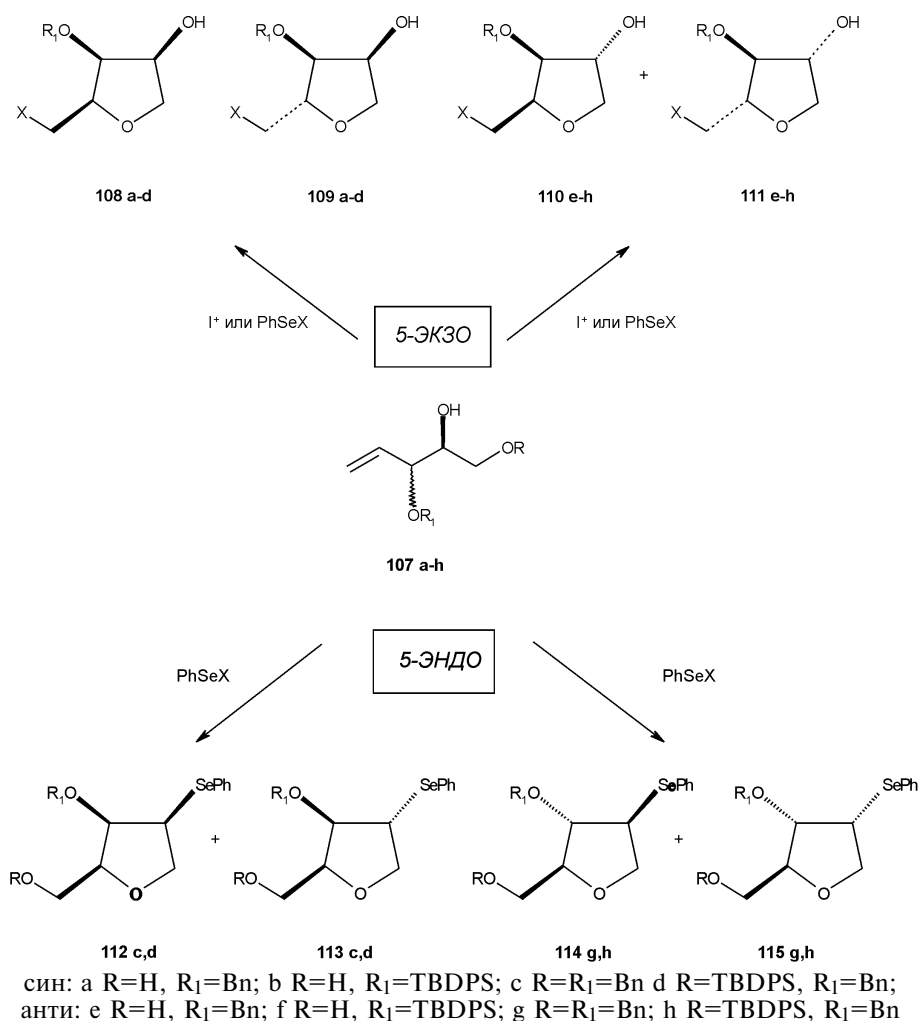


Схема 46

единений независимо от природы заместителей R и R₁ с высокой хемо-, регио- и стереоселективностью в результате *экзо*-циклизации получают изомерные ТГФ **108a-h** и **111a-h** (схема 46).

Однако, если в качестве электрофилов используются селеносодержащие реагенты, то реакция может протекать как по *экзо*-, так и по *эндо*-схеме, а результат зависит от того, замещён или неза-

мещён атом водорода первичной гидроксильной группы в исходных субстратах. Если он замещён (R≠H), то, в отличие от йодоциклизации, селеноциклизация **107c,d,g,h** протекает как *эндо*-процесс и приводит к образованию изомерных **112-113c,d** и **114-115g,h** [51].

Из табл. 6 следует, что уровень стереоселективного образования продуктов селеноциклизации

Таблица 6

Селенирование алкенолов 107a,c,d,e,g,h

№ п/п	Алкенол	PhSeX	Условия реакции	Соотношение продуктов, %	Выход, %
1	107a	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 1 ч	108a/109a (43:57)	87
2	107a	PhSeOTf	Neti-Pr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	108a/109a (34:66)	53
3	107c	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , 20°, 0,2 ч	112c/114c (36:64)	58
4	107d	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , кип., 12 ч	112d/113d (50:50)	96
5	107d	PhSeOTf	Neti-Pr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	112d/113d (64:36)	61
6	107e	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , 20°, 1 ч	110e/111e (30:70)	99
7	107e	PhSeOTf	Neti-Pr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 ч	110e/111e (10:90)	55
8	107g	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , 20°, 1 ч	114g/115g (50:50)	55
9	107h	NPSP	КСК, CH ₂ Cl ₂ , кип., 12 ч	114h/115h (56:44)	87
10	107h	PhSeOTf	Neti-Pr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 0,5 ч	114h/115h (32:68)	42

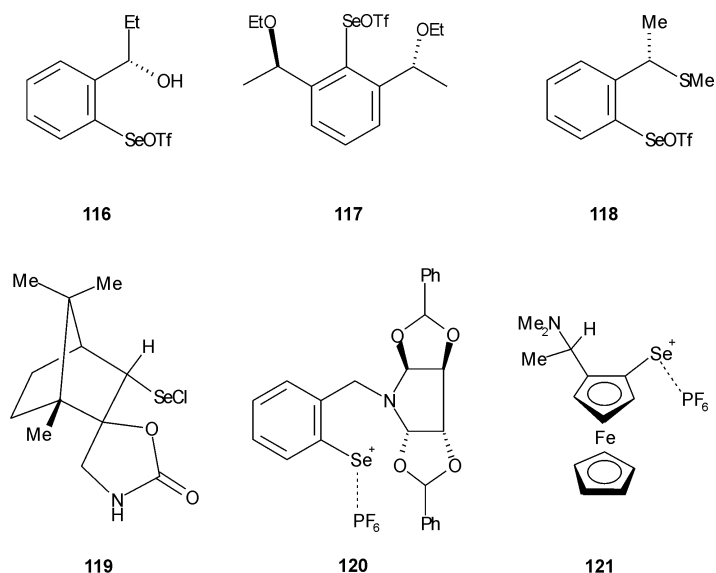


Схема 47

Таблица 7

Селеноциклизация 3-бутенолов хиральными реагентами

№ п/п	Субстрат	Хиральный реагент	Основной продукт	Соотношение (de) продуктов, %	Выход, %	Литература
1		116		0	60	52
		117		2:1	73	53
		120		>98	86	54,55
		121		95	89	56
2		120		56	71	54,55
		121		34	83	56
3		116		84	87	52,57
		117		12:1	92	53
		120		>98	90	54,55
4		116		46	68	52
		117		12:1	77	53
5		119		13	62	58,59
		120		57:43	73	54,55
6		116		49	64	52
7		116		9	22	52
8		118		93:7	88	60

выше при протекании реакции по *экзо*-схеме (см. примеры 1, 2, 6, 7).

Стереоселективность процесса *эндо*-циклизации ниже, однако, она повышается при использовании в качестве электрофила NPSP (N-фенилселенофтальмида) в присутствии камфорсульфокислоты (КСК) (см. пример 3).

При проведении реакции в щелочных условиях (см. пример 5) наблюдается инверсия стереоселективности, однако её уровень остаётся низким.

Одним из перспективных методов осуществления стереоконтроля в реакциях ЭГЦ 3-бутенолов является использование для проведения реакции хиральных электрофильных реагентов. Эти реакции относятся к реагент-контролируемым асимметрическим синтезам, в которых хиральный энантиоочищенный электрофильный реагент селективно путём проявления асимметрической индукции способствует превращению ахиральной молекулы субстрата в хиральный, энантиобогащенный продукт.

Для этих целей чаще всего используются хиральные селеносодержащие реагенты различной структуры (**116-121**) (схема 47).

Из табл. 7 следует, что наилучшее соотношение (*de*) изомеров получается в результате использования реагента **120** для циклизации *E*-спиртов (см. примеры 1,3). Однако, при использовании этого реагента для циклизации *Z*-спирта (см. пример 2) соотношение изомеров значительно ниже.

Неплохие результаты получены также при использовании реагентов **117** (см. примеры 1, 3, 4) и **118** (см. пример 8). Следует отметить, что соотношение изомеров при циклизации *E*-спиртов (см. примеры 1, 3, 4) реагентом **116** зависит от

природы заместителя, находящегося у концевой атома углерода двойной связи.

Энантиоселективное образование продуктов селеногетероциклизации объясняется взаимодействием атомов селена с гетероатомами (O, N, S) в хиральном электрофильном реагенте в результате сближения асимметрического атома в реагенте и реакционного центра в переходном состоянии [6], приводящая к стереоконтролю продуктов реакции.

Выводы

1. Реакция электрофильной гетероциклизации 3-бутенолов может приводить к образованию производных оксетана (*экзо*-процесс) и тетрагидрофурана (*эндо*-процесс). Селективность образования четырёх- или пятизвенных циклов зависит от стерических и электронных эффектов заместителей и их положения в молекулах исходных 3-бутенолов.

2. К основным факторам, контролирующим стереоселективность реакции ЭГЦ 3-бутенолов, следует отнести:

- а) механизм реакции циклообразования, предусматривающий транс-схему присоединения электрофильного реагента и спиртового гидроксильного атома к двойной углерод-углеродной связи при образовании гетероциклов;
- б) наличие объёмных заместителей в положении 2 углеродной цепи 3-бутенолов;
- в) конфигурационное и конформационное состояние молекул 3-бутенолов;
- г) природу и хиральность электрофильного реагента, ион-парное состояние реагентов и интермедиатов, которые определяют конфигурацию циклического переходного состояния.

Литература

1. Бартлетт П. Стереоконтроль в реакциях циклизации. Современные направления в органическом синтезе. — М.: Мир, 1986. — С. 256-268.
2. Геваза Ю.И., Станинец В.И., Зефиоров Н.С. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов. — К.: Наукова думка, 1990. — 155 с.
3. Геваза Ю.И., Станинец В.И. // ХГС. — 1982. — №11. — С. 1443-1463.
4. Cardillo G., Orena M. // Tetrahedron. — 1990. — Vol. 46, №10. — P. 3321-3408.
5. Harmange C.J., Figadere B. // Tetrahedron: Asymmetry. — 1993. — Vol. 4, №8. — P. 1711-1754.
6. Petragnani N., Stefani H.A., Valduga C.J. // Tetrahedron. — 2001. — Vol. 57, №8. — P. 1411-1448.
7. Baldwin E.J. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1976. — №38. — P. 734-736.
8. Straus F., Kuhnel R. // Chem. Ber. — 1933. — Bd. 66, №12. — S. 1834-1846.
9. Diner U.E., Worsley M., Lown J.W. // J. Chem. Soc. — 1971. — №18. — P. 3131-3136.
10. Evans R.D., Magee J.W., Schauble J.H. // Synthesis. — 1988. — №11. — P. 862-868.
11. Santelli M., Viala J. // Tetrahedron Lett. — 1977. — Vol. 38, №25. — P. 4397-4401.
12. Ganem B. // J. Am. Chem. Soc. — 1976. — Vol. 98, №3. — P. 858-859.
13. Lindgren B.O., Svahn C.M. // Acta Chem. Scand. — 1970. — Vol. 24. — P. 2699-2703.
14. Карташов В.П., Кром Е.Н., Бодриков И.В. // ЖОрХ. — 1970. — №6. — С. 15-19.
15. Midmand M.M., Halterman R.L. // J. Org. Chem. — 1981. — Vol. 46, №6. — P. 1227-1229.
16. Winstein S., Goodman L. // J. Am. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76, №17. — P. 4368-4372.
17. Winstein S., Goodman L. // J. Am. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76, №17. — P. 4373-4378.
18. Homsy F., Rousseau G. // J. Org. Chem. — 1999. — Vol. 64, №1. — P. 81-85.
19. Lown J.W., Joshua A.W. // Canad. J. Chem. — 1977. — Vol. 55. — P. 131-140.
20. Lown J.W., Joshua A.V. // Canad. J. Chem. — 1977. — Vol. 55. — P. 122-130.

21. Galatsis P., Millan S.D., Nechala P., Ferguson G. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №22. — P. 6643-6651.
22. Galatsis P., Parks D.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №36. — P. 6611-6614.
23. Galatsis P., Millan S.D., Ferguson G. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №15. — P. 5048-5056.
24. Jung M.E., Nichols Ch. J. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №43. — P. 7667-7670.
25. Bartlett P.A., Myersom J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1978. — Vol. 100, №12. — P. 3950-3952.
26. Srebnik M., Mechoulam R. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1984. — №16. — P. 1070-1071.
27. Kang S.H., Hwang T.S., Kim W.J., Lim J.K. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31, №41. — P. 5917-5920.
28. Kang S.H., Hwang T.S., Lim J.K., Kim W.J. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 11, №5. — P. 455-460.
29. Kang S.H., Hwang T.S., Kim W.J., Lim J.K. // *Tetrahedron Lett.* — 1991. — Vol. 32, №32. — P. 4015-4018.
30. Kang S.H., Lee S.B. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №47. — P. 1955-1958.
31. Kang S.H., Lee S.B. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №47. — P. 7579-7582.
32. Landais Y., Planchenault D., Weber V. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, № 17. — P. 2987-2990.
33. Andrey O., Ducry L., Landais Y. et al. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №12. — P. 4339-4352.
34. Landais Y., Planchenault D. // *Synlett.* — 1995. — P. 1191-1193.
35. Kahn S.D., Hehre W.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1985. — Vol. 26, №31. — P. 3647-3650.
36. Chamberlin A.R., Mulholland R.I., Kahn S.D., Hehre W.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1987. — Vol. 109, №3. — P. 672-677.
37. Bedford S.B., Bell K.E., Fenton G. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №43. — P. 6511-6514.
38. Bedford S.B., Bell K.E., Bennet F. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1999. — №15. — P. 2143-2153.
39. Lipshutz B.H., Barton C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №3. — P.1084-1086.
40. Mihelich E.D., Hite G.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №18. — P. 7318-7319.
41. Berks J.M., Knight D.W., Seeman C.J., Weingarten G.G. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №39. — P. 7259-7262.
42. Bennet F., Bedford S.B., Bell K.E. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №43. — P. 6507-6510.
43. Galatis P., Manwell J.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №45. — P. 8179-8182.
44. Galatis P., Manwell J.J., Millan S.D. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №30. — P. 5261-5264.
45. Barks J.H., Khight D.W., Weingarten G.G. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1994. — №6. — P. 719-720.
46. Barks J.H., Weingarten G.G., Khight D.W. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 2000. — №20. — P. 3469-3476.
47. Геваза Ю.И., Купчик И.П., Станинец В.И. // *XFC.* — 1988. — №11. — С. 1608-1610.
48. Wang B.U., Hyang J.W., Lin L.P., Shi M. // *Synlett.* — 2005. — №3. — P. 421-424.
49. Bew S.P., Barks J.M., Knight D.W., Middleton R.J. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №22. — P. 4447-4451.
50. Lipshutz B.H., Tirado R. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №26. — P. 8307-8311.
51. Bravo F., Castillon S. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2001. — №3. — P. 507-516.
52. Fragale G., Wirth T. // *Eur. J. Org. Chem.* — 1998. — №7. — P. 1361-1369.
53. Deziel R., Malenfant E. // *J. Org. Chem.* — 1995. — Vol. 60, №14. — P. 4660-4662.
54. Fujita K., Murata K., Iwaoka M., Tomoda S. // *Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1995. — №16. — P. 1641-1642.
55. Fujita K., Murata K., Iwaoka M., Tomoda S. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №6. — P. 2029-2048.
56. Takada H., Nishibayashi U., Uemura S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1999. — №11. — P. 1511-1516.
57. Wirth T. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1995. — Vol. 34, №16. — P. 1726-1729.
58. Back T.G., Dyck B.P. // *Chem. Commun.* — 1996. — №22. — P. 2567-2568.
59. Back T.G., Dyck B.P. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №11. — P. 3191-3208.
60. Tiecco M., Testaferrri L., Bagnoli I. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №17. — P. 3241-3245.

Надійшла до редакції 22.06.2007 р.

УДК 547.461.3

СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЭФИРОВ МАЛОНАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Р.П.Ткачев, В.Д.Дяченко, В.П.Ткачева

Луганский национальный педагогический университет им. Тараса Шевченко
91011, г. Луганск, ул. Оборонная, 2. E-mail: sokrimfa@pisem.net

Ключевые слова: эфиры малонаниловых кислот; химические свойства; биологическое действие; фармакологическое действие

В обзоре обобщены и систематизированы методы синтеза биологически активных соединений на основе эфиров малонаниловых кислот.

THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE SUBSTANCES ON THE BASIS OF MALONOANILIC ACIDS ESTERS

R.P.Tkachov, V.D.Dyachenko, V.P.Tkachova

The synthetic methods of biologically active substances on the basis of malonoanilic acids esters have been generalized and systematized in the review.

СИНТЕЗ БІОАКТИВНИХ СПЛУК НА ОСНОВІ ЕСТЕРІВ МАЛОНАНИЛОВИХ КИСЛОТ

Р.П.Ткачов, В.Д.Дяченко, В.П.Ткачева

В огляді узагальнені та систематизовані методи синтезу біологічно активних сполук на основі естерів малонанілових кислот.

Эфиры малонаниловых кислот не являются широко распространенными реагентами в синтетической органической химии, о чем свидетельствует отсутствие каких-либо обзорных статей, касающихся их получения и их химических свойств. Однако в последние десятилетия эти соединения стали очень широко использоваться в синтезе препаратов, проявляющих, как правило, физиологическую и фармакологическую активность. Это делает необходимым обобщение и систематизацию литературных источников, которые касаются этой проблематики. Целью настоящей работы явилось освещение как химических свойств эфиров малонаниловых кислот, так и прикладных аспектов получаемых на их основе веществ с биологической активностью. Рассмотрены литературные данные последних 10 лет.

Производные эфиров малонаниловых кислот содержат три главные функциональные группы, вступающие в химические превращения — метиленактивную и сложноэфирную, которые наиболее часто подвергаются различным трансформациям, а также анилидную, более химически инертную. Литературные данные систематизированы в соответствии с данной классификацией.

Реакции с участием метиленовой группы

В качестве СН-кислот малонаниловые эфиры после активации метиленовой группы, как правило, сильным основанием способны атаковать активированную двойную и тройную связи, то есть вступать в реакцию присоединения по Михаэлю; способны атаковать карбонильный атом углерода в составе сложноэфирной, карбоксильной, альдегидной, кетонной групп (циклоконденсации по

Кляйзену, по Дикману, по Кневенагелю); атаковать цианогруппу, атом азота нитрогруппы. Кроме того, для синтеза биологически активных веществ также используют реакции формилирования, алкилирования и диазотирования по метиленактивной группе рассматриваемых соединений.

Присоединение по Михаэлю. Классическая реакция Михаэля в применении к малонаниловым эфирам ведет к формированию хинолинового ядра (если метиленовая группа внутримолекулярно атакует алкенильный (алкинильный) заместитель ариламидной группы) либо пиридинового ядра, не конденсированного с бензольным кольцом исходной анилидной группы (если активированную непредельную связь содержит второй реагент).

В рамках программы поиска новых нуклеозидных 2(1H)-хинолоновых оснований в качестве антиСПИДовых агентов реакцией внутримолекулярной циклизации соединений 1 в присутствии основания получены эфиры 2(1H)-хинолоновой кислоты 2 [1] (схема 1).

Как и следовало предполагать, природа заместителя R — один из решающих факторов образования цикла. Выход продукта зависит от силы электроноакцепторного заместителя, а наличие

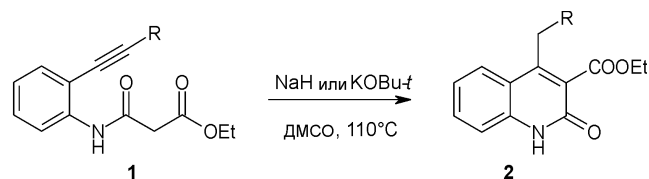


Схема 1

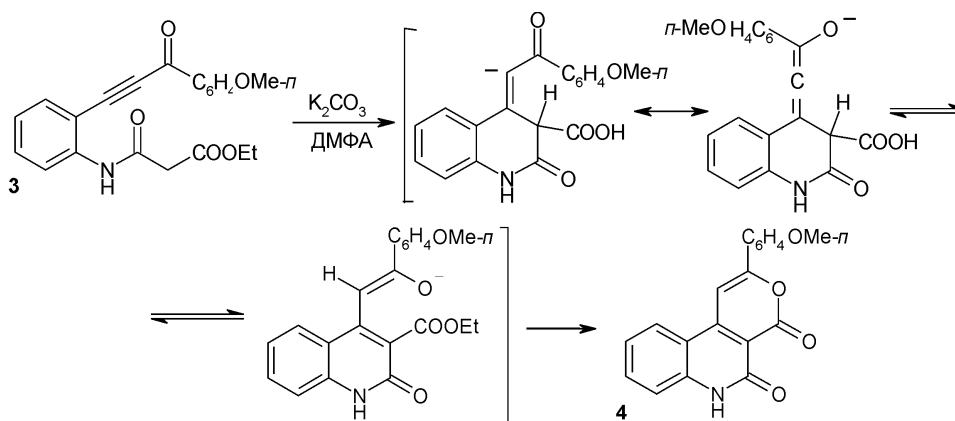


Схема 2

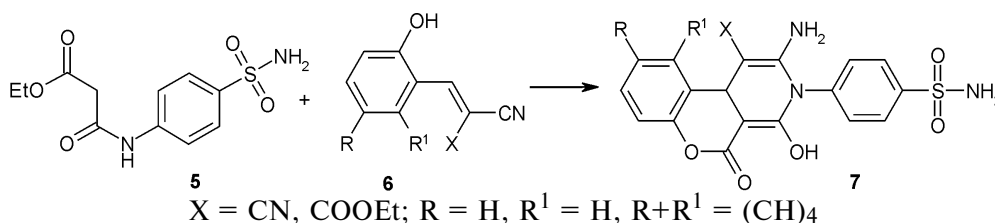


Схема 3

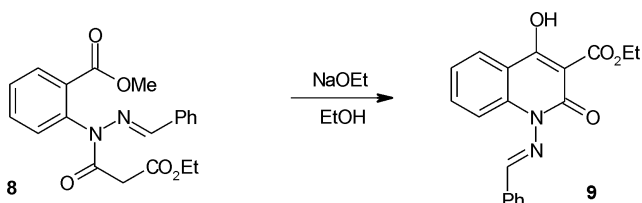


Схема 4

электронодонорного заместителя делает невозможным замыкание цикла.

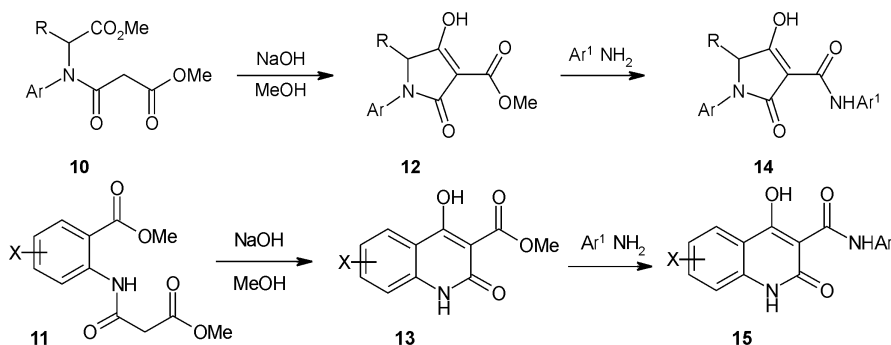
Каскадная цепь реакций: присоединения по Михаэлю—таутомеризации—переэтерификации происходит при действии на α,β -инон 3 карбоната калия и через образование промежуточных соединений приводит к образованию трициклической системы 4 [2] (схема 2).

Конденсация эфира 5 с активированным олефином 6 в присутствии пиперидина не заканчивается образованием продукта присоединения по Михаэлю и в результате последующей реакции переэтерификации ведет к хромено[3,4-с]пиридину 7 [3] (схема 3).

Конденсация по Кляйзену и атака карбанионом карбоксильной группы.

Малонаниловые эфиры способны вступать в реакцию конденсации по Кляйзену. Если рассматриваемые соединения являются производными антраилового эфира, реакция представляет собой частный случай конденсации по Кляйзену, а именно реакцию Дикмана. Атака метиленактивной группой карбонильного атома углерода алкоксикарбонильной группы, находящейся в *орто*-положении арильной группы, ведет к замещенным 4-оксихинолин-2-онам. Такие соединения синтезируют целенаправленно для изучения их фармакологических свойств. Так, из эфира 8 был синтезирован хинолон 9, который является базовой структурой для синтеза серии замещенных 4-гидроксихинолонов, проявляющих ингибирующую активность по отношению к полимеразе вируса гепатита С, определяющей его генотип [4] (схема 4).

Ингибиторы активаторов плазминогена (ИАП) — члены суперсемейства ингибиторов протеаз, активность которых служит одной из причин развития рака. Структуры, препятствующие формиро-



R = H, Me; X = H, Hlg, NO₂, NH₂, n-C₅H₁₁, Ar², CF₃, CN, 6,7-F₂, 6,7-(MeO)₂, арил

Схема 5

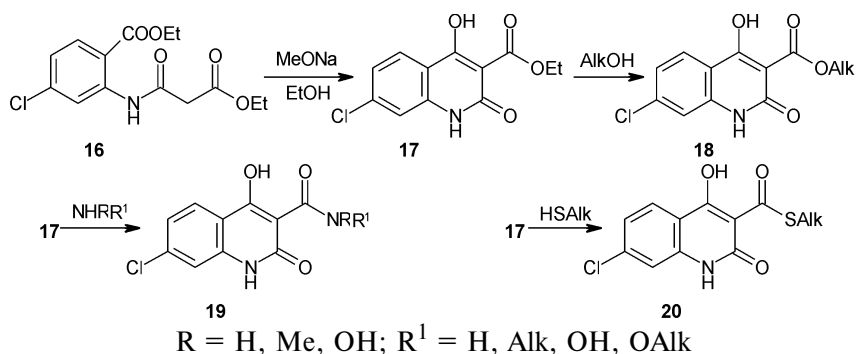


Схема 6

ванию комплекса ИАП-активатор плазминогена, были синтезированы ранее, однако из-за большой молекулярной массы не могли быть использованы в качестве лекарственных препаратов. Циклизацией по Дикману эфиров 10 и 11 синтезируют соответственно 3-метоксикарбонилтетрамовые кислоты 12 и хинолоны 13, обработка которых аминами ведет к соединениям 14 и 15. Последние обладают невысокой молекулярной массой и демонстрируют высокую ИАП-ингибирующую активность [5] (схема 5).

Большое количество соединений-антагонистов глицинового центра в NMDA-рецепторах, несмотря на высокую активность *in vitro*, малоактивны *in vivo*. Это связано с наличием в их структуре карбоксильной группы, ответственной за ионный тип связи с рецептором, но препятствующей проникновению лекарства через гематоэнцефалический барьер. С целью получения биоактивных структур, имеющих другую группу анионного характера, из эфиров 16 были получены хинолоны 17. Дальнейшее взаимодействие последних со спиртами, аминами или тиолами ведет к соответствующим эфирам 18, амидам 19 и тиоэфирам 20, проявляющим высокую активность *in vivo* по отношению к NMDA-рецепторам [6] (схема 6).

Циклизацией бромсодержащего эфира малонаниловой кислоты 21 в основной среде получен эфир 22, взаимодействие которого с оптически

чистым S(–)-1-фенилэтиламин приводит к S(–)-1-фенилэтиламиду 23 [7] (схема 7).

Внутримолекулярная конденсация по Дикману малонаниловых эфиров катализируется основными катализаторами (NaOH, TBAF, алкоксиды, амиды лития и т.п.). Однако процесс отделения катализаторов от реакционной смеси и очистка продуктов довольно трудоемки. Эффективным оказался катализ данной реакции ионообменными смолами Амберлист А-26. Так, эфиры 24 при обработке четвертичными аммониевыми смолами образуют 4-гидроксихинолины 25, которые остаются прочно связанными со смолой и легко фильтруются (схема 8). Подкисление трифторуксусной кислотой позволяет легко отделить продукт с высоким выходом и чистотой [8].

На основании соединений 26a,b и анилида 27 синтезированы производные хинолин-3-карбоксамида 28a,b (схема 9). Линомид 28a является *in vivo* ингибитором формирования новых кровеносных сосудов при развитии опухолей и может применяться для замедления роста метастаз, в частности он показал высокую активность как ингибитор роста карциномы простаты [9]. Клинические исследования показали также его перспективность для лечения обширного склероза, ревматоидного артрита и лейкемии. Хинолон 28b уменьшает протеинурию также эффективно, как преднизолон, однако более чем в 10 раз менее токсичен,

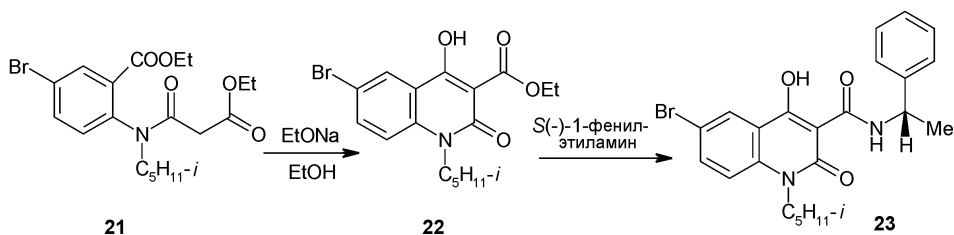


Схема 7

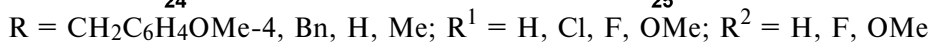
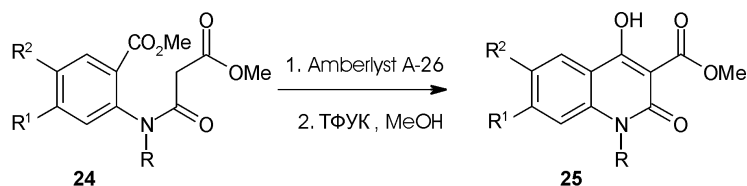


Схема 8

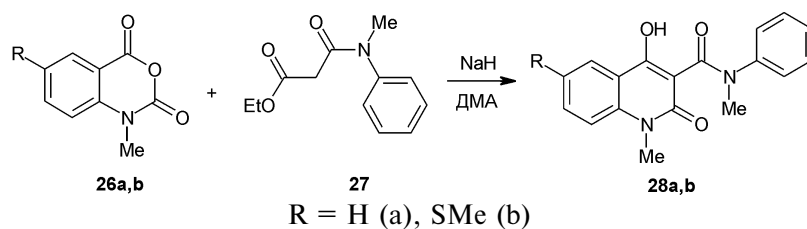


Схема 9

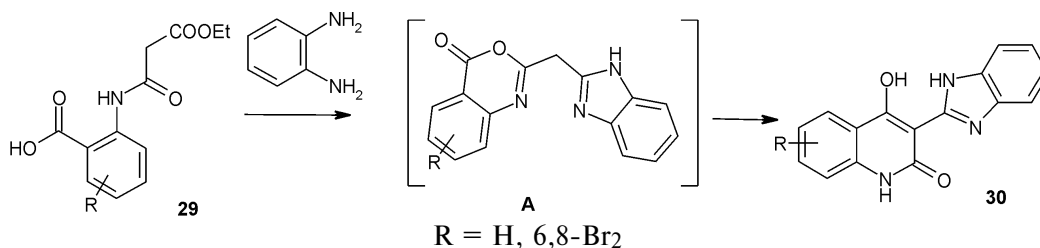


Схема 10

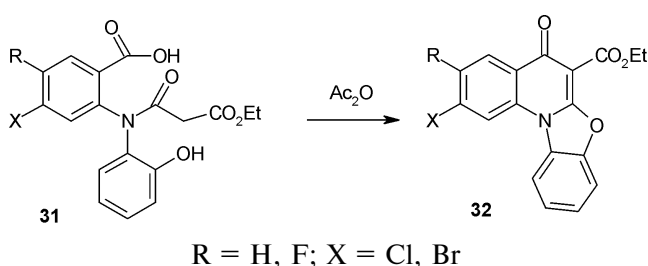


Схема 11

чем он. При использовании хинолона 28b наблюдалось также уменьшение продуцирования аутоантител, играющих роль в развитии волчанки [10].

Взаимодействующие этиловых эфиров N-(о-карбоксихифенил)малонамовых кислот 29 с о-фенилендиамином односторонне приводит к образованию двух гетероциклических систем — бензоимидазольной и 2-оксо-4-гидроксихинолиновой, входящих в структуру соединения 30 [11] (схема 10). Как предполагают авторы, реакция проходит с образованием интермедиата А, который в результате ряда внутримолекулярных перегруппировок образует систему 30.

Ключевой стадией синтеза новых соединений антибактериального ряда является тандемная реакция замыкания двух циклов (схема 11). Из карбоциклической системы 31 получают бензоксазо[3,2-а]хинолин 32. Дальнейшая замена галогена на остаток амина позволяет получать аминозамещенные гетероциклические системы типа 32 [12, 13].

Конденсация по Кневенагелю. Атака метиленактивной группой атома углерода жирно-аромати-

ческой или ароматической кетогруппы, расположенной в *орто*-положении арильной группы малонанилового эфира, ведет к производным хинолин-2(1H)-она, содержащим в положении 4 соответственно алифатический или ароматический заместители. Синтез привлекателен хорошими выходами продуктов реакции. Большинство полученных таким способом соединений фармакофорны либо служат полупродуктами при получении веществ с заданной фармакологической активностью. Так, одна из стадий синтеза ингибиторов ДНК-топоизомераз I и II заключается в циклизации эфира 33 в хинолон 34, который в результате ряда последующих реакций превращаются в аналоги камптотецина 35 [14, 15] (схема 12). Система 35 обладает выраженной активностью против нескольких видов раковых клеток.

Депротонирование амида 36 ведет к соответствующему гидроксихинолону 37 (схема 13). Дальнейшая 4-стадийная трансформация полученного соединения ведет к 4-арил-3-винилхинолин-2(1H)-ону 38, эффективному при лечении эректильной дисфункции. Терапевтическое действие соединения основано на активировании одного из подтипов K⁺ каналов — макси-K каналов, ведущего к мембранной гиперполяризации и соответствующему закрытию Ca²⁺ каналов с последующим уменьшением концентрации Ca²⁺ в цитозоле и расслаблением гладкой мускулатуры [16].

Формирование хинолинового ядра в синтезе нового высокоселективного антагониста серотониновых рецепторов (класса 5-HT₃) происходит

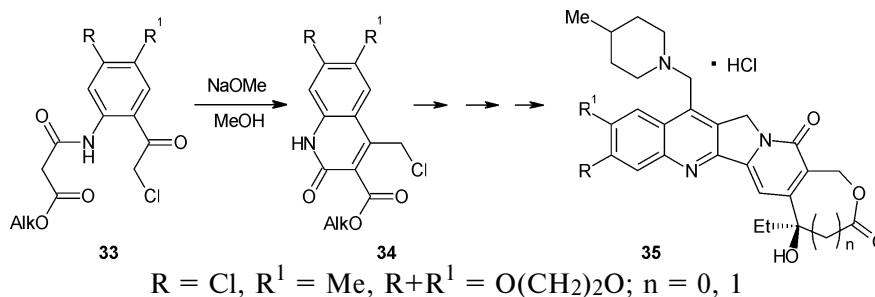


Схема 12

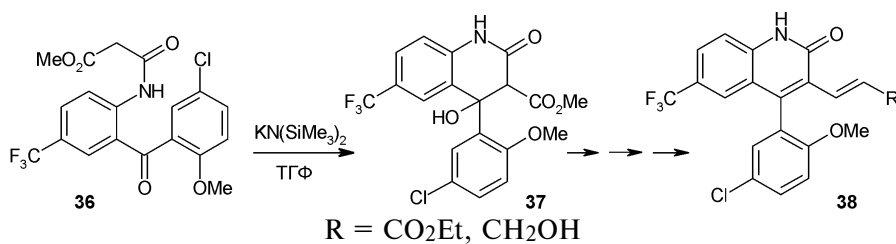


Схема 13

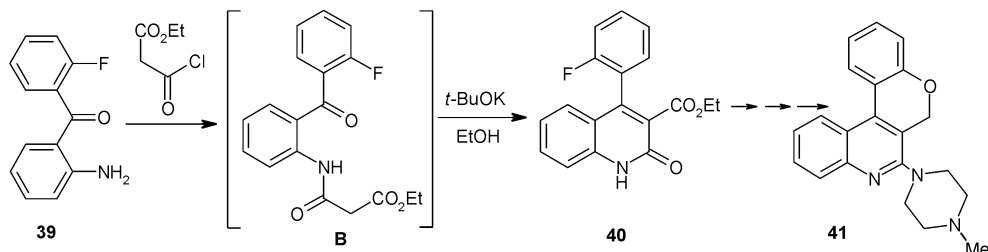


Схема 14

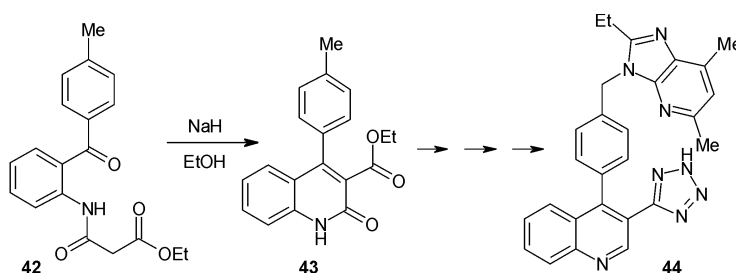


Схема 15

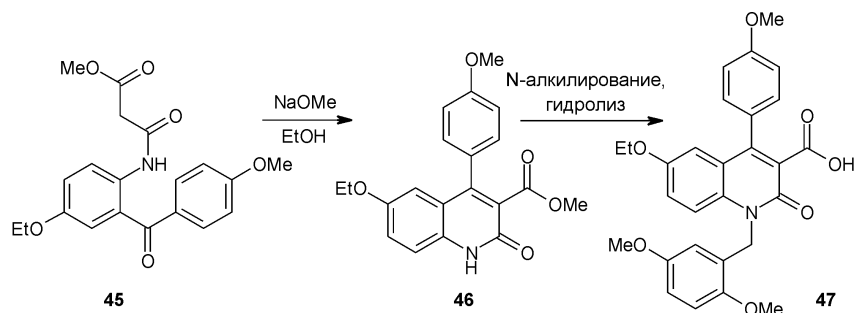


Схема 16

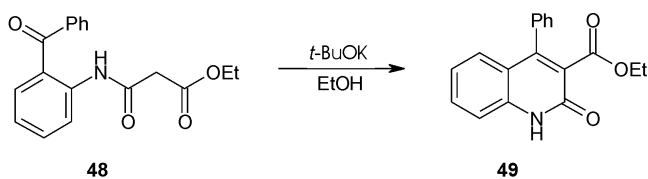


Схема 17

при обработке анилина 39 этоксикарбонилэтилхлоридом с последующей циклизацией невыделенного эфира В в 2(1H)-оксохинолин 40. Последний в результате последующих реакций превращают в активный *in vivo* препарат 41 с потенциальной противорвотной, антираковой и анти-склеротической активностью [17] (схема 14).

Ангиотензин II — октапептид, играющий ключевую роль в развитии гипертензии. Используемые антигипертензивные лекарства эналаприл и каптоприл ингибируют фермент, катализирующий инвертирование ангиотензина I в ангиотензин II, однако вследствие своей низкой селективности

они могут вызывать различные побочные эффекты, например, кашель и сыпь. Поэтому более рациональным путем лечения гипертензии является специфическое блокирование активности ангиотензина II на уровне его рецепторов. Циклизацией эфира 42 под действием NaH получают соединение 43. Данная реакция является ключевой стадией синтеза 4-фенилхинолонового ядра нового антагониста рецептора ангиотензина II (класса AT₁) — соединения 44 [18] (схема 15).

Эндотелины (ЭТ) — семейство пептидов, играющих важную роль в регуляции кровяного давления и тонуса сосудов. Получение антагонистов эндотелиновых рецепторов — одно из основных направлений в лечении артериальной гипертензии, паралича сердца и кровотечения паутиной оболочки. Для этой цели внутримолекулярной конденсацией по Кневенагелю эфира 45 получают хинолон 46 [19] (схема 16). Последний при алкилировании по атому азота и гидролизе сложноэфирной группы образует соединение 47, которое про-

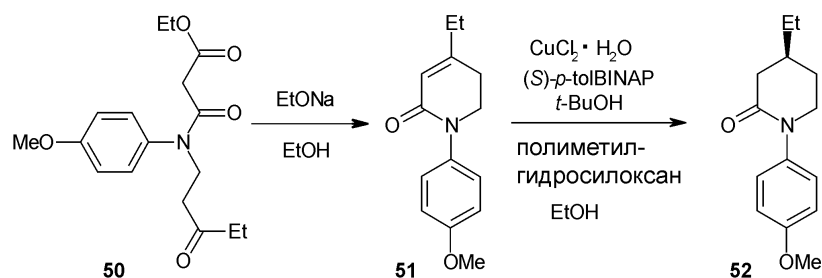


Схема 18

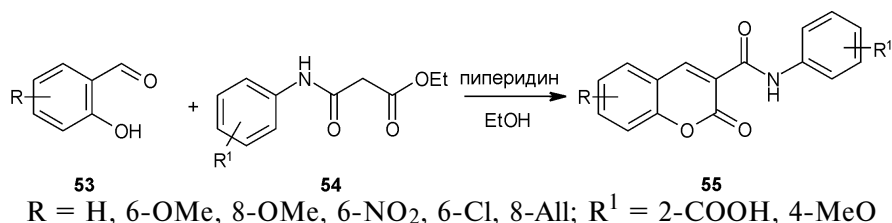


Схема 19

явило себя как эффективный в ничтожных концентрациях неселективный антагонист ЭТ рецепторов.

Циклизация эфира 48 приводит к хинолону 49 [20], полученному целенаправленно для поиска веществ, обладающих сродством к холецистокининовым рецепторам (схема 17).

Внутримолекулярная конденсация по Кневенегелю и последующее декарбоксилирование (реакция ретро-Кляйзена) эфира 50 ведет к α,β -ненасыщенному лактаму 51 [21] (схема 18). Каталитическое восстановление последнего приводит к пиперидону 52 с высокой степенью энантиоселективности. Соединение 52, аналогично (–)-ролипраму и антидепрессанту пароксетину, является хиральным лактамом, содержащим β -стереоцентр, что позволяет предположить наличие у него высокой биологической активности.

Циклоконденсация салициловых альдегидов 53 и малонаниловых эфиров 54 в присутствии пиперидина приводит к замещенным кумаринам 55 (схема 19). Последние могут проявлять антимикробную [22], а также противовоспалительную активность, сравнимую с активностью пироксикама, причем токсичность полученных соединений очень мала [23, 24].

Конденсацией, подобной конденсации по Кляйзену эфира 54а с эфиром 56, получают винилмер-

каптан 57 (схема 20). Окислительная циклизация последнего при обработке йодом и триэтиламинном ведет к 2,5-дифенилизотиазолону 58 — ингибитору разрушения хрящевой ткани при артрите. Механизм его биологического действия заключается в препятствовании протеолитической активности матричных металлопротеиназ [25]. Исследования зависимости структура-активность показали, что одним из определяющих факторов высокой биологической активности полученного соединения является наличие в положении 4 электроноакцепторной этоксикарбонильной группы.

Другие реакции. В сильноосновной среде метиленактивная группа малонаниловых эфиров способна атаковать нитрогруппу. Гетероциклизация малонанилового эфира 59 в эфир хиноксалин-2-карбоновой кислоты 60 является ключевой стадией синтеза нового класса хиноксалинкарбоновых кислот 61, обладающих высокой нейропротекторной активностью *in vitro* и высоко эффективных *in vivo* [26] (схема 21). Фармакологическое действие препаратов связано с их антагонистической активностью на рецепторы нейромедиаторных аминокислот.

Эфир 62 легко формилируется с образованием замещенного акрилового эфира 63 [27] (схема 22). Енамин 63 — активный реагент, легко вступаю-

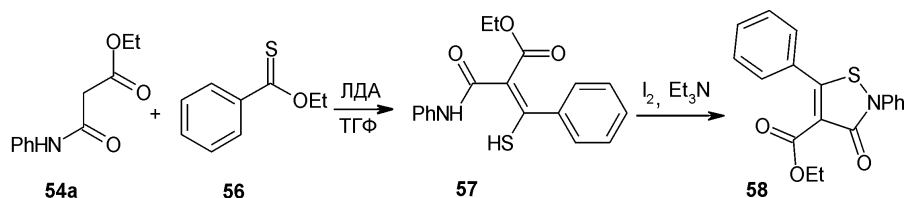


Схема 20

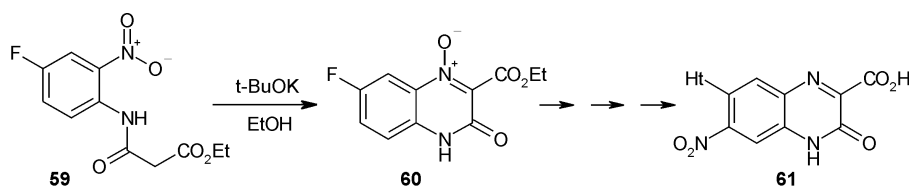


Схема 21

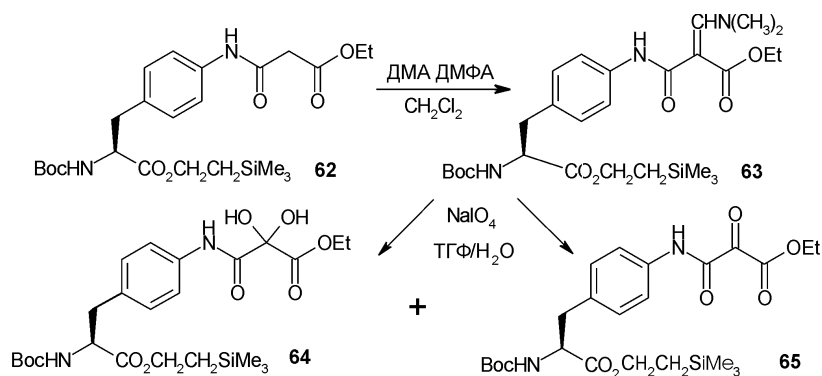


Схема 22

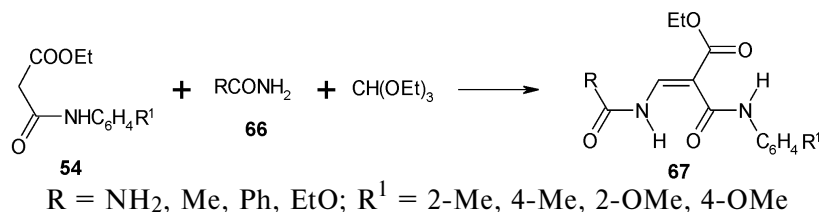


Схема 23

ший в реакции S_NVin с образованием биоактивных гетероциклических систем [28]. Однако в данной работе стояла иная задача — получение неприродных аминокислот для модифицирования полипептидной цепочки и изучение физических и биологических свойств полученных пептидов. Для этой цели енамин 63 был окислен в смесь продуктов 64 и 65. Производное (L)-фенилаланина 65, содержащее вицинальную трикарбонильную функцию, в составе пептидов формирует как внутри-, так и межмолекулярные связи между сериновой OH-группой и центральным карбонильным углеродом или с нуклеофильным центром энзима, являясь ингибитором сериновых протеаз.

Трехкомпонентным синтезом при участии эфиров малонаниловых кислот 54 с триэтилортофор-

миатом и амидами 66 получены N-ацильные производные 3-амино-2-этоксикарбонилакриламидов 67, проявившие во время исследований на белых крысах противовоспалительную и анальгетическую активность [29] (схема 23).

С целью получения новых антиишемических препаратов при обработке эфиров 68 бензоилхлоридом или (E)-4-бромокротоновым анилидом были получены соответствующие продукты ацилирования 69 и алкилирования 70. Эфиры 69 через цепь последующих превращений с участием анилида 71, а эфир 70 непосредственно на палладиевом катализаторе подвергают гетероциклизации по Гекку с образованием бензо[b]азепиновых производных 72 и 73 (схема 24). Циклизация по Гекку — ключевая стадия синтеза, в которой E—стереохи-

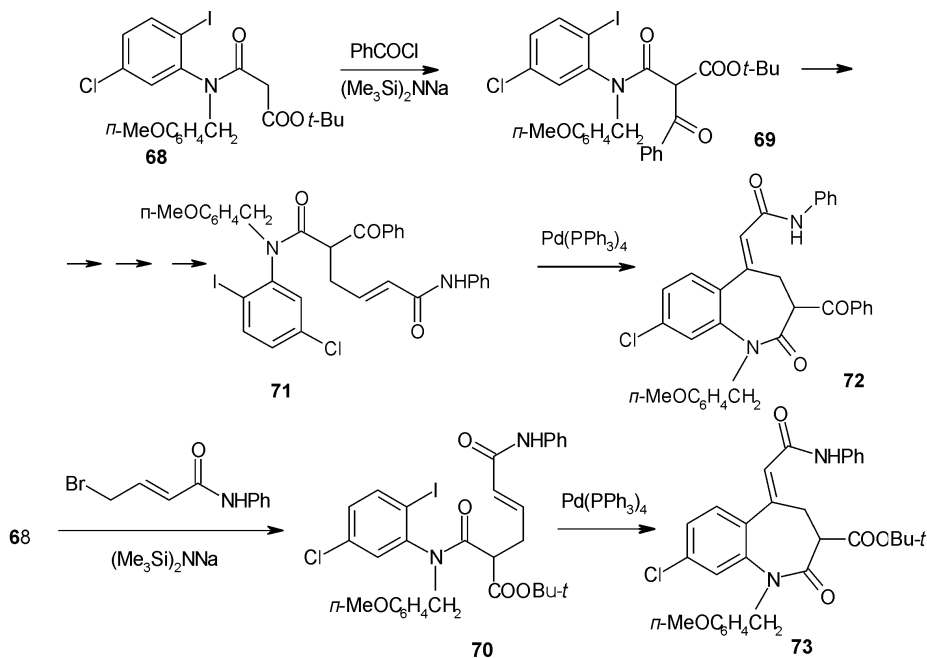


Схема 24

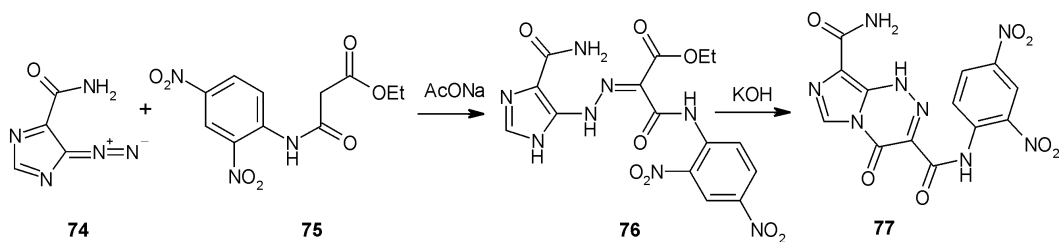


Схема 25

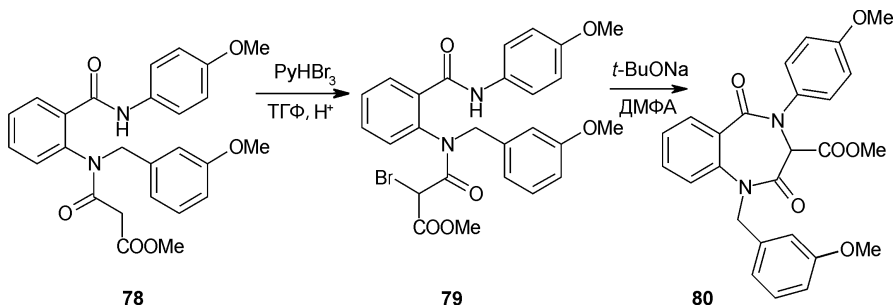


Схема 26

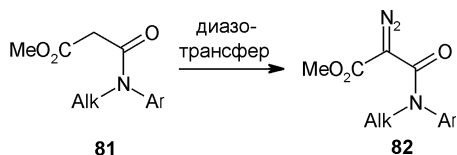


Схема 27

мья экзоциклической двойной связи определяется соответствующей стереохимией двойной связи исходного акрилата. Полученные структуры после снятия *para*-метоксибензильной и *tert*-бутильной защиты представляют собой потенциальные антагонисты глицинсвязывающего центра NMDA рецепторов [30, 31]. Они способны ингибировать конвульсии, вызванные N-метил-D-аспаратом у мышей, причем значительный нейропротекторный эффект наблюдался при введении препарата как до, так и после моделирования ишемии.

Реакцией азосочетания имидазола 74 с эфиром 75 в присутствии ацетата натрия получен гидразон 76, при циклизации которого в условиях основного катализа в замыкании цикла участвует сложноэфирная группа и образуется имидазотриазин 77 [32] (схема 25).

Бромирование эфира 78 протекает по метиленовой группе с образованием соответствующего галогенида 79, который в щелочной среде претерпевает гетероциклизацию с образованием 1,4-бензодиазепин-2,5-диона 80 [33] (схема 26).

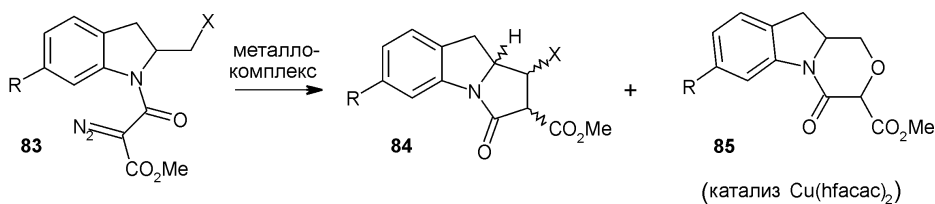
Реакции диазотирования. Реакцией диазотирования из C—H кислот 81 легко получают N-замещенные α -карбоалкокси- α -диазоацетанилиды 82,

которые в последние два десятилетия пользуются пристальным вниманием химиков-синтетиков. Реакция протекает в ацетонитриле под аргоном под действием трансфера диазогруппы (метансульфонилзида, пара-ацетидабензолсульфонил азида) в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), как правило, с хорошими выходами [34-42] (схема 27).

Образующиеся диазоанилиды под действием различных, чаще всего металлокомплексных катализаторов (МКК) регио-, а во многих случаях и стереоселективно подвергаются реакции циклизации с образованием как карбо-, так и гетероциклов. Наиболее распространенными катализаторами таких реакций являются различные соединения Rh(II) и Cu(II).

Так, в присутствии родиевых — Rh₂(OAc)₄, Rh₂(Oct)₄ (диродия(II) тетраоктаоат) или медного — Cu(hfacac)₂ (меди(II) гексафторацетилацетонат) — катализаторов из диазоамидов 83, содержащих заместитель СН₂X в С-2 положении индольного ядра, путем внутримолекулярного металлокарбеноидного внедрения по связи C—H получают продукт 84 в виде смеси четырех диастереомеров. Соотношение последних в смеси зависит от типа катализатора и природы заместителей индольного ядра (схема 28) [34].

Как известно, медные карбеноиды высокоэлектрофильны, но мало реакционноспособны в реакциях C—H внедрения. В отличие от родиевых медные карбеноиды более эффективно реагируют



R = H, OMe; X = OSiMe₂Bu-t, Me, фталимида, OAc, N₃, SAll

Схема 28

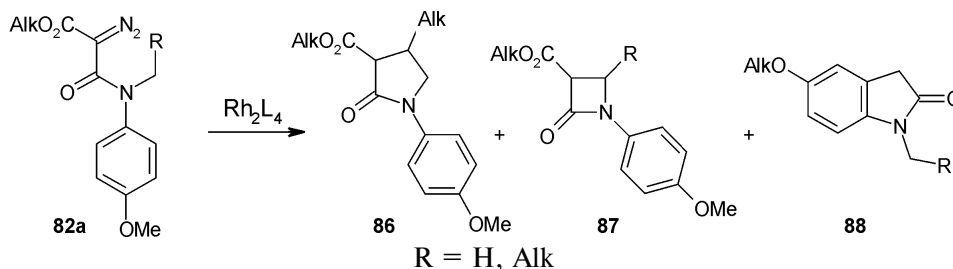


Схема 29

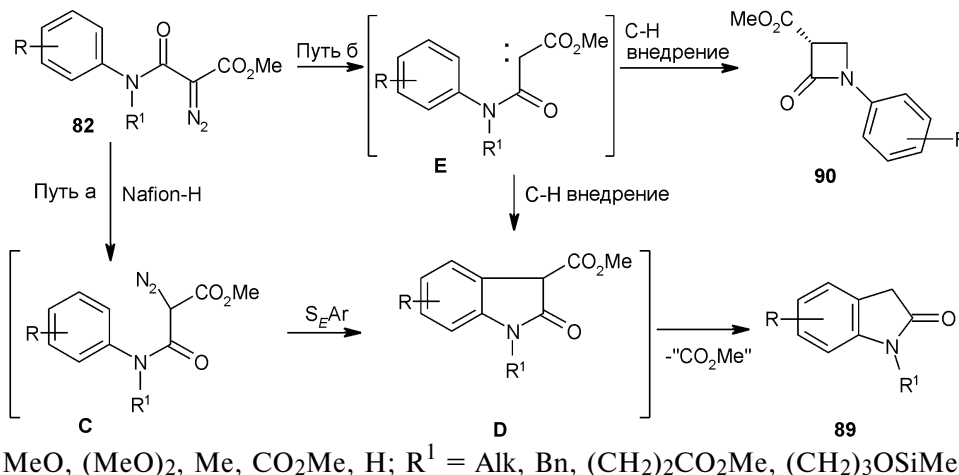


Схема 30

с гетероатомами. Поэтому в присутствии $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ диазоамиды **83** наряду с пирроло[1,2-а]индольными системами образуют продукт **85** (схема 28) [34].

Региоселективность циклизации производных α -диазоанилидов зависит от природы применяемого катализатора. В присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{OOct})_4$, $\text{Rh}_2(\text{Piv})_4$ (диродия(II) тетрапивалата) анилиды **82a** образуют смесь пирролидинонов **86** и азетидинонов **87** в различном соотношении. Использование $\text{Rh}_2(\text{R-PTPA})_4$ (диродия(II) тетракис[N-фталойл-(R)-фенилаланилат]) или силикагеля ведет к смеси гетероциклов **87** и **88**, а присутствие $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ (диродия(II) тетраацетамидат) или цеолита K β делает возможным образование только индольных систем **88** [35, 36] (схема 29). Если исходный диазоанилид содержит хиральный радикал, реакция проходит с высокой степенью диастереоселективности [37].

В то время как под действием родиевых катализаторов α -диазоанилиды подвергаются реакции включения по C—H связи N-алкильных заместителей, кислотный катализ (Nafion-H) преимущественно ведет к электрофильному ароматическому

замещению [38]. Так, диазоанилиды **82** в качестве основного продукта образуют индолы **89** с примесевыми количествами 2-азетидинонов **90**, тогда как при катализе ацетатом родия(II) последние являются главными продуктами. Различия в природе катализа основаны на том, что Nafion-H при протонировании диазоанилида формирует диазониевый интермедиат **C**, образующий индольное ядро **D**. При образовании под действием родиевых катализаторов или высокой температуры карбенов **E** последние могут участвовать в реакции включения по C—H связи как N-алкильного, так и N-арильного фрагментов с образованием, соответственно, 2-азетидинонов **90** и индолов **D**. В условиях данного кислотного катализа наблюдается отщепление сложноэфирной группы с образованием индолов **89** (схема 30). Подтверждением реализации пути *a* служит тот факт, что выходы индолов **89** значительно увеличиваются при введении сильных электронодонорных заместителей **R** в ароматическое ядро, благоприятствующих реакции (S_EAr).

В отличие от вышеописанных диазоанилидов аналогичные структуры с бутеновым радикалом

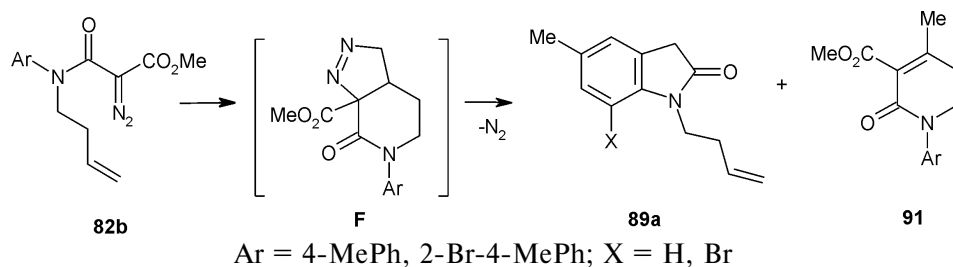


Схема 31

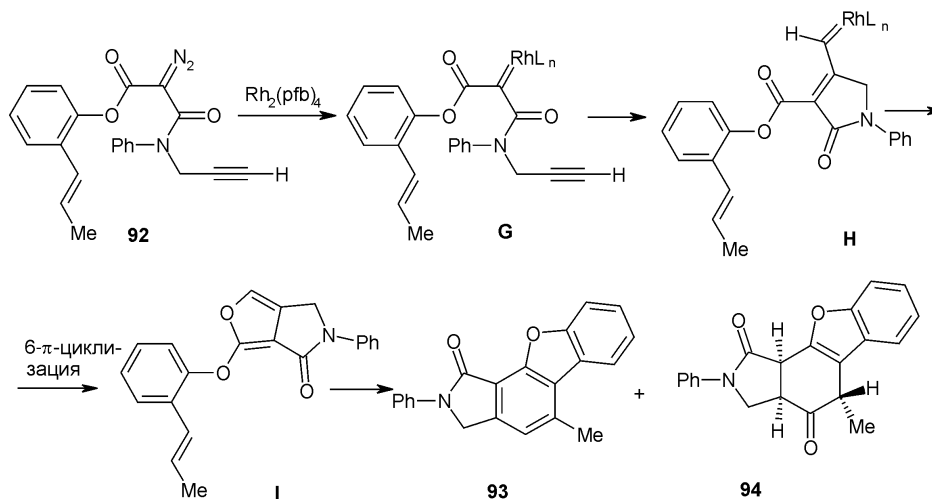


Схема 32

при атоме азота **82b** наряду с индолами **89a** в качестве основных продуктов реакции образуют производные 2-пиридинонов **91** [38] (схема 31). Формирование таких структур можно представить как 1,3-диполярное присоединение, ведущее к нестабильным 1-пиразолинам **F**, которые при отщеплении молекулы азота превращаются в соединения **91**.

α -Диазоамиды **92** в присутствии родия(II) перфторбутирата образуют фураны **93** и **94** как результат циклизации α -кетокарбеноида **G** в систему **H**, которая формирует фурановое ядро реакцией 6 π -электроциклизации. Образующаяся бициклическая система **I** при нагревании в ксилоле приводит к смеси лактамов **93** и **94** в соотношении 1:1 (схема 32) [39].

Энантиоселективная реакция внедрения по C—H связи α -диазоткарбонильных соединений, катализируемая хиральными комплексами Rh(II),

приобрела огромное значение при получении оптически активных карбо- и гетероциклических систем. Так, при введении в данную реакцию соединений **82c** получена смесь 2-пирролидинонов **95** и 2(3H)-индолинонов **96** как продуктов соответственно алифатического и ароматического включения по C—H связи [40]. Их соотношение зависит от природы катализатора и заместителя в *para*-положении бензольного ядра. При катализе $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ преимущественно образуются пирролидоны **95**, а катализ $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ (дирода(II) тетраакс[N-фталойл-(S)-фенилаланилатом]) ведет к образованию с высокими выходами 2(3H)-индолинонов **96** (схема 33).

Поскольку образование 2(3H)-индолинонов **96** протекает через реакцию электрофильного присоединения родиевых карбеноидов к ароматическому ядру, изменение электронодонорного заместителя MeO на электроноакцепторный NO₂ ведет к

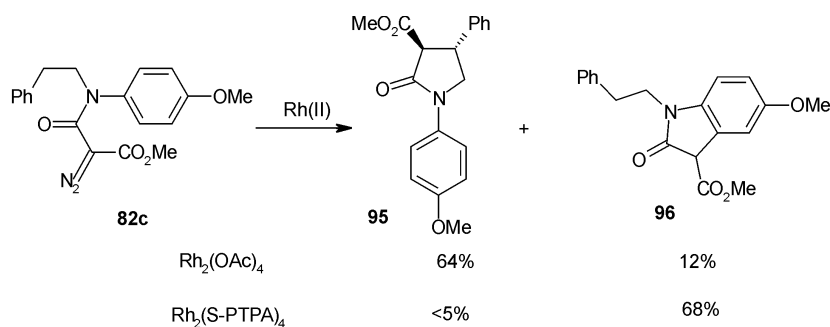


Схема 33

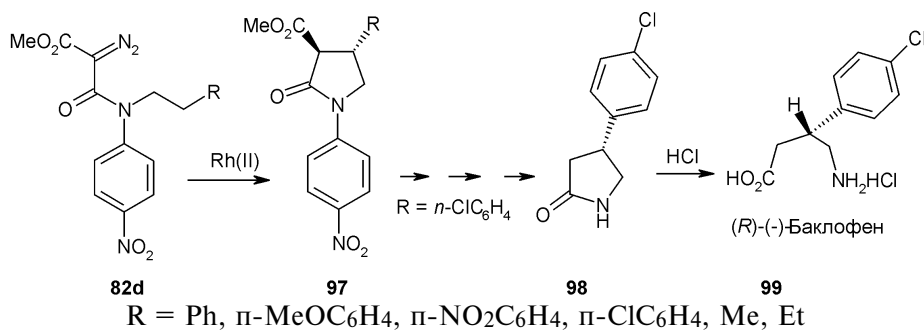


Схема 34

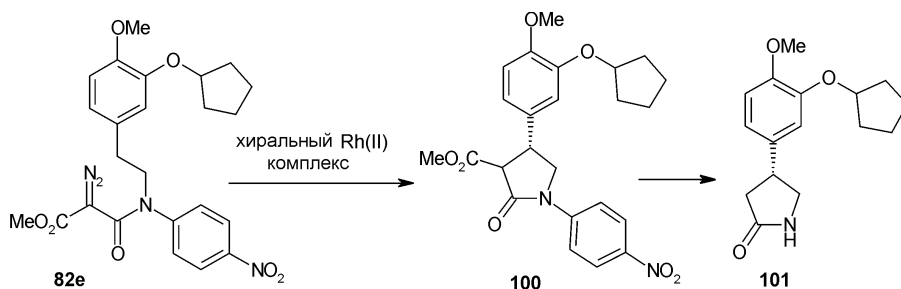


Схема 35

полному подавлению реакции по пути S_EAr и выделению только продуктов 97. При использовании в качестве алкильного заместителя при атоме азота 2-(*para*-хлорфенил)этила через образование промежуточного продукта 98 осуществляют энантиоселективный синтез (R)-(-)-баклофена 99 — агониста GABA_B рецептора (схема 34). Таким образом, *para*-нитрофенильная группа сыграла двойную роль — как защитная группа атома азота и как фактор региоселективного контроля. Самый высокий энантиоселективный выход в этой реакции (74%) наблюдался в присутствии диродия(II) тетраакис[N-фталоил-(S)-*трет*-лейцината] [40].

Известно, что ролипрам — ингибитор фосфодиэстеразы IV может применяться для лечения астмы и рассеянного склероза. Однако использование рацемического препарата ролипрама нежелательно вследствие его побочных эффектов, например, тошноты и рвоты. Недавно было открыто, что именно (R)-(-)-энантиомер ролипрама ответственен за фармакологический эффект препарата. Поэтому его получению было уделено значительное внимание. Ключевой стадией синтеза является энантиоселективное внутримолекулярное включение C—H группы в реакции N-алкил-N-нитрофенил- α -метоксикарбонил- α -диазоацетамида 82e, катализируемой хиральными комплексами диродия — диродия(II) тетраакис[N-фталоил-(S)-*трет*-лейцинатом, фенилаланинатом, аланинатом и валинатом]. Омыление полученного хирального пирролидинона 100, его декарбоксилирование и снятие с атома азота защитной N-4-нитрофенильной группы ведет к (R)-(-)-ролипраму 101 [41] (схема 35).

При обработке α -диазоацетанилидов 102 комплексами рутения $[RuCl_2(\text{п-цимол})]_2$ происходит карбеноидное C—H включение не в алкильную цепь, а в ароматическое ядро с образованием γ -лактамов 89b (схема 36) [42].

Наблюдаемая региоселективность может быть объяснена более предпочтительным нахождением

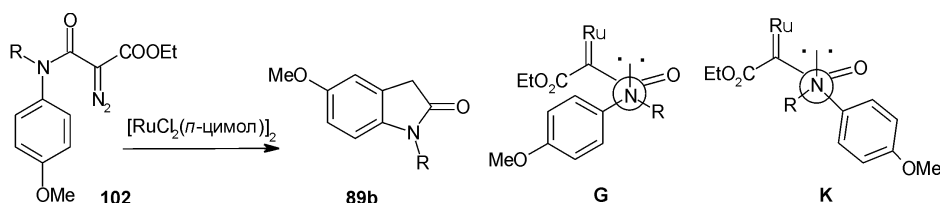


Схема 36

рутениевого карбеноида в конформации G, чем в конформации K вследствие уменьшения несвязанных взаимодействий между алкильной цепью и карбонильной группой.

Как видно из вышеизложенного, 2-диазо-2-алкоксикарбонил-N-арил-N-алкиламида являются реакционноспособными субстратами для получения различных, как правило, циклических продуктов разных классов. Направление реакции и соотношение продуктов зависит от заместителей исходного субстрата и выбора катализатора, варьируя которые можно добиться протекания реакции в нужном направлении. Кроме того, используя хиральные катализаторы, можно достичь высокой степени оптической чистоты продуктов реакции, что имеет особенно большое значение для получения лекарственных препаратов.

Таким образом, основными типами реакций с участием метиленовой группы малонаниловых эфиров являются различные конденсации, катализируемые основаниями, а также реакции диазотирования — как первая стадия синтеза различных карбо- и гетероциклов.

Реакции по сложноэфирной группе

Основными типами реакций, протекающими по сложноэфирной группе рассматриваемых эфиров, являются гидролиз и внутримолекулярный аминолиз.

Гидролиз. Полученные в результате гидролиза моноанилиды малоновой кислоты могут быть как целевыми соединениями, так и полупродуктами в синтезе диамидов малоновой кислоты, которые могут проявлять различные виды биологической активности.

Одним из основных требований к новым гербицидам является возможность их распада в естественной среде. Поэтому поиск новых препаратов ведется в основном среди соединений, родственных природным фитотоксичным агентам, используемым растениями для аллелопатических взаимодействий. К таким соединениям принадлежат

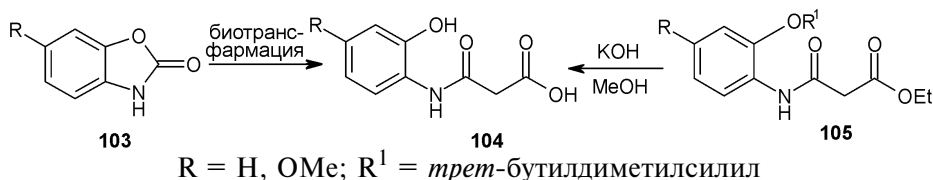


Схема 37

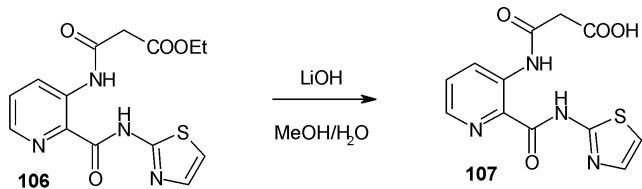


Схема 38

замещенные бензоксазины 103, продуцируемые эндофитными грибами-паразитами. Продуктами естественного распада бензоксазинов 103 являются кислоты 104, которые были получены синтетически гидролизом эфира 105 [43, 44] (схема 37). Исследования полученных кислот 104 показали, что они лишены всех видов фитотоксичности. Таким образом, кислоты 104 являются детоксифицированными продуктами биотрансформации бензоксазинов.

Метионинаминопептидазы (МетАП) — внутриклеточные металлопротеины, отвечающие за удаление N-терминального метионинового остатка формирующейся молекулы протеина. Они играют роль в формировании протеинов, выполнении их функций и деградации. Создание ингибиторов МетАП позволяет получить новые лекарства для лечения как бактериальных и грибковых болезней, так и рака. Гидролизом эфира 106 получена кислота 107, проявившая высокую ингибирующую активность по отношению к указанным энзимам (схема 38) [45]. Гидролизом аналогичных соединений получают также антиконвуль-

сивные препараты [46] и тиромиметики, высоко-селективно связывающиеся с рецепторами тиреоидных гормонов и лишённые побочного действия на сердце [47].

Гидролиз эфиров 108 ведет к кислотам 109, проявившим активность при лечении ожирения и диабета второго типа [48] (схема 39). Кислота 109b проявила значительную селективную активность по отношению к β_3 -адренергическим рецепторам. Наблюдалась полная потеря активности по отношению к β_1 - и к β_2 -рецепторам. Замена бутильного радикала на атом водорода в соединении 109a ведет к снижению его биоактивности.

Известна канцерогенность полициклических ароматических углеводородов, однако представители данного класса могут выступать также в качестве антираковых агентов. Гидролизом эфира 110 и аминированием полученной кислоты 111 аминами 112 синтезированы соединения 113, проявившие *in vitro* различную степень цитотоксичности [49] (схема 40).

Трансмембранные гетеродимерные гликопротеиды — интегрины служат для клеточной адгезии, миграции и клеточной сигнализации. Они сформированы из разных комбинаций как минимум 16 α субединиц и 8 β субединиц. Интегрин $\alpha\upsilon\beta_3$, являющийся рецептором витронектина (Vitronectin), распространен во многих типах клеток и играет роль в ангиогенезе, движении мягкой мускулатуры и адгезии остеобластов. Поэтому ингибирование $\alpha\upsilon\beta_3$ привлекает внимание для лече-

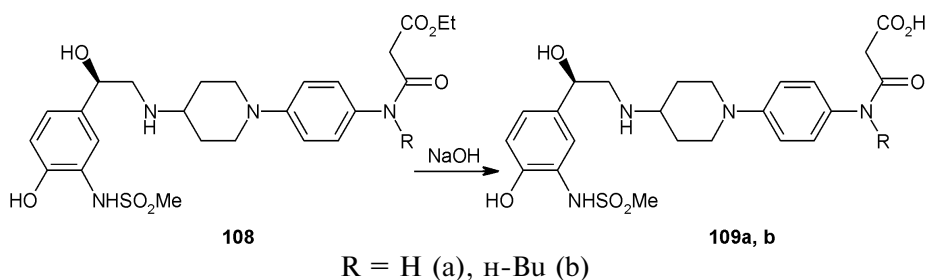


Схема 39

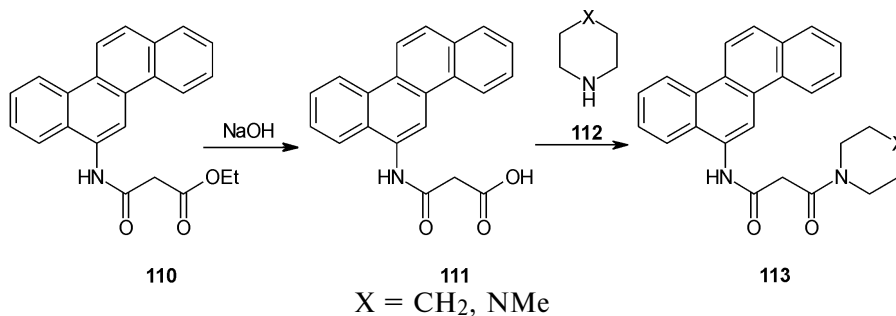


Схема 40

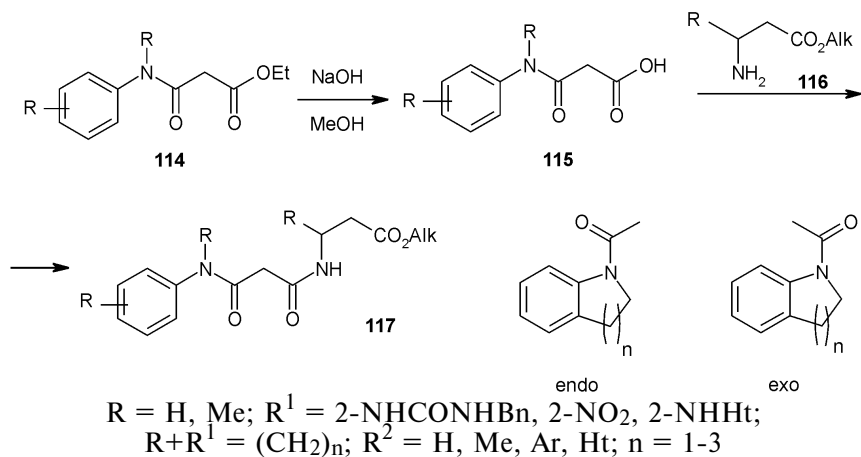


Схема 41

ния ревматоидных артритов, рака и остеопороза. Гидролизом эфиров 114 и затем реакцией образующихся кислот 115 с аминами 116 синтезируют эфиры 117, которые затем гидролизом сложноэфирной группы превращают в соединения — антагонисты интегрин $\alpha\upsilon\beta_3$ (схема 41). Некоторые из них показали высокую селективность по отношению к различным семействам интегринов — $\alpha\text{Ib}\beta_3$, $\alpha_5\beta_1$ и $\alpha\upsilon\beta_5$ [50].

Исследования зависимости структура-активность соединений показали влияние на активность заместителя у анилидного атома азота. Незамещенные анилиды и их циклические аналоги, содержащие индольное ядро ($n=1$), высоко активны, а N-метилзамещенные анилиды и их циклические аналоги, содержащие тетрагидрохинолиновое ($n=2$) и тетрагидробензо[b]азепиновое ($n=3$) ядра, значительно менее активны [50]. Зависимость связана с разными конформациями соединений. Биологически активными являются анилиды с конформацией *эндо*, присущей индольным производным, в отличие от тетрагидрохинолиновых и тетрагидробензо[b]азепиновых производных, находящихся в конформации *экзо* (схема 41).

Активность ядерного энзима поли(АДФ-рибоза)полимеразы-1 (ПАРП-1) может являться причиной таких болезней как ишемия миокарда, сердечно-сосудистая дисфункция, артриты, энцефаломиелит. Поэтому ингибирование ПАРП-1 целесообразно для терапии этих недугов. Гидролизом эфира 118 с последующим аминированием кислоты 119 производным аденозина 120 получено соединение 121, демонстрирующее *in vitro* ПАРП-1 ингибирующую активность (схема 42). Фармакологическая функция препарата синергетически зависит от каждого из двух блоков молекулы — изоиндольного и аденозинового. Удлинение связывающей их цепочки на метиленовую группу повышает терапевтический эффект в 20 раз [51].

Инозинмонофосфатдегидрогеназа (ИМФДГ) — ключевой энзим в *de novo* синтезе В- и Т-лимфоцитов и является удобной целью для селективного ингибирования иммунной реакции без нежелательного ингибирования размножения других клеток. Ингибиторы ИМФДГ используются при лечении реакции организма на трансплантаты, в других аутоиммунных процессах — при псориазе и ревматоидном артрите. Гидролиз эфира 122 и

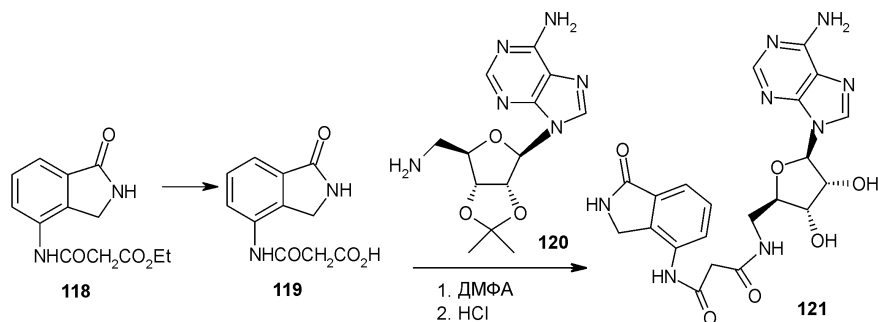


Схема 42

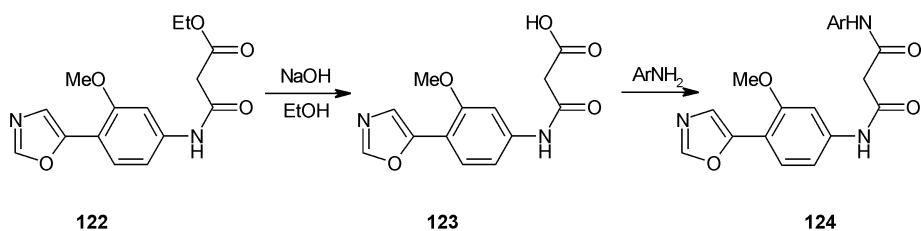


Схема 43

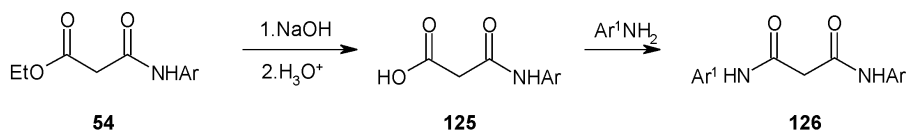


Схема 44

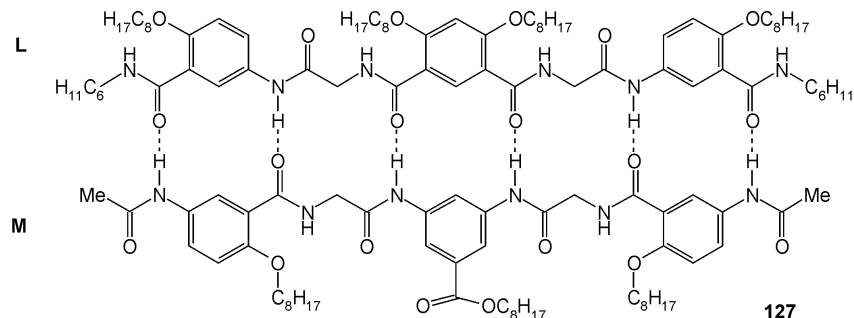


Схема 45

последующая обработка кислоты 123 ароматическими аминами ведет к пропандиамидам 124, проявляющим ингибирующую активность в невысоких дозах (схема 43) [52].

Гидролиз эфиров 54 с последующим аминированием кислот 125 использован при получении соединений 126, моделирующих двойную спираль ДНК (схема 44) [53].

Дуплекс 127 (схема 45), состоящий из связанных шестью водородными связями цепочек L и M, сравнили с дуплексом цепочек L и N 128 (схема 46). Последний содержит несвязывающий участок молекулы (взаимодействие между двумя группами N—H и N—H).

С помощью калориметрического титрования и двумерной ЯМР спектроскопии показано, что дуплекс 128 с пятью водородными связями в 40 раз менее стабилен, чем дуплекс 127. Таким образом, сшивание двух комплементарных молекулярных цепочек не происходит у молекул, содержащих всего один участок с нарушением водородной

связи, т.е. самосборка такого класса соединений — высокоспецифичный процесс [53]. Такие дуплексы могут играть роль программируемых молекулярных распознавательных единиц.

Гидролизом эфира 54а и последующим амидированием кислоты 125а синтезирован меркаптоэтиламид 129 [54] (схема 47). Соединение испытано на ингибирующую активность гистондеацетилазы, которая катализирует гидролиз ацетиламиногруппы терминальных лизиновых остатков нуклеосомальных ядерных гистонов. За счет бидентантного связывания катиона цинка (структура (130)) соединение способно ингибировать гистондеацетилазу в раковых клетках, однако большую антираковую активность проявили аналогичные амиды кислот с более длинной углеводородной цепью.

Для анализа катионов Mg^{2+} как важных элементов электролита крови могут быть использованы ион-селективные электроды. В качестве ионных сенсоров для таких ион-селективных ионо-

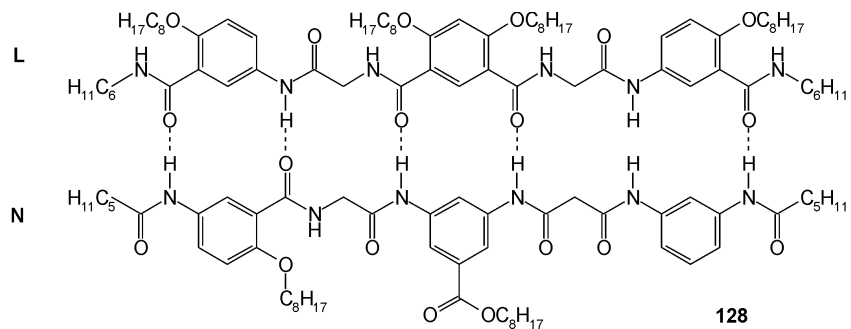


Схема 46

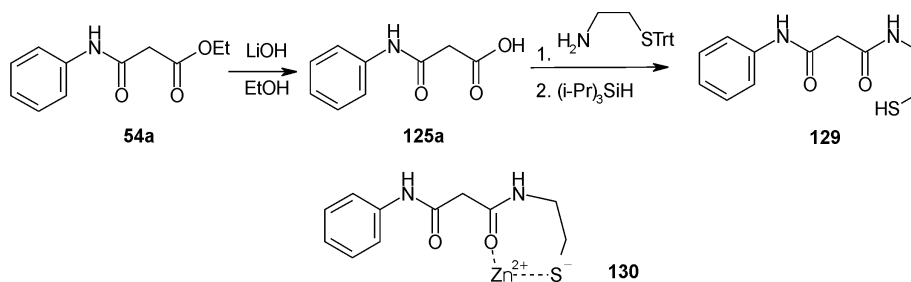


Схема 47

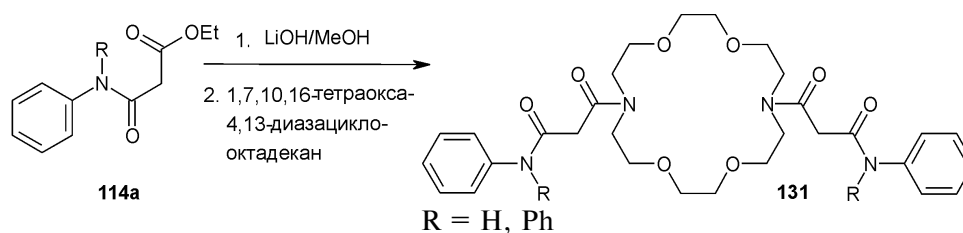


Схема 48

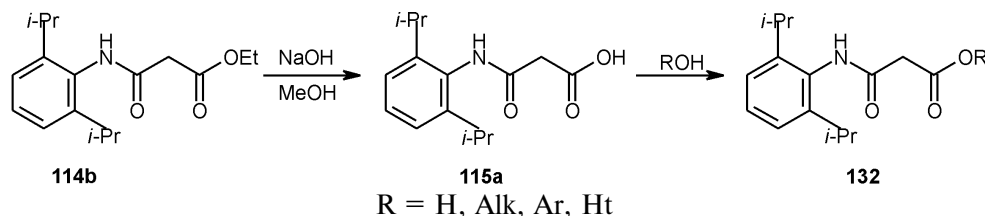


Схема 49

форов могут выступать диазкраунэфиры. Гидролизом эфиров 114a и последующим взаимодействием полученных кислот с 1,7,10,16-тетраокса-4,13-дизаацклооктадеканом синтезированы краунэфиры 131 (схема 48). Соединения содержат трехмерное координационное пространство для образования комплекса с катионом Mg^{2+} [55].

Холестерол-О-ацилтрансфераза (АСАТ) этерифицирует в процессе абсорбции свободный холестерол в эпителии кишечника. Ингибирование АСАТ приводит к уменьшению абсорбции из кишечника и понижению уровня холестерина в плазме. Новые ингибиторы этого фермента для лечения гиперхолестеролемии предложены авторами работы [56]. Гидролиз эфира 114b и дальнейшая этерификация кислоты 115a ведет к амидам 132 (схема 49). Последние при испытаниях *in vivo* проявили активность в моноцитах-макрофагах артериальной стенки и таким образом могут применяться для предупреждения развития атеросклероза.

Внутримолекулярный аминолиз. Известно, что холецистокинин как гастрогормон и нейромедиатор участвует в процессах сокращения желчного пузыря, стимулировании желчной и желудочной секреции. Парентеральное введение холецистокинина предупреждает образование желчных кам-

ней, а пероральное применение агонистов холецистокинина предложено как альтернативная терапия при лечении ожирения. Описан синтез серии новых бензодиазепинов с селективной агонистической активностью к холецистокинину *in vitro* [57]. Ключевой стадией процесса является внутримолекулярная циклизация эфира 133 в присутствии этилата натрия с образованием бензодиазепиновой системы 134. Введение заместителей в C^3 и N^1 положения приводят к желаемым агонистам холецистокинина 135 (схема 50).

Разработаны условия простого синтеза ряда широко применяемых лекарственных средств — замещенных 2-тиобарбитуровой кислоты [58]. Дзамещенные тиомочевины 136 реагируют с метилмалонилхлоридом 137 с образованием интермедиатов 138, которые можно выделить в виде масла при низкой температуре (схема 51). Последние легко циклизуются в производные тиобарбитуровой кислоты 139 с высокими выходами — 87-90%, причем наличие любого рода заместителей в бензольном ядре уменьшает выход продукта 139.

Другие реакции при участии сложноэфирной группы. Эфиры 140 при обработке $POCl_3$ подвергаются гетероциклизации с образованием конденсированных пиримидиновых систем 141, взаи-

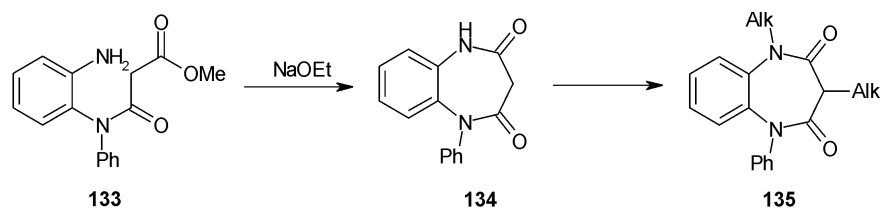


Схема 50

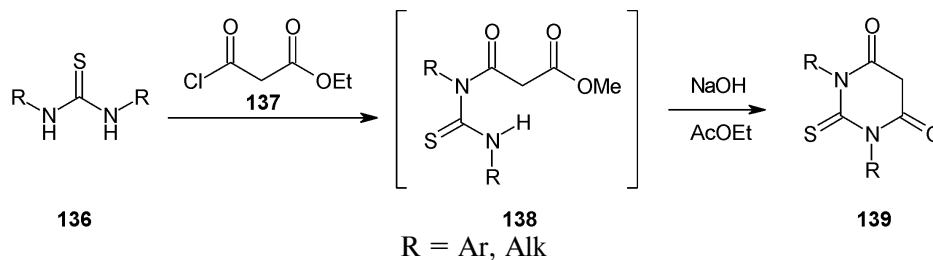


Схема 51

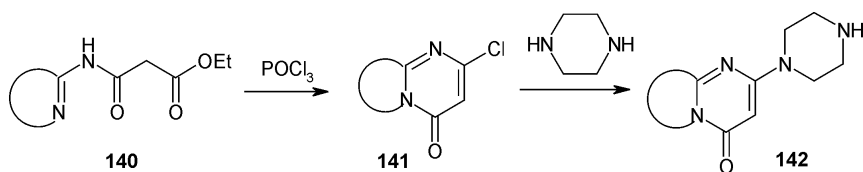


Схема 52

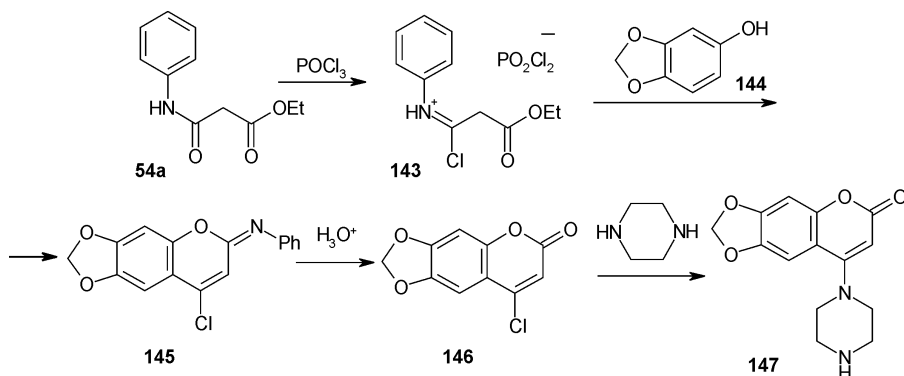


Схема 53

модействием которых с пиперазином получают активные *in vitro* соединения 142 (схема 52), способные препятствовать агрегации тромбоцитов за счет ингибирования активности высокоспецифической цАМФ-фосфодиэстеразы [59, 60].

Взаимодействием эфира 54a с реакцией полученной соли 143 с сесамолом 144 получают смесь продуктов 145 и 146. Соединение 145 легко гидролизуется до производного 4-хлоркумарина 146 (схема 53). Обработкой последнего избытком пиперазина получают целевое соединение 147, которое при испытаниях *in vitro* ингибиторной активности на агрегацию тромбоцитов проявило незначительную активность [60].

Реакцией 2-нафтола с солью 148, полученной в результате взаимодействия эфира 114c с POCl_3 , синтезировано производное хромона 149 (схема 54). Исследования *in vitro* показали значительную активность соединения при ингибировании синтеза ДНК клеток Ehrlich и слабую активность при исследовании цитотоксичности (МТТ тест на клетках HeLa) [61].

При обработке гидразона 150 этилмалонилхлоридом в диоксане в течение 10 мин образуется соеди-

нение 151 с выходом 80-83%, последующая циклизация которого при обработке *p*-TsOH/EtOH дает пиразолон 152 с 70%-ным выходом [62] (схема 55).

Для активации рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), представляющего собой ионный канал, необходимо одновременное связывание глутамата и глицина. Эксайтотоксичность (дегенерация и смерть нейронов), обусловленная NMDA-рецепторами, является причиной болезни Альцгеймера и неврозов. При терапевтическом ингибировании NMDA-рецепторов используют: а) конкурентные антагонисты глутаматного центра; б) неконкурентную блокировку ионного канала; в) антагонисты глицинового центра; г) лиганды для ингибирования полиаминового центра и другие неконкурентные аллостерические центры связывания. Однако антагонисты глицинового центра NMDA-рецепторов лишены множества побочных эффектов, присущих блокираторам каналов. Это стимулирует поиск таких соединений.

Для этой цели циклизацией эфира 54 с образованием хинолонов 153 и последующим введением оксимной или нитрогруппы синтезированы

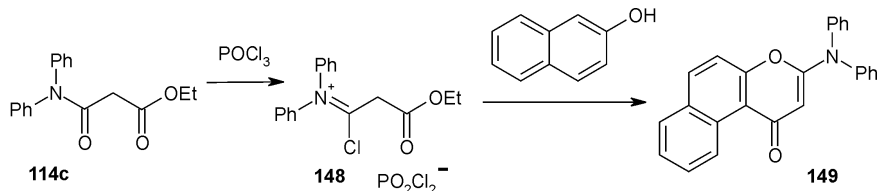


Схема 54

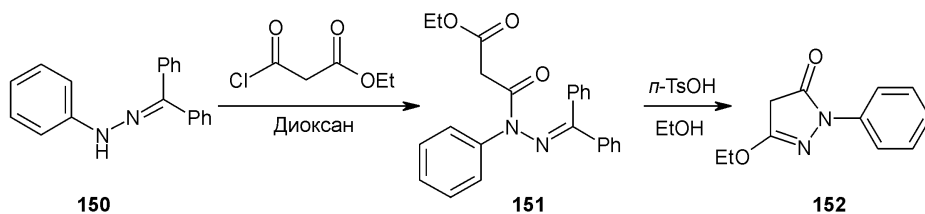


Схема 55

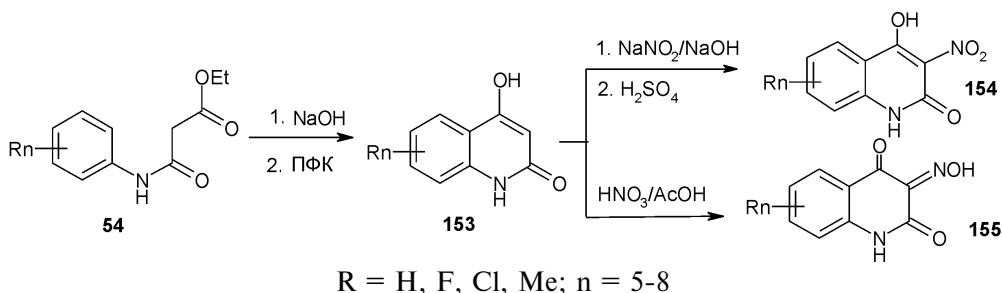


Схема 56

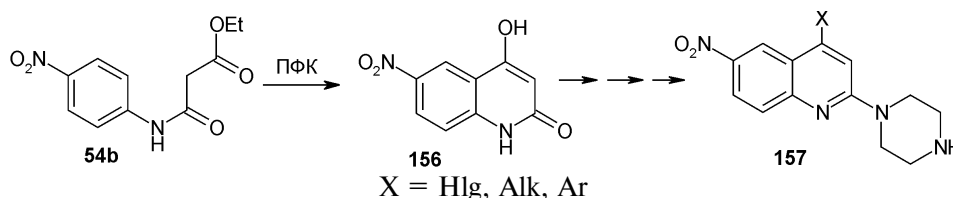


Схема 57

3-нитрохинолоны 154 [63] и 3-оксимы хинолин-2,3,4-трионов 155 [64] (схема 56). Исследования зависимости структура-активность на рецепторах мембран мозга крыс показали, что наибольшей активностью обладают 5,6,7-тризамещенные производные, причем характер заместителей определяющего значения не имеет. Заместитель в 8 положении оказывает стерические препятствия при образовании водородной связи между NH-группой хинолона и рецептором, поэтому все 8-замещенные производные 154 и 155 антагонистической активности не проявляют.

Циклизация эфира 54b под действием ПФК приводит к хинолинону 156, служащему основой для дальнейшего синтеза 6-нитрохинолинов 157 (схема 57). Последние проявили себя как высокоселективные ингибиторы транспорта серотонина в пресинаптический нейрон посредством связывания с белком-переносчиком. Они могут быть использованы для лечения болезней, обусловленных нарушением обмена серотонина — депрессий и психозов [65].

Реакции с участием анилидного фрагмента

Реакции эфиров малонаниловых кислот с участием анилидного фрагмента в литературе представлены скудно вследствие малой химической активности данной функциональной группы. Опи-

сана способность карбонильного атома углерода анилидного фрагмента атаковать нуклеофильный атом углерода либо неподеленную пару электронов атома азота.

Эфиры малонаниловых кислот используют в получении производных индол-2-уксусной кислоты. Ключевая стадия синтеза (внутримолекулярная реакция Виттига) — получение из соли 158 эфира 159 [66]. Его восстановлением получен сложный эфир индолина 160, а затем бензокарбапенем 161 с потенциальной антибактериальной активностью (схема 58).

При циклизации эфира 2-аминосульфанилида малоновой кислоты 162 получен 1,1-диоксо-2H-бензо-1,2,4-тиадиазин 163 [67]. Конденсация по Кневенагелю салицилового альдегида с эфиром 163 приводит к кумарину 164 (схема 59).

Антагонисты V₂ рецепторов брадикинина применяются для лечения астмы, ринита и гипотензии. Однако пептидная природа большинства из них делает невозможным пероральный прием ле-

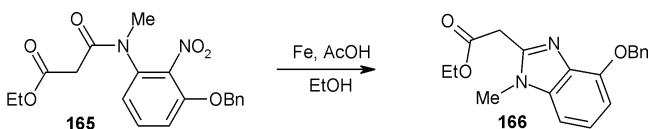


Схема 60

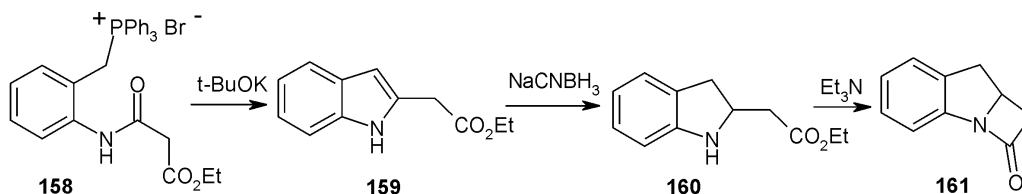


Схема 58

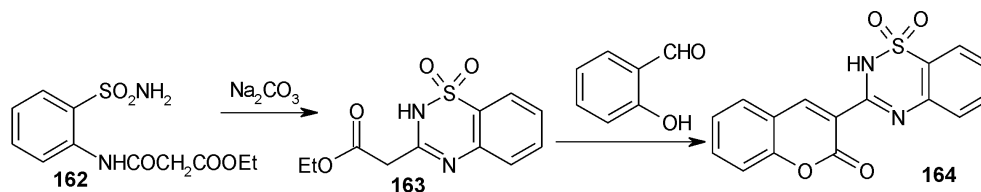


Схема 59

карства. В результате восстановительной циклизации эфира 165 получают замещенный бензимидазол 166 (схема 60), из которого получают непептидные антагонисты рецепторов В₂ брадикинина. Последние являются биоизостерами замещенного имидазо[1,2-а]пиридина, активного перорально [68].

Выводы

1. Эфиры малонаниловых кислот благодаря наличию трех реакционноспособных группиро-

вок (метиленовой, сложноэфирной и анилидной) являются эффективными реагентами в синтезе разнообразных биоактивных функционализированных линейных и гетероциклических соединений.

2. Получаемые на основе эфиров малонаниловых кислот продукты обладают широким спектром биологического действия, но наиболее перспективны они для лечения болезней системы кровообращения, а также в качестве антиСПИДовых и антираковых агентов.

Литература

1. Arcadi A., Cacchi S., Fabrizi G. et al. // *Synlett*. — 1998. — P. 446-448.
2. Arcadi A., Marinelli F., Rossi E. // *Tetrahedron*. — 1999. — Vol. 55. — P. 13233-13250.
3. Ahmed M.M.E., El-Jazi I.A. // *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1998. — Vol. 139. — P. 67-76.
4. Pratt J.K., Donner P., McDaniel K.F. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 1577-1582.
5. Folkes A., Brownb S.D., Canneb L.E. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 1063-1066.
6. Rowley M., Leeson P.D., Stevenson G.I. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36. — P. 3386-3396.
7. Українець І.В., Таран С.Г., Луханова Н.В. и др. // *ХГС*. — 2000. — С. 64-69.
8. Kulkarni B.A., Ganesan A. // *Chem. Commun.* — 1998. — P. 785-786.
9. Khan S.R., Mhaka A., Pili R., Isaacs J.T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11. — P. 451-452.
10. Tsuji K., Spears G.W., Nakamura K. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 85-88.
11. Ukrainets I.V., Bezugly P.A., Taran S.G. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36. — P. 7747-7748.
12. Chung S.J., Joo K.C., Kim D.H. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34. — P. 485-488.
13. Chung S.J., Kim D.H. // *Tetrahedron*. — 1995. — Vol. 51. — P. 12549-12562.
14. Fang F.G., Bankston D.D., Huie E.M. et al. // *Tetrahedron*. — 1997. — Vol. 53. — P. 10953-10970.
15. Lavergne O., Harnett J., Rolland A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9. — P. 2599-2602.
16. Hewawasam P., Fan W., Ding M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 2819-2822.
17. Anzini M., Cappelli A., Vomero S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 38. — P. 2692-2704.
18. Cappelli A., Pericot M.G., Gallelli A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P. 2574-2586.
19. Mederski W.W.K.R., Osswald M., Dorsch D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1997. — Vol. 7. — P. 1883-1886.
20. Varnavas A., Lassiani L., Luxich E. et al. // *Farmaco*. — 1996. — Vol. 51. — P. 341-350.
21. Hughes G., Kimura M., Buchwald S.L. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125. — P. 11253-11258.
22. Ухов С.В., Коньшин М.Е., Одегова Т.Ф. // *Хим.-фарм. журн.* — 2001. — Т. 35. — С. 17-18.
23. Bylov I.E., Vasylyev M.V., Bilokin Y.V. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 34. — P. 997-1001.
24. Kovalenko S.M., Bylov I.E., Sytnik K.M. et al. // *Molecules*. — 2000. — Vol. 5. — P. 1146-1165.
25. Wright S.W., Petraitis J.J., Freimark B. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 4. — P. 851-858.
26. Takano Y., Shiga F., Asano J. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13. — P. 3521-3526.
27. Lai J.H., Pham H., Hangauer D.G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 1872-1874.
28. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // *ЖОХ*. — 2003. — Т. 39. — С. 757-793.
29. Михалев А.И., Суслина М.Л., Коньшина Т.М. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — Т. 30. — С. 34-35.
30. Donati D., Di Fabio R. // *Pharm. Acta Helv.* — 2000. — Vol. 74. — P. 239-245.
31. Di Fabio R., Micheli F., Baraldi D. // *Farmaco*. — 2003. — Vol. 58. — P. 723-738.
32. Безматерных М.А., Мокрушин В.С., Поспелова Т.А., Ельцов О.С. // *ХГС*. — 1998. — С. 805-815.
33. Ho T., Chen W., Hsu C. et al. // *Heterocycles*. — 2002. — Vol. 57. — P. 1501-1506.
34. Wee A.G.H., Slobodian J. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 2897-2900.
35. Wee A.G.H., McLeod D.D. // *Heterocycles*. — 2000. — Vol. 53. — P. 637-656.
36. Smith K., Bahzad D. // *J. Chem. Soc.* — 1996. — P. 2793-2798.
37. Wee A.G.H., Liu B. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 145-148.
38. Wee A.G., Liu B. // *Tetrahedron*. — 1994. — Vol. 50. — P. 609-626.
39. Padwa A., Straub C.S. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68. — P. 227-239.
40. Anada M., Hashimoto S. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 79-82.
41. Anada M., Mita O., Watanabe H. et al. // *Synlett*. — 1999. — P. 1775-1777.
42. Choi M.K.W., Yu W.Y., Che C.M. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7. — P. 1081-1084.
43. Macias F.A., Marin D., Oliveros-Bastidas A. et al. // *J. Agric. Food Chem.* — 2005. — Vol. 53. — P. 538-548.
44. Yuea Q., Baconb C.W., Richardson M.D. // *Phytochem.* — 1998. — Vol. 48. — P. 451-454.
45. Luo Q., Li J., Chen. L. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 639-644.

46. Carling R.W., Leeson P.D., Moore K.W. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40. — P. 754-765.
47. Hangeland J.J., Friends T.J., Doweiko A.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 4579-4584.
48. Hu B., Ellingboe J., Han S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1456-1466.
49. Banik B.K., Becker F.F. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 9. — P. 593-606.
50. Nagashima S., Akamatsu S., Kawaminami E. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2001. — Vol. 49. — P. 1420-1432.
51. Jagtap P.G., Southan G.J., Baloglu E. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14. — P. 81-85.
52. Gu H.H., Iwanowicz E.J., Guo J. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 1323-1326.
53. Zeng H., Ickes H., Flowers R.A., II, Gong B. // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66. — P. 3574-3583.
54. Anandan S.K., Ward J.S., Brokx R.D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 1969-1972.
55. Suzuki K., Watanabe K., Matsumoto Y. et al. // *Anal. Chem.* — 1995. — Vol. 67. — P. 324-334.
56. Sliskovic D.R., Picard J.A., Roark W.H. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1996. — Vol. 6. — P. 713-718.
57. Henke B.R., Aquino C.J., Birkemo L.S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40. — P. 2706-2725.
58. Heath P.C., Huang C.Q., Lowe R.F. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42. — P. 1607-1610.
59. Roma G., Cinone N., Di Braccio M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 8. — P. 751-768.
60. Roma G., Di Braccio M., Carrieri A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11. — P. 123-138.
61. Di Braccio M., Grossi G., Roma G. et al. // *Farmaco.* — 2003. — Vol. 58. — P. 1083-1097.
62. Haddad N., Baron J. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 2171-2173.
63. Cai S.X., Zhou Z.L., Huang J.C. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 4682-4686.
64. Cai S.X., Zhou Z.L., Huang J.C. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 3248-3255.
65. Lee B.S., Chu S., Lee B. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 811-815.
66. Coulton S., Gilchrist T.L., Graham K. // *J. Chem. Soc.* — 1998. — P. 1193-1202.
67. Коваленко С.Н., Черных В.П., Шкарлат А.Е. и др. // *XГС.* — 1998. — С. 916-920.
68. Abe Y., Kayakiri H., Satoh S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 41. — P. 4062-4079.

Надійшла до редакції 28.11.2007 р.

УДК 547.859.5:547.895

СИНТЕЗ КОМБІНАТОРНИХ БІБЛІОТЕК 3-ЗАМІЩЕНИХ 2-МЕТИЛ-4-ТІОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГІДРО-2H-2,6-МЕТАНО-1,3,5-БЕНЗОКСАДІАЗОЦИНІВ ТА ЇХ 4-ОКСОАНАЛОГІВ ЗА РЕАКЦІЄЮ БІДЖИНЕЛЛІ

С.С.Коваленко, О.В.Заремба, Т.А.Борисова, В.М.Нікітченко,
С.М.Коваленко, В.П.Черних

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

Ключові слова: реакція Біджинеллі; 2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцини;
комбінаторні бібліотеки; високопродуктивний скринінг

Розроблено підхід до синтезу комбінаторних бібліотек 3-заміщених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів та їх 4-оксоаналогів за реакцією Біджинеллі. Будову отриманих сполук підтверджено методами ¹H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Синтезовані комбінаторні бібліотеки можуть бути використані для пошуку нових біологічно активних речовин методом високопродуктивного скринінгу.

SYNTHESIS OF COMBINATORIAL LIBRARIES OF 3-SUBSTITUTED 2-METHYL-4-THIOXO-3,4,5,6-TETRAHYDRO-2H-2,6-METHANO-1,3,5-BENZOXADIAZOCINES AND THEIR 4-OXO ANALOGUES IN THE BIGINELLI REACTION CONDITIONS

S.S.Kovalenko, O.V.Zaremba, T.A.Borisova, V.M.Nikitchenko, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh

The approach to the synthesis of combinatorial libraries of 3-substituted of 2-methyl-4-thioxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-2,6-methano-1,3,5-benzoxadiazocine and their 4-oxo analogues in the Biginelli reaction conditions has been developed. The structure of the compounds obtained has been confirmed by ¹H NMR-spectroscopy and mass-spectrometry. The combinatorial libraries synthesized could be used for searching novel biologically active substances by the high-throughput screening method.

СИНТЕЗ КОМБІНАТОРНИХ БІБЛІОТЕК 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛ-4-ТИОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРО-2H-2,6-МЕТАНО-1,3,5-БЕНЗОКСАДИАЗОЦИНОВ И ИХ 4-ОКСОАНАЛОГОВ ПО РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

С.С.Коваленко, О.В.Заремба, Т.А.Борисова, В.М.Никитченко, С.Н.Коваленко, В.П.Черных
Разработан подход к синтезу комбинаторных библиотек 3-замещенных 2-метил-4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцинов и их 4-оксоаналогов в условиях реакции Биджинелли. Структура полученных соединений подтверждена методами ¹H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Синтезированные комбинаторные библиотеки могут быть использованы для поиска новых биологически активных соединений методом высокопроизводительного скрининга.

Сучасний алгоритм пошуку нових БАР та створення на їх основі нових лікарських засобів вимагає синтезу великого масиву схожих за будовою молекул, що мають відмінності в топології лише в точках рандомізації базової структури (скафолду) та тотального біологічного скринінгу зазначених масивів (так званих комбінаторних бібліотек). Одним з перспективних шляхів утворення складних молекул з декількома точками рандомізації є мультикомпонентні реакції, які полягають у тому, що з декількох (трьох та більше) відносно простих речовин утворюється одна молекула [1].

Прикладом таких взаємодій є реакція Біджинеллі, яка була відкрита ще в 1893 році [2]. За цією реакцією при взаємодії бензальдегіду, етилового

естеру ацетооцтової кислоти та сечовини утворюється етил 6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилат [3-7]. Використання саліцилового альдегіду як карбонільної компоненти призводить до утворення етил 2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцин-11-карбоксилату [8]. Серед похідних метанобензоксадіазоцину виявлено ряд сполук, які є блокаторами кальцієвих каналів [9-12], що робить даний клас сполук перспективним для подальших досліджень. На сьогодні похідні 4-тіоксо- та 4-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцину в літературі представлені доволі широко [13-16], однак їх 3-заміщені похідні вивчені недостатньо [17].

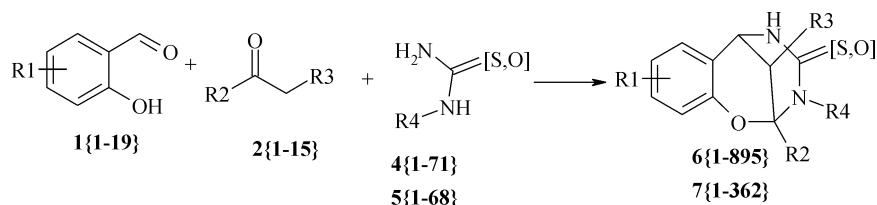


Схема 1

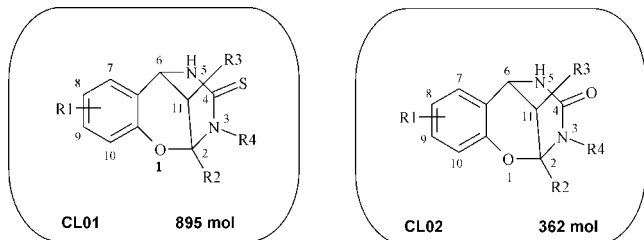


Рис. 1. Комбінаторні бібліотеки 3-замішених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів **CL01** та їх 4-оксоаналогів **CL02**.

За мету нашого дослідження було поставлено вивчення можливостей розширення меж застосування зазначеної реакції та розробка препаративних методик, придатних для синтезу комбінатор-

них бібліотек 3-замішених 2-метил-4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів **CL01** та їх 4-оксоаналогів **CL02** (рис. 1).

Для синтезу метанобензоксадіазоцинів використовували еквімолярні кількості тіосечовини (сечовини) і саліцилового альдегіду та метиленактивну компоненту з надлишком 10% (схема 1). Реакцію проводили в *ізо*-пропанолі при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості хлористоводневої кислоти. Контроль перебігу реакції здійснювали методом ТШХ (толуол-етил-ацетат 1:2). Кінцеві продукти утворювали кристалічний осад, який відокремлювали і кристалізували із суміші *ізо*-пропанол — ДМФА.

Для побудови комбінаторних бібліотек використовувались реагенти, представлені на рис. 2-4.

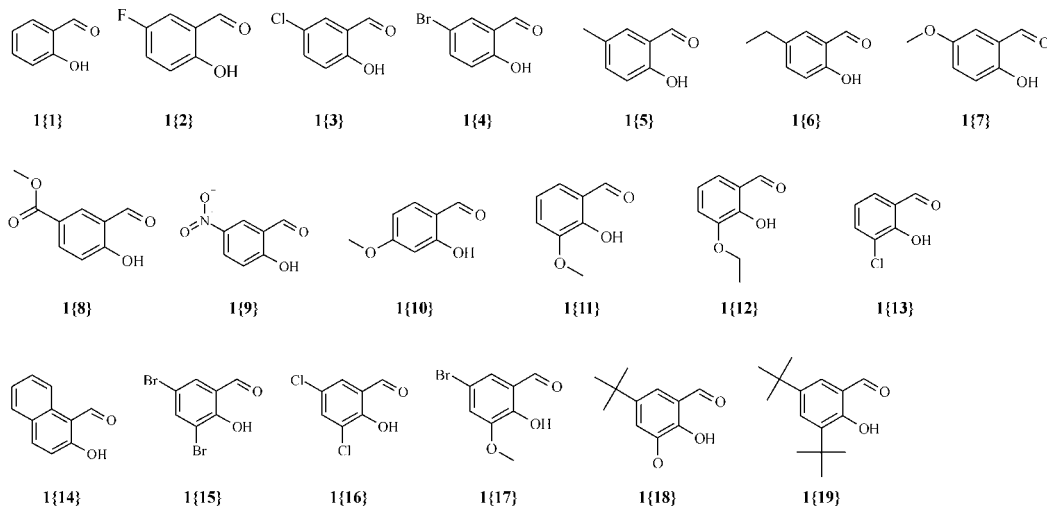


Рис. 2. Перелік саліцилових альдегідів **1{1-19}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

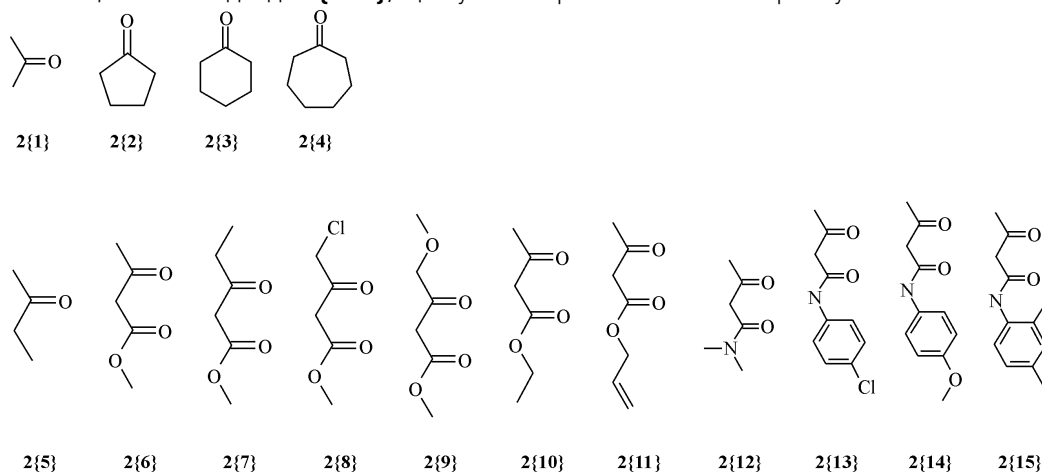


Рис. 3. Перелік метиленактивних агентів **2{1-15}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

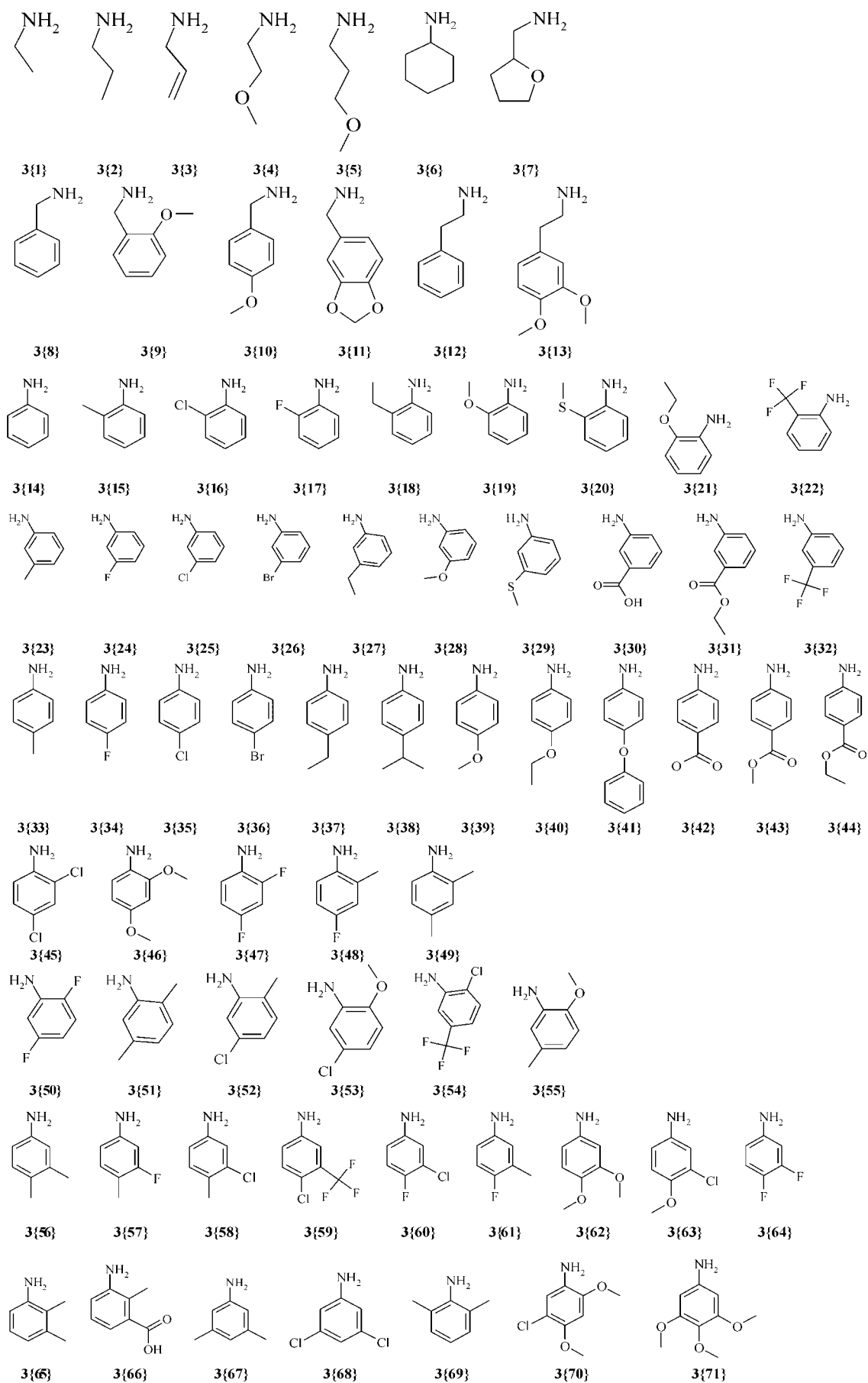


Рис. 4. Перелік амінів **3{1-71}**, що були використані в комбінаторному синтезі.

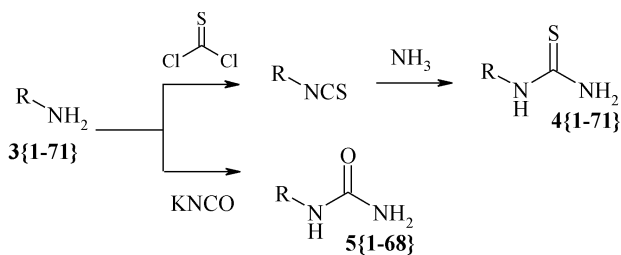


Схема 2

Вихідні N-заміщені тиосечовини отримували шляхом взаємодії відповідного аміну з тиофосгеном та подальшою обробкою отриманого ізотіоціанату амоніаком у діоксані. N-Заміщені сечовини отримували взаємодією відповідного аміну з ціанатом калію у кислому середовищі (схема 2).

Будову синтезованих сполук доведено методами ¹H-ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. В таблицях 1 та 2 наведені приклади отриманих сполук із бібліотек **CL01**, **CL02** та їх спектральні характеристики.

У ПМР-спектрах синтезованих сполук спостерігаються синглет метильної групи в положенні 2 метанобензоксадіазоцину в межах 1,33-1,84 м.ч., мультиплет протону в положенні 6 в межах 4,19-4,57 м.ч. та сигнали ароматичних протонів у межах 6,33-7,87 м.ч. Сигнали протонів NH-групи сполук бібліотек **CL01** та **CL02** спостерігаються в більшості випадків у вигляді дублету в межах 8,98-9,58 та 7,40-7,52 м.ч., відповідно. Це дає під-

стави стверджувати, що замісник, який був при нітрогені в молекулі тиосечовини (сечовини), знаходиться в 3-му положенні 2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцину, що утворюється. У випадку симетричної метиленактивної компоненти (наприклад, ацетону) немає сумнівів щодо будови отриманих сполук. У ПМР-спектрах сигнали протонів положення 11 спостерігаються у вигляді дублету дублетів при 2,20-2,60 м.ч., що пов'язано з магнітною нееквівалентністю даних протонів. У випадку ж несиметричної метиленактивної компоненти (наприклад, етилового естер ацетооцтової кислоти) існує можливість утворення двох структурних ізомерів (схема 3).

Однак дані ПМР-спектрів отриманих сполук свідчать, що утворюється саме 11-заміщені похідні. Сигнал протону положення 11 спостерігається у вигляді мультиплету при 2,26-3,84 м.ч. Для підтвердження структури продуктів реакції нами проведено рентгеноструктурне дослідження на прикладі етил 6-етокси-10-(3-метоксипропіл)-9-метил-11-тіоксо-8-окса-10,12-діазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-трієн-13-карбоксилату [18]. Також у випадку 11-заміщених похідних у ПМР-спектрах спостерігається набір сигналів діастереомерів, що зумовлено появою центру асиметрії в положенні 11.

Встановлено, що реакції за участю N-заміщених тиосечовин або сечовин перебігають значно

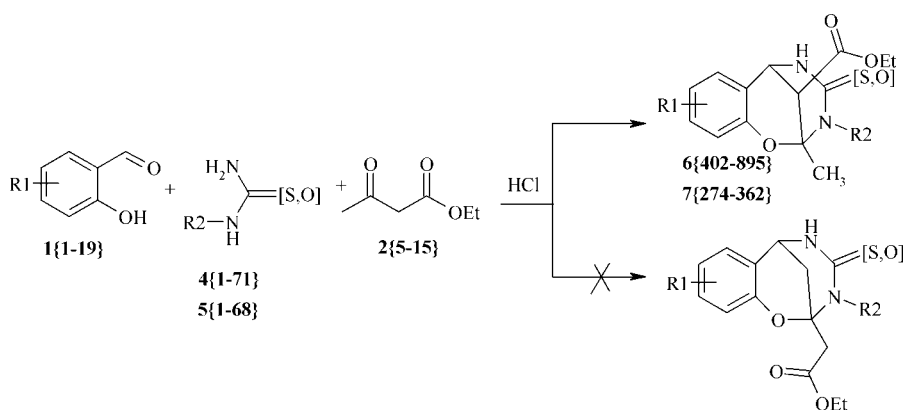


Схема 3

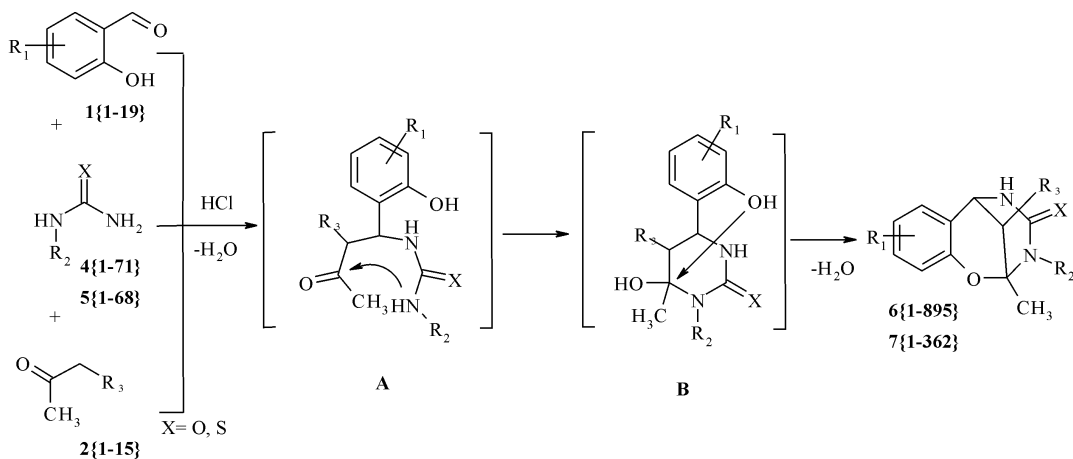


Схема 4

Таблиця 1

Спектральні характеристики сполук бібліотеки CL01

№	Структура	Сигнали ПМР					LC/MS: m/z [M+1], (%)	
		ОН, NH	Н-аром.	Н-6	Н-аліф	11-Н/11-R		2-CH ₃
6{45}		9,20 (д, 1H, J=4,8 Гц, H-5)	7,84 (д, 1H, J=2,2 Гц, H-7); 7,79 (дд, 1H, J=8,6 Гц, J=2,2 Гц, H-9); 6,93 (д, 1H, J=8,6 Гц, H-10)	4,37 (м, 1H)	4,06 (м, 1H, CH ₂ CH ₃), 3,80 (с, 3H, OCH ₃), 3,73 (м, 1H, CH ₂ CH ₃), 1,15 (т, 3H, J=7,0 Гц, CH ₂ CH ₃)	2,39 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,23 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,84 (с, 3H)	307,5
6{94}		9,17 (д, 1H, J=4,4 Гц, H-5)	7,25-7,17 (м, 2H, H-7, H-8); 6,92 (дт, 1H, J=7,3 Гц, J=1,2 Гц, H-9); 6,80 (д, 1H, J=8,4 Гц, H-10)	4,55 (м, 1H)	5,86 (м, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂), 5,18 (дд, 1H, J=17,5 Гц, J=1,7 Гц, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂), 5,05 (дд, 1H, J=10,2 Гц, J=1,7 Гц, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂), 4,60-4,29 (м, CH ₂ -CH=CH ₂)	2,35 (дд, 1H, J=13,6 Гц, J=3,1 Гц, H-11a), 2,2 (мд, J=13,6 Гц, H-11b)	1,76 (с, 3H)	261,3
6{164}		9,40 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,41-6,81 (м, 9H)	4,43 (м, 1H)		2,55 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,35 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,33 (с, 3H)	297,4
6{168}		9,34 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,41-6,92 (м, 8H)	4,45 (м, 1H)		2,60 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,28 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	331,3/333,2 (100/32)
6{189}		9,34 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,38-6,82 (м, 8H)	4,45 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH ₃)	2,60 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,28 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,35 (с, 3H)	326,4
6{240}		9,28 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,32-6,80 (м, 8H)	4,41 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,52 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,32 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,37 (с, 3H)	311,4
6{298}		9,27 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,35-6,90 (м, 7H)	4,45 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,55 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,35 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,39 (с, 3H)	345,4/347,3 (100/32)
6{357}		9,27 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,18-6,78 (м, 7H)	4,40 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH ₃), 2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,51 (дд, 1H, J=13,5 Гц, J=2,9 Гц, H-11a), 2,32 (мд, J=13,5 Гц, H-11b)	1,39 (с, 3H)	341,4
6{373}		9,41 (с, 1H, H-5)	7,49-7,37 (м, 2H), 7,16-6,86 (м, 3H), 6,58-6,47 (м, 1H)	4,44 (м, 1H)	2,24-2,13 (м, 6H, 2CH ₃)	2,55 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,35 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11b)	1,36 (с, 3H)	403,5/405,5 (100/97)
6{388}		9,44 (д, 1H, J=4,6 Гц, H-5)	7,0-6,76 (м, 5H, H-7,8,9,2',6'), 6,45 (с, 1H, H-4')	4,37 (м, 1H)	4,08 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, OCH ₂ CH ₃), 2,25 (с, 3H, Ar-CH ₃), 2,22 (с, 3H, Ar-CH ₃), 1,41-1,27 (м, 3H, OCH ₂ CH ₃)	2,55 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,35 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11b)	1,36 (с, 3H)	369,4
6{401}		9,42 (д, 1H, J=4,8 Гц, H-5)	7,26-7,04 (м, 5H, H-9,10,3',5',6'), 6,84 (д, 1H, J=8,2 Гц, H-7); 6,71 (уш. с, 1H, H-2')	4,37 (м, 1H)	2,89 (м, 1H, CH(CH ₃) ₂), 2,56 (кварт, 2H, J=7,5 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,26-1,11 (м, 9H, 3CH ₃)	2,53 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11a), 2,33 (д, 1H, J=13,7 Гц, H-11b)	1,33 (с, 3H)	367,3
6{589}		8,98 (с, 1H, H-5)	7,23-7,07 (м, 2H, H-7, H-9), 6,89 (т, 1H, J=7,3 Гц, H-8), 6,78 (д, 1H, J=8,2 Гц, H-10)	3,98 (м, 1H)	4,10 (м, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 3,51 (м, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,92-1,77 (м, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,58-1,36 (м, 1H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,77 (т, 3H, J=7,5 Гц, CH ₂ CH ₂ CH ₃)	2,26 (м, 1H, H-11), 1,02 (д, 3H, J=7,0 Гц, 11-CH ₃)	1,73 (с, 3H)	277,4
6{671}		2 ізомери 1:3 9,58 і 9,35 (д і д, 1H, J=4,7 Гц, H-5)	7,44-6,79 (м, 8H)	4,67-4,56 (м, 1H)	3,84-3,55 (м, 6H, COOCH ₃ , OCH ₃)	3,84-3,55 (м, 1H, H-11)	2 ізомери 1:3 1,49 і 1,46 (с і с, 3H)	385,5
6{734}		9,22 (д, 1H, J=4,9 Гц, H-5); 9,08 (с, 1H, OH)	7,36-7,06 (м, 3H, H-3',4',5'), 6,84 (д, 1H, J=7,6 Гц, H-6'); 6,88 (д, 1H, J=2,3 Гц, H-7); 6,74 (д, 1H, J=2,3 Гц, H-9)	4,57 (м, 1H)	2,71 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,25 (с, 9H, 3CH ₃), 1,23 (т, 3H, J=7,6 Гц, CH ₂ CH ₃)	3,77 (с, 3H, 11-COOCH ₃), 3,63 (м, 1H, H-11)	1,44 (с, 3H)	455,5
6{815}		9,10 (д, 1H, J=5,0 Гц, H-5)	7,50-7,41 (м, 2H), 7,27 (т, 1H, J=8,0 Гц, H-5'); 7,04-6,84 (м, 3H), 6,55-6,33 (уш м, 1H, H-6')	4,55 (м, 1H)	3,74 (с, 3H, OCH ₃)	3,80 (м, 1H, H-11), 3,09 (с, 3H, NCH ₃), 2,92 (с, 3H, NCH ₃)	1,38 (с, 3H)	476,3/478,3 (100/97)

Таблиця 2

Спектральні характеристики сполук бібліотеки CLO2

№	Структура	Сигнали ПМР					LC/MS: m/z [M+1], (%)	
		ОН, NH	Н-аром.	Н-6	Н-аліф	11-Н/11-R		2-CH ₃
1	2	3	4	5	6	7	8	9
7{40}		7,47 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,41-6,87 (м, 9H)	4,31 (м, 1H)		2,53 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,32 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,33 (с, 3H)	281,3
7{84}		7,47 (уш с, 1H, Н-5)	7,41-6,92 (м, 8H)	4,35 (м, 1H)		2,54 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,32 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	315,2/317,1 (100/32)
7{107}		7,45 (уш с, 1H, Н-5)	7,39-6,77 (м, 8H)	4,28 (м, 1H)	3,80 (с, 3H, OCH ₃)	2,52 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,30 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	311,4
7{126}		7,43 (уш с, 1H, Н-5)	7,29-6,85 (м, 8H)	4,30 (м, 1H)	2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,51(дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,30 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	295,4
7{147}		7,40 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,32-6,86 (м, 7H)	4,31 (м, 1H)	2,28 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,51 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,28 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,31 (с, 3H)	329,3/331,2 (100/32)
7{174}		7,41 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,18-6,76 (м, 7H)	4,25 (м, 1H)	3,78 (с, 3H, OCH ₃), 2,30 (с, 3H, Ar-CH ₃)	2,50 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,25 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	325,4
7{197}		7,42 (д, 1H, J=4,0 Гц, Н-5)	7,10 (д, 1H, Н-9); 6,99 (д, 1H, J=2,1 Гц, Н-7); 7,13 (д, 2H, J=7,9 Гц, Н-2',6'), 6,90 (д, 2H, J=7,9 Гц, Н-3',5')	4,29 (д, J=4,0 Гц, 1H)	3,81 (с, 3H, OCH ₃), 2,34-2,22 (м, 4H, Н-11, 4'-СН ₃)		1,34 (с, 3H)	403,5/405,5 (100/97)
7{216}		7,42 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	6,88-6,76 (м, 3H, Н-7,9,10), 6,91 (с, 1H, Н-4'); 6,65 (с, 2H, Н-2',6')	4,24 (м, 1H)	3,71 (с, 3H, OCH ₃), 2,23 (с, 6H, 2СН ₃)	2,45 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,28 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,32 (с, 3H)	339,4
7{238}		7,43 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,30-6,85 (м, 8H)	4,31 (м, 1H)	2,90 (м, 1H, J=6,9 Гц, СН(СН ₃) ₂), 1,23 (д, 3H, СН(СН ₃) ₂), 1,19 (д, 3H, СН(СН ₃) ₂)	2,52 (дд, 1H, J=13,3 Гц, J=2,9 Гц, Н-11а), 2,31 (мд, J=13,3 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	323,6
7{245}		13,1 (уш с, 1H, COOH), NH-в обмінні	7,87 (д, 1H, J=7,8 Гц, Н-4'); 7,66 (м, 2H, Н-2',6'), 7,48 (т, 1H, J=7,8 Гц, Н-5'); 7,33 (д, 1H, J=7,8 Гц, Н-7); 7,02-6,77 (м, 2H, Н-8,9)	4,31 (д, J=4,0 Гц, 1H)	3,79 (с, 3H, OCH ₃)	2,54 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,7 Гц, Н-11а), 2,33 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,36 (с, 3H)	355,4
7{256}		7,52 (д, 1H, J=4,4 Гц, Н-5)	7,25 (т, 1H, J=7,9 Гц, Н-5'); 7,12-7,00 (м, 2H, Н-10, 2'); 6,88 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=2,4 Гц, Н-9); 6,81 (д, 1H, J=7,9 Гц, Н-4'); 6,66 (д, 1H, J=7,9 Гц, Н-6'); 6,60 (д, 1H, J=2,0 Гц, Н-7)	4,24 (м, 1H)	3,71 (с, 3H, OCH ₃), 2,24 (с, 3H, 8-СН ₃)	2,48 (дд, 1H, J=13,4 Гц, J=2,6 Гц, Н-11а), 2,30 (мд, J=13,4 Гц, Н-11б)	1,35 (с, 3H)	325,6
7{272}		8,94(с, 1H, ОН); 7,42 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	6,98 (д, 2H, J=8,9 Гц, Н-3',5'); 6,84 (д, 2H, J=8,9 Гц, Н-2',6'); 6,79 (д, 1H, J=2,3 Гц, Н-7), 6,67 (д, 1H, J=2,3 Гц, Н-9)	4,19 (м, 1H)	4,00 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, ОСН ₂ СН ₃), 1,31 (т, 3H, J=7,0 Гц, ОСН ₂ СН ₃), 1,23 (с, 9H, 3СН ₃)	2,44 (дд, 1H, J=13,1 Гц, J=2,4 Гц, Н-11а), 2,26 (мд, J=13,1 Гц, Н-11б)	1,34 (с, 3H)	397,4
7{302}		2 ізомери 1:1 7,67 і 7,52 (д і д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,46-6,70 (м, 7H)	3,97 (м, 1H)	4,05 (кварт, 2H, J=7,0 Гц, ОСН ₂ СН ₃), 1,33 (т, 3H, J=7,0 Гц, ОСН ₂ СН ₃)	2,40 (м, 1H, Н-11), 2 ізомери 1:1 0,92 і 1,18 (д і д, 3H, СН ₃)	1,26 (с, 3H)	373,3/375,3 (100/32)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7{321}		7,45 (д, 1H, J=4,1 Гц, Н-5)	7,03-6,81 (м, 3H, Н-7,8,9), 6,93 (с, 1H, Н-4'), 6,70 (с, 2H, Н-2',6')	4,50 (т, 1H)	3,83 (с, 3H, OCH ₃), 2,25 (с, 6H, 2CH ₃)	4,23 (м, 2H, OCH ₂ CH ₃), 3,51 (д, 1H, Н-11), 1,26 (т, 3H, J=7,0 Гц, OCH ₂ CH ₃)	1,45 (с, 3H)	411,4
7{361}		9,50 (1H, NH амідна), 7,60 (м, 1H, Н-5)	7,64-6,90 (м, 10H)	4,77 (с, 1H)		3,55 (с, 1H, Н-11), 2,20 (с, 3H, CH ₃), 2,28 (с, 3H, CH ₃)	1,45 (с, 3H)	496,4/498,4 (100/64)

довше (5-24 год), ніж за участю незаміщених тіо-сечовини або сечовини (1-2 год). Цей факт можна пояснити стеричними ускладненнями, які створює замісник, що уповільнює нуклеофільну атаку нітрогену на стадії утворення тетрагідропіримідинового циклу (A→B, схема 4), а також зменшенням нуклеофільності атому азоту завдяки акцепторному впливу кільця у випадку ароматичних амінів.

Експериментальна частина

Всі вихідні реагенти та розчинники отримані із комерційних джерел. Температури плавлення синтезованих сполук одержані на приладі фірми "Buchii" (Швейцарія) модель В-520. ¹H-ЯМР спектри виміряні на спектрометрах фірми "Varian WXR-400" (робоча частота 400 MHz) в DMSO-D₆ або CDCl₃, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри отримані на приладі "PE SCIEX API 150EX". Перебіг реакції контролювали методом ТШХ силікагелю на алюмінієвих пластинках Silufol UV₂₅₄ (5 см × 15 см) (Kavalier, Czech Republic), елюент — система розчинників толуол — етилацетат (1:2).

Загальна методика отримання N-заміщених тіо-сечовин 4

Розчиняють 0,11 Моль тіофосгену в 100 мл діоксану і додають 50 мл води. До отриманої суміші додають обережно по краплях при перемішуванні розчин відповідного аміну 3 (0,1 Моль). Суміш витримують протягом 1-2 год при кімнатній температурі при перемішуванні. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Далі додають порціями 0,25 Моль карбонату калію. При цьому спостерігається виділення CO₂. Перемішування продовжують ще протягом 30 хв. Далі до реакційної суміші додають 10-20 мл 25%-го розчину аміаку. Реакційну суміш витримують при t = 50°C при перемішуванні. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Суміш охолоджують, додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою або *ізо*-пропанолом та переكري-

сталізують з водного *ізо*-пропанолу. Вихід — 68-75%.

Загальна методика отримання N-заміщених сечовин 5

Відповідні аміни 3 (0,1 Моль) розчиняють у суміші 50 мл води та 50 мл оцтової кислоти при кімнатній температурі. Додають KNCO (0,2 Моль) порціями протягом 30 хв. Через 1 год додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою. Вихід — 68-81%.

Загальна методика синтезу 3-заміщених 4-тіо-оксо- та 4-оксо-2-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів 6, 7 (комбінаторні бібліотеки CL01, CL02)

Паралельний синтез комбінаторних бібліотек CL01, CL02 проводиться в синтезаторі "Combi-Syn-012-3000". В кожен із 12 реакторів синтезатора вносять по 10 мл 0,1 М розчину відповідної тіо-сечовини (сечовини) в *ізо*-пропанолі, додають 0,001 Моль відповідного саліцилового альдегіду та 0,0011 Моль відповідної метиленактивної компоненти. Далі в кожен реактор додають 2 краплі концентрованого розчину HCl і витримують реакційну суміш при кімнатній температурі при постійному перемішуванні протягом 5-24 год. Осади, що утворюються, відфільтровують, промивають *ізо*-пропанолом та кристалізують із *ізо*-пропанолу. Вихід продуктів складає 65-91%.

Висновки

Досліджено особливості перебігу реакції Біджинеллі за участю саліцилових альдегідів. Знайдено оптимальні умови та синтезовано комбінаторні бібліотеки 3-заміщених 2-метил-4-тіо-оксо-3,4,5,6-тетрагідро-2H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадіазоцинів та їх 4-оксоаналогів CL01, CL02. Структуру отриманих сполук підтверджено методами ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Синтезовані комбінаторні бібліотеки можуть бути використані для пошуку нових БАР методом високопродуктивного скринінгу.

Література

1. Kobayashi S. // Chem. Soc. Rev. — 1999. — Vol. 28. — P. 1-26.
2. Biginelli P. // Gazz. Chim. Ital. — 1893. — Vol. 23. — P. 360-413.
3. Конохов В.Н., Сакович Г.С., Крупнова Л.В., Пушкарева З.В. // ЖОХ. — 1964. — Вып. 8, Т. 1. — С. 1487-1489.

4. Frederick Sweet, John D. Fissekis // *J. Am. Chem. Soc.* — 1995. — Vol. 26. — P. 8741-8749.
5. Karl Folkers, Treat B. Johnson. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1933. — Vol. 55. — P. 3784-3791.
6. Hinkel L.E., Hey D.H. // *Rec. Trav. Chim.* — 1929. — Vol. 48. — P. 1280-1286.
7. Folker K., Johnson T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1932. — Vol. 54. — P. 3751.
8. Girke Wolfgang P.K. // *Chem. Ber.* — 1979. — Vol. 112 (1). — P. 1-15.
9. Пат. 4609494 США. / Baldwin John J., Claremon David A., McClure David E. — Опубл.: 02.09.1986.
10. Kettmann V., Drimal J., Svetlik J. // *Pharmazie.* — 1996. — Vol. 51 (10). — P. 747-750.
11. Kettmann V., Svetlik J. // *Acta Crystallogr., Sect. C.* — 1996. — Vol. 52 (6). — P. 1496-1499.
12. Kettmann V., Svetlik J. // *Acta Crystallogr., Sect. C.* — 1997. — Vol. 53 (10). — P. 1493-1495.
13. Svetlik J., Hanus V., Bella J. // *J. Chem. Res., Synop.* — 1991. — Vol. 1. — P. 4-5.
14. Fu Nan-Yan, Yuan Yao-Feng, Cao Zhong et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58 (24). — P. 4801-4807.
15. Fu Nan-Yan, Yuan Yao-Feng, Pang Mei-Li, Wang Ji-Tao // *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xueba.* — 2003. — Vol. 24 (1). — P. 79-81.
16. Bose D.S., Kumar Racherla Kishore, Fatima Liyakat // *Synlett.* — 2004. — Vol. 2. — P. 279-282.
17. Lewandowski K., Murer P., Svec F., Frechet J.M.J. // *J. Comb. Chem.* — 1999. — Vol. 1 (1). — P. 105-112.
18. Konovalova I.S., Zaremba O.V., Kovalenko S.S. et al. // *Acta Cryst.* — 2007. — E63. — P. 4906.

Надійшла до редакції 28.02.2008 р.

УДК 547.822+548.737

CRYSTAL ENGINEERING OF NEW VILOGEN-CONTAINING SUPRAMOLECULAR SYSTEMS: CHAINS VERSUS HELICES ASSIGNED BY H-BONDS

O.V.Gutov, E.B.Rusanov, O.A.Yegorov*, A.N.Chernega

Institute of Organic Chemistry NAS Ukraine,
Murmanska st. 5, 02094, Kyiv-94, Ukraine; E-mail: AVGutov@mail.ru

* Life Chemicals Inc., Murmanska st. 5, 02094, Kyiv-94, Ukraine

Keywords: viologens; 4,4'-bipyridine tertiary salts; X-ray diffraction; crystal engineering

The semizwitterionic viologens have been synthesized as a new tectones for the crystal engineering of functional materials. It has been shown by the single crystal X-ray diffraction that in contrast to the parent bicationic systems forming anion-bication-anion structure the semizwitterionic viologens could be organized either as 1-D zig-zag chain or as triple helices depending on the substitutes at nitrogen atoms.

КРИСТАЛІЧНИЙ ДИЗАЙН НОВИХ ВІОЛОГЕНОВМІСНИХ СИСТЕМ: ФОРМУВАННЯ ЛАНЦЮГІВ ТА СПІРАЛЕЙ ЗА РАХУНОК ВОДНЕВИХ ЗВ'ЯЗКІВ

О.В.Гутов, Е.Б.Русанов, О.А.Єгоров, О.М.Чернега

Синтезовано напівцвіттерійонні віологени як нові тектони для розробки функціональних матеріалів. За допомогою рентгеноструктурного аналізу було показано, що на відміну від споріднених бікатионних систем напівцвіттерійонні віологени можуть бути організовані у лінійні ланцюги та потрійні спіралі в залежності від типу замісників при нітрогенах.

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ДИЗАЙН НОВЫХ ВИОЛОГЕНСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ: ФОРМИРОВАНИЕ ЦЕПЕЙ И СПИРАЛЕЙ ЗА СЧЕТ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ

А.В.Гутов, Э.Б.Русанов, О.А.Егоров, А.Н.Чернега

Синтезированы полуцвиттерийонные виологены как новые тектоны для конструирования функциональных материалов. С помощью рентгеноструктурного анализа было показано, что в отличие от родственных бикатионных систем полуцвиттерийонные виологены могут быть организованы в линейные цепи и тройные спирали в зависимости от заместителей при атомах азота.

Viologens (4,4'-bipyridine tertiary salts) are important redox reagents because of their easy and reversible single-electron reduction into the stable and intensely colored radical cations. They are used widely as the electrochromic materials (for example, in electrochromic displays), for electron transfer mediators in conversion of solar energy, for biosensors, matrices of molecular electronic devices etc [1].

In spite that the bipyridine derivatives are quite popular tectons in the crystal engineering [1] of new materials there is no information about the using them in construction of spirals.

At the same time it is well known that a long-chain helices formation is common for the very important natural and natural-like products — nucleic acids, proteins [2], starch [3]. Organization of these substances in the spirals significantly determine their properties. Nevertheless there are only limited number of examples of helices in the synthetic materials [4].

From the other hand it is well known that the one of the most effective method to control the molecules and ions relative positions in crystals is the using of the hydrogen bonds [5]. Therefore in the attempt to

obtain spiral-organized viologen systems we have synthesized 4,4'-bipyridine derivatives containing terminal proton donors and acceptors.

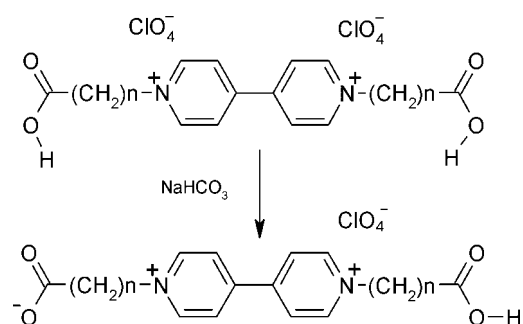
Results and discussion

Semimesoionic viologens 2-[4-(1-carboxymethyl-4-pyridiniumyl)-1-pyridiniumyl]acetate perchloride (**1**) and 3-4-[1-(2-carboxyethyl)-4-pyridiniumyl]-1-pyridiniumylpropanoate perchloride (**2**) with the —COOH and —COO- functional groups have been synthesized from the corresponding dicarboxylic acids [6] by the reaction with 1 equivalent of sodium bicarbonate in water (scheme 1) and the single crystals have been grown by the slow evaporation of their water solutions.

For the such compounds there are two possibilities to form H-bonded associates: centrosymmetric dimer and linear chains formation.

It was found that the compound **1** form infinite chains in crystals assigned by hydrogen bonds (fig. 1).

Bond lengths and angles in the semizwitterionic **1** are virtually the same as the corresponding values in the parent dicationic system **3** (N,N'-bis(2-carboxymethyl)-4,4'-bipyridylium) **7** (scheme 2).



1: $n = 1$; 2: $n = 2$.

Scheme 1. Synthesis of 1 and 2.

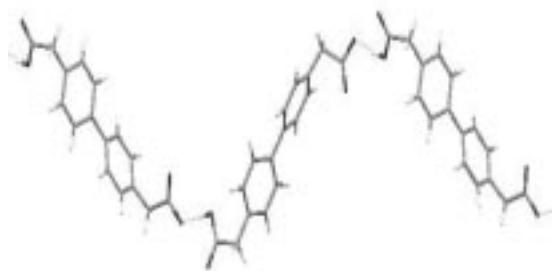
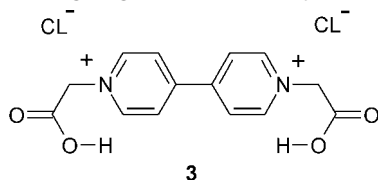


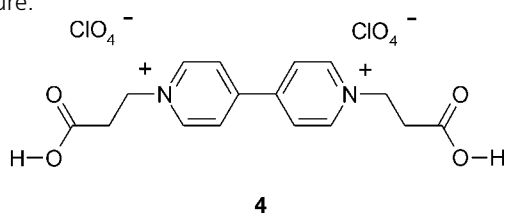
Fig. 1. H-bonded zig-zag chains in the crystal structure of 1.



Scheme 2



Fig. 2. Triple helix in the semimesoionic viologen 2 crystal structure.



Scheme 3

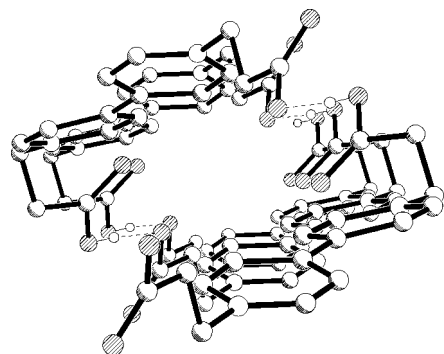


Fig. 3. Perspective view along axis b in crystal 2.

Table

Data collection, structure solution and refinement parameters

Compound	1	2
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₈	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₈
Formula weight	372.71	400.77
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions, Å° and deg.		
a	7.717(2)	11.720(2)
b	20.866(4)	10.481(2)
c	10.185(2)	14.527(3)
β	96.66(3)	108.60(3)
Volume Å ³	1629.0(6)	1691.3(6)
Z, d _{calc} , kg/m ³	4	1.520
μ (Mo-Kα), mm ⁻¹	0.281	0.277
F(000)	768	832
Theta range for data collection, deg.	1.95 to 24.01	1.95 to 23.96
Limiting indices	0 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 23, -11 ≤ l ≤ 11	0 ≤ h ≤ 13, 0 ≤ k ≤ 11, -16 ≤ l ≤ 15
Reflections collected / unique	2836 / 2561 [R(int) = 0.0213]	2783 / 2643 [R(int) = 0.0186]
Goodness-of-fit	1.106	1.028
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0708 wR2 = 0.1966	R1 = 0.0487 wR2 = 0.1053
R indices (all data)	R1 = 0.0811 wR2 = 0.2161	R1 = 0.0813 wR2 = 0.1157
Largest diff. peak and hole, e/Å ³	0.515 and -0.620	0.200 and -0.235

The major difference in the molecular structure of these compounds is the molecular conformation: in crystal 3 the central bipyridinium core is planar (centrosymmetric structure) whereas in 1 the pyridine cycles are twisted for 28.5°. Also in the compound 1 the bipyridinium fragment is curved like a feather and as the result the distance between two nitrogens is 7.01 Å° for 3 and only 6.96 Å° for 1.

Semizwitterionic structure of 1 and its conformational peculiarities leads to the original for viologens and related systems crystal packing: the molecules are organized in the twisted zig-zag chains.

Allongation of the aliphatic spacer between carboxylic groups and carboxylate-anions leads to the formation of quite original system: in 2 similar 1-D chains, assigned by H-bonds, are organized in the infinite triple helices with the 31.44 Å° (3b) pitch (fig. 2).

These helices packed tightly. However the hollows inside the spirals (c.a. diameter 2.5 Å°, fig. 3) can be definitely increased by the using of larger spacers. Molecular geometry of compound 2 is similar to those of parent compound 2 is similar to those of parent compound 4 (N,N'-bis(2-Carboxyethyl)-4,4'-dipyridinium diperchlorate) [6, 8] (scheme 3).

In both reference bicationic compounds (**3** and **4**) all carboxylic hydrogens takes part in the strong H-bonds with anions ($\text{O-H} \cdots \text{Cl}$ and $\text{O-H} \cdots \text{O}$, accordingly, forming anion-bication-anion structure). That's why such molecules can't be organized in the chained structure like in the semizwitterionic **1** and **2**.

In **2**, as well as in **1**, the central bipyridilium cores are twisted (dihedral angle between pyridine moieties is 17.4°).

Apparently that the strong intermolecular $\text{O-H} \cdots \text{O}$ hydrogen bonds ($\text{O} \cdots \text{O}$ distance 2.474(4) in **1** and 2.452(4) Å in **2**) as well as peculiarities of the molecular structure are the major factors leading to the formation the unusual for viologens crystal packing.

Experimental

Synthesis of viologens **1** and **2**

A solution of sodium bicarbonate (0,2 mmol, 0,0168 g) in 1 ml of water was added to a solution of corresponding dicarboxylic acid (0,2 mmol) in 1 ml of water and allowed to slowly evaporate. Small colourless crystals were obtained.

Crystal structure determination

All crystallographic measurements were performed at the room temperature on a Enraf Nonius CAD4

diffractometer using graphite monochromated $\text{Mo-K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ Å}$).

Structures were solved using SHELXS-97 [9] and refined using full-matrix list squares based on F^2 in SHELXL-97 [10].

In both structures the oxygen atoms of perchlorate anions are disordered over three positions with multiplicity 0.5, 0.35, 0.15 and 0.33×3 respectively. Hydrogen atoms were placed at calculated position. Hydrogen atoms which take part in H-bonds were refined isotropically with constrain O-H distance. The main crystallographic parameters are summarized in Table. Full crystallographic details for **1** and **2** have been deposited at Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 671854 & 671855 accordingly) .

Conclusions

The semizwitterionic viologens with carboxylic acid terminal groups have been used for the crystal engineering of new systems. It was found that the strong intermolecular $\text{O-H} \cdots \text{O}$ H-bonds is one of the major factors for the ordering these molecules in the twisted *zig-zag* chains. And by tuning the spacer between donor and acceptor (changing the aliphatic chain length) the triple helices have been obtained.

References

1. Monk P.M.S. *The Viologens: physicochemical properties, synthesis, and applications os the salts of 4,4'-bipyridine.* — John Wiley & Sons, N.-Y., 1998. — P. 193-198.
2. Deyun Wang, Kang Chen, Gianluca Dimartino, Paramjit S. Arora // *Org. Biomol. Chem.* — 2006. — Vol. 4. — P. 4074-4081.
3. Hancock Robert D., Tarbet Bryon J. // *J. Chem. Educ.* — 2000. — Vol. 77. — P. 988.
4. Thomas J. Katz // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2000. — Vol. 39, №11. — P. 1921.
5. Ishtvan Boldog, Eduard B. Rusanov, Alexander N. Chernega et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2001. — Vol. 40, №18. — P. 3435-3438.
6. Burke N.J., Burrows A.D., Mahon M.F., Warren J.E. // *Cryst. Eng. Comm.* — 2006. — Vol. 8. — P. 931-945.
7. Polishchuk A.P., Polishchuk I.Yu., Klimusheva G.V. et al. // *Kristallografiya (Russ.)*. — 2005. — Vol. 50. — P. 460.
8. Polishchuk I.Yu., Grineva L.G., Polishchuk A.P., Chernega A.N. // *Zh. Obshch. Khim. (Russ.) (Russ. J. Gen. Chem.)*. — 1998. — Vol. 68. — P. 609-616.
9. Polishchuk I.Yu., Grineva L.G., Polishchuk A.P., Chernega A.N. // *Zh. Obshch. Khim. (Russ.) (Russ. J. Gen. Chem.)*. — 1997. — Vol. 67. — P. 1893.
10. Sheldrick G.M. // *Acta. Crystallogr., Sect A.* — 1990. — Vol. 46. — P. 467.
11. Sheldrick G.M.. *SHELXL-97, Computer Program for Crystal Structure Refinement.* — University of Gottingem, 1997.

Надійшла до редакції 09.07.2008 р.

УДК 547.856.1:547.441

SUBSTITUTED (3H-QUINAZOLINE-4-YLIDEN)HYDRAZINES IN REACTION WITH MALEIC ACID ANHYDRIDE

S.I.Kovalenko, O.V.Krivoshey

Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporozhye State Medical University
Zaporozhye, Ukraine; E-mail: Kovalenkosergiy@gmail.com*Keywords: substituted (3H-quinazoline-4-yliden)hydrazine; maleic acid anhydride; hydrazides; heterocyclic systems*

Substituted (3H-quinazoline-4-yliden)hydrazines with maleic acid anhydride and the corresponding hydrazides in glacial acetic acid form 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic acids or 1-[(3H-quinazoline-4-yliden)amino]pyrrol-2,5-diones. The electron effects of substituents in the aromatic ring do not affect the direction of heterocyclization, but the effect of substituents at the 2 position of the quinazoline system of the pyrimidine ring does it noticeably.

ЗАМІЩЕНІ (3Н-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗІНИ В РЕАКЦІЇ З МАЛЕЇНОВИМ АНГІДРИДОМ
С.І.Коваленко, О.В.Кривошей

Заміщені (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразину з малеїновим ангідридом та відповідні гідразиди в льодяній оцтовій кислоті формують 2-(3,4-дигідро-3-оксо-2Н-[1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтові кислоти або 1-[(3Н-хіназолін-4-іліден)аміно]пірол-2,5-діони. На напрямок перебігу реакції гетероциклізації не впливають електронні ефекти замісника в ароматичному циклі, але суттєво впливають електронні ефекти замісника 2 положення піримідинового циклу хіназолінової системи.

ЗАМЕЩЕННЫЕ (3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗИНЫ В РЕАКЦИИ С МАЛЕИНОВЫМ АНГИДРИДОМ

С.И.Коваленко, О.В.Кривошей

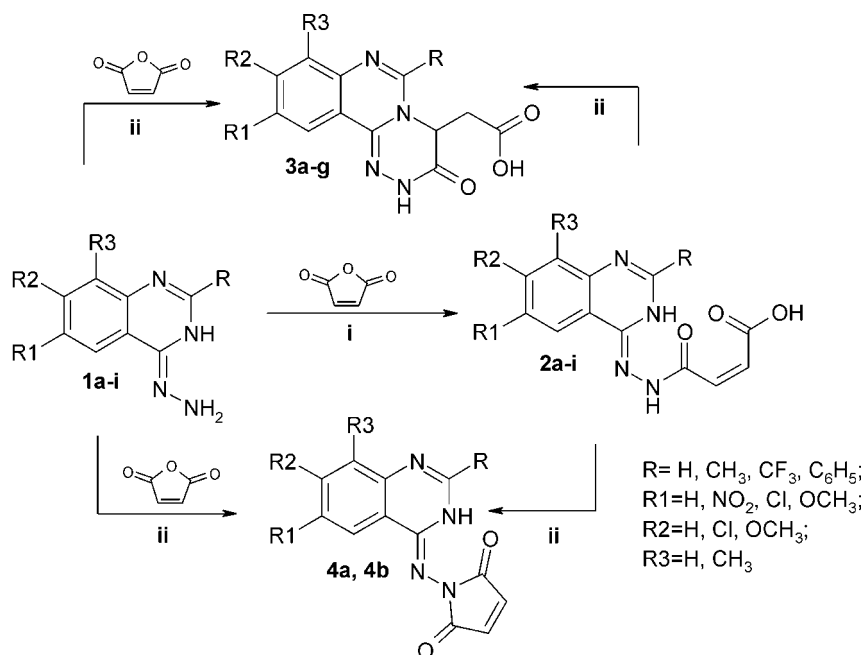
Замещенные (3Н-хиназолин-4-илиден)гидразина с малеиновым ангидридом и соответствующие гидразиды в ледяной уксусной кислоте формируют 2-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-[1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназолин-4-ил)уксусные кислоти или 1-[(3Н-хіназолин-4-илиден)аміно]пірол-2,5-діони. На направление протекания реакции гетероциклізації не влияют электронные эффекты заместителей в ароматическом цикле, зато существенно влияют электронные эффекты заместителя 2 положения пириимидинового цикла хіназолиновой системы.

It's known, that maleic acid anhydride as dielectrophil synthon equivalent $[C_2]^{2+}$ could form aminoimide cycles or heterocyclic systems with α -hydrazines [1, 2]. According to literature data [2], (3H-quinazoline-4-yliden)hydrazine reacts with maleic anhydride in narrow term through tandemic reaction, namely by acylation with subsequent nucleophilic cycloaddition to double bond, with production of (3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic acids. In view of aforementioned facts, the investigation of substituted (3H-quinazoline-4-yliden)hydrazines interaction with maleic acid anhydride and substitutes' effects on reaction direction, appeared to be interesting.

We established that reaction of starting substances **1a-i** with maleic acid anhydride in alcohols at room temperature or for 30 minutes at 40-60°C resulted derivatives of maleic acid (3H-quinazoline-4-yliden)hydrazide (**2a-i**). Reflux of starting substances **1a, 1b, 1f-i** in presence of maleic anhydride in glacial acetic

acid was accompanied by heterocyclisation with formation of acetic acid (3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl) derivatives (**3a-3g**, Scheme). In case of maleic acid anhydride reaction with substances **1c** and **1d**, heterocyclisation had other direction and proper 1-[(2-R-3H-quinazoline-4-yliden)amino]pyrrol-2,5-dions were obtained (**4a, 4b**, Scheme) in above-mentioned reaction conditions. It's important to notice that in such conditions hydrazides **2a-i** reacted in the same way (Scheme).

Spectral data of all synthesized substances proved the reaction direction and deduce their structures. Thus, FTIR spectra of substances **2.1-2.9** had characteristic bands, due to associate vibrations of ν_{NH} and ν_{OH} at 3546-3064 cm^{-1} and, what was important, had characteristic band shape of dimers at 2634-2345 cm^{-1} (except for substances **2.1, 2.4, 2.5, 2.8**). Stretching vibration of CO and wide band of middle rate out-of-plane deformation of OH...O were demonstrated at 1914-1681 cm^{-1} and 989-846 cm^{-1} correspondingly.



(i) EtOH or i-PrOH or dioxane, r.t. 12h or 60–80°C 30 min; (ii) AcOH, reflux, 2–3h.

Scheme

In addition, substances **2.1–2.9** were characterized by stretching vibration at 1665–1625 cm⁻¹ (amide I), 1611–1518 cm⁻¹ (amide II), $\nu_{C=C}$ of aromatic ring at 1589–1468 cm⁻¹ and intensive γ_{CH} at 771–666 cm⁻¹ (*cis*-isomer) and γ_{CH} at 846–771 cm⁻¹ [3]. FTIR spectra of acids **3.1–3.7** were characterized by associate vibrations of ν_{NH} and ν_{OH} at 3444–3011 cm⁻¹, characteristic shaped peaks at 2784–2469 cm⁻¹, frequencies of ν_{CO} at 1738–1706 cm⁻¹ and $\gamma_{(OH...O)}$ at 992–917 cm⁻¹. Stretching vibration of carbonyl group of lactam fragment, shown at 1712–1662 cm⁻¹, $\nu_{C=C}$ — at 1643–1468 cm⁻¹ and intensive out-of-plane deformation of aromatic rings CH — at 846–771 cm⁻¹ were revealed for substances **3.1–3.7**. It is important to mark that substances **4.1** and **4.2** unlike aforementioned compounds have high rate lactam ν_{CO} at 1730–1729 cm⁻¹. Band ν_{NH} was demonstrated at 3291–3256 cm⁻¹ and at 3101–3066 cm⁻¹, which was the combination of ν_{CO} and γ_{NH} frequencies.

¹H NMR spectra of substances **2a–i** were characterized by non equivalent CH=CH doublets, which were in *cis*-configuration like starter maleic acid anhydride, accordingly to $J = 12.1$ – 12.5 Hz and broadened proton singlets of NH-, NHCO- and COOH-groups in low field. The basic difference of substances **3a–g** from substances **2a–g** was appearance of characteristic proton triplet of H(4) at 5,08–5,02 ppm ($J = 4.7$ – 5.6 Hz), doublet of CH₂-group at 2,71–2,98 ppm ($J = 4.7$ – 5.2 Hz) and two broadened low field proton singlets of NH and COOH groups at 11,14–10,81 and 13,09–11,73 ppm accordingly [2]. Two magnetic equivalent protons signals of pyrrol in aromatic part of spectrum appeared for compound **4a** (7,33 ppm) and **4b** (7,88 ppm). Besides that, synthesized substances were characterized by quinazoline ring signals, which had classic magnetic shifts influenced by substituents.

In LC-MS spectra of synthesized substances **2a–i**, **3a–g**, **4a**, **4b** were observed high rate peaks of protonated molecular ions. Ion $[MH - COOH]^+$ was presented in spectra of acids **3a**, **3b**, **3f**, besides $[MH]^+$.

EI-MS of synthesized substances additionally confirm their structure. So, spectra of substances **2a–i** were characterized by low rate molecular ion signals in difference from compounds **3a–g**. It is important to notice that molecular ions for substances **2f**, **2g**, **3f**, **3g** was dehydrate, but substances **2c**, **2d** alternatively lost the molecule of water in process of conducting the experiment (direct input of substance) and formed molecular ions with m/z 308 (29,5%) and 316 (100%) consequently. The basic stages of fragmentation of derivatives **2a–i** were related to formation of fragment ions $[M - H_2O]^+$, $[M - COOH]^+$, $[M - C(O)CH=CHCOOH]^+$, $[M - NHCOCH=CHCOOH]^+$ and $[M - =NNHCOCH=CHCOOH]^+$ [4]. Besides latter fragmentation, substances **2c** and **2d** had characteristic destruction, giving stable ions CF₃⁺ with m/z 69 (26,7%) and C₆H₅CHN⁺ with m/z 103 (85,2%) [4].

For acids **3a–g** in EI-MS spectra the characteristic steps were formation of ions $[M - H_2O]^+$, $[M - COOH]^+$, $[M - CH_2COOH]^+$, fragmentation of molecules by the bonds C(11b)—N(1) and N(5)—C(4) resulting ions, mass of which responded to calculated mass of substituted quinazolines [2]. Then, fragmentation of substance **4b**, in contrast to **2d**, related to the break of bond N(1)pyrrol-N(4)quinazoline and education of the ion with m/z 221 (100%), which subsequently lost the molecule of nitrogen of and defragmented by C(8a)—N(1) and C(2)—N(3)of quinazoline cycle with formation of alternative ions C₇H₇N⁺ and C₇H₅N⁺ with m/z 105 and 103 accordingly. Its worth mentioning that substance **4a** demonstrated the most intensive ion C₂HF₃⁺ with m/z 82 (100%), in difference of substance **2c**.

Thus it was established, that (3N-quinazoline-4-yliden)hydrazine substituted with maleic anhydride or proper hydrazides in glacial acetic acid resulted (3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic acids or 1-[(2-R-3H-quinazoline-4-yliden)amino]pyrrol-2,5-dions. Electronic effects of aromatic cycle substituents did not influence on heterocyclisation direction, but substituents in 2 position of pyrimidine cycle of the quinazoline system affected substantially.

Experimental

4-Hydrazinoquinazoline derivatives (**1a-i**) were prepared as reported [5, 6]. Other starting materials were commercially available and used without additional purification. All melting points were determined in open capillary tubes in a Thiele's apparatus. IR-spectra ($4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$) were recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrometer using a module for measuring attenuated total reflection (ATR). ^1H NMR-spectra were recorded on a Varian-Mercury 400 (400 MHz) spectrometers with SiMe_4 as internal standard in DMSO-d_6 solution. LC-MS were recorded using chromatography/mass spectrometric system which consists of high-performed liquid chromatograph "Agilent 1100 Series" equipped with diode-matrix and mass-selective detector "Agilent LC/MSD SL" (atmospheric pressure chemical ionization — APCI). Electron impact mass spectra (EI-MS) were recorded on a Varian 1200 L instrument at 70 eV. The purity of all obtained compounds was checked by ^1H NMR and LC-MS.

Maleic Acid (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazide derivatives (2a-i), General Procedures. Maleic acid anhydride (0,98 g, 10 mmol) was added to a mixture of **1a-i** (10 mmol) in a ethanol or 2-propanol (20 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h or heated at 40°C for 1 h. Precipitate was filtered, washed well with ethanol and propanol-2 and dried.

Maleic Acid (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazide (2a). Yield — 93,8%; m.p. — $252\text{--}254^\circ\text{C}$; IR (cm^{-1}): 3271, 3042, 1703, 1622, 1580, 1525, 1469, 1445, 1409, 1371, 1319, 1242, 1198, 1155, 1129, 1108, 1065, 1020, 1005, 920, 903, 846, 814, 785, 753, 720, 683, 640; ^1H NMR: $\delta = 6.88, 6.23$ (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 12.5$), 7.34 (m, 2H, H-6,8), 7.59 (t, 1H, $J = 7.8$, H-7), 8.03 (m, 2H, H-2,5), 10.16 (br. s, 1H, NHCO), 11.71 (br. s, 1H, NH), 12.07 (br. s, 1H, COOH); LC-MS: $m/z = 259$ (MH^+); MS (EI): $m/z = 259$ (4.4), 258 (29.8), 240 (20.5), 213 (40.6), 212 (49.1), 199 (17.2), 196 (17.3), 195 (36.8), 170 (15.5), 168 (6.3), 161 (8.8), 160 (100.0), 159 (27.4), 145 (10.5), 144 (7.7), 131 (13.0), 130 (39.8), 129 (43.4), 118 (14.6), 117 (6.1), 116 (5.7), 115 (9.7), 114 (6.6), 105 (5.1), 104 (11.7), 103 (72.2), 102 (41.8), 98 (15.0), 90 (7.7), 89 (7.1), 88 (10.7), 87 (7.0), 85 (35.1), 83 (48.8), 82 (10.7), 81 (7.1), 77 (12.3), 76 (21.2), 75 (9.8), 73 (9.4), 71 (16.8), 70 (6.7), 64 (7.6), 63 (6.8), 60 (9.3), 57 (20.5), 55 (18.1), 54 (60.9), 53 (7.2), 51 (15.4), 50 (7.9), 45 (11.3), 43 (7.2);

Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 55.81; H, 3.90; N, 21.70. Found: C, 55.78; H, 3.95; N, 21.74.

Maleic Acid (2-methyl-3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazide (2b). Yield — 58,48%; m.p. — $246\text{--}248^\circ\text{C}$; IR (cm^{-1}): 3416, 3262, 3223, 3177, 3064, 3008, 2921, 2870, 1914, 1699, 1631, 1611, 1589, 1537, 1470, 1445, 1386, 1358, 1330, 1259, 1246, 1211, 1137, 1055, 1014, 989, 908, 870, 859, 847, 835, 767, 722, 689, 677, 636; ^1H NMR: $\delta = 6.93, 6.23$ (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 12.5$), 7.22 (m, 2H, H-6,8), 7.55 (t, 1H, $J = 7.6$, H-7), 7.96 (d, 1H, H-5, $J = 7.9$), 10.18 (s, 1H, NHCO), 11.48 (s, 1H, NH), 11.87 (s, 1H, COOH); LC-MS: $m/z = 273$ (MH^+); MS (EI): $m/z = 273$ (2.3), 272 (12.7), 255 (7.2), 254 (35.7), 227 (10.2), 213 (6.5), 210 (12.0), 209 (54.3), 185 (12.8), 184 (7.5), 175 (16.0), 174 (100.0), 173 (20.1), 160 (9.8), 159 (54.9), 145 (26.6), 144 (32.5), 143 (55.0), 129 (14.7), 119 (14.2), 118 (11.2), 117 (11.4), 116 (10.2), 103 (40.8), 102 (38.3), 98 (19.7), 91 (5.1), 90 (17.3), 89 (5.8), 77 (5.9), 76 (11.6), 75 (9.4), 64 (7.4), 63 (9.1), 57 (23.6), 55 (6.2), 54 (71.5), 53 (5.4), 51 (6.8), 44 (7.0); Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 57.35; H, 4.44; N, 20.58. Found: C, 57.38; H, 4.45; N, 20.54.

Maleic Acid (2-trifluoromethyl-3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazide (2c). Yield — 79,75%; m.p. — $240\text{--}242^\circ\text{C}$; IR (cm^{-1}): 3546, 3272, 3219, 3002, 2955, 2378, 2345, 2311, 2187, 1715, 1590, 1555, 1519, 1501, 1465, 1431, 1404, 1379, 1335, 1313, 1275, 1255, 1206, 1191, 1176, 1137, 1127, 987, 962, 898, 852, 817, 771, 740, 666, 636; ^1H NMR: $\delta = 6.47, 6.40$ (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 12.1$), 7.75 (t, 1H, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.2$, H-7), 7.95 (m, 2H, H-6,8), 8.43 (d, 1H, $J = 8.2$, H-5), 10.82 (br. s, 2H, NH, NHCO), 12.93 (br. s, 1H, COOH); LC-MS: $m/z = 327$ (MH^+), 309 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$); MS (EI): $m/z = 309$ (4.3), 308 (29.5), 281 (8.5), 228 (32.8), 227 (7.4), 208 (5.2), 195 (18.2), 189 (5.4), 152 (10.0), 130 (12.3), 129 (100.0), 103 (30.7), 102 (30.6), 98 (10.5), 90 (9.5), 69 (26.7), 64 (5.7), 63 (5.4), 54 (9.0); Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: C, 47.86; H, 2.78; F, 17.47; N, 17.17. Found: C, 47.85; H, 2.82; F, 17.48; N, 17.21.

Maleic Acid (2-phenyl-3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazide (2d). Yield — 77,08%; m.p. — $203\text{--}205^\circ\text{C}$; IR (cm^{-1}): 3278, 3219, 3173, 3116, 3068, 2977, 1704, 1621, 1518, 1468, 1454, 1434, 1401, 1361, 1338, 1286, 1205, 1188, 1155, 1126, 1105, 1060, 1020, 1009, 950, 910, 831, 793, 749, 701, 666, 651, 640, 629; ^1H NMR: $\delta = 6.94, 6.37$ (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 12.5$), 7.53 (m, 5H, H-2', 3', 4', 5', 6' Ph), 8.38-7.72 (m, 4H, H-6, 8, 7, 5), 10.58 (br. s, 1H, NHCO), 11.55 (br. s, 1H, NH), 11.92 (br. s, 1H, COOH); MS (EI): $m/z = 318$ (2.8), 317 (17.2), 316 (100.0), 289 (9.5), 272 (15.6), 271 (9.9), 247 (16.8), 245 (11.9), 222 (16.4), 221 (74.8), 220 (13.4), 191 (7.1), 180 (9.8), 151 (13.7), 150 (5.3), 129 (21.2), 119 (8.9), 118 (9.2), 104 (52.1), 103 (85.2), 102 (52.2), 100 (6.1), 99 (11.5), 98 (33.4), 91 (12.7), 90 (15.5), 77 (5.4), 69 (7.7), 63 (18.3), 57 (9.0); Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 64.67; H, 4.22; N, 16.76. Found: C, 64.69; H, 4.25; N, 16.81.

Maleic Acid (6-nitro-3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazide (2e). Yield — 90,23%; m.p. — 244-248°C; IR (cm^{-1}): 3290, 3227, 3186, 3106, 3029, 1712, 1665, 1622, 1565, 1555, 1536, 1503, 1472, 1416, 1387, 1335, 1295, 1249, 1210, 1166, 1134, 1094, 1028, 939, 913, 851, 837, 800, 779, 763, 746, 678, 657, 620, 604; ^1H NMR: δ = 6.84, 6.27 (d, 1H, CH=CH, J = 12.7), 7.41 (d, 1H, J = 8.7, H-8), 8.06 (s, 1H, H-2), 8.34 (d, 1H, J = 8.7, H-7), 8.66 (s., 1H, H-5), 10.12 (s, 1H, NHCO), 11.65 (s, 1H, NH), 12.21 (br. s, 1H, COOH); LC-MS: m/z = 302 (M - H); MS (EI): m/z = 303 (15.6), 246 (16.9), 285 (6.6), 258 (9.0), 257 (27.8), 241 (6.1), 240 (4.7), 215 (8.5), 206 (6.6), 205 (100.0), 198 (9.4), 188 (14.4), 175 (13.5), 174 (4.6), 159 (5.6), 158 (11.1), 148 (14.0), 143 (7.5), 142 (22.4), 132 (5.2), 130 (6.9), 129 (3.9), 128 (12.4), 117 (5.4), 116 (6.9), 115 (14.6), 105 (17.4), 103 (10.9), 102 (33.5), 101 (16.9), 98 (13.8), 87 (4.7), 83 (7.5), 82 (15.3), 77 (5.5), 76 (9.1), 75 (19.9), 74 (4.9), 71 (6.8), 55 (10.4), 54 (85.5), 50 (5.4), 45 (5.3), 44 (7.5); Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5$: C, 47.53; H, 2.99; N, 23.10. Found: C, 47.59; H, 3.05; N, 23.18.

Maleic Acid (6-chloro-3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazide Dihydrate (2f). Yield — 60,80%; m.p. — 222-224°C; IR (cm^{-1}): 3163, 3058, 2994, 2907, 2634, 1703, 1659, 1617, 1553, 1516, 1469, 1411, 1386, 1322, 1273, 1208, 1187, 1155, 1135, 1093, 1080, 1068, 1048, 1011, 939, 900, 847, 837, 813, 765, 694, 686, 663, 625; ^1H NMR: δ = 6.61, 6.26 (d, 1H, CH=CH, J = 12.7), 7.54 (d, 1H, J = 8.7, H-8), 7.79 (d, 1H, 3J = 8.7, 4J = 2.4, H-7), 7.96 (s, 1H, H-2), 8.36 (s., 1H, H-5), 10.24 (br. s, 1H, NHCO), 11.14 (br. s, 1H, NH), 11.67 (br. s, 1H, COOH); MS (EI): m/z = 332 (3.2), 331 (13.1), 330 (5.5), 329 (24.6), 294 (3.1), 274 (5.9), 246 (8.4), 233 (4.7), 212 (7.1), 206 (36.3), 205 (9.2), 204 (100.0), 179 (15.9), 177 (7.1), 154 (7.6), 152 (25.1), 150 (11.0), 124 (6.7), 115 (11.4), 114 (25.5), 112 (31.7), 111 (5.4), 90 (4.8), 89 (5.0), 88 (13.2), 87 (16.6), 86 (5.2), 85 (18.8), 84 (5.7), 83 (21.0), 82 (19.7), 62 (5.3), 57 (6.3), 55 (13.4), 54 (30.4), 50 (5.7); Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$: C, 43.99; H, 3.99; Cl, 10.79; N, 17.04. Found: C, 43.95; H, 3.98; Cl, 10.79; N, 17.06.

Maleic Acid (7-chloro-3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazide Dihydrate (2g). Yield — 68,70%; m.p. — 236-238°C; IR (cm^{-1}): 3162, 3118, 3064, 3005, 2966, 2788, 2618, 1694, 1650, 1614, 1548, 1518, 1471, 1454, 1404, 1387, 1332, 1273, 1209, 1168, 1133, 1091, 1038, 1011, 920, 892, 874, 840, 813, 787, 751, 676, 648; ^1H NMR: δ = 6.78, 6.28 (d, 1H, CH=CH, J = 12.5), 7.48 (d, 1H, J = 7.9, H-5), 7.53 (s, 1H, H-8), 8.06 (d, 1H, J = 8.2, H-6), 8.17 (s, 1H, H-2), 10.1 (s, 1H, NHCO), 10.99 (br. s, 1H, NH), 11.54 (br. s, 1H, COOH); MS (EI): m/z = 332 (6.3), 331 (15.3), 330 (21.6), 329 (21.6), 328 (14.8), 294 (31.6), 293 (19.2), 292 (100.0), 290 (5.1), 288 (10.5), 225 (5.9), 221 (5.0), 207 (8.9), 206 (19.0), 204 (11.2), 202 (5.8), 195 (26.3), 194 (22.0), 179 (22.9), 167 (6.3), 166 (30.7), 165 (14.5), 164 (27.9), 163 (49.6), 143 (9.1), 141 (6.2), 140 (8.4), 139 (5.9), 138 (13.6), 137 (21.0), 136 (27.7), 123

(7.0), 115 (9.4), 114 (5.9), 111 (6.7), 110 (8.5), 104 (11.2), 102 (9.2), 100 (12.8), 99 (10.4), 87 (8.2), 85 (27.7), 83 (7.6), 82 (27.2), 80 (5.1), 79 (7.5), 76 (10.7), 75 (9.2), 74 (10.7), 73 (7.6), 71 (9.9), 69 (11.5), 68 (6.3), 62 (5.8), 55 (23.2), 54 (10.2), 50 (6.6), 45 (17.1), 44 (17.0), 43 (30.2); Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$: C, 43.99; H, 3.99; Cl, 10.79; N, 17.04. Found: C, 43.98; H, 3.97; Cl, 10.79; N, 17.04.

Maleic Acid (8-methyl-3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazide (2h). Yield — 85,71%; m.p. — 224-226°C; IR (cm^{-1}): 3265, 1703, 1627, 1585, 1564, 1520, 1453, 1410, 1363, 1326, 1251, 1185, 1163, 1131, 1077, 1005, 912, 846, 800, 753, 721, 690, 642; ^1H NMR: δ = 2.48 (s., 3H, CH₃), 6.25 (d, 1H, CH=C $\overline{\text{H}}$ -COOH, J = 12.5), 7.31 (m, 2H, CH=CH-COOH, H-6), 7.54 (d, 1H, J = 7.8, H-7), 7.93 (d, 1H, J = 7.8, H-5), 8.39 (s, 1H, H-2), 10.33 (br. s, 1H, NHCO), 11.53 (br. s, 1H, NH); LC-MS: m/z = 273 (MH⁺); MS (EI): m/z = 273 (2.2), 272 (9.5), 254 (15.3), 227 (15.1), 226 (20.0), 213 (12.2), 175 (6.7), 174 (100.0), 173 (8.8), 159 (19.1), 158 (5.2), 156 (10.2), 144 (12.9), 143 (24.2), 131 (17.2), 130 (5.4), 129 (5.2), 116 (7.0), 104 (5.6), 103 (11.5), 102 (5.3), 99 (5.7), 98 (7.5), 90 (5.4), 89 (13.0), 54 (6.2); Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 57.35; H, 4.44; N, 20.58. Found: C, 57.36; H, 4.43; N, 20.59.

Maleic Acid (6,7-dimethoxy-3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazide (2i). Yield — 80,00%; m.p. — 232-236°C; IR (cm^{-1}): 3289, 3155, 3114, 2975, 2840, 1681, 1625, 1568, 1503, 1439, 1361, 1278, 1227, 1166, 1148, 1085, 1050, 1020, 949, 935, 880, 845, 769, 753, 738, 703, 651, 629; ^1H NMR: δ = 3.86 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, CH₃), 6.68, 6.31 (d, 1H, CH=CH, J = 12.5), 7.09 (s, 1H, H-8), 7.66 (s, 1H, H-5), 8.44 (s, 1H, H-2), 10.81 (br. s, 1H, NHCO), 11.72 (br. s, 1H, NH); LC-MS: m/z = 319 (MH⁺); MS (EI): m/z = 318 (1.1), 300 (9.7), 221 (5.4), 220 (100.0), 205 (20.9), 190 (8.2), 189 (11.1), 187 (5.3), 175 (5.8), 173 (7.2), 147 (7.0), 120 (11.5), 117 (5.3), 87 (6.8), 85 (8.6), 83 (14.0), 54 (46.1), 53 (5.2); Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 58.83; H, 4.43; N, 17.60. Found: C, 58.86; H, 4.45; N, 17.69.

2-(3,4-Dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic Acid Derivatives (3a-3g), General Procedures

Method A. Maleic acid anhydride (1,47 g, 10,5 mmol) was added to a solution of **1a**, **1b**, **1f-i** (10 mmol) in a glacial acetic acid (10-15 mL) and the resulting mixture was refluxed with stirring for 3-6 h. Solvent was evaporated in vacuum. The resulting precipitate was mixed with ethanol, filtered, washed well with ethanol and dried. If necessary, additional purification could be achieved by recrystallization from glacial acetic acid.

Method B. A mixture of **2a**, **2b**, **2d**, **2f** (10 mmol) and 10-15 mL glacial acetic acid was refluxed with stirring for 3-6 h. Further work-up as in method A afforded proper substances.

2-(3,4-Dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic acid (3a). Yield — 77,2% (me-

thod A), 84,3% (method B); m.p. — 266-268°C; IR (cm^{-1}): 3147, 3015, 2846, 2756, 2722, 2580, 2503, 1728, 1711, 1643, 1629, 1502, 1480, 1463, 1448, 1414, 1368, 1329, 1291, 1271, 1214, 1189, 1152, 1089, 1041, 983, 957, 917, 887, 869, 827, 802, 790, 761, 705, 694, 662, 649; $^1\text{H NMR}$: δ = 2.93 (d, 2H, J = 4.8, CH_2), 5.06 (t, 1H, J = 4.9, H-4), 7.4 (m, 2H, H-8,10), 7.56 (t, 1H, 3J = 7.6, 4J = 1.5, H-9), 7.87 (s, 1H, H-6), 7.88 (d, 1H, J = 7.6, H-11), 10.96 (s, 1H, NH), 13.09 (br. s, 1H, COOH); LC-MS: m/z = 257 (M — H), 213 (M — COOH); MS (EI): m/z (%) = 259 (12.5), 258 (100.0), 200 (6.5), 199 (58.5), 171 (18.1), 130 (19.0), 129 (56.7), 103 (21.2), 102 (32.2), 76 (11.1), 75 (6.7). Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 55.81; H, 3.90; N, 21.70. Found: C, 55.85; H, 3.96; N, 21.64.

2-[(6-Methyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic Acid (3b). Yield — 50,31% (method A), 74,3% (method B); m.p. — 212-214°C; IR (cm^{-1}): 3135, 3011, 2890, 1738, 1629, 1529, 1464, 1433, 1391, 1362, 1298, 1270, 1231, 1180, 1093, 1044, 992, 952, 864, 811, 775, 722, 655; $^1\text{H NMR}$: δ = 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.71 (d, , 2H, J = 5.2, CH_2), 5.07 (t, 1H, J = 5.6, H-4), 7.3 (m, 2H, H-8,10), 7.49 (t, 1H, J = 7.6, H-9), 7.84 (d, 1H, J = 7.2, H-11), 11.09 (s, 1H, NH); LC-MS: m/z = 273 (MH^+), 227 (M — COOH); MS (EI): m/z (%) = 272 (63.5), 254 (28.1), 227 (9.2), 213 (7.5), 209 (15.8), 198 (10.4), 185 (12.2), 160 (13.3), 159 (100.0), 145 (5.2), 144 (28.6), 143 (59.0), 129 (9.5), 119 (15.5), 118 (5.0), 117 (7.3), 103 (24.1), 102 (45.1), 90 (9.4), 77 (7.0), 76 (14.9), 75 (8.3), 63 (7.2), 51 (5.7), 50 (5.9), 44 (10.9). Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 55.81; H, 3.90; N, 20.56. Found: C, 55.83; H, 3.92; N, 20.54.

2-(8-Methyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic Acid (3c). Yield — 65,71% (method A); m.p. — 246-248°C; IR (cm^{-1}): 3198, 3070, 2919, 2849, 2520, 1706, 1665, 1628, 1575, 1474, 1420, 1371, 1298, 1253, 1215, 1191, 1121, 1088, 1062, 1037, 969, 956, 928, 912, 885, 874, 842, 798, 762, 712, 674, 642, 613; $^1\text{H NMR}$: δ = 2.90 (d, 2H, J = 4.9, CH_2), 3.54 (s, 3H, CH_3), 5.03 (t, 1H, J = 5.0, H-4), 7.23 (t, 1H, J = 7.8, H-10), 7.39 (d, 1H, J = 7.8, H-9), 7.72 (d, 1H, J = 7.8, H-11), 7.7 (s, 1H, H-6), 10.89 (s, 1H, NH), 12.57 (br. s, 1H, COOH); LC-MS: m/z = 273 (MH^+); MS (EI): m/z = 273 (18.5), 272 (93.0), 254 (14.9), 227 (16.7), 226 (100.0), 214 (10.7), 213 (96.3), 186 (10.1), 185 (24.0), 184 (10.0), 159 (10.8), 158 (8.4), 155 (5.4), 131 (12.7), 129 (8.6), 127 (5.9), 103 (6.7), 102 (7.3), 90 (14.8), 89 (34.0), 71 (9.6), 69 (5.3), 63 (10.6), 62 (5.8), 57 (5.3); Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 57.35; H, 4.44; N, 20.58. Found: C, 57.32; H, 4.46; N, 20.57.

2-(9-Chloro-3,4-dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic Acid (3d). Yield — 43,84% (method A), 74,3% (method B); m.p. — 294-296°C; IR (cm^{-1}): 3023, 2917, 2848, 2773, 2723, 2580, 2469, 1728, 1711, 1643, 1631, 1596, 1555, 1503, 1473, 1447, 1433, 1402, 1362, 1325, 1288, 1271, 1213, 1189, 1097, 1084, 1037, 1005, 964, 920, 890, 841, 822, 788, 757, 708, 647, 629; $^1\text{H NMR}$: δ = 2.92 (d, 2H, J = 5.0,

CH_2), 5.03 (t, 1H, J = 4.7, H-4), 7.37 (d, 1H, J = 8.2, H-10), 7.41 (s, 1H, H-7), 7.83 (s, 1H, H-6), 7.88 (d, 1H, J = 8.2, H-11), 10.98 (s, 1H, NH), 11.73 (br. s, 1H, COOH); MS (EI): m/z = 295 (3.9), 294 (35.5), 293 (11.9), 292 (100.0), 235 (22.3), 234 (6.6), 233 (58.7), 207 (8.0), 206 (7.6), 205 (19.8), 138 (8.0), 137 (13.7), 136 (9.5), 114 (5.6), 110 (5.5), 109 (9.1), 87 (5.2), 75 (5.1), 55 (15.6), 45 (9.6); Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_3$: C, 49.25; H, 3.10; Cl, 12.11; N, 19.14. Found: C, 49.23; H, 3.15; Cl, 12.13; N, 19.12.

2-(10-Chloro-3,4-dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic Acid Dihydrate (3e). Yield — 50,82% (method A); m.p. — 280-282°C; IR (cm^{-1}): 3444, 3331, 3152, 3031, 2920, 2850, 2782, 2733, 2584, 2511, 2476, 2350, 1728, 1712, 1643, 1633, 1610, 1568, 1555, 1505, 1473, 1453, 1427, 1410, 1364, 1319, 1309, 1273, 1254, 1213, 1154, 1132, 1103, 1080, 1042, 1007, 960, 917, 881, 828, 812, 791, 763, 714, 655, 642; $^1\text{H NMR}$: δ = 2.92 (d, 2H, J = 4.7, CH_2), 5.04 (t, 1H, J = 4.7, H-4), 7.39 (d, 1H, J = 8.7, H-8), 7.56 (d.d, 1H, 3J = 8.7, 4J = 2.4, H-9), 7.79 (d.d, 1H, 4J = 2.4, H-11), 7.81 (s, 1H, H-6), 11.0 (s, 1H, NH), 11.73 (br. s, 1H, COOH); MS (EI): m/z = 333 (5.1), 332 (5.8), 331 (33.0), 330 (12.2), 329 (63.5), 328 (6.9), 294 (18.5), 292 (52.4), 248 (6.1), 247 (5.7), 246 (24.6), 233 (26.3), 205 (6.3), 165 (7.8), 164 (5.7), 163 (17.5), 152 (5.0), 139 (5.6), 138 (14.2), 137 (7.1), 136 (8.4), 112 (100.0), 100 (5.9), 87 (5.9), 84 (5.0), 83 (7.9), 82 (53.5), 57 (6.2), 55 (34.9), 54 (11.7), 43 (6.3); Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$: C, 43.99; H, 3.99; Cl, 10.79; N, 17.04. Found: C, 43.96; H, 3.99; Cl, 10.78; N, 17.04.

2-(10-Nitro-3,4-dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic Acid (3f). Yield — 60,07% (method A); m.p. — 264-266°C; IR (cm^{-1}): 3320, 3029, 2784, 1731, 1711, 1642, 1601, 1568, 1524, 1502, 1468, 1454, 1437, 1414, 1384, 1366, 1337, 1309, 1292, 1274, 1221, 1191, 1143, 1106, 1093, 1059, 1041, 971, 919, 903, 846, 800, 763, 742, 712, 655, 629; $^1\text{H NMR}$: δ = 2.98 (d, 2H, J = 4.9, CH_2), 5.08 (t, 1H, J = 4.9, H-4), 7.54 (d, 1H, J = 8.9, H-8), 7.97 (s, 1H, H-6), 8.29 (d.d, 1H, 3J = 8.9, 4J = 2.6, H-9), 8.55 (d, 1H, 4J = 2.7, H-11), 11.14 (s, 1H, NH), 12.26 (br. s, 1H, COOH); LC-MS: m/z = 304 (MH^+); MS (EI): m/z = 304 (9.2), 303 (100.0), 216 (6.4), 215 (6.6), 213 (10.3), 212 (43.7), 211 (14.1), 198 (11.6), 186 (5.9), 183 (5.8), 170 (7.4), 159 (5.1), 158 (9.4), 155 (6.2), 148 (6.6), 130 (9.5), 129 (9.3), 128 (39.3), 117 (6.5), 116 (6.2), 103 (9.1), 102 (25.6), 101 (28.9), 99 (8.2), 98 (6.8), 90 (6.1), 88 (7.5), 73 (5.0), 71 (5.9), 64 (6.7), 63 (6.2), 57 (6.0), 55 (6.3), 43 (5.0); Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5$: C, 47.53; H, 2.99; N, 23.10. Found: C, 47.55; H, 3.00; N, 23.12.

2-(9,10-Dimethoxy-3,4-dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline-4-yl)acetic Acid (3g). Yield — 38,38% (method A); m.p. — 264-266°C; IR (cm^{-1}): 3198, 3069, 2916, 2492, 2377, 2310, 1711, 1662, 1632, 1609, 1553, 1504, 1467, 1417, 1403, 1359, 1297, 1262, 1249, 1227, 1199, 1186, 1170, 1143, 1101, 1043, 1023, 982, 953, 937, 898, 870, 852, 830, 805, 743, 712, 668,

649, 627; $^1\text{H NMR}$: $\delta = 2.89$ (d, 2H, $J = 4.9$, CH_2), 3.80 (s, 3H, 10- OCH_3), 3.82 (s, 3H, 9- OCH_3), 5.02 (t, 1H, $J = 4.7$, H-4), 6.92 (s, 1H, H-8), 7.25 (s, 1H, H-11), 7.73 (s, 1H, H-6), 10.81 (s, 1H, NH), 12.56 (br. s, 1H, COOH); LC-MS: $m/z = 319$ (MH^+); MS (EI): $m/z = 319$ (14.6), 318 (100.0), 272 (7.5), 259 (31.4), 215 (9.1), 190 (5.8), 189 (7.4); Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 58.83; H, 4.43; N, 17.60. Found: C, 58.82; H, 4.43; N, 17.62.

1-[(3H-Quinazoline-4-ylidene)amino]pyrrole-2,5-dione Derivatives (4a-b), General Procedures

Method A. Maleic acid anhydride (1.47 g, 10.5 mmol) was added to a solution of **1c**, **1d** (10 mmol) in a glacial acetic acid (10-15 mL) and the resulting mixture was refluxed with stirring for 3 h. Solvent was evaporated in vacuum. The resulting precipitate was mixed with ethanol-aqueous solution and filtered.

Method B. A mixture of **2c**, **2d** (10 mmol) and 10-15 mL glacial acetic acid was refluxed with stirring for 3 h. Further work-up as in method A afforded proper substances.

1-[(2-Trifluoromethyl-3H-quinazoline-4-ylidene)amino]pyrrole-2,5-diones (4a). Yield — 92,2% (method A); yield — 87,8% (method B); m.p. — 242-242°C (methanol — H_2O); IR (cm^{-1}): 3291, 3101,

1730, 1687, 1619, 1590, 1574, 1527, 1500, 1469, 1433, 1393, 1333, 1257, 1190, 1136, 1074, 1039, 958, 842, 819, 770, 737, 686, 663, 607; $^1\text{H NMR}$: $\delta = 7.33$ (s, 2H, H-3, 4 Pir), 7.86 (t, 1H, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.2$, H-7 Quin), 7.94 (m, 2H, H-6, 8 Quin), 8.44 (d, 1H, $^3J = 8.2$, H-5 Quin), 11.39 (s, 1H, NH); LC-MS: $m/z = 309$ (MH^+); MS (EI): $m/z = 309$ (2.7), 308 (45.9), 113 (15.1), 90 (5.1), 85 (7.0), 83 (12.6), 82 (100.0), 55 (10.8), 54 (31.1), 51 (7.7); Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 50.66; H, 2.29; F, 18.49; N, 18.18. Found: C, 50.65; H, 2.27; F, 18.48; N, 18.20.

1-[(2-Phenyl-3H-quinazoline-4-ylidene)amino]pyrrole-2,5-diones (4b). Yield — 83,00% (method A); yield — 77,8% (method B); m.p. — 242-244°C (dioxane — H_2O); IR (cm^{-1}): 3246, 3066, 1730, 1695, 1621, 1604, 1563, 1517, 1468, 1433, 1391, 1362, 1328, 1253, 1206, 1158, 1125, 1030, 1001, 758, 701, 616; $^1\text{H NMR}$: $\delta = 7.55$ (m, 5H, H-2, 3, 4, 5, 6 Ph), 7.88 (s, 2H, H-3, 4 Pir), 8.42-8.2 (m, 4H, H-5, 7, 6, 8 Quin), 10.96 (br. s, 1H, NH); MS (EI): $m/z = 317$ (2.6), 316 (8.2), 262 (8.9), 259 (5.6), 222 (21.5), 221 (100.0), 220 (16.3), 205 (8.1), 105 (22.3), 104 (16.6), 103 (19.0), 102 (20.4), 77 (41.6), 76 (11.7), 75 (5.3), 50 (5.8), 44 (8.0); Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 68.35; H, 3.82; N, 17.71; Found: C, 68.39; H, 3.85; N, 17.71.

References

1. Palanki M.S.S., Erdman P.E., Manning A.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10(15). — P. 1645-1648.
2. Kovalenko S.I., Karpenko A.V., Krivoshey O.V. et al. // *Synthetic Communications.* — 2007. — №37. — P. 3719-3727.
3. Burgi H.-B., Dunitz J.D. // *Weinheim.* — 1994. — Vol. 2. — P. 741-784.
4. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. *Основы масс-спектрометрии органических соединений.* — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 286 с.
5. Claesen M., Vanderhaeghe H. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1959. — Vol. 68. — P. 220-224; *Chem. Abstr.* — 1960. — Vol. 54. — 9939b.
6. Armarego W.L.F. — N.-Y.: "Interscience publ. Ltd", 1967.

Надійшла до редакції 18.02.2008 р.

Acknowledgments

We are grateful to Enamine Ltd. (Kiev, Ukraine) for the financial support of this work.

УДК 547.53:311.37

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ ХЛОРО-, БРОМО- ТА ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ ГАЛОГЕНОВМІСНИХ АЛІЛЬНИХ СПОЛУК

Б.Д.Грищук, Г.М.Тулайдан, В.С.Барановський,
С.І.Климнюк*, О.В.Покришко*

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка
46027, м. Тернопіль, вул. М.Кривоноса, 2. E-mail: baranovsky@tnpu.edu.ua

* Тернопільський державний медичний університет

Ключові слова: аніонарилювання; 3-хлоро-2-метилпропен; 3-хлоробутен-1;
транс-4-хлоробутен-2; антимікробна активність

Взаємодією ароматичних солей діазонію з 3-хлоро-2-метилпропеном, 3-хлоробутеном-1 і транс-4-хлоробутеном-2 у присутності галогенідів та роданіду калію одержані продукти хлоро-, бромо- і тіоціанатоарилування та досліджені їх антимікробні властивості. Встановлено залежність між структурою субстратів і реакційною здатністю в реакції аніонарилювання та антимікробною активністю синтезованих на їх основі аралкільних галогенідів і тіоціанатів.

THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRODUCTS OF CHLORO-, BROMO- AND THIOCYANATOARYLATION OF HALOGEN-CONTAINING ALLYLIC COMPOUNDS

B.D.Grishchuk, G.N.Tulaydan, V.S.Baranovsky, S.I.Klymnyuk, Ye.V.Pokryshko

By the interaction of aromatic diazonium salts with 3-chloro-2-methylpropene, 3-chlorobutene-1 and a trans-4-chlorobutene-2 at the presence of halogenides and potassium thiocyanate the products of chloro-, bromo- and thiocyanatoarylation have been obtained and their antimicrobial properties have been investigated. The dependence between the structure of substrates and their reactivity in anionarylation reaction, as well as the antimicrobial activity of synthesized arylalkylic halogenides and thiocyanates on their basis has been found.

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ ХЛОРО-, БРОМ- И ТИОЦИАНАТОАРИЛИРОВАНИЯ ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИХ АЛЛИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Б.Д.Грищук, Г.Н.Тулайдан, В.С.Барановский, С.И.Климнюк, Е.В.Покришко

Взаимодействием ароматических солей диазония с 3-хлор-2-метилпропеном, 3-хлорбутеном-1 и транс-4-хлорбутеном-2 в присутствии галогенидов и роданида калия получены продукты хлор-, бром- и тиоцианатоарилуования исследованы их антимикробные свойства. Установлена зависимость между структурой субстратов и реакционной способностью в реакции анионарилуования, а также антимикробной активностью синтезированных на их основе аралкильных галогенидов и тиоцианатов.

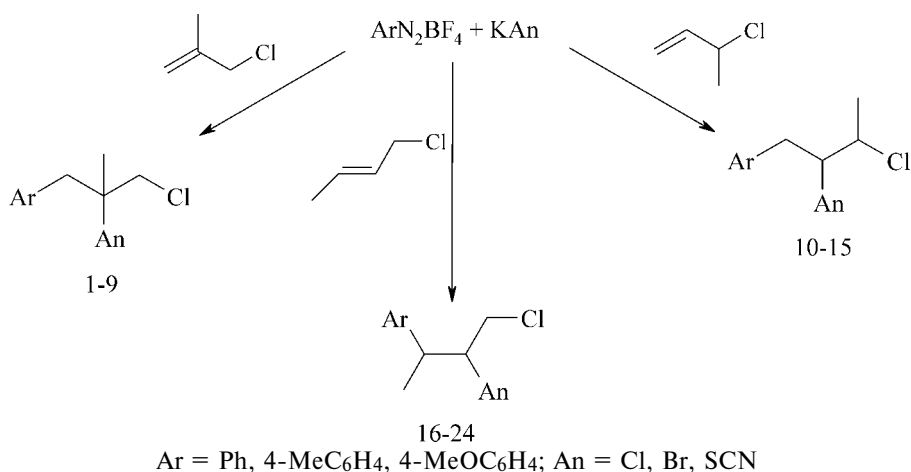
У роботах [1-6] показано, що 3-галогено(ціано, ізотіоціанато)пропени є перспективними субстратами для введення в реакцію аніонарилювання, дані щодо інших галогенопохідних, які містять алільний фрагмент, відсутні [7, 8].

З метою з'ясування впливу структури галогеновмісних алільних систем на їх реакційну здатність в реакції аніонарилювання, її регіо- та стереонаправленість вперше вивчені 3-хлоро-2-метилпропен, 3-хлоробутен-1, транс-4-хлоробутен-2 [9], функціалізовані похідні яких є перспективними як потенційні біологічно активні речовини [10-13].

Встановлено, що тетрафтороборати арилдіазонію взаємодіють з 3-хлоро-2-метилпропеном, 3-хлоробутеном-1 і транс-4-хлоробутеном-2 у водно-ацетоновому (1:4) середовищі у присутності хлориду (бромиду, роданіду) калію з виділенням азоту

діазогрупи і приєднанням арильної групи та аніону за місцем розриву кратного зв'язку з утворенням 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлоропропанів (1-9), 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-3-хлоробутанів (10-15), 1,2-дихлоро-3-арилбутанів (16-18) і 1-хлоро-2-бромо(тіоціанато)-3-арилбутанів (19-24).

Тіоціанатоарилування досліджених ненасичених сполук відбувається при 10÷5°C, бромоарилування — при 10÷20°C, а хлороарилування — при 15÷30°C. Необхідною умовою перебігу реакції є наявність каталізатора — солей купруму. Оптимальне співвідношення реагентів: сіль діазонію — ненасичена сполука — аніоноідний реагент — каталізатор складає 1 : 1,2 : 1 : 0,1. Виходи продуктів хлороарилування сягають 48-75%, бромоарилування — 42-69%, а тіоціанатоарилування —



Схема

35-68%. Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР ¹H спектри сполук (1-24) подані в табл. 1.

Побічним процесом до основної реакції є утворення продуктів реакції Зандмейера — хлоро-,

бромо- і суміші тiocіанато- та ізотiocіанатоаренів у кількостях 20-30% в розрахунку на сіль діазонію.

Використання як арилюючих агентів хлоридів або бромідів арилдіазонію не спричиняє збільшення виходів цільових продуктів, які в даних

Таблица 1

Виходи, константи, дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Ar	An	Вихід, %	Т.кип., °C (1 мм рт.ст.)	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	MR _D		Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
							знайдено	вирахувано	Cl (Hal)*	N	S		Cl (Hal)*	N	S
1	Ph	Cl	75	80-82	1,5370	1,1481	55,25	54,68	34,68	-	-	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂	34,91	-	-
2	4-MePh	Cl	72	84-86	1,5318	1,1363	59,20	59,50	32,50	-	-	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂	32,66	-	-
3	4-MeOC ₆ H ₄	Cl	73	98-100	1,5406	1,1921	61,42	60,92	30,12	-	-	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ O	30,41	-	-
4	Ph	Br	69	106-108	1,5350	1,3244	58,20	57,56	46,32	-	-	C ₁₀ H ₁₂ BrCl	46,60	-	-
5	4-MePh	Br	65	108-110	1,5349	1,3050	62,40	62,38	44,24	-	-	C ₁₁ H ₁₄ BrCl	44,10	-	-
6	4-MeOC ₆ H ₄	Br	64	110-112	1,5390	1,3705	63,45	63,80	41,64	-	-	C ₁₁ H ₁₄ BrClO	41,56	-	-
7	Ph	SCN	68	132-134	1,5647	1,1860	61,97	62,37	15,55	5,98	13,98	C ₁₁ H ₁₂ CINS	15,71	6,20	14,20
8	4-MePh	SCN	63	142-144	1,5654	1,1740	66,57	67,19	14,62	5,72	13,24	C ₁₂ H ₁₄ CINS	14,79	5,84	13,37
9	4-MeOC ₆ H ₄	SCN	57	154-156	1,5548	1,2021	68,27	68,61	13,52	5,50	12,36	C ₁₂ H ₁₄ CINOS	13,86	5,48	12,54
10	Ph	Cl	60	82-84	1,5436	1,1745	54,56	54,68	35,02	-	-	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂	34,91	-	-
11	4-MeC ₆ H ₅	Cl	55	118-120	1,5334	1,1423	59,03	59,50	32,40	-	-	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂	32,66	-	-
12	Ph	Br	48	84-85	1,5532	1,3786	57,48	57,56	46,32	-	-	C ₁₀ H ₁₂ BrCl	46,60	-	-
13	Ph	SCN	45	116-118	1,5686	1,2430	62,10	62,37	15,51	5,98	13,98	C ₁₁ H ₁₂ CINS	15,71	6,20	14,20
14	4-MePh	SCN	40	158-160	1,5622	1,1612	66,98	67,19	14,85	5,72	13,24	C ₁₂ H ₁₄ CINS	14,79	5,84	13,37
15	4-MeOC ₆ H ₄	SCN	39	170-172	1,5622	1,2262	68,84	68,61	13,24	5,50	12,36	C ₁₂ H ₁₄ CINOS	13,86	5,48	12,54
16	Ph	Cl	54	70-72	1,5588	1,2068	54,32	54,68	34,68	-	-	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₂	34,91	-	-
17	4-MePh	Cl	51	65-67	1,5442	1,1607	59,07	59,50	32,50	-	-	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂	32,66	-	-
18	4-MeOC ₆ H ₄	Cl	48	100-101	1,5340	1,1889	60,95	60,92	30,12	-	-	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₂ O	30,31	-	-
19	Ph	Br	46	107-108	1,5642	1,4078	57,21	57,56	46,32	-	-	C ₁₀ H ₁₂ BrCl	46,60	-	-
20	4-MePh	Br	42	109-110	1,5553	1,3385	62,75	62,38	44,24	-	-	C ₁₁ H ₁₄ BrCl	44,10	-	-
21	4-MeOC ₆ H ₄	Br	44	70-72	1,5610	1,4049	63,98	63,80	41,64	-	-	C ₁₁ H ₁₄ BrClO	41,56	-	-
22	Ph	SCN	39	114-115	1,5848	1,2049	62,77	62,37	15,55	5,98	13,98	C ₁₁ H ₁₂ CINS	15,71	6,20	14,20
23	4-MePh	SCN	38	99-100	1,5792	1,1917	66,88	67,19	14,62	5,72	13,24	C ₁₂ H ₁₄ CINS	14,79	5,84	13,37
24	4-MeOC ₆ H ₄	SCN	35	100-102	1,5894	1,2437	69,34	68,61	13,52	5,50	12,36	C ₁₂ H ₁₄ CINOS	13,86	5,48	12,54

* Для сполук 4-6, 12 і 19-21 вказано загальний вміст Cl і Br.

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д. (DMSO- d_6)
1	7,28-7,21 м (5H, Ph), 3,56 д (2H, CH_2Cl), 3,10 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,65 с (3H, CH_3)
2	7,14-7,02 м (4H, C_6H_4), 3,55 д (2H, CH_2Cl), 3,06 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,32 с (3H, p-CH_3); 1,64 с (3H, CH_3)
3	7,18-6,73 м (4H, C_6H_4), 3,75 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{O}$), 3,54 д (2H, CH_2Cl), 3,04 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,63 с (3H, CH_3)
4	7,33-7,21 м (5H, Ph), 3,72 д (2H, CH_2Cl), 3,16 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,84 (3H, CH_3)
5	7,19-7,03 м (4H, C_6H_4), 3,73д (2H, CH_2Cl), 3,14д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,33 (3H, p-CH_3), 1,85 с (3H, CH_3)
6	7,25-6,78 м (4H, C_6H_4), 3,77 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{O}$), 3,73 д (2H, CH_2Cl), 3,13 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,85 с (3H, CH_3)
7	7,4-7,3 м (5H, Ph), 3,75 д (2H, CH_2Cl), 3,16 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,61 с (3H, CCH_3)
8	7,09 с (4H, C_6H_4), 3,70 д (2H, CH_2Cl), 3,08 д (2H, CH_2Ar), 2,35 с (3H, p-CH_3), 1,70 с (3H, CCH_3)
9	6,96 к (4H, C_6H_4), 3,78 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{O}$), 3,64 д (2H, CH_2Cl), 3,26 д (2H, CH_2Ar), 1,66 с (3H, CCH_3)
10	7,35-7,27 м (5H, Ph), 4,53-4,49 м (1H, CHCl), 4,48-4,43 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$), 3,28 дд, 2,89 дд (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,58 д ($J_{\text{HH}} = 5,2$ Гц) (3H, CH_3)
11	7,21-7,07 м (4H, C_6H_4), 4,49-4,45 м (1H, CHCl), 4,44-4,40 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$), 3,25-3,19 м, 2,90-2,82 м (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,26 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,57 д ($J_{\text{HH}} = 5,2$ Гц) (3H, CH_3)
12	7,33-7,26 м (5H, Ph), 4,57-4,52 м (1H, CHBr), 4,48-4,42 м (1H, CHCl), 3,34 дд, 2,99 дд (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,61 д ($J_{\text{HH}} = 5,2$ Гц) (3H, CH_3)
13	7,37-7,24 м (5H, Ph), 4,62-4,57 м (1H, CHCl), 4,07-4,01 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,25 дд, 2,93 дд (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,55 д ($J_{\text{HH}} = 5$ Гц) (3H, CH_3)
14	7,23-7,10 м (4H, C_6H_4), 4,57-4,52 м (1H, CHCl), 4,03-3,98 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,21-3,17 м, 2,94-2,86 м (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 2,27 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,54 д ($J_{\text{HH}} = 5,2$ Гц) (3H, CH_3)
15	7,25-6,87 м (4H, C_6H_4), 4,58-4,52 м (1H, CHCl), 4,02-3,96 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,79 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 3,22-3,18 м, 2,91-2,84 м (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 1,53 д ($J_{\text{HH}} = 5,4$ Гц) (3H, CH_3)
16	7,36-7,28 м (5H, Ph), 4,61-4,43 м (1H, CHCl), 4,19-3,75 м (2H, CH_2Cl), 3,31-3,14 м (1H, CH-Ph), 1,37-1,26 м (3H, CH_3)
17	7,21-7,06 м (4H, C_6H_4), 4,63-4,46 м (1H, CHCl), 4,24-3,82 м (2H, CH_2Cl), 3,36-3,18 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 2,29 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,40-1,31 м (3H, CH_3)
18	7,26-7,10 м (4H, C_6H_4), 4,65-4,49 м (1H, CHCl), 3,73 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 4,22-3,80 м (2H, CH_2Cl), 3,33-3,18 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 1,39-1,29 м (3H, CH_3)
19	7,37-7,27 м (5H, Ph), 4,80-4,52 м (1H, CHBr), 4,22-3,81 м (2H, CH_2Cl), 3,35-3,21 м (1H, CH-Ph), 1,59-1,28 м (3H, CH_3)
20	7,17-7,02 м (4H, C_6H_4), 4,77-4,50 м (1H, CHBr), 4,20-3,76 м (2H, CH_2Cl), 3,32-3,15 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 2,27 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,54-1,26 м (3H, CH_3)
21	7,29-7,11 м (4H, C_6H_4), 4,82-4,58 м (1H, CHBr), 4,26-3,85 м (2H, CH_2Cl), 3,74 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 3,36-3,23 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 1,60-1,33 м (3H, CH_3)
22	7,37-7,31 м (5H, Ph), 4,21-3,90 м (2H, CH_2Cl), 3,61-3,35 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,32-3,11 м (1H, CH-Ph), 1,45-1,13 м (3H, CH_3)
23	7,18-7,02 м (4H, C_6H_4), 4,17-3,88 м (2H, CH_2Cl), 3,54-3,31 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,27-3,08 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 2,26 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,42-1,09 м (3H, CH_3)
24	7,22-7,05 м (4H, C_6H_4), 4,19-3,92 м (2H, CH_2Cl), 3,71 с (3H, $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 3,56-3,37 м (1H, $\text{CH}(\text{SCN})$), 3,30-3,12 м (1H, $\text{CH-C}_6\text{H}_4$), 1,44-1,14 м (3H, CH_3)

умовах не перевищують 35%. Реакція супроводжується значним смолоутворенням. Конкуруючим процесом є утворення до 20-25% хлоро- і бромоаренів. Фізико-хімічні константи продуктів, одержаних прямим галогенарилуванням і аніонарилуванням, ідентичні.

Продукти аніонарилування (1-24) — жовті олії зі специфічним запахом добре розчинні в більшості органічних розчинників. Слід відзначити, що нагрівання бензолних або етанольних розчинів одержаних тиоціанатів до температури кипіння не приводить до їх ізомеризації в ізотиоціанати.

Будова сполук (1-24) узгоджується з даними ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії. В їх ІЧ-спектрах спо-

стерігається інтенсивна смуга поглинання в області 720-810 cm^{-1} , що відповідає валентним коливанням C-Cl, продукти бромоарилування додатково характеризуються наявністю смуг поглинання в області 570-590 cm^{-1} (C-Br), а тиоціанатоарилування — 2130-2160 cm^{-1} (SCN).

ЯМР ^1H спектри усіх синтезованих сполук характеризуються сигналами протонів ароматичних ядер в області 7,4-6,9 м.ч. Протони метиленових (сполуки 1-15) і метинових (сполуки 16-24) груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, проявляються дублетами дублетів або мультиплетами відповідно в областях 3,34-2,82 і 3,36-3,08 м.ч.

Продукти аніонарилування 3-хлоробутену-1 виділені у вигляді суміші *еритро*- та *трео*-діастерео-

Таблиця 3

Антимікробна активність синтезованих сполук

Сполука	Досліджувані тест-культури мікроорганізмів									
	S. aureus		B. Subtilis		E. Coli		P. Aeruginosa		C. Albicans	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	н/а	н/а	250	500	15,6	31,2	н/а	н/а	62,5	125
2	н/а	н/а	н/а	н/а	125	250	н/а	н/а	125	250
3	н/а	н/а	125	250	62,5	125	н/а	н/а	250	500
4	125	250	250	500	н/а	н/а	н/а	н/а	250	500
5	н/а	н/а	125	250	31,2	62,5	н/а	н/а	62,5	125
6	250	500	н/а	н/а	250	500	62,5	125	62,5	125
7	н/а	н/а	125	250	62,5	125	62,5	125	250	500
8	н/а	н/а	н/а	н/а	62,5	125	н/а	н/а	250	500
9	125	250	н/а	н/а	125	250	н/а	н/а	62,5	125
10	62,5	125	н/а	н/а	125	250	125	250	31,2	62,5
11	31,2	62,5	н/а	н/а	62,5	125	62,5	125	15,6	31,2
12	62,5	125	н/а	н/а	62,5	125	62,5	125	15,6	31,2
13	62,5	125	н/а	н/а	125	250	62,5	125	31,2	62,5
14	15,6	31,2	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	31,2	62,5
15	62,5	125	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
16	125	250	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
17	62,5	125	н/а	н/а	62,5	125	62,5	125	н/а	н/а
18	н/а	н/а	н/а	н/а	250	500	н/а	н/а	н/а	н/а
19	15,6	31,2	н/а	н/а	н/а	н/а	31,2	62,5	250	500
20	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а	н/а
21	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
22	15,6	31,2	250	500	250	500	250	500	н/а	н/а
23	15,6	31,2	н/а	н/а	62,5	125	250	500	н/а	н/а
24	62,5	125	н/а	н/а	250	500	н/а	н/а	н/а	н/а

мерів. За даними спектрів ЯМР ^1H встановлене співвідношення діастереомерів 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-3-хлоробутанів, яке складає 2,5:1. У випадку *трео*-ізомера сигнали протонів метильної групи зміщені у сильнішу область (~0.04 м.ч.) в порівнянні з *еритро*-ізомером, що зумовлено її екрануванням з боку атома водню метиної групи, зв'язаного з атомами хлору, броду або тіоціанатною групою.

Аналіз ЯМР ^1H спектрів реакційних сумішей свідчить, що таке співвідношення діастереомерів залишається незмінним у процесі виділення продуктів аніонарилювання в індивідуальному стані методом фракційної перегонки. На співвідношення діастереомерів не впливає природа аніона, що вводиться в молекулу 3-хлоробутену-1, тобто асиметрична індукція відсутня.

У випадку продуктів аніонарилювання *транс*-4-хлоробутену-2 також утворюються суміші діастереомерів, але встановити їх співвідношення за даними ЯМР ^1H спектрів не вдалося внаслідок незначної різниці хімічних зсувів і часткового

накладання сигналів протонів можливих діастереомерних форм.

Таким чином, на прикладі 3-хлоробутену-1 показано, що у випадку ненасичених сполук, які містять асиметричний атом вуглецю, процес приєднання арильного радикалу та аніону переважно проходить з утворенням просторово вигідного *еритро*-ізомера, в якому аніон та більш об'ємна функціональна група вихідного хірального центру знаходяться у *транс*-конфігурації.

Аналіз виходів продуктів аніонарилювання 2-метил-3-хлоропропену, 3-хлоробутену-1, *транс*-4-хлоробутену-2 в порівнянні з хлористим і бромистим алілом узгоджується з раніше запропонованим механізмом цієї реакції, у відповідності з яким виходи продуктів визначаються стабільністю проміжних жирно-ароматичних радикалів [14]. Проведені квантово-хімічні розрахунки узгоджуються з експериментальними даними.

Виходи продуктів аніонарилювання знижуються в ряду 2-метил-3-хлоропропен — 3-хлоробутен-1 — *транс*-4-хлоробутен-2, що, ймовірно, зв'яз-

зано з вищевказаною причиною. Переміщення метильної групи в алільній системі в різні положення (α , β або γ) не змінює регіонаправленості досліджених реакцій, але впливає на реакційну здатність ненасичених сполук.

Раніше синтезовані 1-арил-2-тіоціанато-3-хлоропропани [10] характеризуються достатньо високою антимікробною активністю стосовно штамів грампозитивних бактерій і особливо золотистого стафілокока. Враховуючи цей факт, нами було проведено вивчення антимікробної активності синтезованих сполук за методом двократних серійних розведень з використанням як тест-мікроорганізмів штамів *S. aureus* ATCC 6538, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027 та *C. albicans* ATCC 885-653.

Аналіз одержаних результатів засвідчує, що речовини мають достатньо виражену антимікробну дію стосовно стафілококів, кишкової палички та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Максимальною антистафілоковою активністю характеризуються 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-3-хлоробутани (10-15) та окремі представники 1-хлоро-2-бромо(тіоціанато)-3-арилбутанів (19, 22, 23). Натомість сполуки (1-9) виявились ефективними стосовно культур *E. coli*. Антикандидозна активність притаманна тільки продуктам аніонарилювання 2-метил-3-хлоропропену (1-9) та 3-хлоробутену-1 (10-15). Практично всі синтезовані сполуки виявились неефективними стосовно споротворюючих бацил та псевдомонад.

Таким чином, порівняння антимікробних властивостей синтезованих сполук (1-24) з їх аналогами — 1-арил-2-тіоціанато-3-хлоропропанами [10] свідчить, що введення додатково метильної групи в різні положення молекул останніх, а також взаємне переміщення арильного фрагменту та метильної групи зумовлюють незначне послаблення і в деяких випадках повну втрату бактерицидної дії. Окремі з досліджуваних речовин (10-14, 19, 22 і 23) можуть бути перспективними для подальшого вивчення в плані пошуку субстанцій для нових хіміотерапевтичних препаратів.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри зняті в тонкій плівці на приладі ИКС-29 (Росія). Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук записані в ДМСО- d_6 на приладі "Varian Mercury", робоча частота 400 МГц, зовнішній стандарт — ГМДС.

2,3-Дихлоро-1-феніл-2-метилпропан (1)

Спосіб 1

До 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 3,65 г (0,015 Моль) хлориду купруму (II), 9,3 г (0,125 Моль) хлориду калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину при $15\div 25^\circ\text{C}$ додають впродовж 40 хв 19,2 г (0,1 Моль) тетрафтороборату фенілдіазоній. Спостерігається виділення азоту протягом 6 год, після чого реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промива-

ють водою і сушать CaCl_2 . Після упарювання етеру і перегонки залишку у вакуумі одержують 15,2 г (75%) сполуки 1.

Спосіб 2

До 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 2,4 г (0,01 Моль) хлориду купруму (II) в 90 мл водно-ацетонового (1:2) розчину при $20\div 25^\circ\text{C}$ додають впродовж 40 хв розчин, що містить 14,1 г (0,1 Моль) хлориду фенілдіазонію. Після припинення виділення азоту (~4 год) реакційну суміш обробляють аналогічно способу 1 і одержують 7,1 г (35%) сполуки 1.

Сполуки 2, 3, 10, 11, 16, 17, 18 одержані аналогічно.

2-Бromo-1-феніл-2-метил-3-хлоропропан (4)

Спосіб 1

До 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 2,5 г (0,015 Моль) броміду купруму (I), 14,9 г (0,125 Моль) броміду калію в 160 мл водно-ацетонової (1:4) суміші при $15\div 20^\circ\text{C}$ додають впродовж 60 хв 19,2 г (0,1 Моль) тетрафтороборату фенілдіазонію. Після припинення виділення азоту (~4 год) реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промивають водою і сушать CaCl_2 . Після упарювання етеру і перегонки залишку у вакуумі одержують 17,1 г (69%) сполуки 4.

Спосіб 2

До 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 1,4 г (0,01 Моль) броміду купруму (I), в 90 мл водно-ацетонового (1:2) розчину при $15\div 20^\circ\text{C}$ додають впродовж 30 хв розчин, що містить 18,5 г (0,1 Моль) броміду фенілдіазонію. Після припинення виділення азоту (~3 год) реакційну суміш обробляють аналогічно способу 1 і одержують 6,2 г (25%) сполуки 4.

Сполуки 5, 6, 12, 19, 20, 21 одержані аналогічно.

2-Тіоціанато-1-феніл-2-метил-3-хлоропропан (7)

Суміш 11,7 мл (0,12 Моль) 2-метил-3-хлоропропену, 5,2 г (0,015 Моль) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 12,2 г (0,125 Моль) роданіду калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину охолоджують до -20°C і до неї при $-15\div -5^\circ\text{C}$ додають впродовж 40 хв 19,2 г (0,1 Моль) тетрафтороборату фенілдіазонію. Після припинення виділення азоту (~3 год) реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промивають водою і сушать CaCl_2 . Після упарювання етеру і перегонки залишку у вакуумі одержують 15,34 г (68%) сполуки 7.

Сполуки 8, 9, 13, 14, 15, 22, 23, 24 одержані аналогічно.

Висновки

1. Досліджено взаємодію ароматичних солей діазонію з 3-хлоро-2-метилпропеном, 3-хлоробутеном-1 і *транс*-4-хлоробутеном-2 в умовах реакцій хлоро-, бромо- і тіоціанатоарилування та розроблено методики синтезу 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлоропропанів, 2-хлоро(бромо, тіоціанато)-1-арил-3-хлоробутанів, 1,2-дихлоро-3-арилбутанів і 1-хлоро-2-бромо(тіоціанато)-3-арилбутанів.

2. Встановлено залежність між структурою і сполук у реакції аніонарилювання та вивчено реакційною здатністю галогеновмісних алільних антимікробні властивості синтезованих речовин.

Література

1. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. и др. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63, №7. — С. 1655-1658.
2. Обушак Н.Д., Ганущак Н.И., Карп'як В.В., Роговик М.П. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63, №8. — С. 1823-1827.
3. Грищук Б.Д., Загричук Г.Я., Горбовой П.М., Барановский В.С. // ЖОХ. — 1999. — Т. 69, №6. — С. 995-998.
4. Грищук Б.Д., Горбовий П.М., Кудрик Е.Я. // Наук. зап. Тернопільського пед. ун-ту. Сер. хім. — 1997. — №1. — С. 29-32.
5. Карп'як В.В., Ганущак М.І., Венгржановський В.А. // Вісник Львівського ун-ту. Сер. хім. — 1997. — Вип. 37. — С. 84-86.
6. Obushak M.D., Karpyak V.V., Ganushchak M.I. // Heteroatom. Chem. — 1999. — Vol. 10, №6. — P. 517-525.
7. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И., Домбровский А.В. // Усп. химии. — 1994. — Т. 63. — С. 269-279.
8. Grishchuk B.D., Gorbovyi P.M., Baranovsky V.S., Ganushchak M.I. // The 2-nd Conf. on multicomponent reactions, combinatorial and related chemistry, MCR 2003. (Abstr. of Reports). — Genova, 2003. — P. 133.
9. Грищук Б.Д., Горбовий П.М., Барановський В.С. // Тез. доп. XXI Укр. конф. з орг. хімії. — Чернігів, 2007. — С. 29.
10. Грищук Б.Д., Синченко В.Г., Горбовой П.М., Кудрик Е.Я. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — №9. — С. 39-41.
11. Grishchuk B.D., Gorbovyi P.M., Baranovsky V.S. et al. // Intern. Conf. "New technol. of isolation and appl. of biol. active substances". — Alushta, Crimea, Ukraine. — May 20-25, 2002. — P. 19.
12. Горбовий П.М., Грищук Б.Д., Барановський В.С. та ін. // Тез. доп. XX Укр. конф. з орг. хімії. — Одеса, 2004. — С. 401.
13. Барановський В.С., Симчак Р.В., Бойчак О.В. та ін. // Тез. доп. III Укр. конф. аДомбровські хімічні читання 2007". — Тернопіль, 2007. — С. 56.
14. Грищук Б.Д., Горбовой П.М., Барановский В.С., Ганущак Н.И. // Тез. докл. 6 Росс. конф. — М., 2002. — Т. 2. — С. 105.

Надійшла до редакції 03.06.2008 р.

УДК 547.892

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИН-4-ТИОНА ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ СТРУКТУРЫ 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

В.Ю.Попов, А.И.Хижан, К.М.Хабаров, С.Л.Богза

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины
83114, г. Донецк, ул. Розы Люксембург, 70. E-mail: s_bogza@mail*Ключевые слова:* 1-арил-3,5-дигидро-7,8-диметокси-4Н-2,3-бензодиазепин-4-тионы;
алкилирование; замещение тиогруппы**Новые производные 2,3-бензодиазепина получены в ходе изучения реакций алкилирования и замещения тиогруппы в 1-арил-3,5-дигидро-7,8-диметокси-4Н-2,3-бензодиазепин-4-тионах.****THE APPLICATION OF 2,3-BENZODIAZEPINE-4-THIONE FOR 2,3-BENZODIAZEPINE STRUCTURE FUNCTIONALIZATION****V. Yu. Popov, A. I. Khyzhan, K. M. Khabarov, S. L. Bogza****A series of 2,3-benzodiazepine derivatives have been prepared by alkylation and substitution of the thiogroup in the corresponding 1-aryl-3,5-dihydro-7,8-dimethoxy-4H-2,3-benzodiazepine-4-thiones.****ВИКОРИСТАННЯ 2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІН-4-ТІОНУ ДЛЯ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЇ СТРУКТУРИ 2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ****В.Ю.Попов, О.І.Хижан, К.М.Хабаров, С.Л.Богза****Нові похідні 2,3-бензодіазепіну отримано при дослідженні реакцій алкілювання та заміщення тиогрупи в 1-арил-3,5-дигідро-7,8-диметокси-4Н-2,3-бензодіазепін-4-тіонах.**

2,3-Бензодиазепины, являясь изомерными аналогами 1,5- и 1,4-бензодиазепинов, представляют большой интерес в качестве современных лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС. Среди производных 2,3-бензодиазепина найдены вещества, обладающие высокой ноотропной, анксиолитической и противошоковой активностью, способностью к регенерации мозга после черепно-мозговых травм [1]. В связи с этим разработка методов получения этого класса соединений является весьма актуальной.

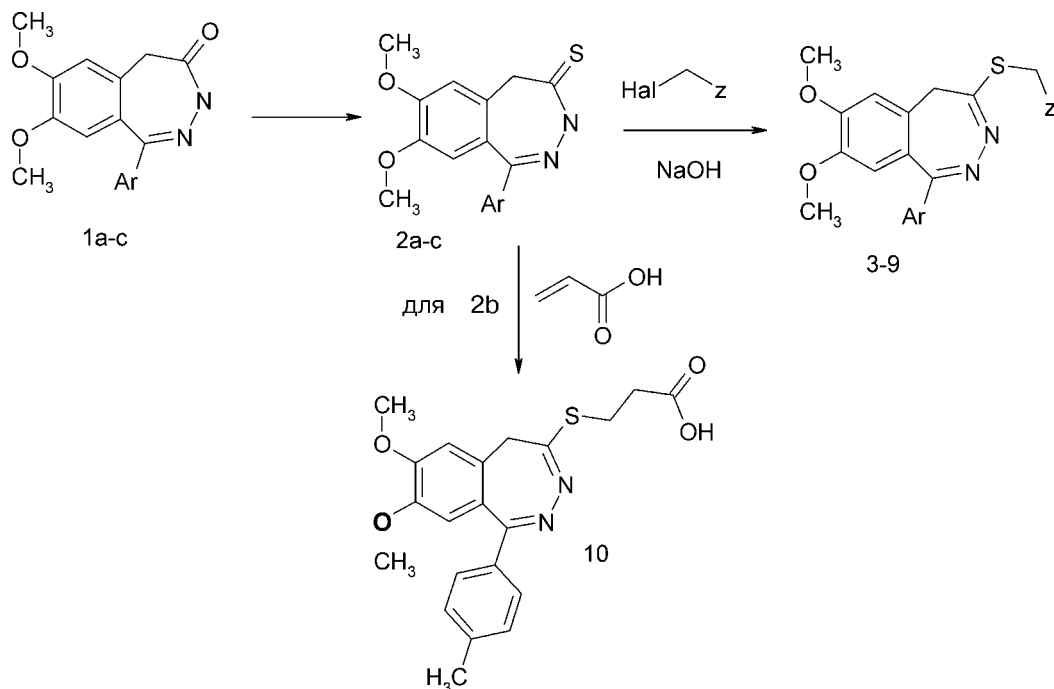
Один из методов модификации структуры 2,3-бензодиазепина основан на превращениях фрагментов N(3)-C(4)O в 2,3-бензодиазепин-4-онах и N(3)-C(4)S в 2,3-бензодиазепин-4-тионах. Этот выбор вполне обоснован, поскольку возможности превращений 1,4-диалкил(аралкил, диарил)-2,3-бензодиазепинов ограничены превращениями алкильного заместителя и реакциями заместителей в арильных ядрах [2, 3]. Использование реакций замещения по атому N(3) и обмен атома серы при C(4) семичленного цикла, протекающих последовательно или в рамках тандемной процедуры, способно значительно расширить круг классов соединений, содержащих фрагмент 2,3-бензодиазепина [4-8]. Одно из направлений нашей работы состояло в выяснении возможностей замещения гетероатома в фрагменте C(4)=S, а также в функционализации производных 2,3-бензодиазепина с участием атома серы.

Алкилирование 2,3-бензодиазепинтионов-4 **2a-c** йодметаном, алкилхлорацетатами, хлорацетонитрилом и ω-галогенацетофенонами в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия протекает с высокими выходами и приводит к образованию сульфидов **3-9**.

Алкилирование 2,3-бензодиазепинтионов-4 **2a-c** алкилакрилатами, этил-b-бромпропионатом и акрилонитрилом в присутствии различных основных катализаторов оказались неудачными — во всех случаях нами были выделены исходные тионы. Напротив, кипячение 1-(п-толил)-7,8-диметокси-2,3-бензодиазепин-4-тиона **2b** с избытком акриловой кислоты в толуоле позволило получить 1-(п-толил)-7,8-диметокси-2,3-бензодиазепин-4)-илтио-пропионовую кислоту **10** с выходом 90% (схема 1).

Необходимо отметить существенное влияние геометрии семичленного цикла на характер сигналов протонов 5-CH₂ группы в протонных спектрах при переходе в ряду 2,3-бензодиазепин-4-он — 2,3-бензодиазепин-4-тион — 4-(R-тио)-2,3-бензодиазепин (табл. 2) для 2,3-бензодиазепин-4-онов — синглет, 2,3-бензодиазепин-4-тионов — неразрешенный мультиплет, 4-(R-тио)-2,3-бензодиазепинов — дублет дублетов.

Для получения 4-морфолино-1-арил-7,8-диметокси-5Н-2,3-бензодиазепинов **11a,b** и 4-пиперидино-1-арил-7,8-диметокси-5Н-2,3-бензодиазепинов **12a,b** нами были изучено взаимодействие



1a,2a Ar = Ph; 1b,2b Ar = p-Me-C₆H₄; 1c,2c Ar = o-Cl-C₆H₄; 3 Ar = p-Me-C₆H₄ Z = H;
 4 Ar = p-Me-C₆H₄ Z = CO-C₆H₄; 5 Ar = p-Me-C₆H₄ Z = CO-C₆H₄-Me; 6 Ar = p-Me-C₆H₄ Z = CN;
 7 Ar = p-Me-C₆H₄ Z = COOMe; 8 Ar = p-Me-C₆H₄ Z = COOEt; 9 Ar = o-Cl-C₆H₄ Z = COOEt

Схема 1

тионов **2b,c** с морфолином и пиперидином. Как было установлено, тиогруппа в диазепинах **2b,c** легко заменяется на остаток вторичного амина при нагревании последних с избытком морфолина или пиперидина в течении 10-15 часов (схема 2). Напротив, замещение метилсульфанильной группы в аналогичных условиях не происходит.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H получены на спектрометре GEMINI-200 (Varian, 200 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ТМС. Аналитические характеристики, температуры плавления и спектральные данные синтезированных веществ приведены в табл. 1 и 2; 2,3-бензодиазепиноны-4 **1a-c** и

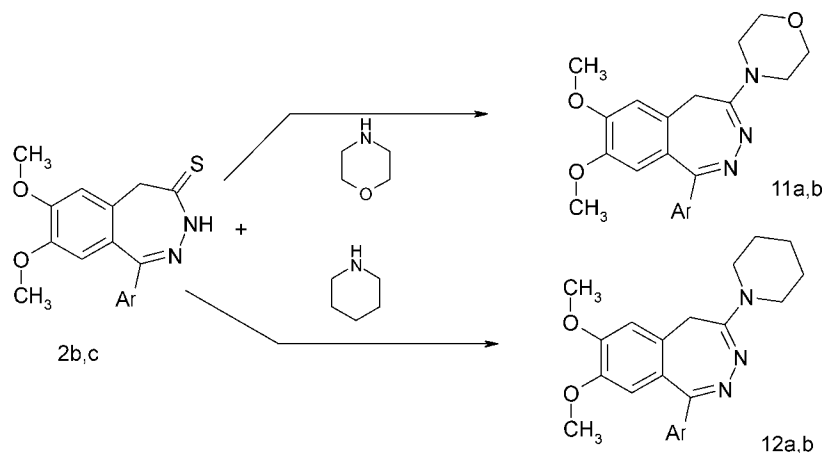
2,3-бензодиазепинтионы-4 **2a-c** синтезированы по методикам, описанным в работах [9] и [4].

Общая методика получения 4-R-меркапто-1-арил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепинов 3-9

К раствору 0,01 Моль тиона **2a-c** в 50 мл метанола прибавляют 0,015 Моль NaOH в 5 мл H₂O и перемешивают до растворения. К полученному раствору прибавляют 0,012 Моль соответствующего алкилгалогенида и кипятят 15 мин. Раствор охлаждают, разбавляют равным количеством воды, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

Синтез (1-(п-толил)-7,8-диметокси-2,3-бензодиазепин-4)-илтиопропионой кислоты 10

К суспензии 0,01 Моль тиона **2b** в 50 мл толуола прибавляют 0,02 Моль свежеперегнанной ак-



11a, 12a Ar = p-Me-C₆H₄; 11b, 12b Ar = o-Cl-C₆H₄

Схема 2

Таблица 1

Физико-химические характеристики соединений (2-12)

Соединение	Выход, % (растворитель для кристаллизации)	Т.пл., °С	Найдено / вычислено, %				Брутто-формула
			C	H	N	S	
2a	90 (целозольв)	169-171	65.40 / 65.36	5.10 / 5.16	8,79 / 8.97	10.34 / 10.26	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ SO ₂
2b	95 (целозольв)	218-220	65.45 / 66.23	5.43 / 5.56	8.57 / 8.58	10.02 / 9.82	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ SO ₂
2c	91,7 (целозольв)	150-152	58.16 / 58.87	4.47 / 4.36	8.23 / 8.08	10.05 / 9.24	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ SO ₂
3	73 (метанол)	181-190	67.41 / 67.03	5.43 / 5.92	8.32 / 8.23	9.15 / 9.42	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ SO ₂
4	88 (дмфа-ипс)	162-166	70.43 / 70.25	5.47 / 5.44	6.42 / 6.30	7.46 / 7.21	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ SO ₃
5	90,4 (дмфа-ипс)	174-176	70.90 / 70.72	5.57 / 5.71	6.22 / 6.11	6.96 / 6.99	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ SO ₃
6	74,2 (ипс)	203-204	65.41 / 65.73	5.23 / 5.24	10.99 / 11.05	8.65 / 8.77	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ SO ₂
7	85,7 (ипс)	148-150	63.33 / 63.30	5.66 / 5.56	7.55 / 7.03	8.23 / 8.05	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ SO ₄
8	82,2 (ипс)	114-115	64.43 / 64.06	5.66 / 5.86	6.76 / 6.79	7.70 / 7.77	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ SO ₄
9	77,5 (ипс)	122-123	58.74 / 58.26	5.02 / 4.89	6.33 / 6.47	7.70 / 7.41	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ SO ₄
10	94 (метанол)	212-214	63.30 / 63.30	5.44 / 5.56	7.41 / 7.03	8.11 / 8.05	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ SO ₄
11a	78,4 (ипс)	226-228	69.65 / 69.64	6.55 / 6.64	11.21 / 11.07	-	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃
11b	74,3 (ипс)	174-175	63.29 / 63.08	5.46 / 5.55	10.60 / 10.51	-	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ O ₃
12a	75,1 (ипс)	202-204	73.20 / 73.18	7.31 / 7.21	11.23 / 11.13	-	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂
12b	76,4 (ипс)	176-178	66.45 / 66.41	6.35 / 6.08	10.53 / 10.56	-	C ₂₂ H ₂₄ Cl N ₃ O ₂

Таблица 2

¹H ЯМР-спектры соединений (2-12)

Соединение	Спектр ¹ H ЯМР (δ, м.д., J, Гц)
1	2
2a	3,59 (3H, с, ОСН ₃); 3,8 (2H, уш.с, CH ₂); 3,87 (3H, с, ОСН ₃); 6,61 (1H, с, Наром); 7,06 (1H, с, Наром); 7,47...7,6 (5H, м, Наром); 12,6 (1H, с, SH)
2b	2,41 (3H, с, CH ₃); 3,8 (2H, уш.с, CH ₂); 3,64 (3H, с, ОСН ₃); 3,92 (3H, с, ОСН ₃); 6,58 (1H, с, Наром); 6,92 (1H, с, Наром); 7,21 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц); 7,50 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц); 12,44 (1H, с, SH)
2c	3,55 (3H, с, ОСН ₃); 3,87 (2H, с, CH ₂); 3,90 (3H, с, ОСН ₃); 6,28 (1H, с, Наром); 6,93 (1H, с, Наром); 7,40...7,52 (3H, м, Наром); 7,6...7,68 (1H, м, Наром); 12,63 (1H, с, SH)
3	2,3 (3H, с, CH ₃); 2,39 (3H, с, CH ₃); 3,24 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 33,2 Гц, J ₂ = 13 Гц); 3,64 (3H, с, ОСН ₃); 3,87 (3H, с, ОСН ₃); 6,46 (1H, с, Наром); 6,86 (1H, с, Наром); 7,19 (2H, д, Наром, J = 8,2 Гц); 7,47 (2H, д, Наром, J = 8,2 Гц)
4	2,39 (3H, с, CH ₃); 3,32 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 48,8 Гц, J ₂ = 14,6 Гц); 3,65 (3H, с, ОСН ₃); 3,88 (3H, с, ОСН ₃); 4,55 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 46,3 Гц, J ₂ = 17,1 Гц); 6,64 (1H, с, Наром); 6,92 (1H, с, Наром); 7,18 (2H, д, Наром, J = 8,2 Гц); 7,40...7,5 (3H, м, Наром); 7,5...7,64 (2H, м, Наром); 7,94 (2H, д, Наром, J = 8,2 Гц)
5	2,41 (3H, с, CH ₃); 3,09 (3H, с, CH ₃); 3,32 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 48,5 Гц, J ₂ = 13,4 Гц); 3,67 (3H, с, ОСН ₃); 3,88 (3H, с, ОСН ₃); 4,51 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 47,3 Гц, J ₂ = 16,7 Гц); 6,66 (1H, с, Наром); 6,92 (1H, с, Наром); 7,19 (2H, д, Наром, J = 8,4 Гц); 7,25 (2H, д, Наром, J = 8,5 Гц); 7,48 (2H, д, Наром, J = 8,4 Гц); 7,82 (2H, д, Наром, J = 8,5 Гц)
6	2,41 (3H, с, CH ₃); 3,36 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 25,2 Гц, J ₂ = 13,3 Гц); 3,66 (3H, с, ОСН ₃); 3,88 (3H, с, ОСН ₃); 3,94 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 26,9 Гц, J ₂ = 14,6 Гц); 6,67 (1H, с, Наром); 6,95 (1H, с, Наром); 7,21 (2H, д, Наром, J = 7,9 Гц); 7,50 (2H, д, Наром, J = 7,9 Гц)
7	2,39 (3H, с, CH ₃); 3,39 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 42,2 Гц, J ₂ = 12,8 Гц); 3,63 (3H, с, ОСН ₃); 3,64 (3H, с, ОСН ₃); 3,76 (2H, д, CH ₂ , J = 14,4 Гц); 3,88 (3H, с, ОСН ₃); 6,64 (1H, с, Наром); 6,91 (1H, с, Наром); 7,19 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц); 7,48 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц)
8	1,2 (3H, т, CH ₃ , J = 7,1 Гц); 2,41 (3H, с, CH ₃); 3,28 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 40,4 Гц, J ₂ = 13,1 Гц); 3,65 (3H, с, ОСН ₃); 3,71 (2H, д, CH ₂ , J = 4,1 Гц); 3,89 (3H, с, ОСН ₃); 4,09 (2H, к, CH ₂ , J = 7,1 Гц); 6,64 (1H, с, Наром); 6,91 (1H, с, Наром); 7,18 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц); 7,48 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц)
9	1,2 (3H, т, CH ₃ , J = 7,1 Гц); 3,38 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 35,3 Гц, J ₂ = 13 Гц); 3,57 (3H, с, ОСН ₃); 3,74 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 23 Гц, J ₂ = 16,1 Гц); 3,88 (3H, с, ОСН ₃); 4,1 (2H, к, CH ₂ , J = 7,1 Гц); 6,32 (1H, с, Наром); 6,88 (1H, с, Наром); 7,35...7,9 (3H, м, Наром); 7,65...7,74 (1H, м, Наром)
10	2,4 (3H, с, CH ₃); 2,54 (2H, т, CH ₂ , J = 7,1 Гц); 3,0...3,1 (2H, м, CH ₂); 3,23 (2H, дд, CH ₂ , J ₁ = 27,5 Гц, J ₂ = 13 Гц); 3,66 (3H, с, ОСН ₃); 3,88 (3H, с, ОСН ₃); 6,67 (1H, с, Наром); 6,86 (1H, с, Наром); 7,19 (2H, д, Наром, J = 8 Гц); 7,48 (2H, м, Наром, J = 8 Гц)

1	2
11a	2,37 (3H, c, CH ₃); 2,63 (1H, д, Н-С ₅ , J = 13,2 Гц); 3,26-3,44 (4H, м); 3,59 (4H, т, J = 4,3 Гц); 3,62 (3H, c, OCH ₃); 3,84 (3H, c, OCH ₃); 3,92 (1H, д, Н-С ₅ , J = 13,2 Гц); 6,63 (1H, c, H _{аром}); 7,06 (1H, c, H _{аром}); 7,18 (2H, д, H _{аром} , J = 8,1 Гц); 7,44 (2H, д, H _{аром} , J = 8,1 Гц)
11b	2,74 (1H, д, Н-С ₅ , J = 13,0 Гц); 3,32-3,48 (4H, м); 3,56 (3H, c, OCH ₃); 3,58-3,66 (4H, м); 3,85 (3H, c, OCH ₃); 3,95 (1H, д, Н-С ₅ , J = 13,0 Гц); 6,31 (1H, c, H _{аром}); 6,99 (1H, c, H _{аром}); 7,32-7,48 (3H, м, H _{аром}); 7,62-7,68 (1H, м, H _{аром})
12a	1,4-1,65 (6H, м); 2,39 (3H, c, CH ₃); 2,58 (1H, д, Н-С ₅ , J = 13,9 Гц); 3,35-3,55 (4H, м); 3,64 (3H, c, OCH ₃); 3,85 (3H, c, OCH ₃); 3,91 (1H, д, Н-С ₅ , J = 13,9 Гц); 6,63 (1H, c, H _{аром}); 7,02 (1H, c, H _{аром}); 7,17 (2H, д, H _{аром} , J = 8,1 Гц); 7,44 (2H, д, H _{аром} , J = 8,1 Гц)
12b	1,4-1,63 (6H, м); 2,71 (1H, д, Н-С ₅ , J = 12,7 Гц); 3,27-3,50 (4H, м); 3,56 (3H, c, OCH ₃); 3,84 (3H, c, OCH ₃); 3,93 (1H, д, Н-С ₅ , J = 12,7 Гц); 6,30 (1H, c, H _{аром}); 6,93 (1H, c, H _{аром}); 7,30-7,47 (3H, м, H _{аром}); 7,62-7,68 (1H, м, H _{аром})

риловой кислоты и кипятят 10 ч, после чего удаляют толуол при пониженном давлении. Сухой остаток перекристаллизовывают из метанола.

Синтез 4-морфолино-1-арил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепинов 11a,b и 4-пиперидино-1-арил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепинов 12a,b

Смесь 0,01 Моль соответствующего тиона **2b,c** и 0,1 Моль морфолина или пиперидина кипятят 10 ч, раствор охлаждают, разбавляют водой, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из изопропанола.

Выводы

1. Взаимодействием 1-арил-3,5-дигидро-7,8-диметокси-4H-2,3-бензодиазепин-4-тионов с различ-

ными алкилирующими реагентами получены новые производные 2,3-бензодиазепина.

2. Аминированием 1-арил-3,5-дигидро-7,8-диметокси-4H-2,3-бензодиазепин-4-тионов вторичными аминами получены 4-аминозамещенные 2,3-бензодиазепины.

3. Учитывая то, что функционализация, пристройка дополнительных гетероциклических ядер, а также повышение липофильности существенно повышают свойства бензодиазепинов как неспецифических антагонистов АМРА-рецепторов, результаты представленной работы могут быть использованы при разработке новых антиконвульсантов и противошоковых средств.

Литература

1. Horvath E., Horvath K., Hamori T. et al. // *Progr. in Neurobiol.* — 2000. — Vol. 60, №4. — P. 309-342.
2. Zappala M., Micale N., Grasso S. et al. // *Arkivoc.* — 2004. — P. 196-203.
3. Flammag M., Norman M. // *C. R. Acad. Sc. Paris. Ser. C.* — 1976. — Vol. 283. — P. 593-595.
4. Gitto R., Orlando V., Quartarone S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №17. — P. 3758-3761.
5. Zappala M., Gitto R., Bevacqua F. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №25. — P. 4834-4839.
6. Gizella A., Solyom S., Csuzdi E. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 8, №8. — P. 2127-2144.
7. Elger B., Schneider M., Winter E. et al. // *Chem. Med. Chem.* — 2006. — №1. — P. 1142-1148.
8. Gitto R., Zappala M., De Sarro G. et al. // *Farmaco.* — 2002. — Vol. 57, №2. — P. 129-134.
9. Попов В.Ю., Хижан О.І., Хабаров К.М., Богза С.Л. // *Доп. НАН України.* — 2008. — №1. — С. 143-146.

Надійшла до редакції 24.03.2008 р.

УДК 547.221+547.544+547.77+547.79

О РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИЙ АЛКИЛИРОВАНИЯ ОЛЕФИНАМИ ПОЛИФТОРАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ NH-ПИРАЗОЛОВ И NH-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ

А.С.Канищев, В.М.Тимошенко, С.А.Бут, А.Н.Чернега, Ю.Г.Шермолович*

Институт органической химии НАН Украины
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: sherm@ioch.kiev.ua*Ключевые слова:* 1,2,3-триазол; пиразол; винилэтиловый эфир; региоселективность; рентгеноструктурное исследование

Присоединение 3-полифторалкил-4-(*p*-толилсульфонил)-1*H*-пиразолов и 4-полифторалкил-5-(*p*-толилсульфонил)-1,2,3-триазолов к винилэтиловому эфиру и 3,4-дигидро-2*H*-пирану проходит региоселективно с образованием 1-*N*-алкил-3-полифторалкил-4-(*p*-толилсульфонил)-1*H*-пиразолов и 2-*N*-алкил-4-полифторалкил-5-(*p*-толилсульфонил)-1,2,3-триазолов соответственно. Строение продуктов присоединения доказано рентгеноструктурным методом.

ABOUT REGIOSELECTIVITY OF ALKYLATION REACTIONS OF POLYFLUORO-ALKYLSUBSTITUTED NH-PYRAZOLES AND NH-1,2,3-TRIAZOLES BY OLEFINS

O.S.Kanishchev, V.M.Timoshenko, S.A.But, A.N.Chernega, Yu.G.Shermolovich

Addition of 3-polyfluoroalkyl-4-(*p*-tolylsulfonyl)-1*H*-pyrazoles and 4-polyfluoroalkyl-5-(*p*-tolylsulfonyl)-1,2,3-triazoles to vinyl ethyl ether and 3,4-dihydro-2*H*-pyrane proceeds regioselectively with formation of 1-*N*-alkyl-3-polyfluoroalkyl-4-(*p*-tolylsulfonyl)-1*H*-pyrazoles and 2-*N*-alkyl-4-polyfluoroalkyl-5-(*p*-tolylsulfonyl)-1,2,3-triazoles, respectively. The structures of adducts were confirmed by the X-ray diffraction method.

ПРО РЕГИОСЕЛЕКТИВНІСТЬ РЕАКЦІЙ АЛКІЛУВАННЯ ОЛЕФІНАМИ ПОЛІФЛУОРАЛКІЛЗАМІЩЕНИХ NH-ПИРАЗОЛІВ ТА NH-1,2,3-ТРИАЗОЛІВ

О.С.Канищев, В.М.Тимошенко, С.А.Бут, О.М.Чернега, Ю.Г.Шермолович

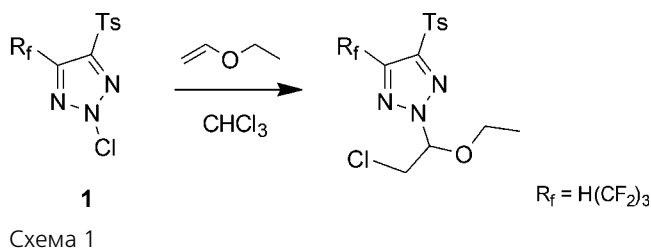
Приєднання 3-поліфлуоралкіл-4-(*p*-толілсульфоніл)-1*H*-піразолів та 4-поліфлуоралкіл-5-(*p*-толілсульфоніл)-1,2,3-триазолів до вінілетилового етеру і 3,4-дигідро-2*H*-пірану проходить регіоселективно з утворенням 1-*N*-алкіл-3-поліфлуоралкіл-4-(*p*-толілсульфоніл)-1*H*-піразолів та 2-*N*-алкіл-4-поліфлуоралкіл-5-(*p*-толілсульфоніл)-1,2,3-триазолів відповідно. Будову продуктів приєднання доказано рентгеноструктурним методом.

Одной из характерных проблем, которые возникают при получении *N*-алкил(ацил) замещенных производных пиразолов и 1,2,3-триазолов из соответствующих *NH*-азолов, является региоселективность такого типа реакций, приводящих в большинстве случаев к смеси региоизомеров с заместителями у разных атомов азота [1].

Ранее при исследовании реакций хлорирования 5-полифторалкилзамещенных ν -триазолов нами было показано, что наличие арил(бензил)сульфонильного фрагмента или атома хлора в положении 4 этих соединений позволяет получать только один из трех возможных *N*-Cl региоизомеров с атомом хлора у азота в положении 2 [2]. В той же работе нами была показана возможность региоселективной синтеза 2-*N*-алкилзамещенных производных 1,2,3-триазола на примере присоединения 2-хлор-4-(*p*-толилсульфонил)-5-(1,1,2,2,3,3-гексафторпропил)-2*H*-[1,2,3]триазола (**1**) к винилэтиловому эфиру (схема 1).

Реакции присоединения к С=С связям олефинов в принципе известны не только для *N*-Cl 1,2,3-триазолов, но и для *NH*-триазолов на примере 1,2,3-бензотриазола [3]. Эти реакции приводят к получению смесей двух региоизомерных продуктов присоединения в разных соотношениях.

Целью настоящей работы было исследование влияния полифторалкильных и арилсульфонильных заместителей в молекулах ν -триазолов на возможность протекания реакций их присоединения по С=С связям алкилвиниловых эфиров и на



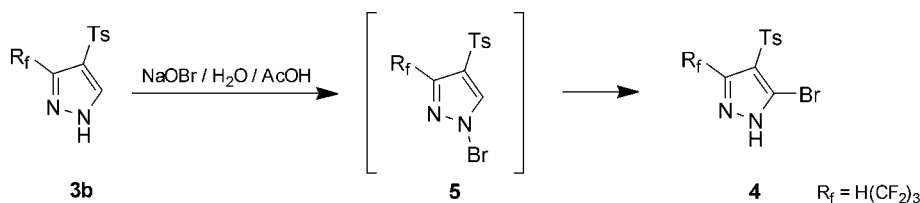


Схема 2

региохимический результат этого присоединения, а также выяснение возможности влияния указанных заместителей на аналогичные реакции *NH*-пиразолов.

В качестве исходных гетероциклов мы использовали 1,2,3-триазолы **2a-b** [2] и пиразолы **3a-b** [4], синтезированные нами на основе 1,1-дигидрополифторалкилсульфонов [5], а также 5-бромпиразол **4**. Соединение **4** было получено при бромировании пиразола **3b** водным раствором NaOBr в AcOH, по-видимому, в результате перегруппировки промежуточно образующегося *N*-бромпроизводного **5**. Известно [6], что пиразолы, замещенные в положении **4**, в результате реакции бромии-

рования образуют *N*-бромпроизводные, которые перегруппировываются в 5-бромпиразолы (схема 2).

Соединения **2, 3** реагируют с винилэтиловым эфиром и 3,4-дигидро-2*H*-пираном при непродолжительном кипячении в четыреххлористом углероде с образованием только одного из нескольких возможных региоизомеров. Такое согласованное влияние электроноакцепторных заместителей позволяет получать *N*-алкилированные азолы **6-9** с высокими выходами. Из бромопиразола **4** также региоселективно был получен продукт реакции присоединения к винилэтиловому эфиру **10** (схема 3).

Строение соединений **6a** и **8b** однозначно доказано рентгеноструктурным методом. Основные

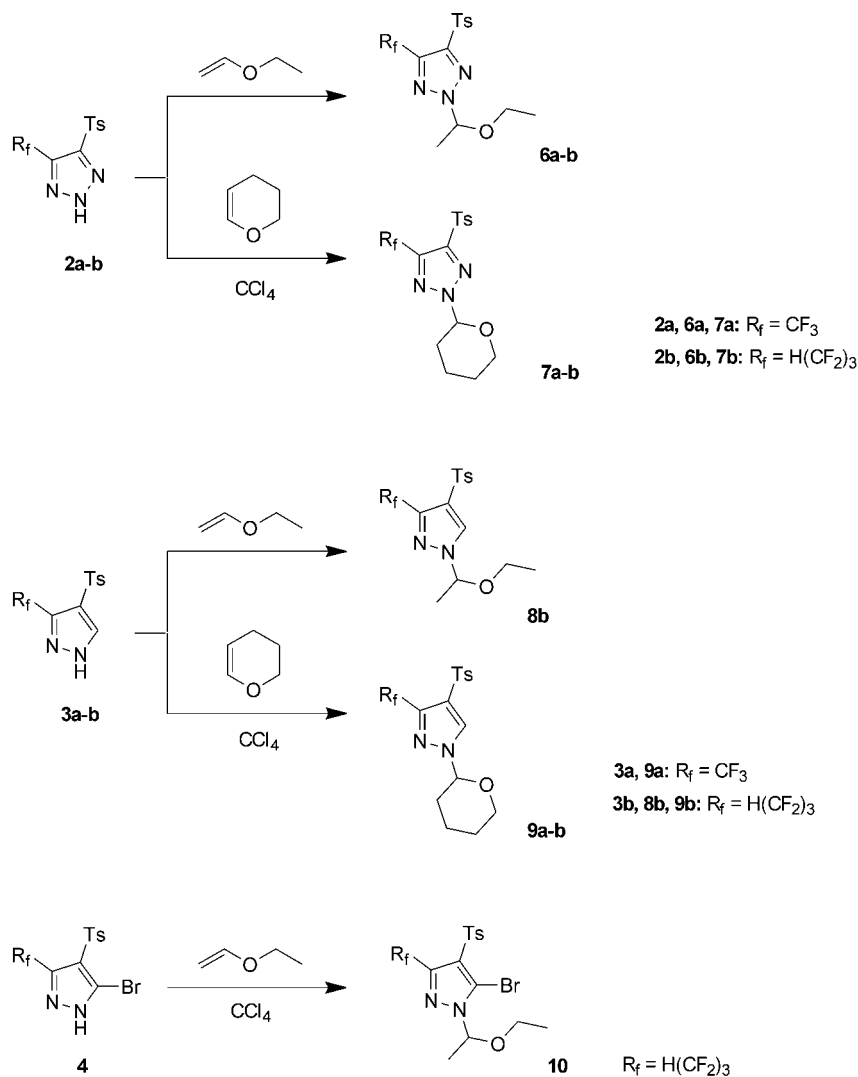


Схема 3

Таблица

Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурного эксперимента для соединений **6a** и **8b**

Соединение	6a	8b
Эмпирическая формула	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₃ S	C ₁₇ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₃ S
Молекулярная масса	363.4	444.4
Параметры элементарной ячейки		
a [Å°]	8.2248(2)	7.1274(2)
b [Å°]	9.1566(3)	9.1965(2)
c [Å°]	12.7757(4)	16.0466(4)
α [°]	76.925(3)	84.968(2)
β [°]	77.279(2)	80.113(2)
γ [°]	64.754(2)	68.392(2)
V [Å ³]	839.29(4)	963.03(4)
Z	2	2
D _{расч.} [г·см ⁻³]	1.44	1.53
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	P-1	P-1
μ [см ⁻¹]	2.42	2.46
F(000)	376	456
Размеры кристалла [мм]	0.12×0.37×0.47	0.11×0.35×0.35
Сегмент сферы	-10 ≤ h ≤ 10 -11 ≤ k ≤ 10 -16 ≤ l ≤ 15	-8 ≤ h ≤ 8 -10 ≤ k ≤ 10 -19 ≤ l ≤ 15
θ _{max} [°]	27.7	25
Количество отражений:		
собрано	7734	4759
независимых	3879	3259
использовано в уточнении	2589	2635
R _{усредн}	0.0275	0.0176
Ограничение	I ≥ 2σ (I)	I ≥ 2σ (I)
Количество уточняемых параметров	270	334
Конечные значения R-факторов:		
R ₁ (F)	0.046	0.036
R _w (F ²)	0.104	0.086
GOF	1.028	1.049
Весовые коэффициенты	0.0494, 0.1369	0.0438, 0.4646
Минимум и максимум остаточной электронной плотности [e см ⁻³]	-0.24/0.25	-0.33/0.27

кристаллографические параметры, а также детали съемки и расшифровки данных структур приведены в таблице. Общий вид, а также основные длины связей и валентные углы молекул **6a** и **8b** приведены на рис. 1 и рис. 2.

В обеих молекулах центральные гетероциклические системы N(1)-N(3)C(1)C(2) в соединении

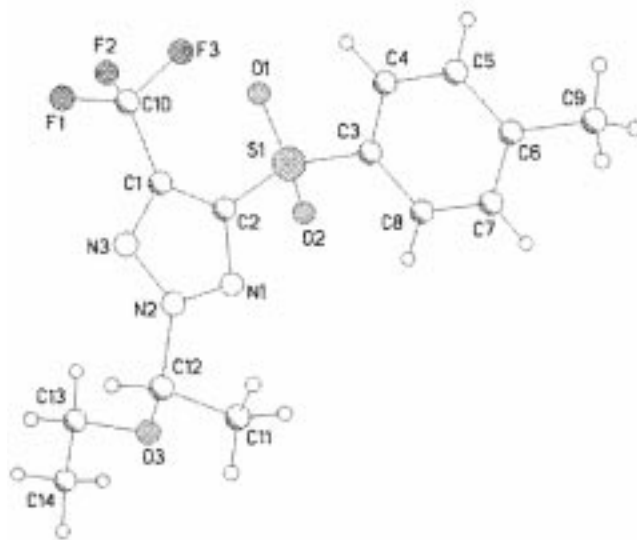


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **6a**. Основные длины связей (Å° и валентные углы (град.): C(1)-C(2) 1.393(3), C(2)-N(1) 1.337(2), N(1)-N(2) 1.316(2), N(2)-N(3) 1.330(2), N(3)-C(1) 1.329(2), C(2)-S(1) 1.765(2), S(1)-C(3) 1.748(2), N(2)-C(12) 1.501(3), N(2)C(12)O(3) 110.1(2), O(3)C(12)C(11) 109.0(2), N(2)C(12)C(11) 108.7(2), C(2)S(1)C(3) 103.0(1), N(1)N(2)N(3) 116.1(2), N(2)N(3)C(1) 103.0(2), N(3)C(1)C(2) 109.1(2), C(1)C(2)N(1) 108.1(2), C(2)N(1)N(2) 103.6(2).

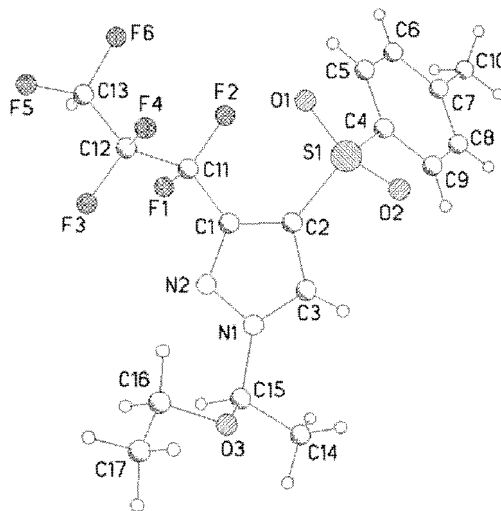


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **8b**. Основные длины связей (Å° и валентные углы (град.): C(1)-C(2) 1.414(3), C(2)-C(3) 1.375(3), C(3)-N(1) 1.343(3), N(1)-N(2) 1.353(2), N(2)-C(1) 1.329(3), C(2)-S(1) 1.756(2), S(1)-C(4) 1.758(2), N(1)-C(15) 1.482(3), N(1)C(15)O(3) 109.9(2), O(3)C(15)C(14) 107.9(2), N(1)C(15)C(14) 111.3(2), C(2)S(1)C(4) 106.5(1), N(1)N(2)C(1) 104.8(2), N(2)C(1)C(2) 111.3(2), C(1)C(2)C(3) 104.4(2), C(2)C(3)N(1) 107.2(2), C(3)N(1)N(2) 112.37(17).

6a и N(1)N(2)C(1)-C(3) в соединении **8b** практически планарные: отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0,003 Å° для **6a** и 0,005 Å° для **8b**; фенильное кольцо

C(4)-C(9) молекулы ба развернуто на $103,0^\circ$ относительно центральной гетероциклической системы этой молекулы, тогда как для молекулы **8b** соответствующий угол составляет $104,2^\circ$. Атом N(2) молекулы **6a** также как и атом N(1) молекулы **8b** имеют плоскотригональную конфигурацию связей (сумма валентных углов при этих атомах составляет $360,0^\circ$). Сопряжение неподеленной электронной пары атомов N(2) в **6a** и N(1) в **8b** с π -системами гетероциклов N(1)-N(3)C(1)C(2) для **6a** и N(1)N(2)C(1)-(3) для **8b** приводят к существенной делокализации электронной плотности в данных системах. Атомы O(3) и C(11) молекулы **6a** выходят из плоскости цикла N(1)-N(3)C(1)C(2) на $-1,014$ и $1,313$ А°, а атомы O(3) и C(14) молекулы **8b** выходят из плоскости цикла N(1)N(2)C(1)-(3) на $1,361$ и $-0,913$ А° соответственно.

Результаты квантово-химических расчетов вероятных продуктов присоединения по каждому из атомов азота триазола **2b** в базисе 6-31G по программе GAMESS [7] показывают, что продукт присоединения к атому азота N2 является наиболее термодинамически стабильным. Вероятными причинами этого, по нашему мнению, являются минимальный стерический фактор и электронные эффекты полифторалкильной и тозилной групп, связанные с поляризацией гетероцикла в целом. В случае присоединения к атому азота N1 (по соседству с тозилной группой) энтальпия продукта присоединения больше на $6,7$ ккал/Моль, а в случае присоединения по центру N3 (рядом с фторированным заместителем) еще больше — на $8,6$ ккал/Моль. Можно также предположить, что роль стерических факторов будет более существенной и в соответствующих переходных состояниях реакции присоединения, что также способствует образованию продукта присоединения по атому азота N2.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР измеряли на приборе Varian VXR-300 с рабочими частотами $299,9$ МГц для ЯМР ^1H , $282,2$ МГц для ЯМР ^{19}F , $75,4$ МГц для ЯМР ^{13}C . Химические сдвиги приведены в шкале δ ; внутренний стандарт Me₄Si для ЯМР ^1H и ^{13}C , для ЯМР ^{19}F — внутренний стандарт C₆F₆ ($\delta = -162,9$ м.д. относительно CCl₃F). Все растворители были предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам.

3-(1,1,2,2,3,3-Гексафторпропил)-4-(*n*-толилсульфонил)-1H-пиразол (3b**)** [5]. К кипящей суспензии $3,5$ ммоль сульфата гидразина и 7 ммоль K₂CO₃ в 25 мл CH₃CN при перемешивании добавляли раствор $3,5$ ммоль 1-диметиламино-4,4,5,5,6,6-гексафтор-2-(*n*-толилсульфонил)-гекс-1-ен-3-она [4] в 10 мл CH₃CN, реакционную смесь кипятили при перемешивании 3 ч, фильтровали и упаривали досуха в вакууме. Остаток растворяли в 25 мл 10% водного раствора NaOH, полученный раствор промывали 2×20 мл CHCl₃, далее водный раствор

подкисляли HCl и экстрагировали выпавшее масло 2×25 мл CHCl₃. Экстракт высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме до объема 10 мл. При -18°C из этого объема CHCl₃ выпадал кристаллический осадок, который отфильтровали и высушили в вакууме. Получили $1,0$ г (77%) пиразола **3b** в виде кристаллов белого цвета. Т.пл. — 118 - 120°C . ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): $2,38$ (с, 3H, CH₃), $6,33$ (т.т, 1H, HCF₂, $^2J_{\text{HF}} = 52,3$, $^3J_{\text{HF}} = 6,0$), $7,27$, $7,76$ (оба д, по 2H, C₆H₄, $^3J_{\text{NH}} = 8,0$), $8,17$ (с, 1H, NCH). ЯМР ^{19}F (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): $-107,18$, $-131,94$ (оба м, 2F, CF₂), $-138,44$ (д.м, 2F, HCF₂, $^2J_{\text{FH}} = 52,3$). ЯМР ^{13}C (DMCO-d₆, δ , м.д., J/Гц): $20,96$ (с, CH₃(Ar)), $108,37$ (т.т, HCF₂CF₂CF₂, $J_{\text{CF}} = 252,0$, $^2J_{\text{CF}} = 29,5$), $110,42$ (т.т, HCF₂CF₂CF₂, $J_{\text{CF}} = 251,2$, $^2J_{\text{CF}} = 30,0$), $112,32$ (т.м, HCF₂CF₂CF₂, $J_{\text{CF}} = 262,0$), $123,33$ (с, C(Ar)SO₂), $127,13$, $129,85$ (оба с, C(Ar)H), $136,74$ (с, NCH), $137,44$ (т, C(Pyrr)CF₂, $J_{\text{CF}} = 32,0$), $138,90$ (с, C(Pyrr)SO₂), $144,26$ (с, C(Ar)Me).

4-(*n*-Толилсульфонил)-3-трифторметил-1H-пиразол (3a**)**. Получали из 1-диметиламино-4,4,4-трифтор-3-(*n*-толилсульфонил)-бут-1-ен-3-она [4] аналогично **3b**, но высушенные над Na₂SO₄ экстракты упаривали в вакууме досуха, а затвердевший остаток растирали с гексаном, отфильтровывали и высушивали в вакууме. Получили $0,46$ г (45%) пиразола **3a** в виде кристаллов белого цвета. Т.пл. — 133 - 135°C . ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): $2,43$ (с, 3H, CH₃), $7,33$, $7,83$ (оба д, по 2H, C₆H₄, $^3J_{\text{NH}} = 8,0$), $8,26$ (с, 1H, NCH). ЯМР ^{19}F (CDCl₃, δ , м.д.): $-61,58$ (с, CF₃). ЯМР ^{13}C (ацетон-d₆, δ , м.д., J/Гц): $21,42$ (с, CH₃(Ar)), $121,25$ (кв, CF₃, $J_{\text{CF}} = 269,2$), $123,80$ (с, C(Ar)SO₂), $128,32$, $130,67$ (оба с, C(Ar)H), $136,79$ (кв, NCH, $^4J_{\text{CF}} = 2,1$), $139,40$ (кв, CCF₃, $^2J_{\text{CF}} = 39,0$), $140,15$ (с, C(Pyrr)SO₂), $145,45$ (с, C(Ar)Me).

5-Бром-3-(1,1,2,2,3,3-гексафторпропил)-4-(*n*-толилсульфонил)-1H-пиразол (4**)**. К раствору $2,5$ ммоль пиразола **3b** в 25 мл AcOH при перемешивании добавили по каплям 38 г 7% водного раствора NaOBr. Реакционную смесь перемешивали 4 ч и отфильтровали выпавший осадок соединения **4**. Получили $1,0$ г (89%) бромпиразола **4**. Т.пл. — 102 - 105°C . ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): $1,94$ (с, 1H, NH), $2,34$ (с, 3H, CH₃), $6,44$ (т.т, 1H, HCF₂, $^2J_{\text{HF}} = 52,5$, $^3J_{\text{HF}} = 6,0$), $7,24$, $7,82$ (оба д, по 2H, C₆H₄, $^3J_{\text{NH}} = 8,0$). ЯМР ^{19}F (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): $-105,97$, $-131,12$ (оба м, 2F, CF₂), $-138,2$ (д.м, 2F, HCF₂, $^2J_{\text{FH}} = 52,5$). ЯМР ^{13}C (DMCO-d₆, δ , м.д., J/Гц): $21,13$ (с, CH₃(Ar)), $108,62$ (т.т, HCF₂CF₂CF₂, $J_{\text{CF}} = 251,0$, $^2J_{\text{CF}} = 29,0$), $110,63$ (т.м, HCF₂CF₂CF₂, $J_{\text{CF}} = 262$), $111,88$ (т.т, HCF₂CF₂CF₂, $J_{\text{CF}} = 252,00$, $^2J_{\text{CF}} = 30,0$), $121,10$ (с, C(Ar)SO₂), $126,98$, $130,17$ (оба с, C(Ar)H), $138,11$ (т, C(Pyrr)CF₂, $J_{\text{CF}} = 39,0$), $138,54$ (с, C(Pyrr)SO₂), $144,99$ (с, C(Ar)Me), $172,15$ (с, NCH).

Синтез соединений 6-10 (общая методика). К суспензии 2 ммоль азота **2**, **3** в 10 мл CCl₄ прибавили 3 ммоль винилэтилового эфира (для соеди-

нений **6, 8, 10**) или 3,4-дигидро-2*H*-пирана (для соединений **7, 9**), реакционную смесь кипятили 2 ч, упарили в вакууме досуха. Получили соединения **6-10**.

4-(*n*-Толилсульфонил)-5-трифторметил-2-(1-этоксиэтил)-2*H*-[1,2,3]триазол (6a**). Выход — 88%, св.-желтые иглы с Т.пл. 83–84°C (из Et₂O). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.14 АВХ₃ (д.д, 3H, СН₃СН₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.77 (д, 3H, СН₃СН, *J* = 6.0), 2.45 (с, 3H, СН₃(Ar)), 3.46 АВХ₃ (д.д.кв, 2H, СН₃СН₂O, *J*_{AB} = 9.6, ³J_{HH} = 7.0), 5.80 (кв, 1H, NCH, *J* = 6.0), 7.36, 7.94 (оба д, по 2H, С₆H₄, ³J_{HH} = 8.0). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): –60.78 (с, CF₃). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д., *J*/Гц): 14.43 (с, СН₃СН₂), 20.31 (с, СН₃СН), 21.17 (с, СН₃(Ar)), 64.94 (с, СН₃СН₂), 92.36 (с, СН₃СН), 119.22 (кв, CF₃, *J*_{CF} = 270.0), 128.07, 130.49 (оба с, C(Ar)H), 135.52 (кв, CCF₃, ²J_{CF} = 40.0), 135.69 (с, C(Ar)SO₂), 145.80 (с, C(Het)SO₂), 146.21 (с, C(Ar)Me).**

4-(1,1,2,2,3,3-Гексафторпропил)-5-(*n*-толилсульфонил)-2-(1-этоксиэтил)-2*H*-[1,2,3]триазол (6b**). Выход — 93%, св.-желтое масло. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.11 АВХ₃ (д.д, 3H, СН₃СН₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.76 (д, 3H, СН₃СН, *J* = 6.0), 2.45 (с, 3H, СН₃(Ar)), 3.43 АВХ₃ (д.д.кв, 2H, СН₃СН₂O, *J*_{AB} = 9.0, ³J_{HH} = 7.0), 5.80 (кв, 1H, NCH, *J* = 6.0), 6.29 (т.т, 1H, HCF₂, ²J_{HF} = 52.5, ³J_{HF} = 6.0), 7.36, 7.91 (оба д, по 2H, С₆H₄, ³J_{HH} = 8.0). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): –108.06, –131.55 (оба м, 2F, CF₂), –138.01 (д.м, 2F, HCF₂, ²J_{FH} = 52.5). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д., *J*/Гц): 14.43 (с, СН₃СН₂), 20.25 (с, СН₃СН), 21.17 (с, СН₃(Ar)), 64.93 (с, СН₃СН₂), 92.34 (с, СН₃СН), 108.29 (т.т, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 251.0, ²J_{CF} = 29.0), 108.92 (т.м, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 261.0), 112.22 (т.т, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 252.0, ²J_{CF} = 29.0), 128.12, 130.24 (оба с, C(Ar)H), 136.48 (с, C(Ar)SO₂), 146.12 (т, CCF₂, ²J_{CF} = 31.5), 145.67 (с, C(Het)SO₂), 146.08 (с, C(Ar)Me).**

2-(Тетрагидропиран-2-ил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-трифторметил-2*H*-[1,2,3]триазол (7a**). Выход — 95%, белые кристаллы с Т.пл. 122–124°C (из ССl₄). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.70, 2.07, 2.34 (все м, 6H, СНСН₂СН₂СН₂), 2.44 (с, 3H, СН₃(Ar)), 3.73 (м, 1H, ОСН_AСН_B), 3.97 (м, 1H, ОСН_AСН_B), 5.78 (д.д, 1H, NCH, ³J_{HH} = 2.5, ³J_{HH} = 8.0), 7.36, 7.94 (оба д, по 2H, С₆H₄, ³J_{HH} = 8.0). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): –60.85 (с, CF₃). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д., *J*/Гц): 20.01 (с, СНСН₂СН₂СН₂), 21.18 (с, СН₃(Ar)), 24.01 (с, СНСН₂СН₂СН₂), 28.09 (с, СНСН₂СН₂СН₂), 66.20 (с, ОСН₂), 90.25 (с, NCH), 119.19 (кв, CF₃, *J*_{CF} = 270.0), 128.16, 130.55 (оба с, C(Ar)H), 135.46 (кв, CCF₃, ²J_{CF} = 40.8), 135.54 (с, C(Ar)SO₂), 145.76 (с, C(Het)SO₂), 146.34 (с, C(Ar)Me).**

4-(1,1,2,2,3,3-Гексафторпропил)-2-(тетрагидропиран-2-ил)-5-(*n*-толилсульфонил)-2*H*-[1,2,3]триазол (7b**). Выход — 98%, бесцв. масло. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.70, 2.06, 2.32 (все м, 6H, СНСН₂СН₂СН₂), 2.44 (с, 3H, СН₃(Ar)), 3.73 (м, 1H, ОСН_AСН_B), 3.93 (м, 1H, ОСН_AСН_B), 5.80 (д.д, 1H, NCH, ³J_{HH} = 3.0, ³J_{HH} = 7.5), 6.29 (т.т,**

1H, HCF₂, ²J_{HF} = 52.0, ³J_{HF} = 5.8), 7.36, 7.92 (оба д, по 2H, С₆H₄, ³J_{HH} = 8.0). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): –107.85, –131.37 (оба м, 2F, CF₂), –138.01 (д.м, 2F, HCF₂, ²J_{FH} = 52.0).

3-(1,1,2,2,3,3-Гексафторпропил)-4-(*n*-толилсульфонил)-1-(1-этоксиэтил)-1*H*-пиразол (8b**). Выход — 94%, бесцв. кристаллы с Т.пл. 102–103°C (из Et₂O). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.19 АВХ₃ (д.д, 3H, СН₃СН₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.68 (д, 3H, СН₃СН, *J* = 6.0), 2.43 (с, 3H, СН₃(Ar)), 3.46 АВХ₃ (д.д.кв, 2H, СН₃СН₂O, *J*_{AB} = 9.3, ³J_{HH} = 7.0), 5.54 (кв, 1H, NCH, *J* = 6.0), 6.27 (т.т, 1H, HCF₂, ²J_{HF} = 52.0, ³J_{HF} = 6.0), 7.32, 7.81 (оба д, по 2H, С₆H₄, ³J_{HH} = 8.0), 8.30 (с, 1H, CH=N). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): –107.78, –132.27 (оба м, 2F, CF₂), –138.25 (д.м, 2F, HCF₂, ²J_{FH} = 52.0). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д., *J*/Гц): 14.61 (с, СН₃СН₂), 20.71 (с, СН₃СН), 21.06 (с, СН₃(Ar)), 64.08 (с, СН₃СН₂), 88.53 (с, СН₃СН), 106.4 (т.м, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 258.0), 108.39 (т.т, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 250.0, ²J_{CF} = 30.0), 112.09 (т.т, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 252.0, ²J_{CF} = 29.0), 124.00 (с, C(Ar)SO₂), 127.26, 130.02 (оба с, C(Ar)H), 136.31 (с, NCH), 137.09 (т, CCF₂, ²J_{CF} = 31.5), 138.47 (с, C(Het)SO₂), 144.59 (с, C(Ar)Me).**

1-(Тетрагидропиран-2-ил)-4-(*n*-толилсульфонил)-3-трифторметил-1*H*-пиразол (9a**). Выход — 86%, св.-желтое масло. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.66, 1.98, 2.15 (все м, 6H, СНСН₂СН₂СН₂), 2.42 (с, 3H, СН₃(Ar)), 3.71 (м, 1H, ОСН_AСН_B), 4.07 (м, 1H, ОСН_AСН_B), 5.40 (д.д, 1H, NCH, ³J_{HH} = 3.0, ³J_{HH} = 9.0), 7.31, 7.83 (оба д, по 2H, С₆H₄, ³J_{HH} = 8.0), 8.29 (с, 1H, CH(Pyrr)). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): –61.68 (с, CF₃).**

3-(1,1,2,2,3,3-Гексафторпропил)-1-(тетрагидропиран-2-ил)-4-(*n*-толилсульфонил)-1*H*-пиразол (9b**). Выход — 89%, св.-желтое масло. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.68, 1.97, 2.16 (все м, 6H, СНСН₂СН₂СН₂), 2.42 (с, 3H, СН₃(Ar)), 3.72 (м, 1H, ОСН_AСН_B), 4.05 (м, 1H, ОСН_AСН_B), 5.43 (д.д, 1H, NCH, ³J_{HH} = 2.5, ³J_{HH} = 9.0), 6.28 (т.т, 1H, HCF₂, ²J_{HF} = 52.0, ³J_{HF} = 5.8), 7.30, 7.81 (оба д, по 2H, С₆H₄, ³J_{HH} = 8.0), 8.35 (с, 1H, CH=N). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): –107.55, –132.26 (оба м, 2F, CF₂), –138.26 (д.м, 2F, HCF₂, ²J_{FH} = 52.0). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 21.36 (с, СНСН₂СН₂СН₂), 21.62 (с, СН₃(Ar)), 24.58 (с, СНСН₂СН₂СН₂), 30.60 (с, СНСН₂СН₂СН₂), 67.84 (с, ОСН₂), 88.60 (с, NCH), 108.04 (т.т, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 253.0, ²J_{CF} = 30.0), 110.14 (т.м, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 264.0), 112.15 (т.т, HCF₂CF₂CF₂, *J*_{CF} = 253.0, ²J_{CF} = 30.0), 125.45 (с, C(Ar)SO₂), 127.90, 129.79 (оба с, C(Ar)H), 134.33 (кв, NC(Pyrr), ⁴J_{CF} = 2.1), 138.36 (с, C(Pyrr)SO₂), 138.41 (т, C(Pyrr)CF₂, *J*_{CF} = 32.0), 144.74 (с, C(Ar)Me).**

5-Бром-3-(1,1,2,2,3,3-гексафторпропил)-4-(*n*-толилсульфонил)-1-(1-этоксиэтил)-1*H*-пиразол (10**). Выход — 90%, св.-желтое масло. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.15 АВХ₃ (д.д, 3H, СН₃СН₂O, ³J_{HH} = 7.0), 1.69 (д, 3H, СН₃СН, *J* = 6.0), 2.44 (с, 3H, СН₃(Ar)), 3.37 АВХ₃ (д.д.кв, 2H, СН₃СН₂O, *J*_{AB} = 9.0, ³J_{HH} = 7.0), 5.83 (кв, 1H, NCH, *J* = 6.0), 6.47**

(т.т, 1H, HCF₂, ²J_{HF} = 52.5, ³J_{HF} = 6.0), 7.34, 7.94 (оба д, по 2H, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.0). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): -106.21, -131.24 (оба м, 2F, CF₂), -138.00 (д.м, 2F, HCF₂, ²J_{FH} = 52.5).

Рентгеноструктурные исследования. Монокристаллы соединений **6a** и **8b** получали кристаллизацией из Et₂O. Рентгеноструктурные исследования монокристаллов соединений **6a** и **8b** проводили при комнатной температуре на автоматическом CCD дифрактометре Bruker Smart Apex II (MoKα — излучение, графитовый монохроматор, ω/φ сканирование). Структуры расшифровывали прямым методом и уточняли методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS97 [8] и SHELXL97 [9]. Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. При уточнении была использована весовая

схема $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1006P)^2 + 0.8932P]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Учет поглощения в кристалле был выполнен по процедуре SADABS [10]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединений **6a** и **8b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (**6a**: CCDC 665407; **8b**: CCDC 665408).

Выводы

1. Показана возможность региоселективного синтеза 2-*N*-алкилзамещённых производных 1,2,3-триазолов на примере реакций присоединения *NH*-триазолов, содержащих элетроноакцепторные группы в положениях 4 и 5 гетероцикла, к винилэтиловому эфиру и 3,4-дигидро-2H-пирану.

2. Найдено, что в аналогичных реакциях 3-полифторалкил-4-(*p*-толилсульфонил)-1*H*-пиразолов образуются исключительно 1-*N*-алкилзамещённые производные. Строение полученных соединений доказано инструментальными методами.

Литература

1. Elguero J. *Pyrazoles and their Benzo Derivatives*. — In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Ed. A.R.Katritzky, C.W.Rees. — New York: Elsevier Science, 1997. — Vol. 5. — P. 167-303.
2. Бандера Ю.П., Канищев А.С., Тимошенко В.М. и др. // ХГС. — 2007. — №9. — С. 1342-1352.
3. Katritzky A., Rachwal S., Rachwal B. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1990. — №6. — P. 1717-1725.
4. Канищев А.С., Бандера Ю.П., Тимошенко В.М. и др. // ХГС. — 2007. — №7. — С. 1052-1058.
5. Тимошенко В.М., Николин Я.В., Чернега А.Н. и др. // ХГС. — 2001. — №4. — С. 518-524.
6. Perrin M., Thozet A., Cabildo P. et al. // *Can. J. Chem.* — 1993. — Vol. 71, №9. — P. 1443-1449.
7. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A. et al. // *J. Comput. Chem.* — 1993. — Vol. 14, №11. — P. 1347-1363.
8. Sheldrick G.M. *SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structure*. — Gottingen: University of Gottingen, 1997.
9. Sheldrick G.M. *SHELXL97. Program for the Refinement of Crystal Structures*. — Gottingen: University of Gottingen, 1997.
10. Sheldrick G.M. *SADABS: Program for scaling and correction of area detector data*. — Gottingen: University of Gottingen, 1996.

Надійшла до редакції 10.11.2008 р.

Авторы выражают благодарность к.х.н. Нестеренко А.М. за проведение квантово-химических расчетов.

УДК 547.856+857.659+616.12-008.4 / .46-005.4-092

ТИАЗОЛОХИНАЗОЛИНОНЫ И ТИАЗОЛОТИЕНОПИРИМИДИНОНЫ — АНТИОКСИДАНТЫ И ИНГИБИТОРЫ ОТКРЫТИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ПОР

Ю.Л.Зборовский, В.В.Орысык, Р.И.Васькевич, В.И.Станинец,
Т.В.Шиманская*, Ф.В.Добровольский*, В.Ф.Сагач*

Институт органической химии НАН Украины
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: zborovsky@ioch.kiev.ua
* Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины

Ключевые слова: антиоксиданты; свободные радикалы; сердце; ингибиторы открытия митохондриальных пор; тиазолотиенопиримидиноны; тиазолохиназолиноны

Показана способность функционально замещенных тиазолохиназолинонов и тиазолотиенопиримидинонов повышать эффективность кислородного обмена сердца и оказывать протекторное действие на функцию сердца в условиях ишемии-реперфузии вследствие угнетения образования митохондриальных пор.

THIAZOLOQUINAZOLINONES AND THIAZOLOTHIENOPYRIMIDINONES ARE ANTIOXIDANTS AND INHIBITORS OF MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE OPENING

Yu.L.Zborovsky, V.V.Orysyk, R.I.Vas'kevich, V.I.Staninets, T.V.Shimanskaya, F.V.Dobrovolsky, V.F.Sagach

It has been shown that ischemia-reperfusion disturbances of the heart function were decreased and the oxygen metabolism was normalised in animals treated with the functionally substituted quinazolinones and thiazolothienopyrimidinones comparing to the non-treated control. One of the mechanisms of the cardioprotective effect of these compounds could be inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening during ischemia-reperfusion of the heart.

ТІАЗОЛОХІНАЗОЛІНОНИ І ТІАЗОЛОТІЄНОПІРИМІДИНОНИ — АНТИОКСИДАнти ТА ІНГІБИТОРИ ВІДКРИТТЯ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ПОР

Ю.Л.Зборовський, В.В.Орисик, Р.І.Васькевич, В.І.Станінець, Т.В.Шиманська, Ф.В.Добровольський, В.Ф.Сагач

Показана здатність функціонально заміщених тіазолохіназолінонів та тіазолотиєнопиримідинонів збільшувати ефективність кисневого обміну серця та здійснювати протекторну дію на функцію серця в умовах ішемії-реперфузії внаслідок пригнічення утворення митохондриальних пор.

Свободные радикалы образуются в качестве промежуточных продуктов в окислительно-восстановительных реакциях. В живых организмах под действием неблагоприятных стимулов происходят нарушения различных звеньев клеточного обмена, в первую очередь, в дыхательной цепи митохондрий, которые также сопровождаются избыточным образованием свободных радикалов. Наличие неспаренного электрона обуславливает очень высокую реакционную способность этих частиц. Повреждая жизненно важные клеточные структуры, они ускоряют процессы старения организма и являются одной из важных причин возникновения многих заболеваний.

Снижение концентрации радикалов происходит в результате их рекомбинации, однако при этом выделяется очень большая энергия, что приводит к гомолитическому разрыву только что об-

разовавшейся химической связи. Поэтому рекомбинация радикалов, образовавшихся в жидких средах, обычно происходит либо на твердой поверхности, либо с участием третьей молекулы. Существенно снизить концентрацию радикалов можно с помощью антиоксидантов — соединений, способных выполнять роль ловушек свободных радикалов. Такие соединения могут неоднократно участвовать в процессе рекомбинации, поэтому их небольшие количества способны существенно снизить концентрацию радикалов.

Хорошо известно о роли свободных радикалов в возникновении и развитии ишемической болезни сердца. Ишемический стресс обусловлен как продолжительным энергетическим голоданием клетки во время ишемии, так и резким переходом из анаэробных условий в аэробные при реоксигенации. Существенная часть повреждений происходит

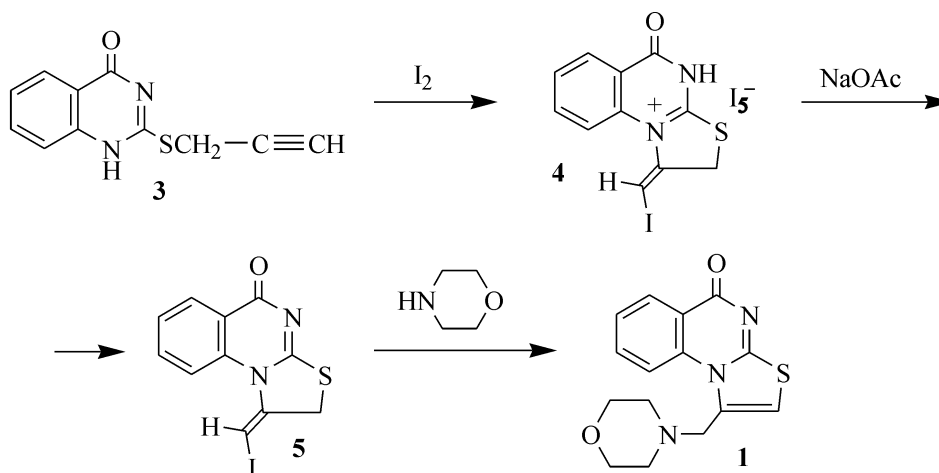


Схема 1

дит именно во время реоксигенации и связана с эффектом взаимодействия кислорода с пулом восстановленных электронных переносчиков. В силу прямого участия митохондрий в регуляции энергетического баланса клетки, а также в развитии клеточных повреждений при реперфузии представляет большой интерес новый подход в решении проблемы ишемии-реперфузии, связанный с изучением процессов образования митохондриальных пор (МП). В патологических ситуациях происходит не контролируемое открытие митохондриальных пор, что приводит к выходу из органелл большого количества свободных радикалов и повреждению мембраносвязанных ферментов и канальных структур [1, 2]. Такие повреждения жизненно важных клеточных образований могут приводить к развитию различных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы. Поэтому синтез новых соединений, обладающих антиоксидантной активностью и способных ингибировать открытие митохондриальных пор, является актуальной задачей.

Антиоксидантной активностью обладают вещества, способные взаимодействовать с радикальными частицами, и содержащие такие функциональные группы как amino-, меркапто-, карбоксильная, а также арилгидроксильная. Среди природных веществ антиоксидантной активностью обладают соединения с длинными цепями сопряженных двойных углерод-углеродных связей. Вступая во взаимодействие со свободными радикалами, они образуют продукты с делокализованными электронами, что приводит к значительному снижению их реакционной способности по сравнению с исходными радикалами. Однако природные полиненасыщенные соединения малоустойчивы, они легко претерпевают химические изменения и быстро теряют свою активность.

Цель настоящей работы — получение устойчивых химических соединений, способных, не разрушаясь, многократно выполнять роль посредников в процессе рекомбинации свободных радикалов. В качестве базовых структур мы выбрали

конденсированные гетероароматические соединения, содержащие системы сопряженных π -электронов, достаточно емкие, чтобы в них мог делокализоваться неспаренный электрон, и функциональные группы, способные взаимодействовать с радикалами.

В качестве потенциальных антиоксидантов был синтезирован ряд функционально замещенных производных хиназолинона и тиенопиримидинона. По результатам предварительного тестирования для проведения медико-биологических исследований были выбраны два соединения: 1-(4-морфолинилметил)-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-он (**1**) и калиевая соль 2,3-диметил-8-карбоксиметил-4*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-она (**2**), которые оказались эффективными антиоксидантами и ингибиторами открытия митохондриальных пор.

Для синтеза соединения **1** использовалась реакция йодциклизации 2-(2-пропинилтио)-4-(1*H*)-хиназолинона (**3**) [3], приводящая к образованию 1-йодметилен-1,2-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-оний пентайодида (**4**), который под действием раствора ацетата натрия превращался в основание **5**. Нуклеофильное замещение атома йода в соединении **5** сопровождается миграцией экзоциклической двойной связи в ядро, что приводит к образованию продукта **1** (схема 1).

Соединение **2** было синтезировано по разработанному нами методу [4], основанному на реакции конденсации 2-меркаптопиримидина (**6**) с этиловым эфиром 4-хлорацетоуксусной кислоты (схема 2).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены элементным анализом, методами ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии.

Следует отметить, что положение полосы поглощения валентных колебаний связи $\text{C}=\text{O}$ карбонильной группы в пиримидиновом ядре трициклических тиазолопиримидинов линейного и ангулярного строения существенно различаются. Для линейных производных эта полоса находится в интервале $1695\text{--}1670\text{ см}^{-1}$, а для ангуляр-

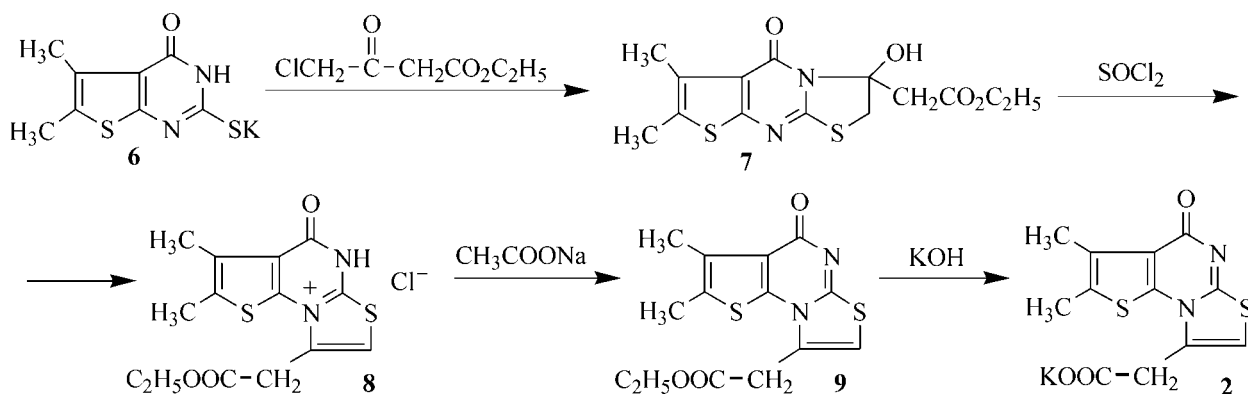


Схема 2

ных — 1665-1640 cm^{-1} [5, 6]. Такое различие позволило однозначно подтвердить структуры синтезированных соединений.

Физиологические эксперименты были выполнены на изолированных сердцах морских свинок, перфузируемых по методу Лангендорфа раствором Кребса — Хензеляйта следующего состава (в ммоль/л): NaCl — 118; KCl — 4,7; MgSO_4 — 1,2; NaHCO_3 — 24; KH_2PO_4 — 1,2; глюкоза — 10; CaCl_2 — 2,5. С помощью программного обеспечения Global Lab непрерывно регистрировали давление в полости левого желудочка (Рлж), его первую производную dP/dt_{max} и dP/dt_{min} , конечно-диастолическое давление (КДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Рассчитывали индекс сократимости миокарда, интенсивность сократительной функции (ИСФ = Рлж \times ЧСС). Величину коронарного потока определяли по объёму оттекающего от сердца перфузионного раствора за 1 мин. Напряжение кислорода в растворе измеряли с помощью газоанализатора BMS 3 Mk 2. За кислородную стоимость работы сердца принимали отношение потребления кислорода к ИСФ. Открытие митохондриальных пор (МП) регистрировали спектрофотометрически (СФ-46) по появлению в оттекающем от сердца растворе митохондриального фактора, который, как было показано нами ранее [7], обуславливает характерный пик поглощения в диапазоне длины волны 230-260 нм и может служить маркером образования МП в условиях *in situ* и *in vivo*. С целью стимуляции открытия митохондриальных пор и выявления протекторных возможностей исследуемых соединений использовали модель ишемии-реперфузии [8]: проводили остановку перфузии сердца на 20 мин, реперфузионные изменения отслеживали на протяжении 40 мин в контрольных экспериментах и после предварительной 10-минутной перфузии исследуемых соединений в дозе 10^{-5} М статистическая обработка данных производилась разностным методом с использованием критерия Стьюдента.

Введение в перфузионный раствор соединения **1** существенно не сказывалось на показателях сердечной деятельности: наблюдалась легкая брадикардия и небольшое уменьшение коронарного

потока на фоне улучшения процессов расслабления миокарда. При этом кислородная стоимость работы сердца (показатель, отражающий функциональное состояние дыхательной цепи митохондрий — одного из основных источников свободных радикалов) имела тенденцию к снижению. Это свидетельствовало о повышении эффективности кислородного обмена миокарда в ответ на введение соединения **1**. Сходная картина наблюдалась и при перфузии соединения **2**. Необходимо отметить, что в этом случае отсутствовало изменение частоты сердечных сокращений, а снижение кислородной стоимости работы сердца было более весомым и составляло $10,9 \pm 3,0\%$.

В последние годы физиологическая наука существенно продвинулась в раскрытии механизмов реперфузионных нарушений функции сердца [9, 10]. Известно, что при возобновлении потока перфузии раствора после ишемического воздействия в кардиомиоцитах развивается оксидативный стресс, сопровождающийся образованием пор в мембране митохондрий. Через поры в цитозоль клетки выбрасывается ряд соединений, которые запускают каскад молекулярных превращений, приводящих в конечном итоге к апоптозу или некрозу — программируемой гибели клетки. Показано, что реперфузионные нарушения функции сердца являются следствием активации митохондриальных пор [11, 12]. Исходя из этого, вполне логично предположить, что мощные антиоксиданты будут ингибировать образование митохондриальных пор — напрямую, как мелатонин [13, 14] или опосредованно — за счет улавливания свободных радикалов и снижения степени оксидативного поражения.

В наших исследованиях показано, что предварительная перфузия соединения **1** оказывает протекторное действие на развитие реперфузионных нарушений деятельности сердца (рис. 1). В отличие от контрольных экспериментов сердечная аритмия после реоксигенации практически отсутствовала, а степень восстановления показателей сократительной активности миокарда и кислородной стоимости работы сердца (рис. 2) через 40 мин реперфузии была существенно выше, чем в контрольной серии. При этом концентрация митохондриального фактора, являющегося показате-

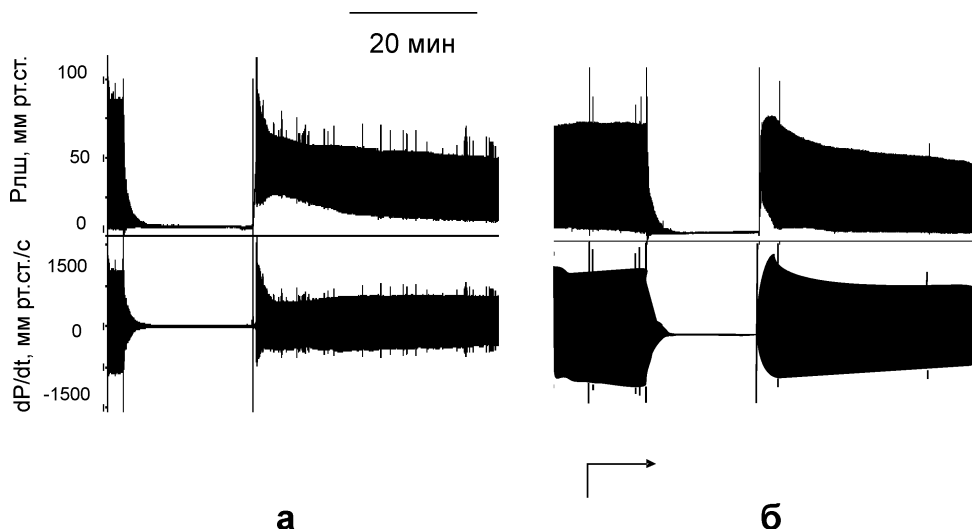


Рис. 1. Кривые изменения давления и сократительной функции миокарда при ишемии-реперфузии в контрольных условиях (а) и после введения соединения **1** (б). Стрелкой показана длительность перфузии соединения.

лем открытия митохондриальных пор в условиях *in situ* и *in vivo*, в оттекающем от сердца растворе снижалась (рис. 3). Это дает нам возможность заключить, что защитное действие соединения **1** на миокард при реперфузии реализовывалось как посредством некоторого улучшения функционального состояния сердца перед ишемией, так и через угнетение процесса открытия митохондриальных пор.

Предварительное введение соединения **2** так же как и в первом случае снижало степень выраженности реперфузионных нарушений миокарда. Показатели кардиодинамики и сократительной функции сердца на 40-й минуте реперфузии превышали в процентном отношении таковые в контрольной серии — давление в левом желудочке уменьшалось на 36%, а в контрольной серии — на 52%, dp/dt max и dp/dt min составляли $76,1 \pm 7,8\%$ и $69,4 \pm 9,0\%$ относительно уровня до ишемии, а в контрольной серии — соответственно $67,5 \pm 7,2\%$ и $45 \pm 6,5\%$. Как предполагалось, предварительное введение соединения **2** повысило эффективность кислородного обмена миокарда — кислородная

стоимость работы сердца увеличивалась в 1,5 раза к концу периода реперфузии, а без введения этого соединения — на $82,1 \pm 9,0\%$, $P < 0,001$ (рис. 2).

Выделение митохондриального фактора, судя по изменениям оптической плотности оттекающего от сердца раствора, составляло одну треть от такового в контрольных экспериментах (рис. 2). Это свидетельствовало о том, что повреждение митохондриальных мембран под влиянием соединения **2** было значительно меньше, чем в контрольных условиях.

Таким образом, исследуемые соединения **1** и **2** оказывали протекторное действие на функцию сердца в условиях ишемии-реперфузии. Была выявлена их способность повышать эффективность кислородного обмена сердца за счет снижения кислородной стоимости его работы. Наблюдаемое нами уменьшение степени нарушения функции миокарда при реоксигенации происходило вследствие угнетения образования митохондриальных пор. Об этом свидетельствовало снижение количества митохондриального фактора в оттекающем

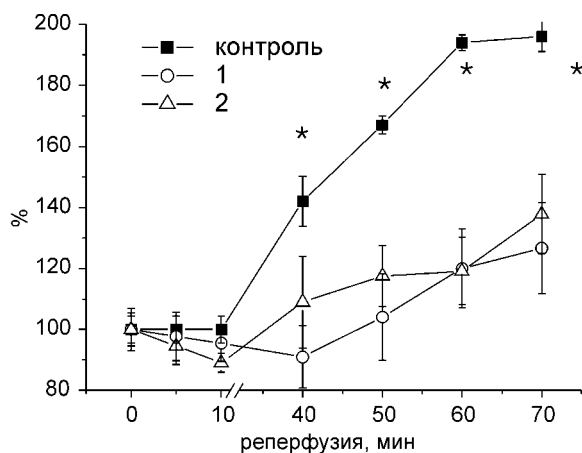


Рис. 2. Влияние соединений **1** и **2** на изменения кислородной стоимости работы сердца при ишемии-реперфузии. * $P < 0,05$.

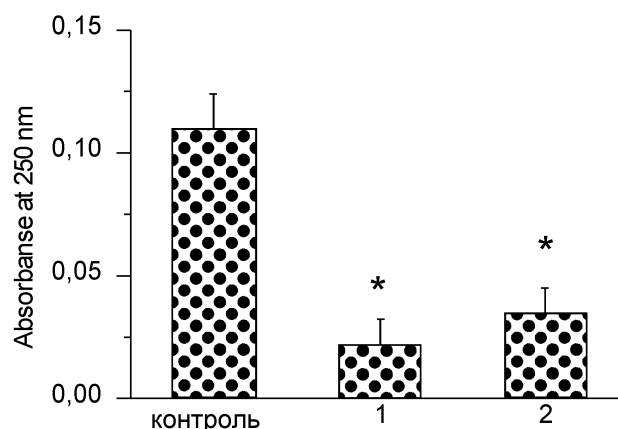


Рис. 3. Влияние соединений **1** и **2** на выделение митохондриального фактора в оттекающем от сердца растворе на 1 мин реперфузии. * $P < 0,05$.

от сердца растворе. То есть способность исследуемых соединений выступать в качестве ловушек свободных радикалов приводила к снижению клеточных повреждений при реперфузии. Таким образом, тестируемые соединения **1** и **2** проявляли свойства ингибиторов образования митохондриальных пор. Дальнейшее их изучение вызывает большой интерес в силу оказываемого ими защитного действия на миокард и его адаптацию к ишемическому стрессу.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе “Varian VXR-300” (300 МГц) в растворе ДМСО- d_6 с внутренним стандартом ТМС, а ИК-спектры — на спектрометре Specord M80 в таблетках KBr.

2-(2-Пропинилтио)-4(1H)-хиназолинон (3). В смеси 65 мл этанола и 15 мл воды растворили 10,82 г (0,05 моль) калиевой соли 2-меркапто-4(3H)-хиназолинона и добавили 6,1 мл 80%-ного раствора пропаргилбромида в толуоле (0,055 моль $\text{BrCH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$). Раствор кипятили с обратным холодильником при нагревании на водяной бане в течение 45 мин. Реакционную смесь охладили, выкристаллизовавшийся продукт отфильтровали, промыли водой, этанолом и высушили. Выход — 9,07 г (84%), Т.пл. — 219–220°C (этанол—ДМФА 4:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,21 т (1H, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $J = 3,0$ Гц); 4,10 д (2H, CH_2 , $J = 3,0$ Гц); 7,45 м (1H_{аром.}); 7,56 м (1H_{аром.}); 7,78 м (1H_{аром.}); 8,05 м (1H_{аром.}); 12,65 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С — 60,52; Н — 3,65; N — 12,90; S — 14,69. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С — 61,09; Н — 3,73; N — 12,95; S — 14,83.

1-Йодметилен-1,2-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]хиназолин-5-ония пентайодид (4). К раствору 0,433 г (2 ммоль) соединения **3** в 70 мл ледяной уксусной кислоты при температуре 18–20°C добавляли при перемешивании в течение 2 ч раствор 1,523 г (6 ммоль) йода в 110 мл CH_3COOH . Перемешивание продолжали еще 2 ч, после чего оставили на 15–20 ч для кристаллизации. Образовавшийся мелкокристаллический осадок коричневого цвета отфильтровали, промыли этанолом, диэтиловым эфиром и высушили. Выход — 1,850 г (95%), Т.пл. — 173–176°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4,33 уш. с (2H, CH_2); 7,20 уш. с (1H, CH); 7,52 м (1H_{аром.}); 7,80 м (1H_{аром.}); 7,92 м (1H_{аром.}); 8,06 м (1H_{аром.}). Найдено, %: С — 13,40; Н — 0,79; ? — 75,90; N — 2,79; S — 3,20. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{I}_6\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С — 13,51; Н — 0,82; ? — 77,88; N — 2,87; S — 3,28.

1-Йодметилен-1,2-дигидро-5H-тиазоло[3,2-а]хиназолин-5-он (5). К раствору 1,955 г (2 ммоль) соединения **4** в 20 мл диметилсульфоксида добавили 20 мл 20%-ного водного раствора ацетата натрия, тщательно перемешали и оставили на 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, этанолом, диэтиловым эфиром и высушили. Продукт представляет собой белое с желтоватым оттенком мелкокристаллическое вещество.

Выход — 0,480 г (70%), Т.пл. — 230–232°C (этанол — диоксан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4,32 уш. с (2H, CH_2); 7,17 уш. с (1H, CH); 7,50 м (1H_{аром.}); 7,77 м (1H_{аром.}); 7,89 м (1H_{аром.}); 8,05 м (1H_{аром.}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1650 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С — 38,41; Н — 2,00; I — 37,01; N — 8,09; S — 9,27. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{IN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С — 38,61; Н — 2,06; I — 37,09; N — 8,19; S — 9,37.

1-(4-Морфолинилметил)-5H-тиазоло[3,2-а]хиназолин-5-он (1). Смесь 10 мл морфолина и 0,342 г (1 ммоль) соединения **5** нагревали на водяной бане в течение 1 ч. Выкристаллизовавшийся из горячего раствора продукт отфильтровали, промыли водой и этанолом. Очищали кристаллизацией из этанола. Выход — 0,175 г (58%), Т.пл. — 269–271°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,55 м (4H) и 3,57 м (4H) — морфолин; 3,88 с (2H, CH_2); 7,32 с (1H, C^2H); 7,59–7,64 м (1H_{аром.}); 7,83–7,88 (1H_{аром.}); 8,20 (1H_{аром.}); 8,51 (1H_{аром.}). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1635 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С — 59,62; Н — 4,86; N — 13,90; S — 10,49. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С — 59,78; Н — 5,02; N — 13,94; S — 10,64.

3-Гидрокси-3-карбэтоксиметил-6,7-диметил-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-он (7). К 2,18 г (10 ммоль) калиевой соли 5,6-диметил-2-меркаптотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3H)-она (**6**) добавили раствор 1,36 мл (10 ммоль) этилового эфира 4-хлорацетоксусной кислоты в 20 мл этанола. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч и охладили. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, этанолом и диэтиловым эфиром. Выход — 2,42 г (71%), Т.пл. — 91–93°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1670 ($\text{C}=\text{O}$ пиридинового ядра). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,22 т (3H, CH_3 , J 7,0 Гц); 2,36 с и 2,42 с (6H, 2CH_3); 3,21–3,34 дд (2H, CH_2 , J 13,8 и 10,8 Гц); 3,61 д (1H, CH, J 11,7 Гц); 3,98 д (1H, CH, J 11,7 Гц); 4,16 к (2H, CH_2 , J 7,0 Гц); 6,34 с (1H, OH). Найдено, %: С — 49,34; Н — 4,69; N — 8,16; S — 18,76. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С — 49,40; Н — 4,74; N — 8,23; S — 18,84.

2,3-Диметил-8-карбэтоксиметил-5H-[1,3]тиазоло[3,2-а]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-ония хлорид (8). К раствору 0,50 г (1,47 ммоль) соединения **7** в 15 мл хлороформа добавили 0,21 мл (2,89 ммоль) тионилхлорида в 5 мл хлороформа. Раствор нагревали в течение 2 ч при температуре 40–50°C, после чего добавили еще 0,21 мл тионилхлорида в 5 мл хлороформа. Через 30 мин образовался осадок, который отфильтровали, промыли хлороформом и высушили. Выход — 0,28 г (53%), Т.пл. — 222–224°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,21 т (3H, CH_3 , J 7,0 Гц); 2,42 с (6H, 2CH_3); 4,18 к (2H, CH_2 , J 7,0 Гц); 4,41 с (2H, CH_2); 7,57 с (1H, CH). Найдено, %: С — 46,81; Н — 4,19; Cl — 9,88; N — 7,79; S — 17,64. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С — 46,86; Н — 4,21; Cl — 9,88; N — 7,81; S — 17,87.

2,3-Диметил-8-карбэтоксиметил-4H-[1,3]тиазоло[3,2-а]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-он (9). К раствору 0,28 г соединения **8** в 25 мл диметилсульфоксида

при перемешивании и охлаждении на водяной бане (температура бани составляет 10-15°C) добавили раствор 2 г ацетата натрия в 10 мл воды. Через 2 ч образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой, этанолом и высушили. Выход — 0,23 г (91%), Т.пл. — 225-227°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O пиримидинового ядра). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,20 т (3H, CH_3 , J 7,0 Гц); 2,37 с и 2,41 с (6H, 2CH_3); 4,17 к (2H, CH_2 , J 7,0 Гц); 4,30 с (2H, CH_2); 7,27 с (1H, CH). Найдено, %: C — 52,01; H — 4,21; N — 8,53; S — 19,78. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C — 52,16; H — 4,38; N — 8,69; S — 19,89.

Калиевая соль 2,3-диметил-8-карбоксиметил-4H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-она (2). К раствору 0,56 г (10 ммоль) гидроксида калия в 50 мл этанола добавили 3,22 г (10 ммоль) соединения **9**. Смесь нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Выкристаллизовавшийся после охлаждения продукт отфильтровали, промыли этанолом, диэтиловым эфиром и высушили при

температуре 80-90°C. Выход — 2,60 г (78%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,35 с и 2,37 с (6H, 2CH_3); 3,78 с (2H, CH_2); 6,98 (1H, =CH). Найдено, %: C — 43,19; H — 2,97; N — 8,27; S — 19,07. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{KN}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C — 43,36; H — 2,73; N — 8,43; S — 19,29.

Выводы

1. Разработаны препаративные методы получения 1-(4-морфолинилметил)-5H-тиазоло[3,2-*a*]хи-назолин-5-она (**1**) и калиевой соли 2,3-диметил-8-карбоксиметил-4H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидин-4-она (**2**).

2. Биологические исследования синтезированных соединений показали, что вещества **1** и **2** являются эффективными антиоксидантами и ингибиторами открытия митохондриальных пор и могут быть рекомендованы для фармакологического изучения в качестве потенциальных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Murphy A. // *Biochemist*. — 2000. — №4. — P. 29-34.
2. Sastre J., Pallardo F.V., Vina J. // *Life*. — 2000. — №49. — P. 427-435.
3. Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Станинец В.И. и др. // *ЖОрФХ*. — 2003. — Т. 1, вип. 3-4. — С. 80-86.
4. Васильевич Р.И., Зборовский Ю.Л., Хрипак С.М., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68, №12. — С. 118-121.
5. Ким Д.Г., Шмыгарев В.И. // *ХГС*. — 1995. — №2. — С. 211-213.
6. Пашиуров Н.Г., Резник В.С. // *ХГС*. — 1968. — №5. — С. 918-920.
7. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. // *Фізіол. журн.* — 2003. — Т. 49, №4. — С. 6-12.
8. Crompton M. // *Biochem. J.* — 1999. — 341, (Pt 2). — P. 233-249.
9. Honda H.M., Korge P., Weiss J.M. // *Ann. Acad. Sci.* — 2005. — Vol. 1047. — P. 248-258.
10. Halestrap A.P. // *Biochem. Society Transact.* — 2006. — Vol. 34, Part 2. — P. 232-237.
11. Crompton M., Andreeva L. // *Bas. Res. Cardiol.* — 1993. — Vol. 88. — P. 513-523.
12. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. // *Фізіол. журн.* — 2002. — Т. 48, №6. — С. 3-9.
13. Andrabi S.A., Sayeed I., Siemen D. et al. // *FASEB*. — 2004. — Vol. 18. — P. 869-871.
14. Сагач В.Ф., Рудик О.В., Вавілова Г.Л. та ін. // *Фізіол. журн.* — 2006. — Т. 52, №3. — С. 3-14.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.

Таблица

Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл) солей $[Ph_3P^+-CH_2Ar] X^-$ (1-14) и $[Ph_3P^+-CH_2R] X^-$ (15, 16)

Соединение	Ar (R)	X	Молекулярная формула	Тест-культуры микроорганизмов					
				S.aureus	E.coli	E.faecalis	P.aureginosa	B.subtilis	C.albicans
1	Ph	Cl	C ₂₅ H ₂₂ ClP	15,6	>500	250	>500	31,2	125
2	Ph	I	C ₂₅ H ₂₂ IP	7,8	250	500	>500	62,5	500
3	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Br	C ₂₅ H ₂₀ BrCl ₂ P	31,2	500	500	>500	62,5	62,5
4	4-ClC ₆ H ₄	Br	C ₂₅ H ₂₁ BrClP	15,6	250	250	>500	62,5	62,5
5	3-FC ₆ H ₄	Br	C ₂₅ H ₂₁ BrFP	31,2	500	500	>500	125	62,5
6	3-O ₂ NC ₆ H ₄	Br	C ₂₅ H ₂₁ BrNO ₂ P	62,5	>500	500	>500	125	250
7	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Br	C ₂₅ H ₂₁ BrNO ₂ P	125	>500	500	>500	250	500
8	2,3,5,6-Cl ₄ -4-CH ₃ C ₆	Br	C ₂₆ H ₂₀ BrCl ₄ P	1,95	125	31,2	500	3,9	31,2
9	4-CH ₃ SO ₂ C ₆ H ₄	Br	C ₂₆ H ₂₄ BrO ₂ PS	500	>500	>500	>500	500	>500
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Br	C ₂₆ H ₂₄ BrP	3,9	250	125	>500	15,6	250
11	4-CH ₃ COC ₆ H ₄	Br	C ₂₇ H ₂₄ BrOP	62,5	>500	500	>500	125	250
12	4-CH ₃ OOC ₆ H ₄	Br	C ₂₇ H ₂₄ BrO ₂ P	62,5	>500	500	>500	125	500
13	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	Cl	C ₂₈ H ₂₈ ClP	7,8	125	62,5	250	7,8	31,2
14	4-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ SO ₂)C ₆ H ₄	Br	C ₃₂ H ₂₈ BrO ₂ PS	31,2	500	125	500	31,2	250
15	PhCH ₂	Br	C ₂₆ H ₂₄ BrP	15,6	250	250	>500	62,5	500
16	CH ₂ =CH-	I	C ₂₁ H ₂₀ IP	250	>500	>500	>500	250	62,5

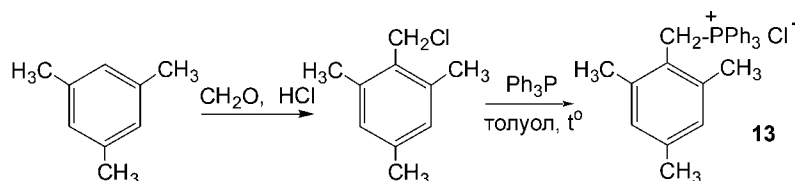


Схема 2

Большинство исследованных фосфониевых солей описаны нами ранее либо получены по известным из литературы методикам. Синтез некоторых солей мы осуществили в настоящей работе. Так, соль **13** получена хлорметилированием 1,3,5-триметилбензола (мезитилена) с последующим нагреванием образующегося хлорметильного производного с трифенилфосфином в толуоле (схема 2).

Бромирование метиларенов бромсукцинимидом в тетрахлорметане (традиционный метод) является удобным способом получения бромметиларенов. При необходимости монобромирования ди- и полиметилпроизводных реагенты берут в соотношении 1:1 с некоторым избытком полиметиларена. Так, монобромированием 4,4'-дитолил-

сульфона (взятого в избытке) получен 4-бромметил-4'-метилдифенилсульфон, реакция которого с трифенилфосфином приводит к образованию соли **14** (схема 3).

Аналогично получены соли **8** и **10**. Впервые трифенилфосфониевые соли были получены Михаэлисом [7]. В частности, им был синтезирован бензилтрифенилфосфония хлорид **1**. Соответствующий йодид **2** легко получается при смешивании водных или спиртово-водных растворов соли **1** и KI; труднорастворимый йодид **2** выпадает в осадок. Синтез солей **4**, **6** и **7** описан в работе [8]; ранее получены также 3-фторбензилтрифенилфосфония бромид **5** [9] и содержащая сложноэфирную группу соль **12** [10].

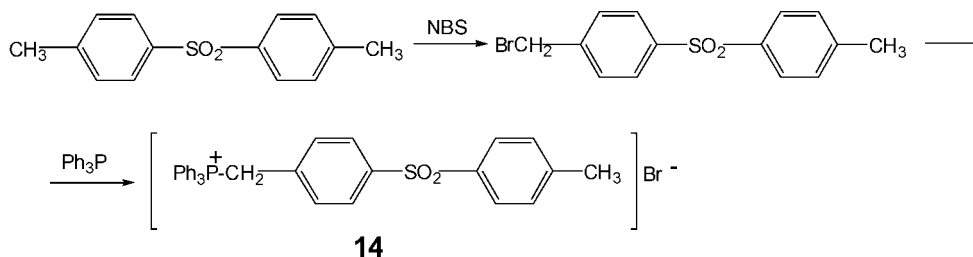


Схема 3

отфильтровывают из горячего раствора, промывают нагретым толуолом. Кристаллизуют из воды, повторно — из этанола. Получают 15,5 г фосфониевой соли **3**. Выход — 66%, Т.пл. — 300°C (с разложением и возгонкой). Найдено, %: Br⁻ — 13,93; P — 5,47. C₂₆H₂₀BrCl₄P. Вычислено, %: Br — 13,66; P — 5,29. ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.5 с (3H, CH₃); 5.9 д (2H, CH₂); 7.43-7.8 м (15H, 3Ph).

2,4,6-Триметилбензил(трифенил)фосфония хлорид (13). Раствор 3,4 г (20 ммоль) хлорметилметилтилена и 5,25 г (20 ммоль) трифенилфосфина в 30 мл толуола кипятят в течение 20 ч. Образуется маслянистый осадок хлорида **13**. После охлаждения толуол с осадка сливают, масло промывают бензолом. При стоянии в течение нескольких дней оно затвердевает. Для очистки переосаждают из хлороформа сухим эфиром. Получают 5,5 г (64%) бесцветного вещества. Найдено, %: Cl⁻ — 7,98; P — 6,97. C₂₈H₂₈ClP. Вычислено, %: Cl — 8,23; P — 7,18. ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.2 с (9H, 3CH₃); 5.48 д (2H, CH₂); 6.64 с (2H, C₆H₂(CH₃)₃); 7.45-7.85 м (15H, 3Ph).

[4-(4-Метилфенилсульфонил)бензил]трифенилфосфония бромид (14). Бромруют 4,4'-дитолилсульфон бромсукцинимидом (реагенты берут в соотношении 1:1 с некоторым избытком первого) при нагревании в тетрагидрометане в присутствии каталитического количества бензоилпероксида. Образуемый в результате реакции сукцинимид отфильтровывают из горячего раствора. При охлаждении фильтрата кристаллизуется продукт бромирования, который отфильтровывают и очищают кристаллизацией из 2-пропанола.

Эквимольные количества (по 0,05 Моль) полученного 4-бромметил-4'-метилдифенилсульфона (Т.пл. — 121-122°C) и трифенилфосфина в 80 мл бензола кипятят 4 ч либо выдерживают при комнатной температуре 3-4 дня. Осадок соли **14** отфильтровывают, промывают бензолом. При необходимости соль кристаллизуют из этанола с добавлением (после растворения соли) ацетона. Получают 26 г (90%) соли **14**, Т.пл. — 280°C. Найдено,

но, %: Br⁻ — 13,84; P — 5,80. C₃₂H₂₈BrO₂PS. Вычислено, %: Br — 13,60; P — 6,03. ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.4 с (3H, CH₃); 5.53 д (2H, CH₂); 7.4-8.1 м (23H, аром.).

Экспериментальная биологическая часть

Антимикробную активность исследуемых веществ изучали с помощью микрометода с использованием одноразовых полистироловых планшет и микротитраторов Такачи [14].

В 96-лунковые полистироловые планшеты вносили по 0,05 мл 4-часовой культуры микроорганизмов (1 мл питательной среды содержит 10⁵ КОЕ; для *S. albicans* использовали разбавление микроорганизмов 1:100 в жидкой среде Сабуро).

Исследуемые вещества взвешивались на торсионных весах по 5 мг. Растворителем служил диметилсульфоксид (DMSO), 96% этанол.

Платиновой корзинкой объемом 0,05 мл набирался матричный раствор исследуемого вещества, концентрация которого составляла 1000 мкг/мл, и вносился в первую лунку. В последующие лунки первого ряда вносили другие исследуемые вещества таким же образом. Последовательно поворачивая корзинки, получали разведения во всех лунках от 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Аналогично проводили эксперимент на других планшетах с последующими тест-культурами микроорганизмов. После этого планшеты помещались во влажную камеру в термостат при температуре 37°C, инкубировали 24 ч (для грибов — использовали 28°C, 48 ч).

Выводы

1. Реакцией галогенпроизводных бензильного типа с трифенилфосфином получен ряд фосфониевых солей, содержащих функциональные группы в бензильной части молекулы.

2. Фосфониевые соли бензильного типа обнаруживают высокую антибактериальную активность относительно некоторых типов микроорганизмов. Активность зависит от заместителей в бензильном остатке молекулы.

Литература

1. Козьминых В.О., Шавкунова Г.А., Березина Е.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1994. — Т. 28, №2. — С. 31-35.
2. Ягодинец П.И., Скрипская О.В., Проданчук Н.Г. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — Т. 26, №5. — С. 59-61.
3. Furst H., Wetzke G., Berger W., Schubert W. // *J. Prakt. Chem.* — 1962. — Bd. 17, №5-6. — S. 299-313.
4. Юделевич В.И., Комаров Е.В., Ионин Б.И. // *Хим.-фарм. журн.* — 1985. — Т. 19, №6. — С. 668-685.
5. Малишевська А.В., Листван В.М., Дейнека С.Є., Листван В.В. // *Буковинський мед. вісник.* — 2003. — Т. 7, №4. — С. 159-162.
6. Togo V.B., Hirai T. // *Synlett.* — 2003. — №5. — P. 702-704.
7. Michaelis A., Soden H. // *Ann. Chem.* — 1885. — Bd. 229. — S. 295-299.
8. Krohnke F. // *Chem. Ber.* — 1950. — Bd. 85, №3. — S. 291-296.
9. Листван В.Н. // *Журн. Всес. хим. общества.* — 1985. — Т. 30, №2. — С. 233.
10. Листван В.Н., Стасюк А.П., Курган Л.Н. // *Журн. общ. хим.* — 1987. — Т. 57, №7. — С. 1534-1540.
11. Bestmann H.J., Schulz H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1964. — Bd. 674, №2. — S. 11-17.
12. Issleib K., Lischnewski M. // *J. Prakt. Chem.* — 1968. — Bd. 311, №5. — S. 857-868.
13. Листван В.Н., Гончар Г.В., Руденко Е.С. и др. // *Журн. орг. хим.* — 1981. — Т. 17, №8. — С. 1711-1716.
14. Орлова Г.М., Гивенталь Н.И., Богданова Л.Ф. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1989. — Т. 34, №10. — С. 736-739.

Надійшла до редакції 12.05.2008 р.



**До 60-річчя доктора хімічних наук,
професора, члена-кореспондента НАН України
Кальченка Віталія Івановича**

В.І.Кальченко — відомий хімік-органік, доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України. Народився 17.08.1948 р. в м. Ворожба, Сумської обл. Закінчив з відзнакою Київський політехнічний інститут. З 1972 р. працює в Інституті органічної хімії НАН України, з 1998 р. — завідувач відділу хімії фосфоранів, заступник директора Інституту з наукової роботи. Спеціаліст в області органічної, біоорганічної, фосфоорганічної та супрамолекулярної хімії. Учень академіків О.В.Кірсанова та Л.М.Марковського. Автор 10 наукових оглядів та більше 200 статей у вітчизняних та міжнародних журналах, 25 авторських свідоцтв на винаходи та патентів. Підготував 2 докторів та 8 кандидатів наук.

В.І.Кальченко зробив вагомий внесок у хімію фосфоорганічних сполук з нетрадиційною координацією атома фосфору. Він запропонував плідний підхід до синтезу циклічних (макроциклічних) похідних гексакоординованого фосфору. Саме ним знайдені та систематично досліджені фосфоротропні та 1,3-хлоротропні таутомерні міграції, які моделюють елементарні стадії реакцій фосфору, в тому числі процеси біофосфорилування.

На теперішній час дослідження В.І.Кальченка спрямовані на молекулярний дизайн, синтез та вивчення супрамолекулярних взаємодій макроциклічних сполук — краун-етерів, каліксаренів, тіакаліксаренів та каліксрезорциаренів. Кальченком синтезовані оригінальні фосфоровмісні каліксарени, які за ефективністю та селективністю екстракції актинідів, лантанідів, металів платинової групи, технецію (основних компонентів відпрацьованого ядерного палива) значно перевищують відомі промислові екстрагенти — триалкілфосфіноксиди, карбамоїлфосфіноксиди, діетилгексилфосфорну кислоту. На основі фосфорильованих краун-етерів розроблена та успішно випробувана на ВО “Маяк” (Челябінськ, Росія) екстракційна технологія вилучення радіоактивного цезію з відпрацьованого ядерного палива.

У тісній співпраці з колегами з Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Інституту біохімії ім. О.В.Паладіна НАН України, Інституту експериментальної патології, онкології та радіології НАН України В.І.Кальченком створені каліксарени, які з рекордною ефективністю та (стерео)селективністю інгібують лужні фосфатази і впливають на транспорт кальцію у гладеньких м’язах, що відкриває шляхи до створення нових типів протипухлинних та серцевосудинних лікарських препаратів.

В.І.Кальченко розробив та впровадив на Дослідному виробництві ІОХ НАН України технологію синтезу субстанції відомого протипухлинного препарату “МІЄЛОСАН”, що дало змогу повністю задовольнити потреби України в цьому лікарському засобі.

За активної участі В.І.Кальченка створені та впроваджені у виробництво термостабілізатори полімерних матеріалів спеціального призначення для авіаційної та ракетно-космічної техніки.

В.І.Кальченко плідно співпрацює з науковими установами, університетами та фірмами Росії, Польщі, Німеччини, Італії, Франції, Бельгії, США. Він працював на посадах запрошеного професора у відомих французьких університетах Claude Bernard-Lyon та Ecole Normale Supérieure, Lyon.

В.І.Кальченко — член робочих груп та наукових рад науково-технічних програм НАН України. Він входить до складу низки оргкомітетів вітчизняних і міжнародних конференцій. Був запрошений лектором на багатьох вітчизняних та міжнародних конференціях.

В.І.Кальченко — член Американського хімічного товариства, член Міжнародного хімічного товариства “Global Supramolecular Chemistry Network”, член редколегій журналів “Журнал органічної та фармацевтичної хімії”, “Chemistry An Indian Journal”, “The Open Organic Chemistry Journal”.

Наукова громадськість України, колеги та друзі, редакційна колегія та редакційна рада “Журналу органічної та фармацевтичної хімії” щиро вітають ювіляра і зичать йому здоров’я, щастя, творчої наснаги, довгих років життя та подальших успіхів на науковій ниві.



**До 60-річчя доктора хімічних наук,
професора, завідувача відділу хімії
органічних сполук сірки,
заступника директора ІОХ НАН України
з наукової роботи
Шермоловича Юрія Григоровича**

1 вересня 2008 року виповнилося 60 років з дня народження відомого вченого в галузі органічної хімії та хімії елементоорганічних сполук, доктора хімічних наук, професора Шермоловича Юрія Григоровича.

Юрій Григорович народився 1 вересня 1948 року в м. Берестечко, Горохівського району, Волинської області. Після закінчення середньої школи вступив до Львівського політехнічного інституту на хіміко-технологічний факультет, який закінчив з відзнакою у 1971 році і був прийнятий до аспірантури ІОХ НАН України. В 1975 р. захистив кандидатську дисертацію.

Після закінчення аспірантури працює в ІОХ НАН України на посадах інженера, старшого інженера, молодшого наукового співробітника, старшого наукового співробітника, завідувача лабораторії, завідувача відділу.

У теперішній час Юрій Григорович Шермолович очолює відділ хімії органічних сполук сірки, є заступником директора Інституту з наукової роботи.

Ю.Г.Шермолович виконав фундаментальні дослідження в галузі хімії фторовмісних N-заміщених імінопохідних сірки. Відкрив нові реакції, що приводять до отримання сполук з кратним зв'язком сірка — азот. Розроблені нові напрямки в хімії фторовмісних похідних низькокоординованої сірки із подвійними зв'язками сірка — вуглець.

Ю.Г.Шермолович ввів у синтетичну практику нові "будівельні блоки" — 1,1-дигідрополіфторалкілсульфіди. Ці сполуки є зручними для отримання важливих попередників біологічно активних речовин — фторовмісних енамінів, кетонів, тіоацетиленів, алкінілсульфоксидів і сульфонів.

Ю.Г.Шермолович розробив нові напрямки в галузі хімії гіпервалентних похідних фосфору та дослідив хімію полігалогеноалкоксифосфоранів ациклічної та біциклічної будови.

Прикладні дослідження Ю.Г.Шермоловича пов'язані зі створенням фосforo- і сірковмісних термостабілізаторів для полімерних матеріалів, фосфорфторовмісних протизносних присадок до мастил, фосфор-, сіркофторовмісних регуляторів росту рослин, пестицидів, лікарських препаратів; розроблені і впроваджені у виробництво термостабілізатор для полімерних матеріалів спеціального призначення, протизносна присадка КП-1, регулятор росту цукрового буряка "Ресин". Створені високоефективні інсектофунгіциди, антимікробні і нематодоцитні препарати, антидоти гербіцидів, синтезовано препарат, що виявив високу інотропну активність.

Основні результати досліджень викладені в колективній монографії і 12 оглядових та понад 190 наукових статтях, 11 авторських свідоцтвах і 8 патентах. Під його керівництвом та за його науковою консультацією захищено 1 докторську та 10 кандидатських дисертацій.

Ю.Г.Шермолович є заступником голови Вченої ради Інституту органічної хімії НАН України, членом Українського і Американського хімічних товариств, членом редколегії "Журналу органічної та фармацевтичної хімії".

Юрію Григоровичу Шермоловичу притаманні найкращі людські риси — чуйність, справедливість, мудрість, вимогливість до себе та співробітників.

Наукова громадськість України, колеги та друзі, редакційна колегія та редакційна рада "Журналу органічної та фармацевтичної хімії" щиро вітають ювіляра і зичать йому здоров'я, щастя, творчої наснаги, довгих років життя та подальших успіхів на науковій ниві.

ЗМІСТ

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 3-БУТЕНОЛОВ Ю.И.Геваза, В.И.Станинец	3
СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЭФИРОВ МАЛОНАНИЛОВЫХ КИСЛОТ Р.П.Ткачев, В.Д.Дяченко, В.П.Ткачева	19
СИНТЕЗ КОМБИНАТОРНИХ БИБЛИОТЕК 3-ЗАМЩЕНИХ 2-МЕТИЛ-4-ТЮКСО- 3,4,5,6-ТЕТРАГІДРО-2 <i>H</i> -2,6-МЕТАНО-1,3,5-БЕНЗОКСАДІАЗОЦІНІВ ТА ЇХ 4-ОКСОАНАЛОГІВ ЗА РЕАКЦІЄЮ БІДЖИНЕЛЛІ С.С.Коваленко, О.В.Заремба, Т.А.Борисова, В.М.Нікітченко, С.М.Коваленко, В.П.Черних	38
КРИСТАЛІЧНИЙ ДИЗАЙН НОВИХ ВІОЛОГЕНОВМІСНИХ СИСТЕМ: ФОРМУВАННЯ ЛАНЦЮГІВ ТА СПІРАЛЕЙ ЗА РАХУНОК ВОДНЕВИХ ЗВ'ЯЗКІВ О.В.Гутов, Е.Б.Русанов, О.А.Єгоров, О.М.Чернега	46
ЗАМЩЕНІ (3 <i>H</i> -ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗІНИ В РЕАКЦІЇ З МАЛЕЇНОВИМ АНГІДРИДОМ С.І.Коваленко, О.В.Кривошей	49
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ ХЛОРО-, БРОМО- ТА ТЮЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ ГАЛОГЕНОВМІСНИХ АЛІЛЬНИХ СПОЛУК Б.Д.Гришук, Г.М.Тулайдан, В.С.Барановський, С.І.Климнюк, О.В.Покришко	55
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИН-4-ТИОНА ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ СТРУКТУРЫ 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИНА В.Ю.Попов, А.И.Хижан, К.М.Хабаров, С.Л.Богза	61
О РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИЙ АЛКИЛИРОВАНИЯ ОЛЕФИНАМИ ПОЛИФТОРАЛКИЛЗАМЕЩЁННЫХ <i>NH</i> -ПИРАЗОЛОВ И <i>NH</i> -1,2,3-ТРИАЗОЛОВ А.С.Канищев, В.М.Тимошенко, С.А.Бут, А.Н.Чернега, Ю.Г.Шермолевич	65
ТИАЗОЛОХИНАЗОЛИНОНЫ И ТИАЗОЛОТИЕНОПИРИМИДИНОНЫ — АНТИОКСИДАНТЫ И ИНГИБИТОРЫ ОТКРЫТИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ПОР Ю.Л.Зборовский, В.В.Орысык, Р.И.Васькевич, В.И.Станинец, Т.В.Шиманская, Ф.В.Добровольский, В.Ф.Сагач	71
ТРИФЕНИЛФОСФОНИЕВЫЕ СОЛИ БЕНЗИЛЬНОГО ТИПА И ИХ АНТИМІКРОБНЫЕ СВОЙСТВА В.Н.Листван, В.В.Листван, А.В.Малишевская, С.Е.Дейнека	77
ЮВІЛЕЙ В.І.КАЛЬЧЕНКА	81
ЮВІЛЕЙ Ю.Г.ШЕРМОЛОВИЧА	82

CONTENTS

THE STEREOSELECTIVITY OF ELECTROPHILIC CYCLIZATION OF 3-BUTENOLES Yu.I.Gevaza, V.I.Staninets	3
THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE SUBSTANCES ON THE BASIS OF MALONOANILIC ACIDS ESTERS R.P.Tkachov, V.D.Dyachenko, V.P.Tkachova	19
SYNTHESIS OF COMBINATORIAL LIBRARIES OF 3-SUBSTITUTED 2-METHYL-4-THIOXO- 3,4,5,6-TETRAHYDRO-2 <i>H</i> -2,6-METHANO-1,3,5-BENZOXADIAZOCINES AND THEIR 4-OXO ANALOGUES IN THE BIGINELLI REACTION CONDITIONS S.S.Kovalenko, O.V.Zaremba, T.A.Borisova, V.M.Nikitchenko, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh	38
CRYSTAL ENGINEERING OF NEW VIOLOGEN-CONTAINING SUPRAMOLECULAR SYSTEMS: CHAINS VERSUS HELICES ASSIGNED BY H-BONDS O.V.Gutov, E.B.Rusanov, O.A.Yegorov, A.N.Chernega	46
SUBSTITUTED (3 <i>H</i> -QUINAZOLINE-4-YLIDEN)HYDRAZINES IN REACTION WITH MALEIC ACID ANHYDRIDE S.I.Kovalenko, O.V.Krivoshey	49
THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRODUCTS OF CHLORO-, BROMO- AND THIOCYANATOARYLATION OF HALOGEN-CONTAINING ALLYLIC COMPOUNDS B.D.Grishchuk, G.N.Tulaydan, V.S.Baranovsky, S.I.Klymnyuk, Ye.V.Pokryshko	55
THE APPLICATION OF 2,3-BENZODIAZEPINE-4-THIONE FOR 2,3-BENZODIAZEPINE STRUCTURE FUNCTIONALIZATION V.Yu.Popov, A.I.Khyzhan, K.M.Khabarov, S.L.Bogza	61
ABOUT REGIOSELECTIVITY OF ALKYLATION REACTIONS OF POLYFLUORO-ALKYLSUBSTITUTED <i>NH</i> -PYRAZOLES AND <i>NH</i> -1,2,3-TRIAZOLES BY OLEFINS O.S.Kanishchev, V.M.Timoshenko, S.A.But, A.N.Chernega, Yu.G.Shermolovich	65
THIAZOLOQUINAZOLINONES AND THIAZOLOTHIENOPYRIMIDINONES ARE ANTIOXIDANTS AND INHIBITORS OF MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE OPENING Yu.L.Zborovsky, V.V.Orysyk, R.I.Vas'kevich, V.I.Staninets, T.V.Shimanskaya, F.V.Dobrovolsky, V.F.Sagach	71
BENZYLIC TYPE TRIPHENYLPHOSPHONIUM SALTS AND THEIR ANTIMICROBIAL PROPERTIES V.N.Listvan, V.V.Listvan, A.V.Malishevskaya, S.Ye.Deineka	77