

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Рік заснування – 1966

ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ



JOURNAL
OF ORGANIC AND
PHARMACEUTICAL CHEMISTRY



ЖУРНАЛ
ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

2014 – том 12, выпуск 2(46)

Харків
НФаУ

Головні редактори В.І.Кальченко (Київ)
В.П.Черних (Харків)
Заступники головного редактора І.С.Гриценко (Харків)
М.В.Вовк (Київ)
Відповідальні секретарі Т.А.Костіна (Харків)
Т.І.Таранушина (Київ)

Редакційна колегія:

П.О.Безуглий (Харків), В.С.Броварець (Київ), Ж.Ф.Буйон (Руан, Франція),
В.А.Георгіянц (Харків), О.І.Гризодуб (Харків), А.М.Демченко (Київ),
В.Д.Дяченко (Луганськ), В.А.Загорій (Київ), А.Я.Ільченко (Київ),
С.М.Коваленко (Харків), В.М.Ковальов (Харків), В.О.Ковтуненко (Київ),
М.І.Короткіх (Донецьк), О.М.Костюк (Київ), В.П.Новіков (Львів),
М.Д.Обушак (Львів), В.Д.Орлов (Харків), В.Ю.Пашинник (Київ),
А.Д.Синиця (Київ), О.Б.Смолій (Київ), В.І.Станінець (Київ),
А.О.Толмачов (Київ), І.В.Українець (Харків), А.А.Фокін (Київ),
О.П.Швайка (Донецьк), Л.А.Шемчук (Харків), Ю.Л.Ягупольський (Київ)

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), І.С.Антипін (Казань), О.М.Біловол (Харків),
О.О.Варнек (Страсбург, Франція), Ю.М.Воловенко (Київ), С.М.Десенко (Харків),
Б.С.Зіменковський (Львів), Г.Л.Камалов (Одеса), А.Катрицькі (Гайнесвіл, США),
А.Катц (Берклі, США), В.П.Кухар (Київ), А.Хаас (Бохум, Німеччина),
В.П.Хиля (Київ), Ю.Г.Шермолевич (Київ), О.В.Шишкін (Харків)

У журналі розглянуті проблеми синтезу та аналізу органічних та елементоорганічних сполук, аналогів природних сполук і 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, елементоорганічна хімія, фармацевтична хімія і фармакогнозія (хімічні науки — постанова ВАК №1-05/1 від 10.02.2010 р.; фармацевтичні науки — постанова ВАК №1-05/2 від 10.03.2010 р.).

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії НАН України, протокол №7 від 26.05.2014 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №10 від 28.05.2014 р.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

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

Свідоцтво про державну реєстрацію серії КВ №7392 від 05.06.2003 р.

Підписано до друку 10.06.2014 р. Формат 60x84 1/8.

Папір офсетний. Друк ризо. Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 130 прим.

Літературні редактори — О.Ю.Гурко, А.Л.Краснікова. Комп'ютерна верстка — О.М.Білинська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 12, випуск 2 (46), 2014

ISSN 2308-8303

© Національний фармацевтичний університет, 2014



14-16 жовтня 2014 року в ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б) відбудеться масштабна і визначна подія лабораторної індустрії України – **VII Міжнародний форум «Комплексне забезпечення лабораторій»**.

Унікальність даного проекту полягає в інтегрованому підході до формату заходу – це комплексна подія, яка стосується усіх сегментів лабораторної галузі, а також змістовної науково-практичної та ділової програми, охоплюючи найбільш важливі та актуальні питання галузі.

Організатори – Національна академія наук України та Компанія LMT.

Форум підтримують: Міністерство аграрної політики та продовольства України, Міністерство науки та освіти України, Державна служба України з лікарських засобів, Державна ветеринарна та фітосанітарна служба України, Державна інспекція сільського господарства України, Державна інспекція України з питань захисту прав споживачів та інші профільні Міністерства і відомства, а також міжнародні асоціації і об'єднання.

Структура Форуму:

LABComplex – 7-а Міжнародна спеціалізована виставка комплексного забезпечення лабораторій. Фахівцям учасники виставки представляють новинки аналітичного обладнання, лабораторні контрольно-вимірювальні прилади, загальнолабораторне обладнання, мобільні лабораторії, лабораторні меблі та посуд, інструменти та витратні матеріали, комплектуючі для виробництва лабораторного обладнання, приладів, меблів, різні реагенти, індикатори, тест-системи та реактиви, засоби індивідуального захисту, спецодяг, а також комплексні рішення, необхідні для оснащення лабораторій будь-якого профілю і багато іншого.

В рамках виставки будуть представлені спеціалізовані експозиції:

- **LABComplex – Фарма.** Весь спектр обладнання для лабораторій у фармацевтичній промисловості на етапах розробки, виробництва і контролю якості фармацевтичних препаратів
- **LABComplex – Промисловість.** Весь комплекс обладнання для проведення лабораторних досліджень і розробок на різних етапах виробничих і технологічних процесів для усіх галузей промисловості
- **LABComplex – Агро.** Все для контролю якості та безпеки продукції АПК
- **LABComplex – Наука та Освіта.** Весь комплекс обладнання для проведення досліджень і розробок у наукових та освітніх лабораторіях
- **LABComplex – Hi-Tech & NanoTech.** Новинки і кращі зразки високотехнологічного обладнання, інноваційні проекти для проведення всіх видів наукових та лабораторних досліджень

LABForum – актуальні спеціалізовані науково-ділові заходи: конференції, круглі столи, консультаційний центр з питань розвитку, оснащення та переоснащення лабораторій, впровадження інноваційних розробок в усіх галузях промисловості.

LABZone – практичні майстер-класи, які проводять як вітчизняні, так і зарубіжні компанії з метою демонстрації зразків діючого обладнання, професійних консультацій та навчання спеціалістів.

LABInnovation – відкриті презентації провідних світових брендів.

LABDemo-Тури – спеціалізовані технічні екскурсії по експозиційній частині Форуму, в програму яких входить презентація обладнання всіх типів лабораторних досліджень. **БАЙЄРСЬКА програма** – сучасний формат роботи учасників і бізнес-відвідувачів виставки. Мета програми – створення максимально сприятливих умов для проведення ефективних ділових зустрічей. **Програма BusinessPoint** – попередньо запланований графік зустрічей експонентів з бізнес-відвідувачами Форуму.

Оргкомітет Форуму запрошує Вас стати учасником єдиної масштабної події в Україні VII Міжнародного форуму «Комплексне забезпечення лабораторій», який відбудеться 14-16 жовтня 2014 року в ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (м. Київ, Україна).

Більш детальна інформація:

3 питань участі у виставці LABComplex:

Тел.: +380 (44) 526-93-09. E-mail: lab@lmt.kiev.ua

3 питань участі у науково-практичній та діловій програмі:

Тел.: +380 (44) 526-92-89. E-mail: marketing@labcomplex.com

www.labcomplex.com

УДК 547.792

СТРОЕНИЕ 2-АРИЛГИДРАЗОНОВ 1R-3-(4-ПИРИДИНИЛ)-1,2,3-ПРОПАНТРИОНОВ

В.А.Ковтуненко, Л.М.Потиха, Т.С.Бульда, Р.И.Зубатюк*, О.В.Шишкин*

Национальный университет им. Тараса Шевченко
01033, г. Киев, ул. Владимирская, 64. E-mail: vkovtunenکو45@gmail.com

* НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины

Ключевые слова: азосочетание; 2-арилгидразоны β-дикетонров; кватернизация

С помощью реакции Яппа-Клингемана впервые синтезированы 2-арилгидразоны 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов. Для них характерно кето-гидразонное строение, но поскольку исходное дикарбонильное соединение несимметрично, реально возможно образование двух таутомерных форм, в одной из которых акцептором водородной связи выступает фрагмент с ацетильной группой (форма А), а в другой – с 4-пиридоильной (форма В). В твердом состоянии 2-арилгидразоны 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов находятся в форме таутомера А. В твердом состоянии методом ИК-спектроскопии в интервале 1500-1600 см⁻¹, где наблюдается интенсивное поглощение, была исследована структура как исходных 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов, так и полученных из них 2-арилгидразонов 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов. В этой части спектра картина поглощения гидразонов отличается от стартовых соединений. Появляются характерные интенсивные полосы при 1508-1516 см⁻¹ и 1640-1665 см⁻¹. При этом ни одна из карбонильных групп 2-арилгидразонов 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов не енолизирована. В растворе присутствуют обе формы А и В. Соотношение форм контролируется природой растворителя. В CDCl₃ у всех соединений содержание изомера А существенно выше, чем изомера В. А в спектре 1-(4-пиридинил)-1,2,3-бутантрион-2-[(4-метилфенил)гидразона] вообще отсутствуют сигналы, которые могут быть отнесены к изомеру В. Это свидетельствует о доминирующей координации водородной связи по фрагменту с ацетильной группой и образовании прочных внутримолекулярных водородных связей. В полярном растворителе (DMSO-d₆) соотношение изомеров в растворе изменяется в сторону накопления более полярного минорного таутомера В. Проведена оценка факторов, влияющих на положение равновесия. При этом определена зависимость между электронным эффектом заместителя в пара-положении фенилгидразонного фрагмента и соотношением и характеристиками изомеров А и В. Внутримолекулярная водородная связь становится прочнее в случае присутствия электронодонорных заместителей, а термодинамическая выгодность таутомера А возрастает. Кватернизация 2-арилгидразонов 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов йодистым метилом проходит исключительно по пиридиновому атому азота и тем самым уменьшает содержание соединений производных от минорного таутомера В.

THE STRUCTURE OF 2-ARYLHYDRAZONES 1R-3-(4-PYRIDINYL)-1,2,3-PROPANETRIONE

V.A.Kovtunenکو, L.M.Potikha, T.S.Bulda, R.I.Zubatyuk, O.V.Shishkin

Key words: azo coupling; 2-arylhydrazone of β-diketone; quaternization

For the first time 2-arylhydrazones of 1R-3-(4-pyridinyl)-1,2,3-propanetrioн have been synthesized with the help of Japp-Klingemann reaction. They are characterized by the keto-hydrazone structure, but since the initial dicarbonyl compound is asymmetric, there is a real possibility of formation of two tautomer forms – form A (where the fragment with acetyl group acts as the acceptor of the hydrogen bond) and form B (where 4- the pyridoyl fragment acts as the acceptor of the hydrogen bond). In the solid state 2-arylhydrazones of 1R-3-(4-pyridinyl)-1,2,3-propanetrioн exist in the form of tautomer A. In the solid state the structure of the initial 1R-3-(4-pyridinyl)-1,2,3-propanetrioн, as well as the structure of 2-arylhydrazones of 1R-3-(4-pyridinyl)-1,2,3-propanetrioн obtained from them has been studied with the help of IR spectroscopy (in the range of 1500-1600 cm⁻¹ where the intensive absorption is observed). In this part of the spectrum the hydrazones absorption differs from the initial compounds. Distinctive intensive bands appear in the ranges of 1508-1516 cm⁻¹ and 1640-1665 cm⁻¹. Besides, none of the carbonyl groups of 2-arylhydrazones of 1R-3-(4-pyridinyl)-1,2,3-propanetrioн is enolized. Both forms (A and B) may exist in solutions. The proportion of forms is controlled by the nature of the solvent. In all compounds of CDCl₃ the concentration of isomer A is higher than that of isomer B. In the spectrum of 1-(4-pyridinyl)-1,2,3-butantrioн-2-[(4-methylphenyl)hydrazone] there are no signals, which could be attributed to isomer B. It testifies the predominant coordination of the hydrogen bond by the fragment with the acetyl group and formation of strong intramolecular hydrogen bonds. The ratio of isomers in solution of the polar solvent (DMSO-d₆) changes in favour of accumulation of more polar minor tautomer B. Factors affecting the isomers equilibrium position have been evaluated together with determination of the dependence between the electronic effect of the substituent in the para-position of the phenylhydrazone fragment and the ratio and characteristics of A and B isomers. The intramolecular hydrogen bond strengthens with the presence of electron-donating substituents, while the thermodynamic efficiency of tautomer A increases. Quaternization of 2-arylhydrazones of 1R-3-(4-pyridinyl)-1,2,3-propanetrioн by iodic methyl occurs only by the pyridine atom of nitrogen, thus decreasing the content of compounds that are derivatives of minor tautomer B.

БУДОВА 2-АРИЛГІДРАЗОНІВ 1R-3-(4-ПІРИДИНІЛ)-1,2,3-ПРОПАНТРІОНІВ

В.А.Ковтуненко, Л.М.Потіха, Т.С.Бульда, Р.І.Зубатюк, О.В.Шишкін

Ключові слова: азосполучення 2-арилгидразони β-дикетонів; кватернізація

Реакцією Яппа-Клінгемана вперше синтезовані 2-арилгидразони 1R-3-(4-піридиніл)-1,2,3-пропантріонів. Для них характерна кето-гидразонна будова, але оскільки вихідна дикарбонільна сполука несиметрич-

на, реально можливе утворення двох таутомерних форм, в одній з яких акцептором водневого зв'язку виступає фрагмент з ацетильною групою (форма А), а в другій – з 4-піридоільною групою (форма В). У твердому стані 2-арилгідрозони 1R-3-(4-піридиніл)-1,2,3-пропантріонів знаходяться у формі таутомера А. У твердому стані методом ІЧ-спектроскопії в інтервалі 1500-1600 см⁻¹, де спостерігається інтенсивне поглинання, була досліджена структура як вихідних 1R-3-(4-піридиніл)-1,3-пропандіонів, так і отриманих з них 2-арилгідрозонів 1R-3-(4-піридиніл)-1,2,3-пропантріонів. У цій частині спектра картина поглинання гідрозонів відрізняється від стартових сполук. З'являються характерні інтенсивні смуги при 1508-1516 см⁻¹ та 1640-1665 см⁻¹. При цьому жодна з карбонільних груп 2-арилгідрозонів 1R-3-(4-піридиніл)-1,2,3-пропантріонів не енолізована. В розчині вже присутні обидві форми А і В. Співвідношення форм контролюється природою розчинника. В CDCl₃ у всіх сполук вміст ізомера А значно вищий, ніж ізомера В. А в спектрі 1-(4-піридиніл)-1,2,3-бутантріон-2-[(4-метилфеніл)гідрозону] взагалі відсутні сигнали, які можуть бути віднесені до ізомера В. Це свідчить про переважну реалізацію координації водневого зв'язку за фрагментом з ацетильною групою і утворення міцних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків. У полярному розчиннику (DMSO-d₆) співвідношення ізомерів у розчині змінюється у бік накопичення більш полярного мінорного таутомера В. Проведена оцінка факторів, які впливають на положення рівноваги. При цьому встановлена залежність між електронним ефектом замісника в пара-положенні фенілгідрозонного фрагмента і співвідношенням та характеристиками ізомерів А та В. Внутрішньомолекулярний водневий зв'язок зміцнюється у випадку присутності електрондонорних замісників, а термодинамічна вигідність таутомера А зростає. Кваєтернізація 2-арилгідрозонів 1R-3-(4-піридиніл)-1,2,3-пропантріонів йодистим метилом проходить виключно по піридиновою атому азота і тим самим зменшує вміст сполук похідних від мінорного таутомера В.

В последнее время значительное внимание исследователей уделялось структурному изучению гетеродиеновых систем, которые образуют сильные резонансно-усиленные внутримолекулярные водородные связи (ВМВС) N-H...O. Такие системы, среди прочих, могут иметь потенциальное технологическое использование как двухпозиционные молекулярные переключатели [1, 2, 3]. Азопроизводные β-дикетонных имеют разное применение, которое включает их использование как полупроводников [4], аналитических реагентов для спектрофотометрического определения ионов металлов [5], для записи информации [6] и пр. 2-Арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения и их производные являются важными биологически активными соединениями. Среди последних необходимо упомянуть пестицидную [7], антибактериальную [8], фунгицидную [9], кардиотоническую и вазодилаторную активность [10, 11]. Но этим не ограничивается заинтересованность арилгидразонами 1,3-дикарбонильных соединений. Их структурные особенности обуславливают богатые синтетические возможности, поскольку в отличие от 1,3-дикарбонильных соединений они способны реагировать не только по 1,3-дикарбонильному фрагменту, но и с участием активной группы NH гидразонного фрагмента с образованием гетероциклических систем разных классов [12].

С целью продолжения исследования спирогетероциклизации [12] мы заинтересовались 2-арилгидразонами 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов формулы 2 и 3. Оказалось, что они ранее не описаны. Нам удалось получить некоторые из них с помощью реакции Яппа-Клингемана из солей арилдиазония и 1R-3-(4-пиридинил)-1,3-пропандионов 1a-d. Теоретически гидразоны 2-4 могут существовать в 8 изомерных формах, некоторые из которых стабилизированы ВМВС, но литературные данные указывают, что рассматри-

вать стоит исключительно кето-гидразонный таутомер [13]. Поскольку, как в нашем случае, исходное дикарбонильное соединение несимметрично, то реально стоит ожидать два возможных кето-гидразонных таутомера А и В (схема 1).

Среди синтезированных нами гидразонов мы выбрали соединение 2a и провели его рентгеноструктурный анализ, который подтверждает реалізацію в кристаллическом состоянии исключительно формы А (рис.).

В независимой части элементарной ячейки кристалла находятся две молекулы соединения 2a (2a-1 и 2a-2), которые немного отличаются углами поворота толильного и изоникотиноильного заместителей относительно плоскости ацетильного и гидразонового фрагментов (торсионные углы N2-N3-C10-C11, C8-C7-C6-O1 и C6-C7-C3-C4 в молекулах 2a-1 и 2a-2 составляют, соответственно, 11.9(4)°, 2.8(5)°, -103.1(3)° и 6.3(4)°, -14.5(4)°, 139.4(3)°). В молекуле наблюдается достаточно сильная ВМВС N3-H3...O2 (расстояние N...O 1.83 Å (2a-1), 1.79 Å (2a-2), угол N-H...O 132° в 2a-1, 133° в 2a-2), типичная для подобных гидразонов и которую обычно классифицируют как резонансно-усиленную [14]. При этом анализ длин связей показывает, что в молекуле 2a делокализация электронов происходит не по всей сопряженной системе между донором и акцептором протона, а только в фрагменте C7-N2-N3. Так, связь N2-N3 значительно укорочена (1.300(3) Å и 1.299(3) Å в молекулах 2a-1 и 2a-2, соответственно), а связь C7-N2 удлинена (1.334(3) Å, 1.331(3) Å) по сравнению со средними значениями для соответствующих одинарных связей N-N 1.376 Å и двойных C=N 1.315 Å [15]. При этом длины связей C7-C8 (1.463(4) Å, 1.474(4) Å) и C8-O2 (1.227(3) Å, 1.230(3) Å) практически не отличаются от средних (1.464 и 1.222 Å, соответственно).

Ранее [16] на базе рентгеноструктурных данных производных 1,3-диарил-2-арилгидразоно-

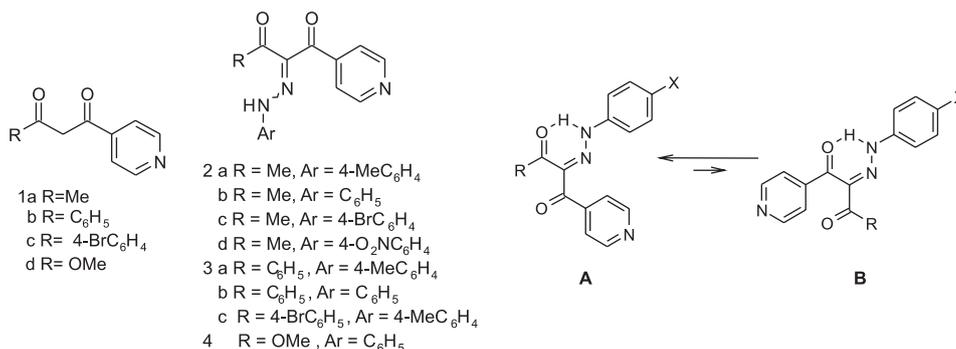
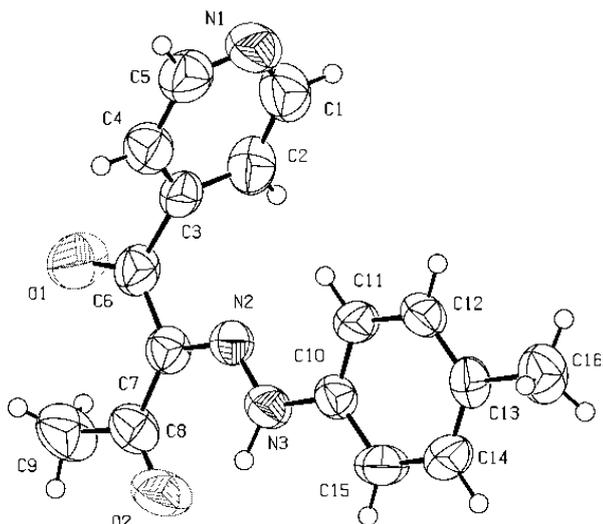


Схема 1

Рис. Структура соединения **2a** по данным PCA. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне вероятности 50% нахождения атома.

пропантрионов для оценки степени делокализации электронов в хелате были введены параметры Λ и τ . Первый из них [считается по формуле: $\Lambda = (1 + q/Q)/2$, где q составляет разность расстояний $d[N(2)-N(3)]$ и $d[N(2)=C(7)]$ из данных рентгеноструктурного анализа, а Q – аналогичная величина на базе стандартных связей, то есть $(1.401-1.279)\text{Å} = 0.122\text{Å}$] касается взаимодействия ацильной группы с хелатным кольцом. Например, для полной π -делокализации в этом фрагменте получаем величину $\Lambda = 0.484$, а для крайних случаев $C=N-N$ и $C-N=N$ – 1 и 0.029, соответственно. Полученные в исследовании значения Λ для образцов находились в пределах 0.32...0.54 и увеличивались соответственно росту константы Гаммета. Рассчитанное нами значение параметра Λ на основе данных для соединения **2a** составляет 0.355 и является типичным для арилгидразонов с электронодонорными заместителями [16].

Второй параметр τ [считается по формуле: $\tau = [(N2-N3-C10-C11)+(N2-N3-C10-C15)\pm 180]/2$] авторы использовали для оценки уровня выравнивания связей гидразонного фрагмента отно-

сительно ВМВС хелата. Например, если в случае 1,3-дифенил-2-арилгидразо-пропантриона с *para*-толильным заместителем (константа $\sigma_{Me} = -0.17$) значение τ было оценено в 13.8, то в нашем случае для соединения **2a** эта величина составляет 9.1. Такое отличие свидетельствует о более высоком уровне копланарности *para*-толильной группы в соединении **2a** относительно хелатного комплекса. Интересно, что присутствие электроноакцепторных заместителей именно в этом положении способствует увеличению положительного заряда на атоме N3, увеличению длины N3---O2, и, как следствие, уменьшению копланарности и ослаблению ВМВС.

В твердом состоянии методом ИК-спектроскопии была исследована структура исходных β -дикетонных **1a-1c** и полученных из них гидразонов **2a-d**. В диапазоне 1500-1600 см⁻¹ спектров соединений **1a-1c** наблюдается весьма интенсивное поглощение. Высокочастотный максимум соединения **1a** в этой области локализован при 1621 см⁻¹, а у **1b** при 1591 см⁻¹. Оба этих значения существенно отличаются от частот диапазона валентных колебаний $\nu_{C=O}$. Это указывает на внутримолекулярное хелатирование соединений **1a-1c** с образованием шестичленного цикла и частичной делокализацией кратных связей. Подобное позиционирование пиков наблюдается и в ИК-спектрах бензоилацетона и дибензоилметана [17]. Например, именно коротковолновое колебание в данной области у 1-фенил-1,3-бутандиона наблюдается при 1600 см⁻¹, а у 1,3-дифенил-1,3-пропандиона – 1598 см⁻¹. Незначительные отличия спектральных картин фенильных и пиридинных аналогов следует отнести к влиянию атома азота. В этом диапазоне частот картина поглощения гидразонов **2a-d** изменяется относительно стартовых соединений **1a-1c**. Появляются характерные интенсивные полосы при 1508-1516 см⁻¹ и 1640-1665 см⁻¹. Такое изменение положения поглощения свидетельствует об изменении характера ВМВС: введении в её организацию аминогруппы как новой функции и выведения из неё акцептора водородной связи [одной из карбонильных групп,

Таблиця 1

Данные ПМР-спектров фенилгидразонов 2-4

№	X	σ [21]	Хим. сдвиг $\delta(\text{NH})^{\dagger}$		Хим. сдвиг $\delta \text{CH}_3^{\ddagger}$		Соотношение	Соотношение
			A	B	A	B	A : B (\dagger)	A : B (\ddagger)
2a	Me	-0,170	15,00	–	2,71	–	~100 : ~0	~67 : ~33
2b	H	0,000	14,92	13,84	2,71	2,57	>90 : <10	~65 : ~35
2c	Br	+0,232	14,85	13,70	2,71	2,57	>90 : <10	–
2d	NO ₂	+0,778	14,70	13,19	2,72	2,63	90 : 10	~30 : ~70
3a	Me		14,20	13,83	$\delta(\text{NH})^{\dagger}$ 11,97	$\delta(\text{NH})^{\dagger}$ 12,76	40:60	67:33
3b	H		14,10	13,70	$\delta(\text{NH})^{\dagger}$ 11,90	$\delta(\text{NH})^{\dagger}$ 12,59	40:60	78:22
3c	Me		14,24	13,94	$\delta(\text{NH})^{\dagger}$ 12,13	$\delta(\text{NH})^{\dagger}$ 12,79	17:83	70:30
4	H		–	12,38 [‡]	–	–	–	<10 : >90

Примечание: \dagger – растворитель CDCl₃; \ddagger – DMSO-d₆.

которая проявляет собственное поглощение при 1653-1666 см⁻¹. Но интересно, что ни одна из карбонильных групп фенилгидразонов при этом не енолизována. Приведенные значения частот $\nu_{\text{C=O}}$ характерны для карбонильных групп связанных с ароматическим фрагментом и сопряженных с C=N связью. Моделью такого фрагмента может служить 1-фенил-1,2-пропандион-2-оксим, в ИК-спектре которого [18] присутствует интенсивная полоса поглощения при 1660 см⁻¹. Эти данные позволяют сделать выбор структуры для арилгидразонов **2a-d** в пользу таутомера **A**. Инфракрасные спектры соединений **3a,b,c** также содержат широкую полосу поглощения N-H связи при 3435 см⁻¹ и интенсивную полосу поглощения карбонильной группы при 1654-1659 см⁻¹. При этом в области поглощения C=O групп происходит наложение полос ароматической и 4-пиридоильной карбонильных групп, что усложняет их интерпретацию. Эта особенность инфракрасных спектров гидразонов – производных несимметрично замещенного диарилметана была констатирована ранее [21]. Соединение **4** имеет полосу поглощения аминогруппы при 3429 см⁻¹ и две интенсивные полосы поглощения карбонильных групп при 1684 и 1664 см⁻¹.

¹H-ЯМР-спектры производных 1-фенил-бутан-1,3-диона в ароматической области довольно сложны. Их вид отражает присутствие разных типов ВМВС [19] в изомерах типа **A** и **B**. Известно, что у производных 1-фенил-бутан-1,3-диона в большей степени реализуется образование ВМВС при участии ацетильной группы, что объясняется разницей стерических эффектов. Также влияют электронные эффекты. Например, заместители, обогащенные электронной плотностью, повышают электроотрицательность атома кислорода кар-

бонильной группы и способствуют образованию более крепкой ВМВС. Характерно, что химический сдвиг сигналов аминогруппы гидразонов с более сильными ВМВС смещен парамагнитно и может достигать δ 15.0 м.д. [20].

Данные, полученные нами из спектров ЯМР соединений **2,4**, подтверждают эти выводы. У всех соединений, кроме гидразона **2a**, содержание изомера **A** значительно выше, чем изомера **B** (табл. 1). Любопытно, что в спектре соединения **2a** вообще отсутствуют сигналы, которые могут быть отнесены к изомеру **B**. Это может свидетельствовать о преимущественной реализации координации водородной связи по карбонилу ацетильной группы и образовании прочной ВМВС. При этом можно установить зависимость между электронным эффектом заместителя X и соотношением и характеристиками изомеров **A** и **B**. ВМВС упрочняется под действием электронодонорных заместителей, а термодинамическая выгодность таутомера **A** возрастает. Так, при увеличении константы Гаммета содержание минорного изомера увеличивается, а сигналы аминогруппы в спектре ЯМР обоих изомеров сдвигаются диамагнитно [21]. Ацетильная группа изомера **A** имеет химический сдвиг 2.71-2.72 м.д. против 2.57-2.63 м.д. для изомера **B**. Подобная тенденция известна среди производных 1-фенил-бутан-1,3-диона [21].

В полярном растворителе (DMSO-d₆) соотношение изомеров в растворах изменяется в сторону увеличения доли более полярного минорного таутомера **B**, что является известным фактом [22]. А у соединения **2d** эта доля уже становится доминирующей. Характерно, что вследствие динамических процессов сигналы в DMSO-d₆ уширены. Причем для соединения **2c** установить положение равновесия не удалось, поскольку ушире-

Таблица 2

Данные ЯМР-спектров на ядрах ^{13}C арилгидразонов формулы 2 в CDCl_3

№	C-15	C-9	C-11,15	C-2,4	C-13*	C-12,14	C-1,5	C-6	C-8
2a	21.02	30.92	116.38	123.36		130.37	149.57	190.82	198.14
2b	-	30.90	116.37	123.26	126.35	129.77	149.71	190.80	198.16
2c	-	30.95	117.83	123.25		132.82	149.78	190.74	198.44
2d	-	31.00	116.09	123.24		125.87	149.95	190.51	198.73

Примечание: отнесение сигналов произведено за спектрами, эмульгированными при помощи программы ACD Labs – CNMR.

Нумерация атомов углерода согласно схеме 1.

* – Атом 4-СН.

ние сигнала аминогруппы слишком велико (11.5–14.5 м.д.). О присутствии динамического равновесия свидетельствует факт уширения сигналов ароматических протонов в *орто*-положении к аминогруппе. Пиридиновый атом азота оказывает незначительное влияние на положение равновесия исследуемых фенилгидразонов. Об этом свидетельствует ПМР-спектр синтезированного нами этил 3-оксо-2-(фенилгидразоно)-3-пиридин-3-илпропаноата в DMSO-d_6 . Как и в случае с изомерным ему соединением **4** тут наблюдается доминирование таутомера **B** в соотношении 9:1.

У фенилгидразонов **3a-c** присутствуют арильный и пиридинильный заместители, которые в электронном и стерическом планах более похожи, чем, к примеру, метил с пиридилом в структурах **2a-2d**. Поэтому в соединениях **3a-3c** проблематично определить доминирующий изомер на основе данных протонных спектров. В этих случаях соотношение интенсивностей сигналов и химический сдвиг аминогруппы близки (табл. 1). При этом в соединении **3c** более ярко выражено доминирование одного из таутомеров.

В спектрах ЯМР на ядрах ^{13}C (табл. 2) содержатся четкие сигналы ядер ароматических C-H. Характеристическими являются химические сдвиги метила ацетильной группы (30.90...31.00 м.д.) и карбонильных групп (190.5...190.9 м.д. и 198.1...198.7 м.д.). Поскольку как растворитель использовался дейтерохлороформ, то картина спектра, в основном, отвечает резонансу углеродных ядер таутомеров типа **A**. Но при некоторых сигналах C-H можно найти сопутствующие сигналы, присутствие которых может быть отнесено к минорной форме. Например, такие сигналы наблюдаются в области сигналов C-H при 149.5...150.1 м.д. у соединений **2a, 2c, 2d**.

Электронные спектры фенилгидразонов **2a-2d** довольно просты. Доминирующей полосой спектров в метаноле является длинноволновое поглощение в области 366–379 нм с интенсивностью ϵ 30 000. При добавлении кислоты наблюдается батохромный, а основания – гипсохромный сдвиги максимумов поглощения длинноволновых полос.

Синтезированные нами фенилгидразоны **2-4** формально имеют три нуклеофильных центра, способных взаимодействовать с электрофилами N_1, N_2 и N_3 (нумерация рис.) с pK_a 2,63, -0,95 и -6,31 соответственно. Эти расчеты [23] однозначно показывают, что при нормальных условиях пиридиновый атом азота следует воспринимать как базовый центр атаки электрофилами. Мы провели взаимодействие фенилгидразонов **2-4** с йодистым метилом и получили монокватернизированные продукты **5**. Их спектры ПМР, зафиксированные в DMSO-d_6 [24], указывают, что четвертичная соль во всех случаях образована за счет пиридинового атома азота (схема 2).

При этом стало ясно, что структура хелата сохраняется, но ВМВС несколько изменяются. Сравним данные таблиц 1 и 3. В одинаковых растворителях кватернизация пиридинового фрагмента способствует сдвигу сигнала ЯМР протонов вторичной аминогруппы в слабое поле и тем самым некоторым образом уменьшает содержание минорного таутомера **B**. Следовательно, изменения распределения электронов в арильном заместителе гидразогруппы и пиридинильном фрагменте четко фиксируются как усиление ВМВС. Увеличение донорных заместителя X и акцепторных свойств кватернизированного атома азота способствуют увеличению прочности ВМВС и термодинамической стабильности хелата **A**. В инфра-

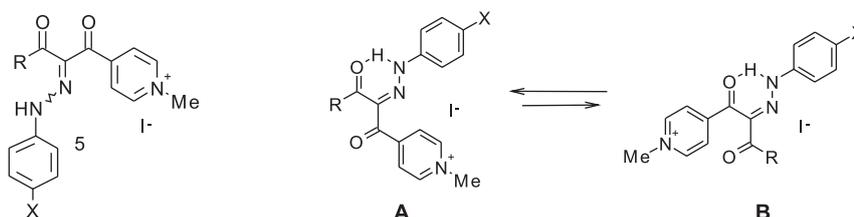


Схема 2

Таблиця 3

Положение равновесия между таутомерами А и В у четвертичных солей 5
(ПМР-спектры сняты в DMSO, а ИК – в твердом состоянии)

№	X	R	$\delta(\text{NH}) \text{ A}$	$\delta(\text{NH}) \text{ B}$	$\nu, \text{cm}^{-1} \text{ N-H}$	$\nu, \text{cm}^{-1} \text{ C=O}$	$\sim \text{A} : \sim \text{B}$
5a	Me	Me	14.55	13.61	3468, 3416	1654, 1628	83 : 17
5b	Br	Me	14.25	13.18	3436	1656, 1640	80 : 20
5c	NO ₂	Me	13.96	12.68	3431	1656, 1640	80 : 20
5d	Me	Ph	13.74	12.23	3385	1651	23 : 77
5e	H	Ph	13.57	12.14	3468	1651	17 : 83
5f	Me	4-Br(C ₆ H ₄)	13.77	12.39	3421	1638	20 : 80
5g	H	MeO	–	12.75	3468, 3412	1673, 1639	<5 : >95
5h [†]	H	EtO	–	12.66	3434	1673	<5 : >95

Примечание: [†] – Производное 3-пиридина.

красных спектрах четвертичных солей, как и у описанных выше гидразонов, наблюдаются полосы ν_{NH} аминогруппы при 3430-3470 см⁻¹ и карбонильное поглощение при 1655-1685 см⁻¹.

Экспериментальная часть

Элементный анализ проводился на приборе Vario Micro. ИК-спектры таблеток соединений с KBr зарегистрированы на приборе Perkin Elmer «Spectrum BX». Указаны ν в см⁻¹ для характеристических и наиболее интенсивных полос. УФ-спектры в метаноле получены на приборе «SHIMADZU UV-3100». Приведены λ_{max} нм (lg ϵ).

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker AVANCED RX 500 (500 МГц) и Mercury 400 (Varian) (400 МГц для ¹H и 100 МГц для ¹³C), внутренний стандарт TMS, химические сдвиги приведены в шкале δ . Контроль чистоты полученных соединений осуществлялся при помощи ТСХ (элюент EtOH-H₂O, 9.5 : 0.5) на пластинках Silufol UV-254 и масс-спектрометрически методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (образец вводился в матрице CF₃CO₂H, ионизация ЭУ).

1-(4-Пиридинил)-1,3-бутандион (1a) получен согласно методике для 1-фенил-1,3-бутандиона [25].

В трехгорлую колбу объемом 1 л помещают 34 г (0,5 Моль) сухого этилата натрия. Добавляют 200 мл свежеперегнанного сухого EtOAc и оставляют при перемешивании смесь на ледяной бане. Далее, при охлаждении по каплям прибавляют 60,5 г (0,5 Моль) 4-ацетилпиридина. Темно-красную реакционную смесь перемешивают 16-20 часов при комнатной температуре. Смесь нейтрализуют ледяной AcOH и экстрагируют продукт несколькими порциями CH₂Cl₂. Растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток перегоняют. Выход – 50,5 г (62%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. – 68-69°C. Т. кип. – 90°C (1 мм рт. ст.).

ИК-спектр: 3431 (N-H), 1623, 1615 (C=O), 1597, 1550, 1416, 1277.

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д., (J, Гц): (\approx 100% енольная форма): 2.24 (3H, с, CH₃); 6.21 (1H, с, C-H); 7.66 (2H, д, ³J = 5.6; 3'-H, 5'-H); 8.74 (2H, д, ³J = 5.6; 2'-H, 6'-H); 15.75 (1H, м, OH).

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д., (J, Гц): (\approx 87% : \approx 13% енол : кетоформа): 2.24 (3.45H, м, CH₃); 4.36 (0.3H, с, CH₂ – кето.); 6.70 (1H, с, CH – енол); 7.85 (2.3H, м, 3'-H, 5'-H енол+кето); 8.78 (2H, м, 2'-H, 6'-H енол); 8.83 (0.3H, м, 2'-H, 6'-H кето); 15.84 (1H, м, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д.: Енольная форма: 26.78 (CH₃); 98.82 (C(O)-CH=C(OH)); 120.67 (β -Py CH); 141.39 (γ -Py CH); 151.10 (α -Py CH); 178.36 (Py-C(OH)=CH-C(O)-CH₃); 197.95 (Py-C(OH)=CH-C(O)-CH₃). Кетонная форма: 31.15 (CH₃); 54.11 (CH₂); 121.83 (β -Py CH); 142.50 (γ -Py CH); 151.31 (α -Py CH); 196.00 (Py-C(O)-CH₂-C(O)-CH₃); 204.00 (Py-C(O)-CH₂-C(O)-CH₃).

Найдено, %: C 66.96, H 5.37, N 8.35. C₉H₉NO₂. Вычислено, %: C 66.25; H 5.56; N 8.58.

Масс-спектр 164 [M-H]⁺.

1-Фенил-3-(4-пиридинил)-1,3-пропандион (1b)

В колбу объемом 0,5 л помещают 0,2 л сухого ТГФ, 13,1 г (0,1 Моль) метилового эфира 4-пиридинкарбоновой кислоты и 11,8 г (0,105 Моль) трет-бутилата калия. После растворения последнего осторожно добавляют 12,0 г (0,1 Моль) PhAc. Оставляют перемешивать смесь на ночь при температуре 50°C. Добавляют 6,6 г (0,11 Моль) AcOH. Смесь упаривают при пониженном давлении, добавляют 100 мл CH₂Cl₂, и промывают тремя порциями воды (по 100 мл). Органическую фазу упаривают при пониженном давлении, а полученный твердый остаток промывают на фильтре небольшим количеством Et₂O. Выход – 13,3 г (59%). Т. пл. – 85°C. Препарат использовался без дополнительной очистки. Лит. Т. пл. – 83-85,5°C [26].

ИК-спектр: 3106, 3034 (OH), 1592, 1538 (C=O), 1486, 1411, 1287, 1238.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (J , Гц): (енольная форма $\approx 100\%$): 6.88 (1H, с, CH); 7.51 (2H, д, д, $^3J = 7.5$; 3,5-Н-Ph); 7.60 (1H, т, $^3J = 7.5$; 4-Н-Ph); 7.79 (2H, д, $^3J = 4.5$; 3,5-Н-Пу); 8.00 (2H, д, $^3J = 8.0$; 2,6-Н-Ph); 8.79 (2H, д, $^3J = 4.5$; 2,6-Н-Пу); 16.54 (1H, м, О-Н).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д., (J , Гц): (енольная форма $\geq 95\%$): 4.97 (0.07H, с, CH_2 кето.); 7.47 (1H, с, CH енол); 7.60 (2H, д, д, $^3J = 7.5$; 3,5-Н-Ph); 7.69 (1H, т, $^3J = 7.5$; 4-Н-Ph); 7.80-7.86 (0.2H, м, кето); 8.06 (2H, д, $^3J = 4.5$; 3,5-Н-Пу); 8.21 (2H, д, $^3J = 8.0$; 2,6-Н-Ph); 8.73 (м, кето), 8.83 (2H, д, $^3J = 4.5$; 2,6-Н-Пу); 16.73 (1H, м, О-Н).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: (енольная форма $\approx 100\%$): 93.96 [C(O)-CH=C(OH)]; 120.37 (β -Пу, CH); 127.44; 128.78; 133.12 (CHPh); 135.10 (1-CPh); 142.19 (γ -Пу, CH); 150.55 (α -Пу, CH); 181.22 [C(OH)=CH-C(O)]; 188.21 [C-(OH)=CH-C(O)].

Найдено, %: С 74.96, Н 4.82, N 6.15. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 74.65; Н 4.92; N 6.22.

Масс-спектр 226 [M-H] $^+$.

1-(4-Бромфенил)-3-(4-пиридинил)-1,3-пропандион (1с)

Получен аналогично соединению **1b**.

Выход – 76%. Препарат использовался без дополнительной очистки. Т. пл. – 157-159°C.

ИК-спектр: 3436 (N-H), 3156, 3046, 1657 (C=O), 1618, 1596, 1575, 1509, 1458, 1407, 1340, 1300, 1226.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (J , Гц), (енольная форма $\approx 100\%$): 6.84 (1H, с, CH); 7.66 (2H, д, 3,5-Н-Ph); 7.78 (2H, м, 3,5-Н-Пу); 7.88 (2H, д, 2,6-Н-Ph); 8.82 (2H, м, 2,6-Н-Пу); 16.46 (1H, м, О-Н).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д., (J , Гц), (енольная форма $\geq 95\%$): 4.97 (0.07H, с, CH_2 кето.); 7.48 (1H, с, CH енол); 7.80 (2H, д, $^3J = 7.5$; 3,5-Н-Ph); 8.05 (2H, д, $^3J = 4.5$; 3,5-Н-Пу); 8.14 (2H, д, $^3J = 7.5$; 2,6-Н-Ph); 8.83 (2H, д, $^3J = 4.5$; 2,6-Н-Пу); 16.61 (1H, м, О-Н).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: (енольная форма $\approx 100\%$): 95.02 [C(O)-CH=C(OH)]; 120.99 (β -Пу, CH); 128.10 (C-Br); 130.10 (2,6-С Ph); 132.37 (3,5-С Ph); 134.07 (1-С Ph); 141.53 (γ -Пу, CH); 151.05 (α -Пу, CH); 181.60 [C(OH)=CH-C(O)]; 187.16 [C-(OH)=CH-C(O)].

Найдено, %: С 54.96, Н 3.42, N 4.55. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: С 55.29; Н 3.31; N 4.61.

Масс-спектр 304 [M-H] $^+$.

1-(4-Пиридинил)-1,2,3-бутантрион-2-[(4-метилфенил)гидразон] (2a)

К охлажденному до 0°C раствору 2N HCl (5 мл) добавляют при перемешивании 0,32 г (3 ммоль) *n*-толуидина и 0,21 г нитрита натрия, растворенного в 1 мл воды. Смесь выдерживают 30 мин. К гомогенному раствору добавляют 1,3 г ацетата

натрия и 0,49 г (3 ммоль) соединения **1a**. После 16 часов перемешивания при комнатной температуре смесь фильтруют и промывают водой, а затем небольшим количеством 2-пропанола.

Выход – 0,53 г (63%). Препарат использовался без дополнительной очистки. Т. пл. – 125-126°C.

ИК-спектр: 3450 (N-H), 1656 (C=O), 1623, 1517, 1339, 1204.

УФ-спектр: 227 (4.05); 285 (3.77); 375 (4.29).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (J , Гц): 2.36 (3H, с, 4'-CH $_3$); 2.71 (3H, с, C(O)-CH $_3$); 7.09 (2H, д, $^3J = 8.0$; 2'-Н, 6'-Н); 7.17 (2H, д, $^3J = 8.0$; 3'-Н, 5'-Н); 7.60 (2H, д, $^3J = 5.0$; 3'-Н, 5'-Н); 8.78 (2H, д, $^3J = 5.0$; 2'-Н, 6'-Н); 15.0 (1H, м, N-Н).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: (Z : E $\approx 1:2$), 2.27 (3H, м, 4'-CH $_3$); 2.55-2.58 (3H, м, C(O)-CH $_3$); 7.18 (3.3H, м, 2',3',5',6'-Н); 7.41 (0.7H, м); 7.70 (2H, м, 3'-Н, 5'-Н); 8.77 (2H, м, 2'-Н, 6'-Н); 12.12 [0.3H, м, N-Н (Z)], 14.36 [0.6H, м, N-Н (E)].

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.02 (Ph-CH $_3$); 30.92 [C(O)-CH $_3$]; 116.38 (Ar-Н); 121.04; 123.36 (Ar-Н); 130.37 (Ar-Н); 131.59; 136.64; 138.84; 146.66; 149.57 (Ar-CH); 149.78; 190.82 (C=O); 198.14 (C=O).

Найдено, %: С 68.76; Н 5.39; N 15.11. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.31; Н 5.37; N 14.94.

Масс-спектр 282 [M-H] $^+$.

Данные РСА соединения **2a:

Кристаллы моноклинные, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, при 298 K $a = 9.5203(6)$ Å, $b = 10.7437(8)$ Å, $c = 14.8814(11)$ Å, $\alpha = 102.763(6)^\circ$, $\beta = 100.517(6)^\circ$, $\gamma = 95.073(6)^\circ$, $V = 1446.35(19)$ Å 3 , $M_r = 281.31$, $Z = 4$, пространственная группа P, $d_{\text{выч}} = 1,292$ г/см 3 , $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,088$ мм $^{-1}$, $F(000) = 592$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 17646 отражений (5681 независимых, $R_{\text{int}} = 0.067$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре «Xcalibur 3» (MoK α , графитовый монохроматор, CCD детектор, ω -сканирование, $\theta_{\text{макс}} = 26.32^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX-97 [27]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели наездника с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экв}}$ несущего атома ($n=1.5$ для метильных групп, $n = 1.2$ для ароматических атомов водорода), за исключением атома водорода при N3, который уточнялся независимо в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.143$ по 5681 отражениям ($R_1 = 0.060$ по 2184 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.88$). Структура депонирована в Кембриджский банк структурных данных, номер депонента CCDC 943264.

1-(4-Пиридинил)-1,2,3-бутантрион-2-(фенилгидразон) (2b)

Получают по методике, аналогичной для продукта **2a**.

Выход – 60%. Т. пл. – 125-126°C.

ИК-спектр: 3450 (N-H), 1651 (C=O), 1625, 1514, 1339, 1284, 1204.

УФ-спектр: 224 (4.03); 283 (3.75); 366 (4.28).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (J, Гц). E-изомер: 2.71 (3H, с, C(O)-CH₃); 7.17-7.22 (3H, м, C₆H₅); 7.36 (2H, м, C₆H₅); 7.61 (2H, д, $^3J = 4.0$; 3'-H, 5'-H); 8.78 (2H, д, $^3J = 4.0$; 2'-H, 6'-H); 14.92 (1H, с, N-H). Z-изомер: 2.57 (3H, с, C(O)-CH₃); 13.84 (1H, с, N-H).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д.: (Z : E \approx 35:65), 2.55-2.59 [3H, м, C(O)-CH₃]; 7.16-7.49 (5H, м, C₆H₅); 7.64 (2H, м, 3'-H, 5'-H); 8.77 (2H, м, 2'-H, 6'-H); 11.95 [0.3H, м, N-H (Z)], 14.26 [0.6H, м, N-H (E)].

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 30.90 [C(O)-CH₃]; 116.37 (Ar-H); 120.96; 123.26 (Ar-H); 126.35; 129.77 (Ar-H); 131.91; 141.13; 146.24; 149.71 (Ar-CH); 149.93; 190.80 (C=O); 198.16 (C=O).

Найдено, %: C 68.06; H 5.13; N 15.61. C₁₅H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: C 67.4; H 4.90; N 15.72.

Масс-спектр 268 [M-H]⁺.

1-(4-Пиридинил)-1,2,3-бутантрион-2-[(4-бромфенил)гидразон]] (2c)

Получают по методике, аналогичной для продукта **2a**.

Выход – 75%. Т. пл. – 149-150°C.

ИК-спектр: 3450 (N-H), 1664 (C=O), 1641, 1512, 1336, 1320, 1202.

УФ-спектр: 230 (4.11); 285 (3.79); 368 (4.29).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (J, Гц): 2.71 [3H, с, C(O)-CH₃]; 7.06 (2H, д, $^3J = 7.0$; 2'-H, 6'-H); 7.48 (2H, д, $^3J = 7.0$; 3'-H, 5'-H); 7.61 (2H, м; 3'-H, 5'-H); 8.80 (2H, м; 2'-H, 6'-H); 14.85 (1H, с, N-H). Z-изомер: 2.57 [3H, с, C(O)-CH₃]; 7.35 (2H, м; 2'-H, 6'-H); 13.70 (1H, с, N-H).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д.: 7.33 (2H, м, 2'-H, 6'-H), 7.55 (2H, м, 3'-H, 5'-H); 7.65 (2H, м, 3'-H, 5'-H); 8.79 (2H, м, 2'-H, 6'-H); 11.5-14.5 (1H, м, N-H).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 30.95 [C(O)-CH₃], 117.83 (Ar-H), 119.32; 123.25 (Ar-H); 132.33; 132.82 (Ar-H); 140.25; 146.02; 149.78 (Ar-CH); 190.74 (C=O); 198.44 (C=O).

Найдено, %: C 51.86; H 3.37; Br 23.45; N 12.25. C₁₅H₁₂BrN₃O₂. Вычислено, %: C 52.04; H 3.49; Br 23.08; N 12.14.

Масс-спектр 346 [M-H]⁺.

1-(4-Пиридинил)-1,2,3-бутантрион-2-[(4-нитрофенил)гидразон]] (2d)

Получают по методике, аналогичной для продукта **2a**.

Выход – 65%. Т. пл. – 196-197°C.

ИК-спектр: 3450 (N-H), 1664 (C=O), 1646, 1509, 1349, 1334, 1315.

УФ-спектр: 219 (4.14); 283 (3.81); 379 (4.44).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (J, Гц). E-изомер: 2.72 [3H, с, C(O)-CH₃]; 7.27 (2H, д; 2'-H, 6'-H); 7.65 (2H, д, $^3J = 4.0$; 3'-H, 5'-H); 8.25 (2H, д,

$^3J = 8.0$; 3'-H, 5'-H); 8.84 (2H, д, $^3J = 4.0$; 2'-H, 6'-H); 14.70 (1H, с, N-H). Z-изомер: 2.63 [3H, с, C(O)-CH₃]; 7.39 (2H, д, $^3J = 5.0$; 3'-H, 5'-H); 7.55 (2H, д, $^3J = 7.0$; 2'-H, 6'-H); 8.36 (2H, д, $^3J = 8.0$; 3'-H, 5'-H); 8.78 (2H, м; 2'-H, 6'-H); 13.19 (1H, с, N-H).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д.: (Z : E \approx 7:3), 2.56-2.59 [3H, м, C(O)-CH₃]; 7.46-7.48 [0.55H, м, 2',6'-H (E)]; 7.56-7.57 [1.3H, м, 2',6'-H (Z)]; 7.71-7.73 (2H, м, 3'-H, 5'-H); 8.22-8.27 (2H, м, 3'-H, 5'-H); 8.81-8.87 (2H, м, 2'-H, 6'-H); 11.81 [0.6H, м, N-H (Z)]; 13.73 [0.2H, м, N-H (E)].

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 31.00 [C(O)-CH₃]; 115.87; 116.09 (Ar-H); 123.24 (Ar-H); 125.87 (Ar-H); 133.75; 144.81; 145.17; 146.18; 149.95 (Ar-CH); 150.10; 190.51 (C=O); 198.73 (C=O).

Найдено, %: C 58.0; H 3.77; N 17.55. C₁₅H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: C 57.69; H 3.87; N 17.94.

Масс-спектр 313 [M-H]⁺.

1-Фенил-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрион-2-[(4-метилфенил)гидразон]] (3a)

К охлажденному до 0°C раствору 2N HCl (5 мл) добавляют при перемешивании 0,32 г (3 ммоль) *n*-толуидина и 0,21 г нитрита натрия, растворенного в 1 мл воды. Через 30 мин в гомогенный раствор добавляют 1,3 г ацетата натрия и 0,68 г (3 ммоль) соединения **1b**. После 16 часов перемешивания при комнатной температуре раствор фильтруют и промывают водой, затем небольшим количеством 2-пропанола.

Выход – 0,59 г (57%). Т. пл. – 151-153°C.

ИК-спектр: 3445 (N-H), 1659 (C=O), 1633, 1543, 1496, 1341, 1238.

УФ-спектр: 229 (4.15); 250 (4.21); 401 (4.26).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (J, Гц), (мажор:минор \approx 1:0.7): 2.35 (4.8H, м, 4'-CH₃-маж.+мин.); 7.12-7.22 (6.6H, м); 7.42 (3.4H, м); 7.53 (2.4H, м); 7.64 (2.7H, м); 7.80 (2H, д, $^3J = 5.2$; 3',5'-H-маж.); 8.03 (1.4H, д, $^3J = 7.2$; мин.); 8.69 (1.4H, д, $^3J = 5.2$; 2',6'-H-мин.); 8.83 (2H, д, $^3J = 5.2$; 2',6'-H-маж.); 13.83 (0.8H, с, N-H-маж.); 14.20 (0.5H, с, N-H-мин.).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д., (J, Гц), (мажор:минор \approx 3:1): 2.26 (3H, м, 4'-CH₃-маж.+мин.); 7.15-8.00 (11H, м); 8.87-8.82 (2H, м, 2',6'-H-маж.+мин.); 11.97 (0.6H, с, N-H-маж.); 12.76 (0.2H, с, N-H-мин.).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.06 (Ar-CH₃); 116.11; 116.43; 121.18; 123.59; 128.33; 128.45; 130.37; 130.62; 132.36; 132,44; 132.63; 132.85; 136.10; 136.27; 136.96; 138.19; 138.88; 144.57; 145.49; 150.12; 150.20; 190.06 (C=O); 191.19 (C=O); 191.68 (C=O); 192.80 (C=O).

Найдено, %: C 73.96; H 5.03; N 13.12. C₂₁H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C 73.45; H 4.99; N 12.24.

Масс-спектр 344 [M-H]⁺.

1-Фенил-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрион-2-(фенилгидразон) (3b)

Получают по методике, аналогичной для продукта **3a**.

Выход – 52%. Т. пл. – 154-156°C.

ИК-спектр: 3450 (N-H), 1651 (C=O), 1625, 1514, 1339, 1284, 1204.

УФ-спектр: 247 (4.22); 380 (4.25).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (мажор:минор \approx 1:0.8): 7.19-7.68 (20H, м, маж.+мин.); 7.84 (2H, маж.); 8.07 (1.6H, м, мин.); 8.72 (1.6H, м, 2'-H, 6'-H мин.); 8.87 (2H, м, 2'-H, 6'-H маж.); 13.7 (0.8H, с, N-H маж.); 14.10 (0.6H, с, N-H мин.).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д., (мажор:минор \approx 3 : 10): 7.07-8.03 (12H, м); 8.83 (2H, м, 2'-H, 6'-H); 11.90 [0.6H, м, N-H (маж.)], 12.59 [0.2H, м, N-H (мин.)].

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 116.15; 116.41; 121.19; 123.58; 125.87; 126.06; 128.28; 128.39; 128.43; 129.77; 130.62; 132.80; 132.96; 136.82; 137.99; 141.22; 144.38; 145.28; 150.16; 150.22; 190.02 (C=O); 191.13 (C=O); 191.74 (C=O); 192.73 (C=O).

Найдено, %: C 72.96; H 5.04; N 13.05. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.94; H 4.59; N 12.76.

Масс-спектр 330 [M-H] $^+$.

1-(4-Бромфенил)-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрион-2-[(4-метилфенил)гидразон]] (3с)

К охлажденному до 0°C раствору 2N HCl (5 мл) добавляют при перемешивании 0,35 г (3,3 ммоль) *p*-толуидина и 0,21 г нитрита натрия, растворенного в 1 мл воды. Через 30 мин в гомогенный раствор добавляют 1,3 г ацетата натрия и 0,91 г (3 ммоль) соединения **1с**. После 16 часов перемешивания при комнатной температуре раствор фильтруют и промывают водой, затем небольшим количеством 2-пропанола.

Выход – 0,95 г (75%). Т. пл. – 165-167°C

ИК-спектр: 3437 (N-H), 1654, 1649 (C=O), 1584, 1527, 1336, 1235.

УФ-спектр: 255 (4.23); 399 (4.23).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д., (мажор:минор \approx 1:0.2): 2.33 (3.0H, м, 4'-CH $_3$ -маж.+мин.); 7.10-7.19 (4.1H, м); 7.40 (0.4H, м); 7.47-7.56 (3.2H, м); 7.65 (0.4H, м); 7.79 (1.6H, м); 7.88 (0.4H, м); 8.71 (0.3H, м, 2',6'-H-мин.); 8.84 (1.6H, м, 2',6'-H-маж.); 13.94 (0.7H, м, N-H-маж.); 14.24 (0.1H, м, N-H-мин.).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д., (мажор:минор \approx 30:70): 2.26 (3H, м, 4'-CH $_3$); 7.16-7.27 (4H, м); 7.63-7.95 (6H, м); 8.81 (2H, м, 2'-H, 6'-H); 12.13 [0.5H, м, N-H (маж.)], 12.79 [0.2H, м, N-H (мин.)].

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.07 (Ar-CH $_3$); 116.35; 116.50; 121.28; 123.68; 127.52; 127.97; 129.83; 130.43; 131.51; 131.64; 131.95; 132.09; 135.75; 136.50; 136.62; 137.00; 138.75; 144.81; 145.64; 150.09; 189.84 (C=O); 189.93 (C=O); 191.49 (C=O); 191.64 (C=O).

Найдено, %: C 59.96; H 3.67; Br 19.35; N 10.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.73; H 3.82; Br 18.92; N 9.95.

Масс-спектр 422 [M-H] $^+$.

Метил 3-оксо-2-(фенилгидразоно)-3-пиридин-4-ил пропаноат (4)

Выход – 78%. Т. пл. – 161°C.

ИК-спектр: 3429 (N-H), 1684, 1664 (C=O), 1516, 1443, 1410, 1337, 1231, 1211, 1200

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 3.92 (3H, с, OMe); 7.05-7.40 (5H, м, Ph); 7.64 (2H, м, β -Py); 8.73 (2H, м, α -Py); 12.38 (1H, м, N-H).

Найдено, %: C 64.2; H 4.71; N 14.71. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.60; H 4.63; N 14.83.

Масс-спектр 283 [M-H] $^+$.

1-Метил-4-[2-[2-(4-метилфенил)гидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиния йодид (5а)

Растворяют 0,28 г (1 ммоль) соединения **2а** в 5 мл MeCN и добавляют к нему 2,84 г (20 ммоль) метилйодида. Смесь перемешивают при комнатной температуре 16 часов, после чего растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток промывают небольшим количеством ацетонитрила либо изопропанола.

Выход – 0,33 г (78%). Т. пл. – 224-225°C.

ИК-спектр: 3468 (N-H), 3416, 1654 (C=O), 1628, 1509, 1356, 1338, 1289, 1204.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., (*J*, Гц). *E*-изомер: 9.13 (2H, д, $^3J = 6.0$; 2'-H, 6'-H), 8.30 (2H, д, $^3J = 6.0$; 3'-H, 5'-H), 7.20-7.22 (4H, м; 3'-H, 5'-H, 2'-H, 6'-H), 4.45 (3H, с, N-CH $_3$), 2.65 (3H, с, C(O)-CH $_3$), 2.30 (3H, с, 4'-CH $_3$), 14.55 (1H, с, N-H). *Z*-изомер: 9.11 (2H, м; 2'-H, 6'-H), 8.22 (2H, м; 3'-H, 5'-H), 7.32 (2H, м; 3'-H, 5'-H), 7.64 (2H, м; 2'-H, 6'-H), 4.43 (3H, с, N-CH $_3$), 2.47 (3H, с, C(O)-CH $_3$), 2.33 (3H, с, 4'-CH $_3$), 13.61 (1H, с, N-H).

Найдено, %: C 48.96; H 4.51; N 10.14. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 48.24; H 4.29; N 9.93.

1-Метил-4-[2-[2-(4-бромфенил)гидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиния йодид (5б)

Получают по методике, аналогичной для продукта **5а**.

Выход – 84%. Т. пл. – 237-238°C.

ИК-спектр: 3436(N-H), 1656 (C=O), 1640, 1504, 1374, 1333.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: *E*-изомер: 9.11 (2H, м; 2'-H, 6'-H); 8.28 (2H, м; 3'-H, 5'-H); 7.56 (2H, м; 3'-H, 5'-H); 7.27 (2H, м; 2'-H, 6'-H); 4.44 (3H, с, N-CH $_3$); 2.63 [3H, с, C(O)-CH $_3$]; 14.25 (1H, м, N-H). *Z*-изомер: 13.18 (1H, м, N-H); 7.62 (м).

Найдено, %: C 38.98, H 3.331, Br 16.41, N 8.84. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrIN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 39.37; H 3.10; N 8.61.

1-Метил-4-[2-[2-(4-нитрофенил)гидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиния йодид (5с)

Получают по методике, аналогичной для продукта **5а**. Необходимо следить за гомогенностью реакционной смеси, а в случае необходимости раствор соединения **2д** необходимо профильтровать.

Выход – 68%. Т. пл. – 230°C.

ИК-спектр: 3431(N-H), 1656 (C=O), 1640, 1594, 1517, 1504, 1338.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д., (J , Гц): *E*-ізомер: 9.15 (2H, д, $^3J = 6.0$; 2'-H, 6'-H); 8.32 (2H, м; 3'-H, 5'-H); 8.22 (2H, д, $^3J = 7.5$; 3'-H, 5'-H); 7.48 (2H, д, $^3J = 7.5$; 2'-H, 6'-H); 4.46 (3H, с, N- CH_3); 2.66 [3H, с, C(O)- CH_3]; 13.96 (1H, с, N-H). *Z*-ізомер: 12.68 (1H, с, N-H); 7.77 (м).

Найдено, %: C 41.96; H 3.28; N 12.14. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{O}_4$.
Вычислено, %: C 42.31; H 3.33; N 12.33.

1-Метил-4-{1,3-диоксо-3-фенил-2-[2-(4-метилфенил)гидразоно]пропил}-пиридиния йодид (5d)

Получают по методике, аналогичной для продукта **5a**.

Выход – 82%. Т. пл. – 237-238°C.

ИК-спектр: 3385(N-H), 1651 (C=O), 1514, 1346, 1238.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д., (мажор:минор \approx 1:0.3): 13.74 (0.3H, м, N-H-мин.); 13.23 (0.8H, м, N-H-маж.); 9.19 (1.6H, м, 2',6'-H-маж.); 9.09 (0.4H, м, 2',6'-H-мин.); 8.52 (1.5H, м); 8.26 (0.3H, м); 7.96 (2.2H, м); 7.73 (1.1H, м); 7.59 (2.2H, м); 7.40 (0.3H, м); 7.16-7.20 (3.7H, м; 4.46 (3.2H, м, N- CH_3 -маж.+мин.); 2.28 (3.5H, м, 4'- CH_3 -маж.+мин.).

Найдено, %: C 54.73; H 4.25; N 8.64. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}_2$.
Вычислено, %: C 54.45; H 4.15; N 8.66.

1-Метил-4-[1,3-диоксо-3-фенил-2-(2-фенилгидразоно)пропил]-пиридиния йодид (5e)

Получают по методике, аналогичной для продукта **5a**.

Выход – 76%. Т. пл. – 231-233°C.

ИК-спектр: 3468(N-H), 1651 (C=O), 1520, 1341, 1238.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д., (мажор:минор \approx 1:0.2): 13.57 (0.2H, м, N-H-мин.); 12.14 (0.8H, м, N-H-маж.); 9.19 (1.7H, м, 2',6'-H-маж.); 9.08 (0.3H, м, 2',6'-H-мин.); 8.54 (1.6H, м); 8.28 (0.3H, м); 7.97-7.99 (2.1H, м); 7.60-7.74 (3.5H, м); 7.42-7.48 (0.7H, м); 7.24-7.33 (3.7H, м); 7.12 (0.7H, м); 4.42-4.45 (3.3H, м, N- CH_3 -маж.+мин.).

Найдено, %: C 53.86; H 3.87; N 9.14. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2$.
Вычислено, %: C 53.52; H 3.85; N 8.92.

1-Метил-4-{1,3-диоксо-3-(4-бромфенил)-2-[2-(4-метилфенил)-гидразоно]-пропил}-пиридиния йодид (5f)

Получают по методике, аналогичной для продукта **5a**.

Выход – 62%. Т. пл. – 147-148°C.

ИК-спектр: 3421(N-H), 1638 (C=O), 1584, 1514, 1341, 1287, 1235.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 13.77 (0.2H, м, N-H-мин.); 12.39 (0.6H, м, N-H-маж.); 9.09-9.18 (2.1H, м); 8.50 (1.4H, м); 8.28 (0.7H, м); 7.79-7.90 (4.1H, м); 7.17-7.42 (3.9H, м); 4.44 (3H, м, N- CH_3 -маж.+мин.); 2.28-2.34 (3H, м, 4'- CH_3 -маж.+мин.).

Литература

- Gilli P., Pretto L., Bertolasi V., Gilli G. *Acc. Chem. Res.*, 2009, Vol. 11, pp.33-44.
- Olivieri A.C., Wilson R.B., Paul I.C., Curtin D.Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, Vol. 111, pp.5225-32.
- Krugowski T.M., Wozniak K., Anulewics R. et al. *J. Phys. Chem.*, 1997, Vol. 101, pp.9399-404.

Найдено, %: C 46.98; H 3.33; N 7.64. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrIN}_3\text{O}_2$.
Вычислено, %: C 46.83; H 3.39; N 7.45.

4-[3-Метокси-3-оксо-2-(фенилгидразоно)-пропаноил]-1-метилпиридиниума йодид (5g)

Получают из соединения **4** по методике, аналогичной для продукта **5a**.

Выход – 96%. Т. пл. – 197°C.

ИК-спектр: 3468, 3412(N-H), 1673 (C=O), 1639, 1524, 1463, 1435, 1396, 1343, 1231, 1217.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 3.94 (3H, м, OMe); 4.54 (3H, м; NCH₃); 7.12-7.38 (5H, м, Ph); 8.29 (2H, м, β -Py); 9.27 (2H, м, α -Py); 12.75 (1H, м, N-H).

Найдено, %: C 46.2; H 3.90; N 9.76. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}_3$.
Вычислено, %: C 45.19; H 3.79; N 9.88.

3-[3-Этокси-3-оксо-2-(фенилгидразоно)-пропаноил]-1-метилпиридиниума йодид (5h)

Получают по методике, аналогичной для продукта **5a**.

Выход – 93%. Т. пл. – 158°C.

ИК-спектр: 3433 (N-H), 3143, 1656 (C=O), 1583, 1519, 1480, 1306, 1245, 1225, 1203.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д., (J , Гц): 1.38 (3H, т, $^3J = 6.8$; O- CH_2 - CH_3); 4.38 (2H, кв, $^3J = 6.8$; O- CH_2 - CH_3); 7.05-7.32 (5H, м, Ph); 7.51 (1H, м, 5-H-Py); 8.17 (1H, м, 4-H-Py); 8.73 (1H, м, 6-H-Py); 8.99 (1H, м, 2-H-Py); 12.31 (1H, м, N-H).

Найдено, %: C 47.21; H 4.21; N 9.73. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_3$.
Вычислено, %: C 46.48; H 4.13; N 9.57.

Выводы

1. С помощью реакции Яппа-Клингемана осуществлен синтез 2-арилгидразонов 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов.

2. Показано, что для них характерна кето-гидразонная структура. В твердом состоянии синтезированные вещества находятся исключительно в форме таутомера **A**. В растворе возможно существование двух таутомерных форм мажорной (**A**) и минорной (**B**).

3. Соотношение форм контролируется электронными эффектами заместителя X. Внутримолекулярная водородная связь упрочняется под действием электронодонорных заместителей, а термодинамическая выгодность таутомера **A** возрастает. Полярный DMSO-d_6 способствует увеличению в равновесной смеси доли более полярного минорного таутомера **B**.

4. Кватернизация 2-арилгидразонов 1R-3-(4-пиридинил)-1,2,3-пропантрионов йодистым метилом происходит исключительно по пиридиновому атому азота и тем самым уменьшает содержание минорного таутомера **B**.

4. Yaddib H.B., Issa Y.M., Mohamed W.S. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2008, Vol. 92, pp.775-82.
5. Aliyeva R.A., Chygarov F.M., Mahmudov K.T., *Journal of Analytical Chemistry*, 2005, Vol. 50, pp.137-40.
6. Chen Z.M., Huang F.X., Wu Y.Q. et al. *Inorganic Chemistry Communications*, 2006, Vol. 9, pp.21-4.
7. Contihno D.L.M., Fernandes P.C. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 1991, Vol. 1, pp.109.
8. Kocyigit B.K., Rollas S. *Il Farmaco*, 2002, Vol. 57, pp.595.
9. Mishra L., Jha A., Yadaw A.K. *Transition Met. Chem.*, 2007, Vol. 22, pp.406.
10. Pat. European 383 449; *Chem. Abstr.*, 1991, Vol. 114, p. 81895 t.
11. Pat. GB 2 228004; *Chem. Abstr.*, 1991, Vol. 114, p.228967 d.
12. Ковтуненко В.А., Потуха Л.М., Мишук А.А., Туров А.В. *Khimiya geterocyclicheskikh soedinenij – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, Vol. 44, p.1412.
13. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина Щ.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. *Uspekhi khimii – Успехи химии*, 2010, Vol. 79 (1), pp.33-64.
14. Bertolasi V., Pretto L., Ferretti V., Gilli P., Gilli G. *Acta crystallographica. Section B, Structural science*, 2006, Vol. 62, (Pt 6), pp.1112-20.
15. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation. VCH. Weinheim.*, 1994, Vol. 2, pp.741-784.
16. Bertolasi V., Ferretti V., Gilli P., Gilli G., Issa Y.M., Sherif O.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1993, №2, pp.2223.
17. Электронная база данных Национального института передовых промышленных наук и технологий (Япония). Режим доступа: <http://sdb.sriodb.aist.go.jp> SDBSN# 5801 и 874.
18. Электронная база данных Национального института передовых промышленных наук и технологий (Япония). Режим доступа: <http://sdb.sriodb.aist.go.jp> SDBSN# 6316.
19. Mitchell A.D., Nonhebel D.C. *Tetrahedron*, 1979, Vol. 35, p.2013.
20. Bertolasi V., Gilli P., Ferretti V., Gilli G., Vaughan K. *New J. Chem.*, 1999, Vol. 23, p.1261.
21. Hammett L.P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, Vol. 59, p.96.
22. Mitchell A.D., Nonhebel D.C. *Tetrahedron Letters*, 1975, pp. 3859-3862.
23. <http://www.chemicalize.org/>
24. В дейтерохлороформе образцы нерастворимы.
25. Vogel A.I. *A Text Book of Practical Organic Chemistry, Third ed.*, 1961, p.865.
26. Ishidate; Yamane, *Yakugaku Zasshi*, 1957, 77, p.386,387.
27. Sheldrick G. *Acta Cryst., Sect. A*, 2008, Vol. 64, p.112.

Надійшла до редакції 14.05.2014 р.

УДК 547.71

СИНТЕЗ 4,4,6-ТРИМЕТИЛ-8-R-4Н-ПІРРОЛО[3,2,1-ij]ХІНОЛІН-1,2-ДИОНОВ

Е.В.Лещева, С.М.Медведева, Х.С.Шихалиев

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»
394006, г. Воронеж, Университетская пл., 1. E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Ключевые слова: реакция Штолле; 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины; оксалилхлорид; пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы

Изучены особенности реакции Штолле в ряду замещенных 2,2,4-триметил-1,2-ди(тетра)гидрохинолинов. При проведении взаимодействия оксалилхлорида не с самими 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинами и 2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами, а с их гидрохлоридами удалось избежать побочных процессов образования диамидов щавелевой кислоты 2 и увеличить выходы пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов 3а-г до 90%. Установлено, что проведение реакции в хлористом метиле требует кипячения в течение 1,5-2 ч, в четыреххлористом углероде – 40-50 мин, а в толуоле – всего 20-30 мин. Найдено, что в вышеперечисленных условиях метокси- и бензоилокси-группы не гидролизуются, и в результате синтезированы не описанные ранее 4,4,6-триметил-8-R-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы, содержащие алкокси-, ацилокси- и окси-группы. При изучении реакции Штолле для бифункционального 6-окси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина установлено, что ацилирование оксалилхлоридом и последующая циклизация идут селективно только по вторичной аминогруппе гидрохинолинового кольца с сохранением гидроксильной группы. Показано, что использование двухстадийного модифицированного метода Штолле при синтезе пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов не приносит никаких преимуществ по сравнению с классическим методом прямого взаимодействия субстратов с оксалилхлоридом. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии и элементного анализа.

SYNTHESIS OF 4,4,6-TRIMETHYL-8-R-4H-PYRROLO [3,2,1-ij] QUINOLINE-1,2-DIONES

E.V.Lescheva, S.M.Medvedeva, Kh.S.Shikhaliev

Key words: Stolle reaction; 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline; oxalylchloride; pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione

The features of the Stolle reaction in a series of substituted 2,2,4-trimethyl-1,2-bis (tetra) hydroquinoline have been investigated. When carrying out the reaction of oxalyl chloride not with 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline and 2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline themselves, but with their hydrochlorides we have succeeded in avoiding the side formation of oxalic diamides 2 and increased the yields of pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione 3a-g up to 90%. It has been determined that carrying out the reaction in methylene chloride requires boiling for 1.5-2 h, in carbon tetrachloride it is 40-50 min, and in toluene it is only 20-30 min. It has been found that in the abovementioned conditions methoxy and benzyloxy groups are not hydrolyzed and, thus, the previously unknown 4,4,6-trimethyl-8-R-4H-pyrrolo [3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones containing alkoxy, acyloxy and hydroxy groups have been synthesized. When studying the Stolle reaction for bifunctional 6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline it has been found that acylation with oxalyl chloride and the subsequent cyclization proceed selectively only by the secondary amine group of the hydroquinoline ring with saving the hydroxyl group. It has been shown that the use of a two-stage modification of the Stolle method for the synthesis of pyrrolo [3,2,1-ij] quinoline-1,2-diones brings no advantages compared to the classical method of direct interaction of the substrates with oxalyl chloride. The structure of the compounds obtained have been confirmed by IR and ¹H NMR spectroscopy and elemental analysis.

СИНТЕЗ 4,4,6-ТРИМЕТИЛ-8-R-4Н-ПІРРОЛО[3,2,1-ij]ХІНОЛІН-1,2-ДІОНІВ

Е.В.Лещева, С.М.Медведева, Х.С.Шихалиев

Ключові слова: реакція Штолле; 2,2,4-триметил-1,2-дигідрохіноліни; оксалілхлорид; піроло[3,2,1-ij]хінолін-1,2-діони

Досліджені особливості реакції Штолле у ряду заміщених 2,2,4-триметил-1,2-ди (тетра) гідрохінолінів. При проведенні взаємодії оксалілхлориду не з самими 2,2,4-триметил-1,2-дигідрохінолінами і 2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолінами, а з їх гідрохлоридами вдалося уникнути побічних процесів утворення діаміду щавлевої кислоти 2 і збільшити виходи піроло[3,2,1-ij]хінолін-1,2-діонів 3а-г до 90%. Встановлено, що проведення реакції у хлористому метилі потребує кип'ятіння протягом 1,5-2 год, у чотирихлористому вуглеці – 40-50 хв, а у толуолі – всього 20-30 хв. Знайдено, що у вищеперелічених умовах метокси- і бензоїлокси-групи не гідролізуються, внаслідок чого були синтезовані не описані раніше 4,4,6-триметил-8-R-4Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-1,2-діони, які містять алкокси-, ацилокси- і окси-групи. При вивченні реакції Штолле для бифункціонального 6-окси-2,2,4-триметил-1,2-дигідрохіноліну встановлено, що ацилювання оксалілхлоридом і наступна циклізація проходять селективно тільки по вторинній аміногрупі гідрохінолінового кільця зі збереженням гідроксильної групи. Показано, що використання двостадійного модифікованого методу Штолле при синтезі піроло[3,2,1-ij]хінолін-1,2-діонів не має жодних переваг порівняно з класичним методом прямої взаємодії субстратів з оксалілхлоридом. Їх будова підтверджена даними ІЧ- і ЯМР ¹H спектроскопії та елементного аналізу.

Реакция Штолле является одним из удобных и хорошо изученных методов синтеза изатинового скелета [1-3]. При подробном изучении применимости этой реакции для 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **1** установлено, что ее проведение в варианте, указанном в работе [4] (кипячение субстрата и оксалилхлорида в абсолютном хлористом метиле в атмосфере азота), является неудобным и неэффективным. Реакция сопровождается осмолением и образованием побочных продуктов, в числе которых могут быть продукты полимеризации [5, 6] и диамид щавелевой кислоты **2** [1]. Скорее всего, именно поэтому авторам удалось выделить целевые 4,4,6-триметил-8-*R*-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **3a,b** с невысокими (40-44 %) выходами. При этом не описаны пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы и их тетрагидроаналоги с алкокси-, ацилокси- и гидроксигруппами (схема 1).

Избежать побочных процессов и увеличить выходы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **3** (до 90%) удалось при проведении реакции не с самими 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинами **1a-g**, а с их гидрохлоридами. Проведение реакции в хлористом метиле требует кипячения в течение 1,5-2 ч, в четыреххлористом углеводе – 40-50 мин, а в толуоле – всего 20-30 мин. При этом не требуются кислотные катализаторы и не наблюдается образование побочных диамидов **2**.

В результате синтезированы 4,4,6-триметил-8-*R*-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы **3a-g**, причем метокси- и бензоилокси-группы в этих

условиях не гидролизуются. Следует отметить, что введение в 7-ое положение гидрохинолинового кольца метильного заместителя не влияет на время реакции и выходы целевых продуктов, а также то, что при проведении реакции в толуоле последний не присоединяется к кратной связи молекулы дигидрохинолина по типу реакции Фриделя-Крафтса [7].

Аналогичные закономерности наблюдаются и для 4-*R*¹-6-*R*²-7-*R*³-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **4a-f**, из которых получены также с высокими выходами (70-90%) соответствующие 1,2-дионы **5a-f** (схема 2).

На примере соединения **5d** показана возможность аннелирования пирролдионного фрагмента к гидрохинолиновому альтернативным путем через соответствующее *N*-этоксалилпроизводное по модифицированному методу Штолле [1]. Установлено, что этилоксалат **6**, полученный кипячением тетрагидрохинолина **4d** с этоксалилхлоридом в сухом толуоле, циклизуется в соответствующий пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион **5d** при действии кислотных катализаторов по внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса. Были опробованы такие системы, как эфират трехфтористого бора с хлороформом либо с дихлорэтаном, AlCl₃ с петролейным эфиром; температурный режим варьировался от 0° до температур кипения соответствующих растворителей. Оказалось, что в этих условиях реакция идет очень медленно (до 100 ч) и сопровождается осмолением реакционной смеси; выходы целевого продукта **5d** не превышали 20-30%.

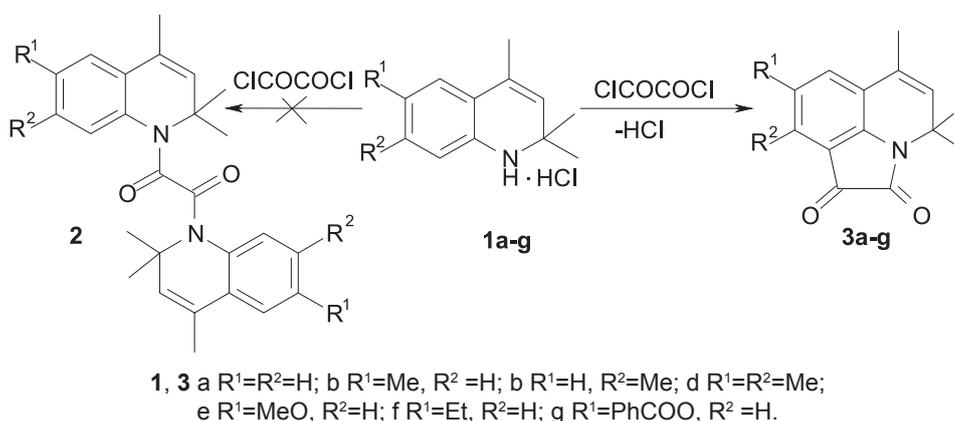


Схема 1

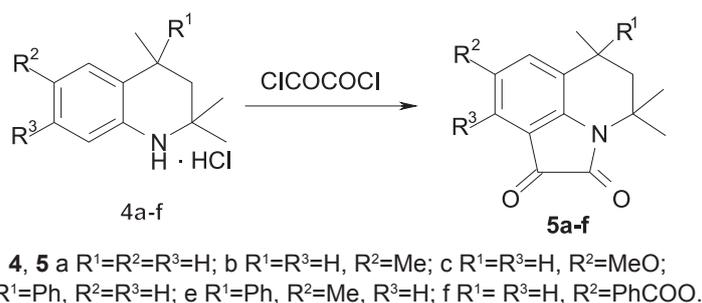


Схема 2

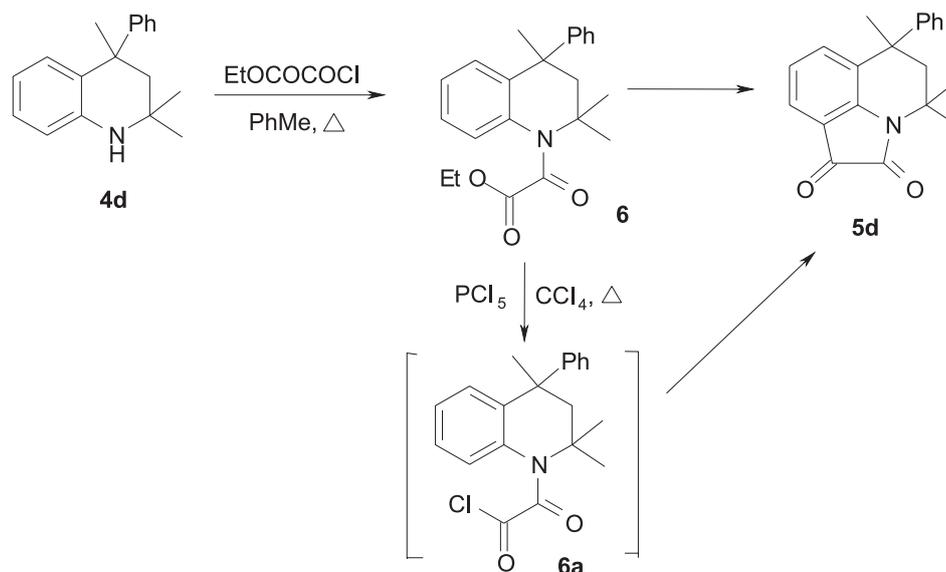


Схема 3

Однако выход пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона **5d** удалось повысить до 65% при проведении реакции циклизации исходного этоксилилпроизводного **6** под действием PCI₅ в четыреххлористом углероде. В этом случае реакция, очевидно, протекает через стадию образования интермедиата **6a** (схема 3).

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что использование двухстадийного модифицированного метода Штолле при синтезе пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов не приносит никаких преимуществ по сравнению с классическим методом прямого взаимодействия субстратов с оксалилхлоридом.

При изучении реакции Штолле для бифункционального 6-окси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина установлено, что ацилирование оксалилхлоридом и последующая циклизация идут селективно только по вторичной аминогруппе гидрохинолинового кольца с сохранением гидроксильной группы. Очевидно, это связано с тем, что последняя ацилируется только в присутствии оснований, генерирующих фенолят ион [8].

Циклизацию проводили кипячением гидрохлорида **1h** с оксалилхлоридом в абсолютном четыреххлористом углероде. В результате синтези-

рован 8-окси-4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дион **3h**, который также получен встречным синтезом гидролизом 8-бензоилокси-группы 1,2-диона **3g**. Во избежание размыкания изатининого цикла гидролиз осуществляли в кислых условиях действием концентрированной HBr в ледяной уксусной кислоте. Выход соединения **3h** в первом варианте составляет 65%, во втором – 55%.

Оба способа синтеза и в тех же условиях были осуществлены также и для получения гидрированного аналога **5g** из **4g** и **4f** (схема 4).

Строение всех синтезированных 1,2-дионов **3a-h**, **5a-g** и нециклического **6** подтверждено данными ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии и элементного анализа (табл. 1).

В ИК-спектрах 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов **3a-h** (табл. 1) полоса валентных колебаний двойной связи дигидрохинолинового цикла наблюдается в области 1625-1630 см⁻¹. Полосы валентных колебаний двух карбонильных групп изатининого цикла были отнесены, в соответствии с литературными данными [1], следующим образом: низкочастотный интенсивный пик при 1735-1750 см⁻¹ отнесен к валентным колебаниям карбонила в β-положении к ато-

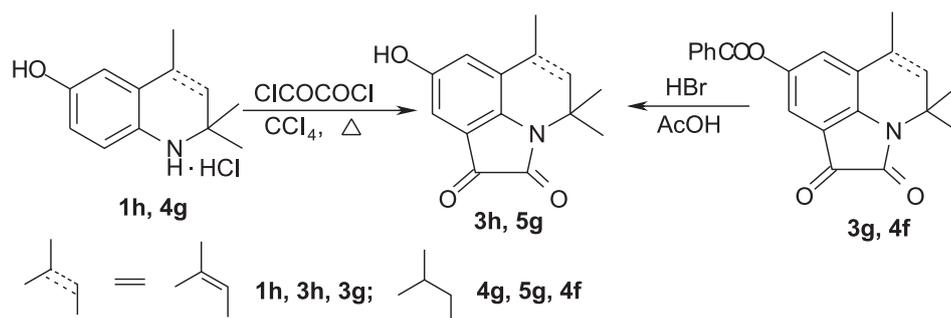


Схема 4

Таблица 1

ИК- и ЯМР ^1H спектры соединений **3a-h**, **5a-g** и **6**

Соединение	ЯМР ^1H спектр, химический сдвиг, δ , м. д.	ИК-спектр, ν , cm^{-1}		
		C=C	C ₁ =O	C ₂ =O
3a	1,73 (6H, с, CMe ₂); 2,07 (3H, с, 6-Me); 5,32 (1H, с, C=CH); 6,95, 7,25 (2H, 2д, аром.); 7,13 (1H, т, аром.)	1625	1740	1770
3b	1,70 (6H, с, CMe ₂); 2,09 (3H, с, 6-Me); 2,32 (3H, с, 8-Me); 5,30 (1H, с, C=CH); 7,12, 7,19 (2H, 2с, аром.)	1630	1735	1773
3c	1,75 (6H, с, CMe ₂); 2,03 (3H, с, 6-Me); 2,30 (3H, с, 9-Me); 5,32 (1H, с, C=CH); 7,15, 7,28 (2H, 2д, аром.)	1625	1738	1770
3d	1,73 (6H, с, CMe ₂); 2,07 (3H, с, 6-Me); 2,30, 2,33 (6H, 2с, 8,9-Me ₂); 5,30 (1H, с, C=CH); 7,25 (1H, с, аром.)	1630	1740	1775
3e	1,70 (6H, с, CMe ₂); 2,10 (3H, с, 6-Me); 3,77 (3H, с, 8-MeO); 5,32 (1H, с, C=CH); 7,08, 7,25 (2H, 2с, аром.)	1628	1735	1770
3f	1,25 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 1,73 (6H, с, CMe ₂); 2,05 (3H, с, 6-Me); 2,57 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 5,32 (1H, с, C=CH); 7,05, 7,25 (2H, 2с, аром.)	1630	1738	1770
3g	1,77 (6H, с, CMe ₂); 2,01 (3H, с, 6-Me); 5,38 (1H, с, C=CH); 7,05- 7,35 (7H, м, аром.)	1625	1740	1775
3h	1,73 (6H, с, CMe ₂); 2,05 (3H, с, 6-Me); 5,32 (1H, с, C=CH); 7,05, 7,25 (2H, 2с, аром.); 9,52 (1H, с, OH)	1625	1738	1770
5a	1,33 (3H, д, 6-Me); 1,37; 1,75 (6H, 2с, CMe ₂); 1,71 (2H, м, CH ₂); 2,93 (1H, м, 6-CH); 7,05, 7,25 (2H, 2д, аром.); 7,13 (1H, т, аром.)	–	1738	1770
5b	1,30 (3H, д, 6-Me); 1,35; 1,75 (6H, 2с, CMe ₂); 1,71 (2H, м, CH ₂); 2,31 (3H, с, 8-Me); 2,95 (1H, м, 6-CH); 7,15, 7,31 (2H, 2с, аром.)	–	1740	1775
5c	1,33 (3H, д, 6-Me); 1,37; 1,75 (6H, 2с, CMe ₂); 1,75 (2H, м, CH ₂); 2,93 (1H, м, 6-CH); 3,87 (3H, с, 8-MeO); 7,07, 7,28 (2H, 2с, аром.);	–	1738	1770
5d	0,87; 1,68 (6H, 2с, CMe ₂); 1,73 (3H, с, 6-Me); 2,13, 2,48 (2H, 2д, 5-CH ₂); 7,05- 7,45 (9H, м, аром.)	–	1735	1775
5e	0,89; 1,70 (6H, 2с, CMe ₂); 1,73 (3H, с, 6-Me); 2,17, 2,46 (2H, 2д, 5-CH ₂); 2,33 (3H, с, 8-Me); 7,05- 7,45 (8H, м, аром.)	–	1738	1770
5f	1,33 (3H, д, 6-Me); 1,39; 1,75 (6H, 2с, CMe ₂); 1,71 (2H, м, CH ₂); 2,95 (1H, м, 4-CH); 7,05-7,55 (8H, м, аром.)	–	1740	1770
5g	1,30 (3H, д, 6-Me); 1,37; 1,78 (6H, 2с, CMe ₂); 1,74 (2H, м, CH ₂); 2,93 (1H, м, 4-CH); 7,05, 7,25 (2H, 2с, аром.); 9,53 (1H, с, OH)	–	1735	1773
6	0,90; 1,30 (6H, 2с, CMe ₂); 1,12 (3H, т, OCH ₂ CH ₃); 1,63 (3H, с, 6-Me); 1,83, 2,48 (2H, 2д, 5-CH ₂); 3,97 (2H, т, OCH ₂ CH ₃); 7,05- 7,25 (9H, м, аром.)	–	1730	1755

му азота, менее интенсивный высокочастотный пик при 1770-1778 cm^{-1} – к валентным колебаниям карбонила в α -положении к атому азота.

В ИК-спектрах гидрированных аналогов **5a-g** сохраняются пики валентных колебаний карбонильных групп, но отсутствует пик валентных колебаний двойной связи.

В спектрах ЯМР ^1H 1,2-дионов **3a-h** и **5a-g** (табл. 1) по сравнению со спектрами исходных 2,2,4-триметилгидрохинолинов отсутствует химический сдвиг NH-протона, а в ароматической части – сигнал протона H¹⁰ (орто-положение к атому азота).

При этом для незамещенных соединений **3a** и **5a** сигналы ароматических протонов проявляются в виде двух синглетов и одного триплета, для 8-замещенных – в виде двух синглетов, для 9-замещенных – в виде двух дублетов, для

8,9-дизамещенных – в виде одного синглета. Кроме этого, следует обратить внимание на тот факт, что сигналы протонов гем-диметильных групп негидрированных соединений **3a-h** не расщепляются и наблюдаются в виде синглета шести протонов, в то время как в спектрах гидрированных соединений **5a-g** они расщепляются на два синглета. Это говорит об их магнитной неэквивалентности, связанной с инверсией именно гидропиридинового цикла. Причем эта неэквивалентность возрастает при введении объемного фенильного заместителя в 6 положение молекул **5d,e**.

В спектрах ЯМР ^1H 8-оксипроизводных дионов **3h** и **5g** химический сдвиг OH-протона наблюдается в области слабого поля 9,5 м.д.

Выходы и характеристики синтезированных 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-

Таблиця 2

Характеристики соединений **3a-h**, **5a-g** и **6**

Соединение	Брутто-формула	Найдено / вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	74,08 / 73,99	5,83 / 5,77	6,21 / 6,15	168-169*	46
3b	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	74,82 / 74,67	6,14 / 6,27	5,97 / 5,81	176-177*	86
3c	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	74,75 / 74,67	6,21 / 6,27	5,69 / 5,81	157-159	74
3d	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	75,92 / 75,86	6,68 / 6,76	5,66 / 5,53	187-189	88
3e	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃	70,19 / 70,02	5,74 / 5,88	5,30 / 5,44	140-142	71
3f	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	75,94 / 75,86	6,80 / 6,76	5,67 / 5,53	114-116	45
3g	C ₂₁ H ₁₇ NO ₄	72,94 / 72,62	4,80 / 4,90	4,27 / 4,03	185-186	65
3h	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂₃	69,34 / 69,14	5,50 / 5,35	5,67 / 5,76	263-265	59
5a	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	73,41 / 73,34	6,67 / 6,59	6,24 / 6,11	170-172	68
5b	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	74,17 / 74,05	7,11 / 7,04	5,69 / 5,76	135-137	88
5c	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	69,56 / 69,48	6,61 / 6,56	5,53 / 5,40	117-119	91
5d	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂	78,70 / 78,66	6,34 / 6,27	4,45 / 4,59	173-174	65
5e	C ₂₁ H ₂₁ NO ₂	79,08 / 78,97	6,71 / 6,63	4,48 / 4,39	180-181	44
5f	C ₂₁ H ₁₉ NO ₄	72,08 / 72,20	5,71 / 5,44	4,38 / 4,01	187-188	84
5g	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	68,38 / 68,57	6,31 / 6,12	7,48 / 5,71	266-267	65
6	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃	75,38 / 75,21	7,20 / 7,12	4,13 / 4,00	156-158	64

*Лит. Т. пл. **3a** 164-166, **3b** 176-177 [4].

дионов **3a-h**, **5a-g**, а также нециклического этоксиаллилпроизводного **6** приведены в табл. 2.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР снимали на приборе Bruker AM-300, внутренний стандарт – тетраметилсилан, растворитель – дейтеродиметилсульфоксид. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластине Silufol UV-254, проявитель – пары йода. В качестве элюентов использовались индивидуальные растворители (гексан, хлороформ) или их смеси в различных соотношениях.

4,4,6-Триметил-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы **3a-h**, **5a-g**

В круглодонную колбу с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой помещали 0,01 Моль соответствующего гидрохлорида 2,2,4-триметилгидрохинолина **1a-h** или **4a-g**, 20 мл сухого хлористого метилена, четыреххлористого углерода или толуола и 0,011 Моль свежеперегнанного оксалилхлорида. Реакционную смесь кипятили 0,5-2 ч (в зависимости от растворителя) до полного растворения соли, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола, получали темно-красный **3a-h** или оранжевый **5a-g** порошок, соответственно.

Этокси-(2,2,4-триметил-4-фенил-(1,2,3,4-тетрагидро-1-хинолин)оксалат **6**

В круглодонную колбу с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой помещали 0,01 Моль

2,2,4-триметилгидрохинолина **4d**, 20 мл сухого толуола, прибавляли 0,011 Моль этоксиаллилхлорида и кипятили в течение суток. Затем отгоняли растворитель, остаток кристаллизовали из изопропанола.

4,4,6-Триметил-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дион **5d**

К раствору 0,01 Моль этоксиаллилпроизводного **6** в 30 мл сухого четыреххлористого углерода прибавляли при охлаждении 0,01 Моль PCl₅, выдерживали при комнатной температуре 30 мин, а затем кипятили в течение 1 ч. Растворитель и POCl₃ отгоняли при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из изопропанола, получали оранжевый порошок **5d**.

Общая методика гидролиза 8-бензоилокси-4,4,6-триметилпирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов **1g и **4f**.** Смесь 0,01 Моль **1g** или **4f**, 20 мл концентрированной HBr и 100 мл уксусной кислоты кипятили 2-3 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из диметилформамида, получали темно-красный **3h** или оранжевый **5g** порошок, соответственно.

Выводы

1. Установлено, что оптимальными условиями проведения реакции Штолле, приводящей к 4,4,6-триметил-8-R-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионам, является кипячение гидрохлоридов замещенных 2,2,4-триметил-1,2-ди(тетра)гидрохинолинов с оксалилхлоридом в толуоле.

2. Показано, что этил-2-(2,2,4-триметил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-хинолил)-оксалат, полученный при кипячении 2,2,4-триметил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с этоксалилхлоридом

в сухом толуоле, циклизуется в соответствующий пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дион при действии кислотных катализаторов по внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса.

Литература

1. Zhungiyetu G.I., Rekhter M.A. *Izatin i yego proizvodnyye (Isatin and its derivatives)*. Chisinau, Shtiintsa, 1977, 228 p.
2. Petyunin P.A. *Khimija geterotsiklicheskih soyedinenij – Chem. Heterocycl. compd.*, 1966, No.5, pp.944-945.
3. Silva J.F.M., Garden S.J., Pinto A.C. *J. of the Brazilian Chemical Society*, 2001, 12(3), pp.276. Cited 4 times. doi: 10.1590/S0103-50532001000300002
4. Pat. 4198414 USA, 424/258. *Compounds and methods for treating diabetic complications* / H. R. Munson, 1977.
5. Knoevenagel E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (B Series)*, 1922, 55(8), pp.2309-2321. Cited 3 times. doi: 10.1002/cber.19220550811
6. Zobian E.J., Kelloy W.S., Dunathan H.C. *J. of Organic Chemistry*, 1964, 29 (3), pp.584-588. Cited 7 times. doi: 10.1021/jo01026a016
7. Lugovik B.A., Borodin P.V., Yudin L.G., Kost A.N. *Khimija geterotsiklicheskih soyedinenij – Chem. Heterocycl. compd.*, 1970, No.11, pp.1512-1514.
8. Ivanov YU.A., Zaychenko N.A., Rykov S.V., Grinberg O.YA., Dubinskiy A.A., Pirogov S.D., Rozantsev E.G., Pokrovskaya I.S., Shapiro A.B. *Izvestiya AN SSSR. Seriya khimicheskaya (Math. USSR Academy of Sciences. Ser. chem)*, 1979, No.8, pp.1800-1807.

Надійшла до редакції 22.05.2014 р.

UDC 547.03+547.562

COMPLEXATION OF CALIX[4]ARENE HYDROXYMETHYL-PHOSPHONIC ACID WITH TRYPTOPHAN AND N-ACETYL-TRYPTOPHAN AMIDE

O.I.Kalchenko, S.O.Cherenok, R.V.Rodik, Y.Mely*, A.S.Klymchenko*, V.V.Gorbachuk**, V.I.Kalchenko

Institute of Organic Chemistry at the National Academy of Sciences of Ukraine
5, Murmanska str., Kyiv-94, 02660, Ukraine. E-mail: oik@ioch.kiev.ua

* Université de Strasbourg, Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie UMR, France

** Kazan Federal University, Russian Federation

Key words: calixarene hydroxymethylphosphonic acid; tryptophan; N-acetyltryptophan amide; reversed-phase high performance liquid chromatography; supramolecular complexes; binding constants

The Host-Guest complexation of calixarene hydroxymethylphosphonic acid with tryptophan and N-acetyltryptophan amide has been investigated by the RP HPLC method in H₂O/MeCN (99/1) solution (column support Hypersil CN, UV-detector, $\lambda = 254$ nm). Adsorption of calixarene hydroxymethylphosphonic acid on the Hypersil CN surface has been studied. It has been found that hydroxymethylphosphonic acid is characterized by reversible sorption on the Hypersil CN surface. The binding constants ($K_A = 23000$ M⁻¹ and 39000 M⁻¹ for tryptophan and N-acetyltryptophan amide, respectively) of the supramolecular complexes have been calculated from the ratio between the capacity factors k' of the Guest and the calixarene hydroxymethylphosphonic acid Host concentration in the mobile phase. The Gibbs free energies of the tryptophan and N-acetyltryptophan amide complexes are -24.84 and -26.15 kJ/mol, respectively. The molecular modelling of calixarene hydroxymethylphosphonic acid and its complexes with tryptophan and N-acetyltryptophan amide (Hyper Chem, version 8, force field PM3) has indicated that the complexes are stabilized by hydrogen bonds, electrostatic, π - π , and solvophobic interactions. The geometric parameters of the energy minimized calixarene macrocycle and its complexes with tryptophan and N-acetyltryptophan amide have been calculated. According to the calculations it has been shown that the Host-Guest complexation does not change the flattened-cone conformation of calixarene. Finally, the inverse correlation has been found between the K_A values of the complexes and the Log P values of the guest molecules.

КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ КАЛІКС[4]АРЕНГІДРОКСИМЕТИЛ-ФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ З ТРИПТОФАНОМ ТА N-АЦЕТИЛ-ТРИПТОФАНАМІДОМ

О.І.Кальченко, С.О.Черенок, Р.В.Родік, І.Мелі, А.С.Климченко, В.В.Горбачук, В.І.Кальченко

Ключові слова: каліксаренгідроксиметилфосфонова кислота; триптофан; N-ацетилтриптофанамід; обернено-фазна високоефективна рідинна хроматографія; супрамолекулярні комплекси; константи зв'язування

Методом ОФ ВЕРХ досліджено процес комплексоутворення типу Господар-Гість каліксаренгідроксиметилфосфонової кислоти з триптофаном та N-ацетилтриптофанамідом у розчині H₂O/MeCN (99/1) (насадка Hypersil CN, УФ-детектор, $\lambda = 254$ нм). Досліджено взаємодію каліксаренгідроксиметилфосфонової кислоти з поверхнею хроматографічної насадки Hypersil CN. Встановлено, що каліксаренгідроксиметилфосфонова кислота характеризується оберненою сорбцією на поверхні Hypersil CN. Константи зв'язування супрамолекулярних комплексів (23000 M⁻¹ і 39000 M⁻¹ для триптофану і N-ацетилтриптофанаміду, відповідно) були розраховані із співвідношення між коефіцієнтом ємності k' молекули Гостя і концентрацією каліксаренгідроксиметилфосфонової кислоти Господаря в рухомій фазі. Значення вільних енергій Гіббса комплексів каліксаренгідроксиметилфосфонової кислоти з триптофаном і N-ацетилтриптофанамідом складає -24.84 і -26.15 кДж/моль, відповідно. Здійснено молекулярне моделювання каліксаренгідроксиметилфосфонової кислоти і її комплексів з триптофаном і N-ацетилтриптофанамідом (Hyper Chem, версія 8, силове поле PM3). Супрамолекулярні комплекси можуть стабілізуватись водневими зв'язками, а також електростатичними, π - π , і сольватобфобними взаємодіями. Розраховані геометричні параметри енергетично мінімізованих структур каліксаренгідроксиметилфосфонової кислоти та її комплексів з триптофаном і N-ацетилтриптофанамідом. Показано, що значення K_A зростають зі зниженням Log P молекул субстратів, а процес комплексоутворення не змінює конформації макроциклічного кістяка каліксарену.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ КАЛИКС[4]АРЕНГИДРОКСИМЕТИЛ-ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ТРИПТОФАНОМ И N-АЦЕТИЛ-ТРИПТОФАНАМИДОМ

О.И.Кальченко, С.А.Черенок, Р.В.Родик, И.Мели, А.С.Климченко, В.В.Горбачук, В.И.Кальченко

Ключевые слова: каліксаренгідроксиметилфосфоновая кислота; триптофан; N-ацетилтриптофанамід; обратно-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография; супрамолекулярные комплексы; константы связывания

Методом ОФ ВЭЖХ исследован процесс комплексообразования типа Хозяин-Гость каліксаренгідроксиметилфосфонової кислоти с триптофаном и N-ацетил-триптофанамідом в растворе H₂O/MeCN (99/1) (насадка Hypersil CN, УФ-детектор, $\lambda = 254$ нм). Исследовано взаимодействие каліксаренгідроксиметилфосфонової кислоти с поверхностью хроматографической насадки Hypersil CN. Установлено,

что каликсаренгидроксиметилфосфоновая кислота характеризуется обратимой сорбцией на поверхности HyperSil CN. Константы связывания супрамолекулярных комплексов ($23000 M^{-1}$ и $39000 M^{-1}$ для триптофана и N-ацетилтриптофанамида, соответственно) были рассчитаны из соотношения между коэффициентом емкости k' молекулы Гостя и концентрацией каликсаренгидроксиметилфосфоновой кислоты Хозяина в подвижной фазе. Значения свободных энергий Гиббса комплексов каликсаренгидроксиметилфосфоновой кислоты с триптофаном и N-ацетил-триптофанамидом составили -24.84 и -26.15 кДж/моль, соответственно. Проведено молекулярное моделирование каликсаренгидроксиметилфосфоновой кислоты и ее комплексов с триптофаном и N-ацетилтриптофанамидом (Hyper Chem, версия 8, силовое поле PM3). Отмечается, что супрамолекулярные комплексы могут стабилизироваться водородными связями, а также электростатическими, π - π , и сольватобонными взаимодействиями. Рассчитаны геометрические параметры энергетически минимизированных структур каликсаренгидроксиметилфосфоновой кислоты и ее комплексов с триптофаном и N-ацетилтриптофанамидом. Согласно расчетам показано, что процесс комплексообразования не меняет конформацию макроциклического остова каликсарена. Установлено, что значения K_d повышаются со снижением Log P молекул Гостей.

L-Tryptophan is an essential amino acid that is low abundant in proteins (1.4% only). As a consequence, Trp residues frequently play a key role in studying the protein structure and functions. For instance, soluble Trp residues in proteins have been shown to be critical for the specific recognition of nucleic acid sequences [1, 2, 3, 4]. Moreover, it is worth mentioning that Trp has the peculiar property to exhibit a significant intrinsic fluorescence that is environment sensitive, and therefore, can be used to investigate the properties and interactions of proteins with ligands [5].

To characterize the role of the given Trp residue in the protein properties and functions, the common strategy is to site-selectively mutate this residue into another one. To disturb the protein structure minimally the aromatic Phe or Tyr residues are frequently selected as a substitute. Nevertheless, due to the key role of Trp residues in protein folding, these mutations can result in improperly folded proteins, and it does not allow characterizing the specific role of the Trp residues mutated.

To characterize the role of soluble Trp residues in proteins it would be interesting to use complexing agents that can selectively bind these Trp residues as an alternative strategy, and therefore, promote the interaction of the target proteins with their ligands.

Calixarenes [6] contain preorganized bio-affine groups that are able to recognize different biological molecules such as amino acids, dipeptides, proteins,

choline and acetylcholine, carbohydrates, riboflavin, vitamin B₁₂, nucleotides, nucleosides and short DNA fragments [7, 8, 9, 10]. Calixarene derivatives can also bind amino acids on the surface of proteins [11, 12].

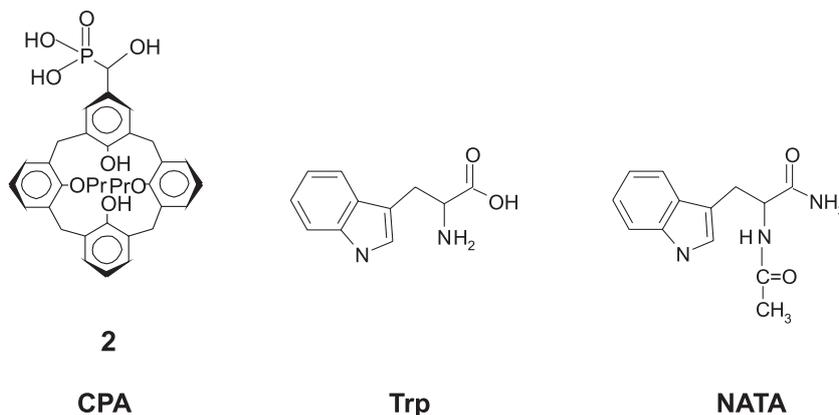
In this respect, calix[4]arene hydroxymethylphosphonic acids [13, 14, 15] which have been shown to form selectively Host-Guest supramolecular complexes with amino acids [16, 17], appear to be good candidates to bind soluble Trp residues. To test this possibility the Host-Guest complexation of calixarene hydroxymethylphosphonic acid (**CPA**) with Trp and N-acetyltryptophan amide (NATA) used as models of Trp residues in proteins has been investigated by RP HPLC and molecular modelling (Scheme).

Experimental Part

CPA was synthesized by the reaction of formyl-calixarene with Na salt of ethylphosphite followed by dealkylation of the ester formed by the consecutive action of trimethylbromosilane and methanol in accordance with [13]. Because of its poor solubility in water **CPA** was analysed as a monosodium salt obtained by addition of one equivalent of sodium methylate to **CPA** solution in methanol. Trp and NATA were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA), acetonitrile was obtained from Acros Organics (Janssen Pharmaceuticaaan 3A 2440 Geel Belgium).

HPLC analysis

Chromatographic analysis was performed in isocratic conditions using a Hitachi liquid chromato-



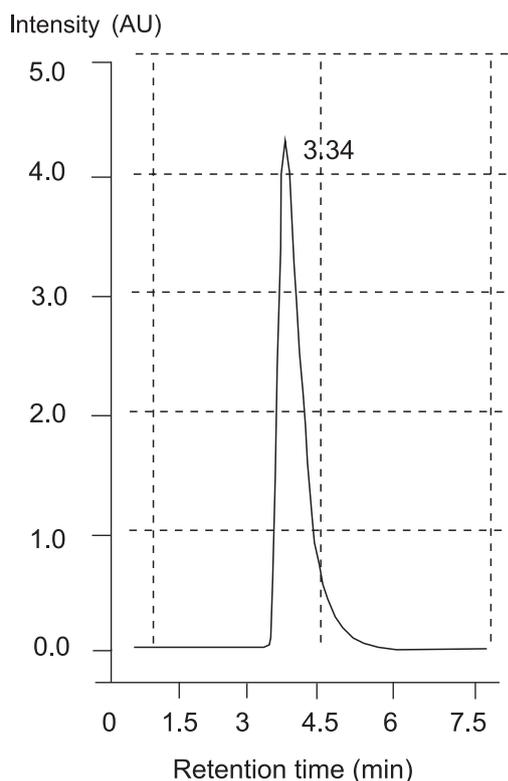


Fig. 1. Chromatogram of calixarene **CPA**.

phy system (Hitachi, Ltd, Tokyo, Japan) equipped with a high-pressure pump, a Rheodyne Model Sample 7120 injector (20 μ L) and an UV-detector. The column

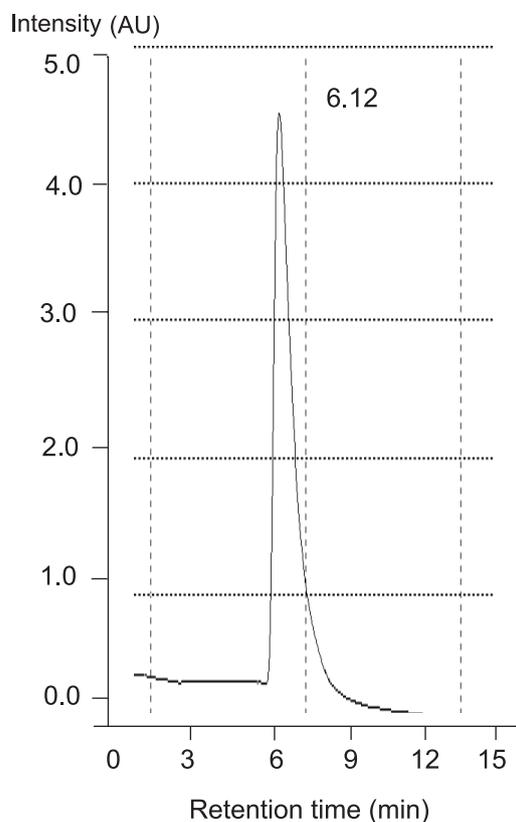
(250 \times 4.6 mm i.d.) was packed with Hypersil CN (Merck, Germany, Darmstadt). The samples of **CPA** for RP HPLC analysis were prepared by dissolution in the mobile phase ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 99/1 v/v). The choice of the solvent was dictated by solubility of **CPA**, Trp and NATA under the same conditions. The flow rate of the mobile phase was 0.8 ml/min. The final **CPA** concentrations were in the range of $0.10\text{--}0.70 \times 10^{-4}$ M. The ultraviolet detector was operated at 254 nm. The Trp and NATA samples for HPLC analysis were prepared in the same solvent ($C = 0.05 \times 10^{-4}$ M). The amount of the sample injected was 20 μ L. Each of the samples was analyzed five times. The mobile phase that contained the **CPA** as an additive was equilibrated for 3 h before analysis. Under these conditions the column was saturated with the **CPA** additive. All chromatograms were obtained at 32 $^\circ\text{C}$.

Molecular modelling

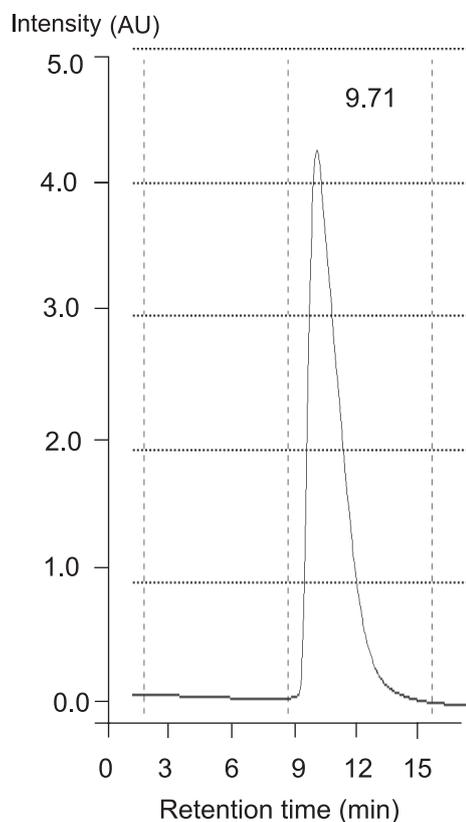
The initial molecular modelling of **CPA** and its complexes with Trp or NATA was carried out by the molecular mechanics MM+ method (the force field PM3). The structures obtained were optimized by the semi-empirical method (the HyperChem software package, version 8) [<http://www.hyper.com/Download/AllDownloads/tabid/470/Default.aspx>].

Results and Discussion

Calixarene **CPA**, Trp and NATA in the given analysis conditions were registered on the chromatograms as sharp peaks (Fig. 1-3).



a



b

Fig. 2. Chromatograms of NATA (a) and Trp (b) obtained before **CPA** addition in the mobile phase.

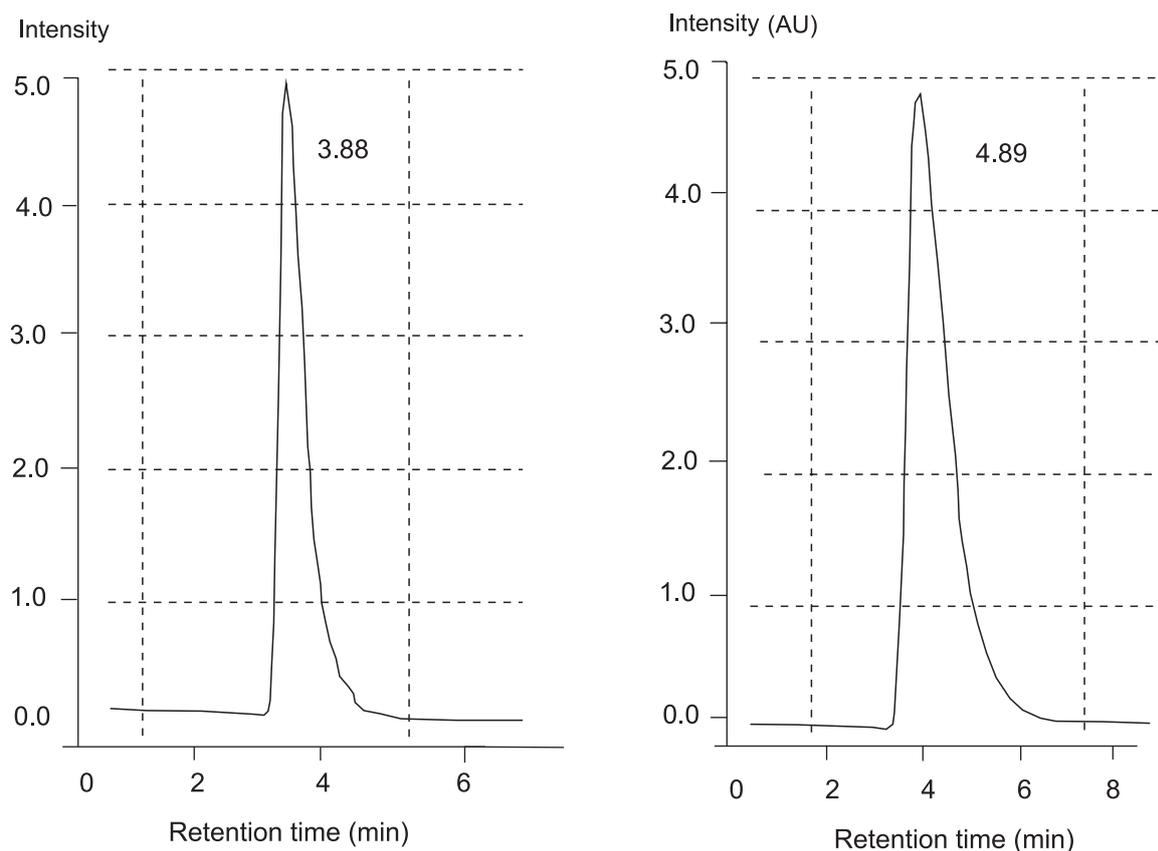


Fig. 3. Chromatograms of NATA (a) and Trp (b) obtained after **CPA** addition in the mobile phase.

The binding constants of Host-Guest complexes of **CPA** with Trp or NATA were determined by the RP HPLC method as previously described [18, 19]. The method is based on determination of the Guest retention time, $t_{R'}$ and the capacity factor, k' , before and after **CPA** addition to the mobile phase. The binding constants K_A of the **CPA** complexes with the Guest molecules were calculated by equation (1):

$$1/k' = 1/k'_0 + K_A \times [CA]/k'_0 \quad (1)$$

where k'_0 and k' – are the capacity factors of the Guest molecule determined in the absence and the presence of **CPA** in the mobile phase; $[CA]$ is the concentration of **CPA** in the mobile phase.

CPA (monosodium salt), Trp and NATA appear on the chromatograms as sharp symmetrical peaks (Fig. 1, 2) with the chromatographic characteristics given in Table 1.

The linear character of the adsorption isotherm of **CPA** ($R^2 = 0.99$) indicates its reversible sorption on the Hypersil CN surface. Addition of **CPA** to the mobile phase decreases the capacity factor values of Trp and NATA. The linear plots of their k' values vs the calixarene concentration (Tab. 2, Fig. 4) clearly show the formation of Host-Guest supramolecular complexes with 1:1 stoichiometry and allows calculating the K_A values of the complexes by equation (1).

The binding constants K_A and free Gibbs energies ΔG ($\Delta G = -RT \ln K_A$) for the **CPA** complexes are given in Tab. 2.

The binding constant K_A of the **CPA**-NATA complex (39000 M^{-1}) is 1.66-fold higher than the K_A value of the **CPA**-Trp complex (23000 M^{-1}). The binding constant K_A values of the complexes increase with decrease of $\log P$ values of the Guest (0.93 for Trp and -0.11 for NATA).

It should be noted that the **CPA**-NATA complex is more stable than complexes of **CPA** with such aminoacids as Ala (21200 M^{-1}), Phe (26600 M^{-1}), Arg (27500 M^{-1}), Asp (28800 M^{-1}), His (31200 M^{-1}), Lys (32500 M^{-1}) [17]. Moreover, comparison of Trp and NATA indicates that changing the -OH group of Trp to the -NH₂ group and acylation of its alpha-amino group significantly increase the interaction with **CPA**.

To clarify the nature of the Host-Guest interaction, the molecular modelling study was carried out. The conformational search of the optimum geometry of **CPA**, Trp and NATA was performed by the method of molecular mechanics and the semi-empirical method.

Table 1

Retention times $t_{R'}$, capacity factors k' and asymmetry coefficient K_S of **CPA**, Trp and NATA

Compound	$t_{R'}$ min	k'	K_S
CPA	3.34	0.67	1.00
Trp	9.71	3.86	1.27
NATA	6.12	2.06	1.20

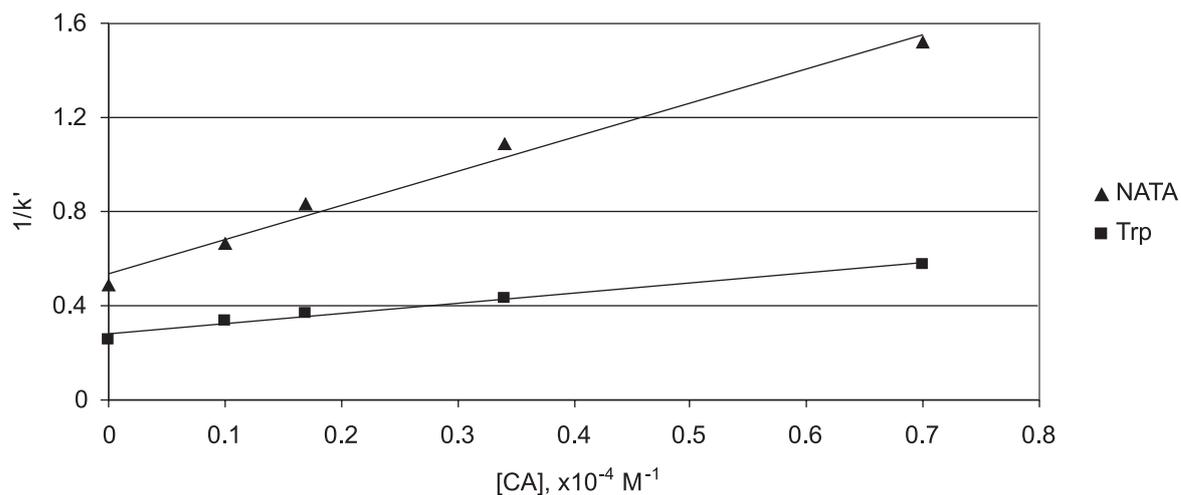


Fig. 4. Plots of the Trp and NATA $1/k'$ values vs CPA concentration in the mobile phase ($R^2= 0.98$).

Table 2

CPA concentration, $1/k'$, K_A (M^{-1}) and ΔG (kJ/mol) values of CPA complexes with Trp and NATA

CPA conc. $\times 10^{-4}$ M	Trp $1/k'$	CPA-Trp K_A^a	CPA-Trp ΔG	NATA $1/k'$	CPA-NATA K_A^a	CPA-NATA ΔG
0	0.259	23000 \pm 200	-24.84	0.485	39000 \pm 400	-26.15
0.10	0.336			0.664		
0.17	0.369			0.834		
0.34	0.432			1.090		
0.70	0.577			1.517		

^a (RSD = 8-12%).

Then the structures of the CPA complexes with the least energies were calculated (Fig. 5).

Inclination (dihedral angles) of the calixarene benzene rings A, B, C, D in relation to the main macrocycle plane formed by CH_2 links for CPA and its complexes in the structures calculated is presented in Tab. 3.

The macrocyclic skeleton of CPA shows a *flattened-cone* conformation. The aromatic rings with phenolic OH groups are almost “coplanar” with the main macrocycle plane, but the propylated rings are “perpendicular” to the plane. The dihedral angle between the “coplanar” rings A and C is 110° , while the

angle between “perpendicular” rings B and D is 3° . As seen from Table 3, the Host-Guest complexation does not almost change the *flattened cone* conformation of the calixarene skeleton.

For the structure of the Trp complex calculated an electrostatic contact of the negatively charged oxygen atom of the calixarene phosphonic group with the positively charged nitrogen atom of the amino acid is obvious (P-O-H-N distance is 2.3 \AA). Additionally, the complex is stabilized by an intermolecular hydrogen bond between the indole NH group and the oxygen atom at the calixarene lower rim (NH \cdots O distance is 3.0 \AA).

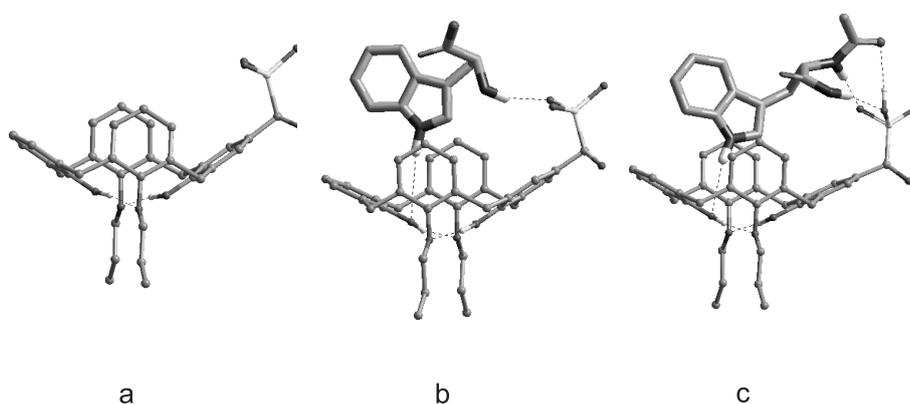
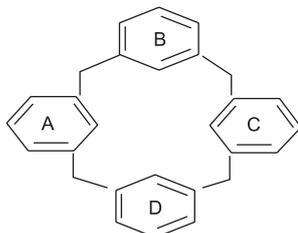


Fig. 5. Energy minimized structures of CPA (a) and the complexes with Trp (b) and NATA (c).

Table 3

Inclination of benzene rings A, B, C, D in respect to the main macrocycle plane in CPA and its complexes



Compound	Dihedral angles, °			
	A	B	C	D
CPA	147	92	143	91
CPA-Trp	154	98	147	98
CPA-NATA	152	99	153	97

Similar to the Trp complex an intermolecular hydrogen bond (2.604 Å) between the indole NH group and the oxygen atom at the calixarene lower rim is also observed. However, in contrast to the Trp complex, three intermolecular hydrogen bonds with the phosphonic group are formed in the NATA complex calculated: POH...O=CCH₃ (2.247 Å), CH₃C(O)NH...O=P (1.753 Å) and C(O)NH...O=P (1.957 Å). It is possible

References

- Kaneda Y., Tabata Y. *Cancer Sci.*, 2006, Vol. 97, pp.348-354.
- De Guzman R.N., Wu Z.R., Stalling C.C., Pappalardo L., Borer P.N., Summers M.F. *Science*, 1998, Vol. 279, pp.384-388.
- Amarasinghe G.K., De Guzman R.N., Turner R.B., Chancellor K.J., Wu Z.R., Summers M.F. *J. Mol. Biol.*, 2000, Vol. 301, pp.491-511.
- Bourbigot S., Ramalanjaona N., Boudier C., Gilmar F.J., Salgado R.B.P., Mely Y., Bouaziz S., Morellet N. *J. Mol. Biol.*, 2008, Vol. 383, pp.1112-1128.
- Huili C., Pin Y. *Progress in Chemistry*, 2002, Vol. 14, pp.239-243.
- Gutsche C.D. *Calixarenes Revisited*, Cambridge, RSC, 1998.
- Sansone F., Segura M., Ungaro R. *Calixarenes in bioorganic and biomimetic chemistry*. In: *Calixarenes 2001*, Asfari M.-Z., Böhmer V., Harrowfield J., Vicens J. (eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001, pp.496-512.
- Casnati A., Sansone F., Ungaro R. *Acc. Chem. Res.*, 2003, Vol. 36, pp.246-254.
- Perret F., Lazar A.N., Coleman A.W. *Chem. Commun.*, 2006, pp.2425-2438.
- Coleman A.W., Perret F., Moussa A., Dupin M., Guo Y., Perron H. *Top. Curr. Chem.*, 2007, Vol. 277, pp.31-88.
- Zadmard R., Schrader T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, Vol. 127, pp.904-915.
- Park H.S., Lin Q., Hamilton A.D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, Vol. 121, pp.8-13.
- Markovsky L.N., Kalchenko V.I., Solovyov A.V., Finocchiaro P., Failla S., Atamas L., Consiglio G., Tsymbal I.F. *Anales de Quimica*, 1998, Vol. 94, pp.164-170.
- Solovyov A.V., Cherenok S., Tsymbal I., Failla S., Consiglio G., Finocchiaro P., Kalchenko V.I. *Heteroatom Chemistry*, 2001, Vol. 12, pp.58-67.
- Cherenok S.O., Yushchenko O.A., Tanchuk V.Yu., Mischenko I.M., Samus N.V., Ruban, O.V., Matvieiev Yu.I., Karpenko J.A., Kukhar V.P., Vovk A.I., Kalchenko V.I. *ARKIVOC*, 2012, Vol. 15, pp.278-298.
- Zielenkiewicz W., Marcinowicz A., Poznanski J., Cherenok S., Kalchenko V. *J. Incl. Phenom.*, 2006, Vol. 55, pp.11-19.
- Kalchenko O., Cherenok S., Yushchenko O., Kalchenko V. *J. Incl. Phenom.*, 2013, Vol. 76, pp.29-36.
- Kalchenko O.I., Lipkowski J., Nowakowski R., Kalchenko V.I., Vysotsky M.A., Markovsky L.N. *J. Incl. Phenom.*, 1998, Vol. 23, pp.377-380.
- Kalchenko O.I., Da Silva E., Coleman A.W. *J. Incl. Phenom.*, 2002, Vol. 43, pp.305-310.

Надійшла до редакції 15.05.2014 р.

Acknowledgements

The authors thank Dr. A.V. Lukin for fruitful discussion. The work is supported by the NASU-CNRS PICS grant.

to predict that under experimental conditions hydrophobic and π - π interactions are also involved in stabilization of both NATA and Trp complexes. As is evidenced by the calculation data with the help of the molecular modelling, the structure of the CPA – NATA complex (the relative CPA – NATA complex energy $\Delta E = -14.9$ kcal/mol) is more stable comparatively with the structure CPA – Trp complex ($\Delta E = -11.7$ kcal/mol). These data are in a good agreement with the data obtained in the chromatographic calculations of the binding constants of the CPA – NATA complex ($K_A = 39000$ M⁻¹, $\Delta G = -6.25$ kJ/mol) and the CPA – Trp complex ($K_A = 23000$ M⁻¹ and $\Delta G = -5.94$ kJ/mol).

Conclusions

Summarizing all above-mentioned information it should be noted that experimental measurements of the complex stabilities show that CPA binds more effectively NATA than Trp or other aminoacids, such as Ala < Phe < Arg < Asp < His < Lys in the aqueous solution. It can be explained by formation of three intermolecular hydrogen bonds between the phosphonic group of the CPA-Host and the CNHC(O)CH₃-C(O)NH₂ fragment of the NATA-Guest. The investigation of the molecular recognition and binding of calixarene phosphonic acids to Trp residues in proteins is in progress.

УДК 547.77 + 547.89

СИНТЕЗ 7-КАРБОКСИАЛКИЛТИО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛО[3,4-е][1,4]ДІАЗЕПІН-4-ОНІВ

С.В.Кемський, А.В.Больбут, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

Ключові слова: 1Н-піразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4-они; тїоалканкарбонові кислоти; 5-аміно-N-(2,2-діалкілоксиетил)піразол-4-карбоксаміди; екзофункціоналізація; циклоконденсація

Предметом дослідження є синтез нового типу піразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4-онів, заміщених у положенні 7 фрагментами тїоалканкарбонових кислот. Наведена в роботі літературна довідка, яка стосується аспектів синтетичного та біологічного використання гетероциклічних сполук екзофункціоналізованих фрагментами тїоалканкарбонових кислот, обґрунтовує доцільність такого роду дослідження. Його результатом стала розробка ефективного одnoreакторного способу отримання цільових сполук, яка ґрунтується на внутрішньомолекулярній циклізації 5-аміно-N-(2,2-діалкілоксиетил)піразол-4-карбоксамідів у середовищі мурашиної кислоти в присутності тїоалканкарбонових кислот. Синтез вихідних 5-амінопіразол-4-карбоксамідів здійснено конденсацією 2-ціано-N-(2,2-диметоксиетил)-3-диметиламіноакрил(кротон)амідів із алкілгідразинами або гідролітичним розщепленням 5-(2,2-діетоксиетил)-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-онів. Запропонована схема знайденої реакції передбачає первинну внутрішньомолекулярну циклоконденсацію з утворенням відповідних 7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1Н)-онів, гідроксильна група яких у кислому середовищі заміщується на карбоксиалкілтиольний залишок. Структура отриманих сполук чітко доведена з використанням методів ІЧ-, ЯМР ^1H - ^{13}C -спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу. Істотним доказом утворення діазепінового циклу є наявність у спектрах ЯМР ^1H мультиплетів протонів H^6 в інтервалі 3.16-3.50 м.ч. та мультиплетів протонів H^7 в діапазоні 4.89-5.17 м.ч.

SYNTHESIS OF 7-CARBOXYALKYLTHIO-5,6,7,8-TETRAHYDRO-1H-PYRAZOLO[3,4-e]DIAZEPIN-4-ONES S.V.Kemskiy, A.V.Bol'but, M.V.Vovk

Key words: 1H-pyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-4-ones; thioalkancarboxylic acids; 5-amino-N-(2,2-dialkyloxyethyl)pyrazol-4-carboxamides; exo-functionalization; cyclocondensation

The article describes the method of synthesis of a new type of pyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-4-ones substituted in position 7 by fragments of thioalkane carboxylic acids. The literature reference considers the synthetic and biological studies of heterocyclic compounds with exo-functionalized fragments of thioalkane carboxylic acids and it substantiates the expediency of our investigation. The results of the research are development of an effective one pot method for the target compounds, which is based on the intramolecular cyclization of 5-amino-N-(2,2-dialkyloxyethyl)pyrazole-4-carboxamides in the solution of formic acid with thioalkane carboxylic acids. The synthesis of the starting 5-aminopyrazolo-4-carboxamides has been performed by condensation of 2-cyano-N-(2,2-dimethoxy)-3-dimethylaminoacryl(croton) amides with alkyl hydrazines or hydrolytic cleavage of 5-(2,2-dietoxyethyl)-1,5-dihydropyrazolo-4H-[3,4-d]pyrimidin-4-ones. The scheme of this reaction proposed involves the intramolecular cyclocondensation with the initial formation of the corresponding 7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-4(1H)-ones, and further replacement of the hydroxyl group for the carboxyalkylthiol residue in the acidic medium. The structure of the compounds obtained has been proven using the methods of IR-, NMR ^1H ^{13}C -spectroscopy, mass-spectra and elemental analysis. The substantial evidence of the diazepine cycle formation is the presence of multiplets of protons H^6 in the range of 3.16-3.50 ppm and multiplets of protons H^7 in the range of 4.89-5.17 ppm in the ^1H NMR spectra.

СИНТЕЗ 7-КАРБОКСИАЛКИЛТИО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛО[3,4-е][1,4]ДІАЗЕПІН-4-ОНОВ С.В.Кемский, А.В.Больбут, М.В.Вовк

Ключевые слова: 1Н-піразол[3,4-е][1,4]діазепін-4-они; тїоалканкарбонові кислоти; 5-аміно-N-(2,2-діалкілоксиетил)-піразол-4-карбоксамід; екзофункціоналізація; циклоконденсація

Предметом исследования является синтез нового типа пиразоло[3,4-е][1,4]диазепин-4-онов, замещённых в положении 7 фрагментами тїоалканкарбоновых кислот. Приведённая в работе литературная справка, касающаяся аспектов синтетического и биологического применения гетероциклических соединений с экзофункціоналізованными фрагментами тїоалканкарбоновых кислот, обосновывает целесообразность такого рода исследований. Его результатом стала разработка эффективного одnoreакторного способа получения целевых соединений, который базируется на внутримолекулярной циклизации 5-аміно-N-(2,2-діалкілоксиетил)піразол-4-карбоксамидов в среде муравьиной кислоты с тїоалканкарбоновыми кислотами. Синтез исходных 5-амінопіразол-4-карбоксамидов осуществлен конденсацией 2-ціано-N-(2,2-діметоксиетил)-3-діметиламіноакрил(кротон)амидов с алкілгідразинами или гідролітическим расщеплением 5-(2,2-діетоксиетил)-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-онов. Предложенная схема этой реакции предусматривает первичную внутримолекулярную циклоконденсацию с образованием соответствующих 7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1Н)-онов и последующую замену гидроксильной группы в кислой среде на карбоксиалкілтиольный остаток. Структура полученных соединений строго доказана с использованием методов ИК-, ЯМР ^1H ^{13}C -спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Существенным доказательством образования диазепінового цикла является наличие в спектрах ЯМР ^1H мультиплетов протонов H^6 в интервале 3.16-3.50 м.д. и мультиплетов протонов H^7 в диапазоне 4.89-5.17 м.д.

Азотовмісні гетероциклічні сполуки, екзофункціоналізовані фрагментами тіоалканкарбонових кислот, є важливими об'єктами для органічного синтезу та біологічних досліджень. Серед них, зокрема, доцільно відзначити 2-піролідиніл-5-тіооцтові [1] та ізоіндоліл-3-тіооцтові [2-4] кислоти, які знайшли використання в ролі ключових блоків для конструювання конденсованих тіоазоцинових структур – аналогів ізоіндолобензазоцинових алкалоїдів. У ряду похідних дигідробензо[*f*]ізохінолілтіооцтових кислот виявлені фунгіциди [5], 2,3-дигідроізоіндоліл-3-тіопропанових кислот – бактерицидні [6] та противірусні [7] агенти, а піролідиніл-2-тіокарбонових кислот – амнезіївдновлюючі сполуки [8]. В контексті зазначеного вище не втрачає своєї актуальності проблема спрямованої модифікації інших гетероциклічних систем тіоалканкарбоксільними замісниками. З урахуванням високого фармацевтичного потенціалу піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів [9-12] предметом нашого розгляду стала їх екзофункціоналізація фрагментами тіооцтової та тіопропанової кислот.

Зазвичай карбоксилкілтіогрупи вводять в α -положення до атома азоту гетероциклу приєднанням до зв'язку C=N відповідної тіоалканкарбонової кислоти [5] або заміщенням нею α -гідроксильної групи [2-4, 13]. Останній підхід є більш поширеним і може реалізуватись навіть у випадку утворених *in situ* α -гідроксизаміщених азотистих гетероциклів [14]. Враховуючи цей факт, ми апробували можливість однореакторного варіанту синтезу раніше невідомих піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів-4-онів із карбоксилкілтіольними замісниками у положенні 7 піразолодіазепінової системи. З цією метою в ролі базових об'єктів для формування діазепінового циклу були обрані потенційні для циклізації біфункціональні структури – 5-аміно-*N*-(2,2-діалкілоксетил)піразол-4-карбоксаміди **1a-e**.

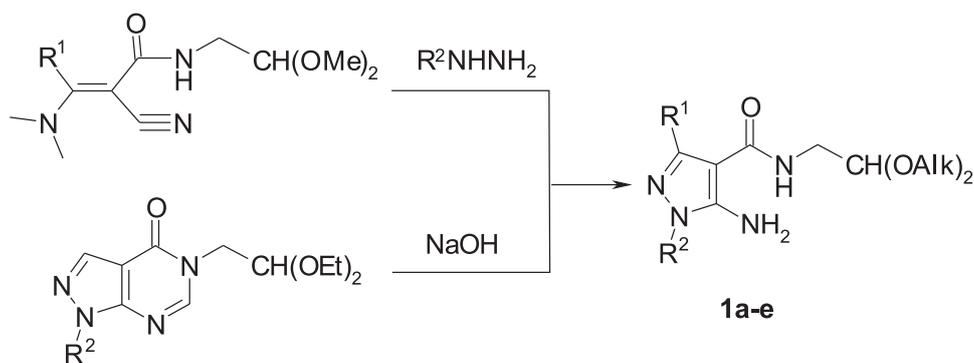
Синтез їх 1-алкілзаміщених представників здійснювали конденсацією 2-ціано-*N*-(2,2-диметоксі-

етил)-3-диметиламіноакрил(кротон)амідів із алкілгідразинами [15], а 1-арильних аналогів – гідролітичним розщепленням 5-(2,2-діетоксіетил)-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів [16] (схема 1).

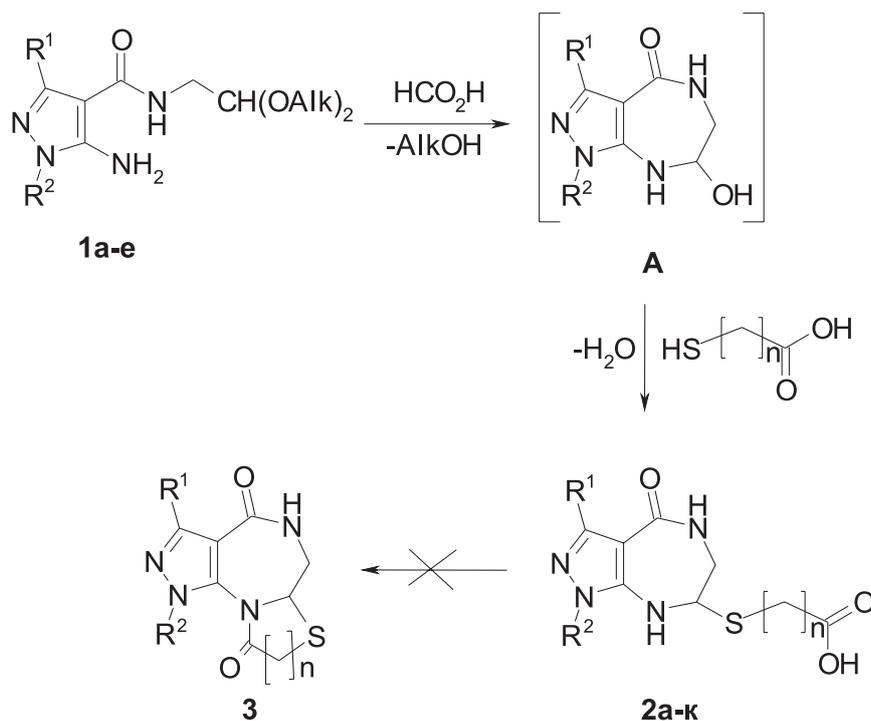
Встановлено, що при взаємодії амідів **1a-e** із меркаптооцтовою або β -меркаптопропіоною кислотами в розчині мурашиної кислоти при кімнатній температурі має місце формування діазепінового циклу, функціоналізованого в положенні 7 карбоксилкілтіольними залишками. Результатом такого процесу є утворення із виходами 77-85% піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінтіоалканкарбонових кислот **2a-k**. Найдостовірніше, що реакція реалізується за схемою первинної внутрішньомолекулярної циклоконденсації і приводить до утворення 7-гідроксипіразолодіазепінів **A**, які раніше [16] були виділені нами та ідентифіковані фізико-хімічними методами. Їх гідроксильна група в кислому середовищі схильна до легкого нуклеофільного заміщення на різноманітні S-нуклеофіли, зокрема і на тіоалканкарбонові кислоти (схема 2).

Зважаючи на здатність циклічних імінів реагувати з тіооцтовою або тіопропановою кислотами і через відповідні продукти приєднання анелювати тіазольні або тіазинові ядра [17-19], ми не виключали можливості подальшої внутрішньомолекулярної циклізації кислот типу **2**. На прикладі сполук **2a,e** встановлено, що ні в умовах перебігу реакції, ні в присутності конденсуючих реагентів (оцтовий ангідрид, карбонілдімідазол, хлороетилформіат) вони не схильні до перетворення на трициклічні системи **3**.

Будова нових похідних піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів **2a-k** чітко доведена комплексним фізико-хімічним дослідженням (табл. 1-3) із використанням методів ІЧ-, ЯМР ^1H (^{13}C) спектроскопії та хроматомас-спектрометрії. Найдоказовішими фактами виникнення в процесі реакції діазепінового циклу є наявність у спектрах ЯМР ^1H та ^{13}C мультиплетів протонів H^6 в діапазоні 3.16-3.50 м.ч. та



1, Alk = Me; R¹ = H, R² = Me (a), PhCH₂ (б); R¹ = Me, R² = Me (в), PhCH₂ (г); Alk = Et; R¹ = H, R² = Ph (д); 4-FC₆H₄ (е).



2, n = 1; R¹ = H, R² = Me (a), PhCH₂(б), Ph (в); 4-FC₆H₄ (г); R¹ = Me, PhCH₂ (д); n = 2; R¹ = H, R² = Me (e), PhCH₂ (є), Ph (ж), 4-FC₆H₄ (з); R¹ = Me, R² = Me (i), PhCH₂ (к).

Схема 2

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **2a-k**

Сполука	Вихід	Т. пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2a	77	201-202	257	12.38	4.81	21.78	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	12.18	4.72	21.86
2б	78	146-147	333	52.73	4.36	17.71	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	52.82	4.43	17.60
2в	85	196-197	319	54.39	4.79	16.92	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	54.20	4.85	16.86
2г	78	206-207	337	50.17	3.84	16.47	C ₁₄ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	49.99	3.90	16.66
2д	81	204-205	347	55.19	5.17	16.01	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	55.48	5.24	16.17
2e	80	194-195	271	44.11	5.16	20.94	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	44.43	5.22	20.73
2є	81	141-142	347	55.67	5.34	16.03	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	55.48	5.24	16.17
2ж	84	191-192	333	54.02	4.79	17.07	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	54.20	4.85	16.86
2з	77	199-200	351	51.49	4.24	16.21	C ₁₅ H ₁₅ FN ₄ O ₃ S	51.42	4.32	15.99
2i	79	126-127	285	46.26	5.75	19.62	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	46.47	5.67	19.70
2к	80	198-199	361	56.34	5.68	15.33	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	56.65	5.59	15.54

Таблиця 2

¹³C- та ЯМР ¹H-спектри сполук **2a-k**

Сполука	¹³ C-спектри, KBr, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	N-H	COOH	
1	2	3	4	5
2a	1690	3335 3490	2550- 2830	3.17-3.24 м (1H, CH ₂), 3.26-3.52 м (3H, SCH ₂ , CH ₂), 3.55 с (3H, NCH ₃), 4.96-5.03 м (1H, H ⁷), 7.19 д (1H, NH, J 4.3 Гц), 7.38 с (1H, H ³), 7.67 д (1H, NH, J 4.5 Гц), 12.32-12.74 ш. с (1H, COOH)
2б	1695	3340 3480	2540- 2820	3.16-3.21 м (1H, CH ₂), 3.25-3.51 м (3H, SCH ₂ , CH ₂), 5.08-5.16 м (1H, H ⁷), 5.19 с (2H, CH ₂ Ph) 7.13-7.27 м (2H, H _{аром.}), 7.29-7.39 м (4H, H _{аром.} NH) 7.57 с (1H, H ³), 7.97 д (1H, NH, J 4.5 Гц) 12.45-12.75 ш. с (1H, COOH)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
2в	1690	3340 3470	2530- 2850	3.29-3.35 м (1H, CH ₂), 3.51 с (2H, SCH ₂), 3.64-3.75 м (1H, CH ₂), 5.07-5.17 м (1H, H ⁷), 7.42-7.59 м (6H, H _{аром.} , NH), 7.63 д (1H, NH, J 4.5 Гц), 7.74 с (1H, H ³), 12.40-12.80 ш. с (1H, COOH)
2г	1685	3335 3475	2510- 2860	3.18-3.23 м (1H, CH ₂), 3.26-3.61 м (3H, SCH ₂ , CH ₂), 4.98-5.07 м (1H, H ⁷), 7.32-7.43 м (2H, H _{аром.}), 7.46-7.55 (3H, H _{аром.} + NH), 7.63 д (1H, NH, J 4.5 Гц) 7.71 с (1H, H ³), 12.14-12.63 ш. с (1H, COOH)
2д	1690	3340 3480	2540- 2870	2.18 с (3H, CH ₃), 3.23-3.34 м (1H, SCH ₂), 3.36-3.58 м (3H, SCH ₂ , CH ₂), 4.99-5.11 м (1H, H ⁷), 5.17 с (2H, CH ₂ Ph) 7.12-7.24 м (2H, H _{аром.}), 7.28-7.37 м (3H, H _{аром.} + NH) 7.56 с (1H, H ³), 7.91 д (1H, NH, J 4.5 Гц), 12.36-12.69 ш. с (1H, COOH)
2е	1695	3340 3490	2535- 2860	2.52-2.63 м (2H, SCH ₂), 2.72-3.81 м (1H, CH ₂ COOH), 2.83-3.89 м (1H, CH ₂ COOH), 3.27-3.43 м (2H, CH ₂), 3.52 с (3H, NCH ₃), 4.96-5.05 м (1H, H ⁷), 7.27 д (1H, NH, J 4.5 Гц), 7.43 с (1H, H ³), 7.68 д (1H, NH, J 4.5 Гц), 12.05-12.52 ш. с (1H, COOH)
2є	1690	3340 3475	2530- 2840	2.41-2.53 м (2H, SCH ₂), 2.56-2.66 м (1H, CH ₂ COOH), 2.69-2.80 (1H, CH ₂ COOH), 3.29-3.50 м (2H, CH ₂), 4.95-5.04 м (1H, H ⁷), 7.07-7.17 м (2H, H _{аром.}), 7.21-7.38 (4H, H _{аром.} + NH), 7.53 с (1H, H ³), 7.87 д (1H, NH, J 4.4 Гц), 12.08-12.53 ш. с (1H, COOH)
2ж	1690	3345 3480	2525- 2880	2.45-2.515 м (1H, SCH ₂), 2.54-2.76 м (1H, SCH ₂), 2.78-2.89 м (1H, CH ₂ COOH) 2.78-2.89 м (1H, CH ₂ COOH), 3.24-3.61 м (2H, CH ₂), 4.92-5.03 м (1H, H ⁷), 7.42-7.60 (6H, H _{аром.} + NH), 7.65 д (1H, NH, J 3.7 Гц), 7.73 с (1H, H ³), 11.63-12.91 ш. с (1H, COOH)
2з	1690	3350 3465	2530- 2870	2.45-2.515 м (1H, SCH ₂), 2.57-2.61 м (1H, SCH ₂), 2.68-2.76 м (1H, CH ₂ COOH) 2.80-2.87 м (1H, CH ₂ COOH), 3.33-3.44 м (2H, CH ₂), 4.94-5.04 м (1H, H ⁷), 7.37-7.44 м (2H, H _{аром.}), 7.47-7.55 (3H, H _{аром.} + NH), 7.64 д (1H, NH, J 4.5 Гц) 7.73 с (1H, H ³), 12.06-12.48 ш. с (1H, COOH)
2і	1695	3340 3470	2525- 2850	3.17 с (3H, CH ₃), 2.52-2.63 м (2H, SCH ₂), 2.68-2.78 м (1H, CH ₂ COOH) 2.80-2.91 м (1H, CH ₂ COOH), 3.22-3.41 м (2H, CH ₂), 3.44 с (3H, NCH ₃), 4.90-4.99 м (1H, H ⁷), 7.17. с (1H, NH), 7.52 д (1H, NH, J 3.7 Гц), 12.00-12.56 ш. с (1H, COOH)
2к	1690	3335 3480	2520- 2840	3.20 с (3H, CH ₃), 2.40-2.515 м (1H, SCH ₂), 2.53-2.56 м (1H, SCH ₂), 2.57-2.67 м (1H, CH ₂ COOH) 2.70-2.80 м (1H, CH ₂ COOH), 3.26-3.48 м (H, CH ₂), 4.89-4.99 м (1H, H ⁷), 5.06 с (2H, CH ₂ Ph), 7.04-7.15 м (2H, H _{аром.}), 7.18-7.37 м (4H, H _{аром.} + NH), 7.72 д (1H, NH, J 4.5 Гц), 12.10-12.46 ш. с (1H, COOH)

Таблиця 3

ЯМР ¹³C-спектри сполук 2а-к

Сполука	ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.									
	R ¹	R ²	C ³	C ^{3a}	C ⁴	C ⁶	C ⁷	C ^{8a}	CH ₂	COOH
2а		34.98	140.15	99.98	165.60	45.83	60.36	143.46	30.37	173.33
2б		50.11 (CH ₂ Ph), 126.97 (C ² , C ⁶), 127.37 (C ⁴), 128.46 (C ³ , C ⁵), 139.92 (C ¹)	141.92	100.09	165.56	45.81	60.24	143.41	30.42	172.19
2в		124.76 (C ² , C ⁶), 127.88 (C ⁴), 129.55 (C ³ , C ⁵), 138.0 (C ¹),	142.32	100.61	165.39	45.38	61.26	143.35	31.35	171.94
2г		116.37 (C ² , C ⁶), 127.45 (C ³ , C ⁵), 134.39 161.26 (C ⁴ , J _{CF} 245.1 Гц)	142.28	100.56	165.22	45.28	60.74	143.16	30.87	172.09
2д	14.88	50.02 (CH ₂ Ph), 127.09 (C ² , C ⁶), 127.21 (C ⁴), 128.39 (C ³ , C ⁵), 137.24 (C ¹)	143.72	96.78	166.29	45.42	60.71	148.62	30.78	172.17
2е		34.79	141.97	100.14	165.38	45.65	60.38	143.33	24.28 34.21	173.08
2є		50.35 (CH ₂ Ph), 126.62 (C ² , C ⁶), 127.33 (C ⁴), 128.44 (C ³ , C ⁵), 136.99 (C ¹)	141.11	100.08	165.46	45.85	60.03	143.37	24.08 34.69	173.12
2ж		124.83 (C ² , C ⁶), 127.90 (C ⁴), 129.55 (C ³ , C ⁵), 138.03 (C ¹)	142.35	100.55	165.32	45.79	60.37	142.88	24.22 34.82	173.18
2з		116.37 (C ² , C ⁶), 127.45 (C ³ , C ⁵), 134.39 161.26 (C ⁴ , J _{CF} 245.1 Гц)	142.41	100.45	165.47	45.85	60.43	143.46	24.25 34.86	173.31
2і	14.81	34.91	143.82	96.72	166.29	45.27	60.37	148.91	24.58 36.16	172.97
2к	14.91	49.91 (CH ₂ Ph), 127.01 (C ² , C ⁶), 127.18 (C ⁴), 128.37 (C ³ , C ⁵), 137.23 (C ¹)	144.05	96.70	166.31	45.49	60.14	149.60	24.68 36.16	173.99

мультиплетів протонів H^7 в діапазоні 4.89-5.17 м.ч., а в спектрах ЯМР ^{13}C сигналів атомів C^6 (45.27-45.85 м.ч.), C^7 (60.03-60.74 м.ч.) та C^4 (165.22-165.60 м.ч.).

Експериментальна частина

1H -спектри синтезованих сполук записували на спектрофотометрі UR-20 в таблиці KBr. Спектри ЯМР 1H і ^{13}C реєстрували на спектрофотометрі Varian-Gemini (500.13, 125.75 МГц відповідно), в розчині $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри одержані на прикладі Aligent 1100\DAD\HSD\VLG 119562.

7-Карбоксіалкілтію-5,6,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4-они 2a-к. Розчин 0,01 Моль 5-аміно-N-(2,2-діалкілоксіетил)піразол-

4-карбоксаміду **1a-e** в 10 мл мурашиної кислоти перемішували впродовж 12 год при кімнатній температурі, додавали 0,011 Моль тіооцтової або тіопропанової кислоти і продовжували перемішувати протягом ще 24 год при кімнатній температурі. Розчинник випаровували, до залишку додавали 30 мл води, осад відфільтровували і сушили.

Висновки

Розроблено ефективний однореакторний метод синтезу 7-карбоксіалкілтію-5,6,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4-онів, який базується на взаємодії 5-аміно-N-(2,2-діалкілоксіетил)піразол-4-карбоксамідів із тіоалканкарбовими кислотами в середовищі мурашиної кислоти при кімнатній температурі.

Література

1. Mamouni A., Daich A., Decroix B. *Synthetic Communications*, 1997, Vol. 27, No.13, pp.2241-2249.
2. Cucl A., Daich A., Decroix B., Sanz G., Hijfte L.V. *Heterocycles*, 2004, Vol. 64, pp.33-39.
3. Pigeon P., Decroix B. *Synthetic Communications*, 1997, Vol. 27, No.8, pp.1423-1431.
4. Chihab-Eddine A., Diach A., Jilale A., Decroix B. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2000, Vol. 37, No.6, pp.1543-1548.
5. Surikova O.V., Zachinyaeva A.V., Mikhailovskii A.G., Zachinyaev Y.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2011, Vol. 46, No.12, pp.1471-1475.
6. Luebbbers T., Angehrn P., Herzig S., Gmuender H., Herzig S. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, Vol. 17, pp.4708-4714.
7. Fardis M., Jin H., Jabri S., Cai R.Z., Mish M., Tsiang M., Cim C.U. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2006, Vol. 16, No.15, pp.4031-4035.
8. Butler D.E., Leonard J.D., Coprathe B.W., L'Italien Y.J., Pavia M.R., Hershenson F.M., Posche P.H., Marriott J.G. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1987, Vol. 30, No.3, pp.498-503.
9. De Wald H.A., Lobbstaal S., Butler D.E. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1977, Vol. 20, No.12, pp.1562-1569.
10. Fitzgerald J.E., Iglesia F.A., Mcluire. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1984, Vol. 4, No.2, pp.178-190.
11. Baraldi P.G., Mantredini S., Poschel B.P.H. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1985, Vol. 28, No.5, pp.683-686.
12. De Wald H.A., Lobbstaal S., Butler D.E., *Journal of Medicinal Chemistry*, 1981, Vol. 24, No.8, pp.982-987.
13. Nagosoka T., Tamano H., Maekova T., Homaguchi F. *Heterocycles*, 1987, Vol. 26, No.3, pp.617-624.
14. Boulouard M., Pallemague P., Alsaidi A., Roult S. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2000, Vol. 37, pp.1743-1749.
15. Bol'but A.V., Kemsii S.V., Vovk M.V. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 40, No.4, pp.578-584.
16. Bol'but A.V., Kemsii S.V., Vovk M.V. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russian Journal of Organic Chemistry*, 2012, Vol. 48, No.7, pp.994-1004.
17. Humber L.G., Davis M.A., Beau G., Charest M.P. *Canadian Journal of Chemistry*, 1968, Vol. 46, No.19, pp.2981-2988.
18. Kessar S.V., Jit P., Mundra K.P., Lumb A.K. *Journal of the Chemistry Society (C)*. 1971, pp.266-269.
19. Rozwadowska M.D., Sulime A. *Tetrahedron*, 2001, Vol. 57, No.16, pp.3499-3506.

Надійшла до редакції 22.04.2014 р.

ENHANCEMENT OF THE BASE FOR 3,7-DISUBSTITUTED [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-*a*]PYRAZIN-8(7H)-ONE DERIVATIVES AS PROMISING PHARMACEUTICAL AGENTS

K.Yu.Kulikovska, S.S.Kovalenko, O.G.Drushlyak, I.O.Zhuravel, S.M.Kovalenko

National University of Pharmacy

53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002. E-mail: kulikovskaja.k@gmail.com

Key words: 3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one; [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7H)-one; cyclization

*A suitable and effective scheme for the synthesis of 3,7-disubstituted [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7H)-ones has been suggested and tested. It can provide a wide chemical diversity of the final products containing practically any substituent in position 3. The scheme previously developed starts from esters of oxalamic acid following with the cyclization of intermediate 3-hydrazinopyrazin-2-ones with carbonyl-containing compounds (orthoesters or alkylcarbonic acid anhydrides). To introduce aryl or heteryl substituents in position 3 of the heterocyclic system we propose to use the reaction of 3-hydrazinopyrazin-2-ones with the corresponding carbonic acids preliminary activated by carbonyldiimidazole (CDI). The further cyclization is carried out by reflux for 24 hours in anhydrous DMFA. The structure of the compounds obtained has been proven by elemental analysis and ¹H NMR spectroscopy data. Formation of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7H)-one condensed system is in good correlation with spectral data, and is confirmed by the presence of signals of H-5 and H-6 protons of the pyrazinone fragment as doublets at δ 7.15-7.28 ppm and δ 7.50-7.59 ppm, respectively. The compounds synthesized are of particular interest as potential pharmacological objects with the cytotoxic, membrane-stabilizing, cerebroprotective, cardioprotective activity.*

РОЗШИРЕННЯ БАЗИ ПОХІДНИХ 3,7-ДИЗАМІЩЕНИХ 7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*a*]ПІРАЗИН-8-ОНІВ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ АГЕНТІВ

К.Ю.Куликовська, С.С.Коваленко, О.Г.Друшляк, І.О.Журавель, С.М.Коваленко

Ключові слова: 3-гідразінопіразин-2-он; [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразин; циклізація

*Запропоновано і апробовано зручну та ефективну схему синтезу 3,7-дизаміщених 7Н-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразин-8-онів, що здатна забезпечити велике хімічне різноманіття кінцевих продуктів, які можуть мати практично будь-який замісник у 3 положенні. Попередньо розроблена нами схема виходить з естерів оксаламових кислот з подальшою циклізацією проміжних 3-гідразінопіразин-2-онів з карбоніло-вмісними сполуками (ортоестерами і ангідридами алкілкарбонових кислот). Для введення в положення 3 гетероциклічної системи арильних та гетерильних замісників ми пропонуємо використовувати реакцію 3-гідразінопіразин-2-онів з відповідними карбоновими кислотами, які попередньо активували карбонілдіімідазолом (КДІ). Подальшу циклізацію здійснювали при кип'ятінні в ДМФА впродовж 24 годин. Структура отриманих сполук доведена за допомогою елементного аналізу та даних ¹H ЯМР-спектроскопії. Утворення конденсованої системи [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піразин-8-ону добре узгоджується зі спектральними даними та підтверджується наявністю сигналів протонів Н-5 та Н-6 пірази-нонового фрагменту, які проявляються як дублетні сигнали при δ 7.15-7.28 м.ч. та δ 7.50-7.59 м.ч., від-повідно. Синтезовані сполуки представляють певний інтерес як потенційні фармакологічні об'єкти з цитотоксичною, мембраностабілізуючою, церебропротекторною, кардіопротекторною активністю.*

РАСШИРЕНИЕ БАЗЫ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*a*]ПИРАЗИН-8-ОНОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

К.Ю.Куликовская, С.С.Коваленко, О.Г.Друшляк, И.А.Журавель, С.Н.Коваленко

Ключевые слова: 3-гидразинопиразин-2-он; [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин; циклизация

*Предложена и апробирована удобная и эффективная схема синтеза 3,7-дизамещенных 7Н-[1,2,4]три-азоло[4,3-*a*]пиразин-8-онов, которая способна обеспечить большое химическое разнообразие конечных продуктов, содержащих практически любой заместитель в 3 положении. Предварительно разрабо-танная нами схема исходит из эфиров оксаламовых кислот с последующей циклизацией промежу-точных 3-гидразинопиразин-2-онов с карбонилсодержащими соединениями (ортоэфирами и ангидри-дами алкілкарбоновых кислот). Для введения в положение 3 гетероциклической системы арильных и гетерильных заместителей мы предлагаем использовать реакцию 3-гидразинопиразин-2-онов с со-ответствующими карбоновыми кислотами, которые предварительно активировали карбонилдиими-дазолом (КДИ). Дальнейшую циклизацию осуществляли при кипячении в ДМФА в течение 24 часов. Структура полученных соединений доказана с помощью элементного анализа и данных ¹H ЯМР-спек-троскопии. Образование конденсированной системы [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-8-она хорошо согла-суется со спектральными данными и подтверждается присутствием сигналов протонов Н-5 та Н-6 пирази-нонового фрагмента, которые проявляются как дублеты при δ 7.15-7.28 м.д. и δ 7.50-7.59 м.д. Синтезированные соединения представляют определенный интерес как потенциальные фармаколо-гические объекты с цитотоксичной, мембраностабилизирующей, церебропротекторной, кардиопр-отекторной активностью.*

Modern research in the therapy of oncological diseases testify an essential role of glutamic acid derivatives in cancer pathogenesis. Substances competitively inhibiting glutamate in the interaction with AMPA- and NMDA-receptors will be most likely very useful in oncopathology treatment [1, 2]. Therefore, a promising area of pharmaceutical science is further study of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazines, which exhibit the pharmacological effects mentioned above, as well as creation of medicines on their basis.

With the help of the computer programme PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [3], which enable to estimate the pharmacological effect, the mechanism of action and specific toxicity of a substance, we carried out the investigation of the base of *N*⁷-aryl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazines derivatives with alkyl substituents in position 3 previously synthesized [4]. Computational results indicate a high potential of cytotoxic, membrane-stabilizing, cerebroprotective, cardioprotective activity of the compounds obtained.

Variation of substituents in molecules with the same heterocyclic structure can affect the ligand-receptor interaction; it can be relevant in therapy of not only oncopathologies, but many diseases associated with the protein-receptor competitive antagonism.

On the basis of analysis of the chemical potential of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine structure, which is bioisosteric analogue of nucleic acids, the most promising randomization points of this basic structure

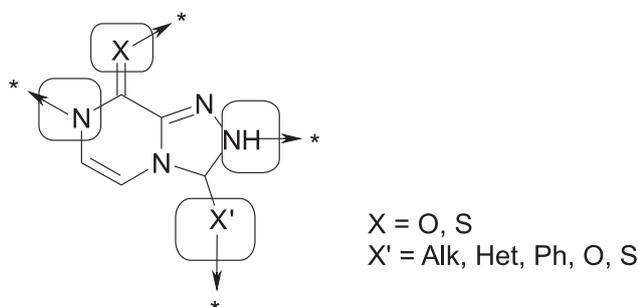


Fig. The basic structure of the focused combinatorial library based on [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine.

have been determined and the synthetic transformation schemes that are suitable for focused combinatorial libraries construction have been developed.

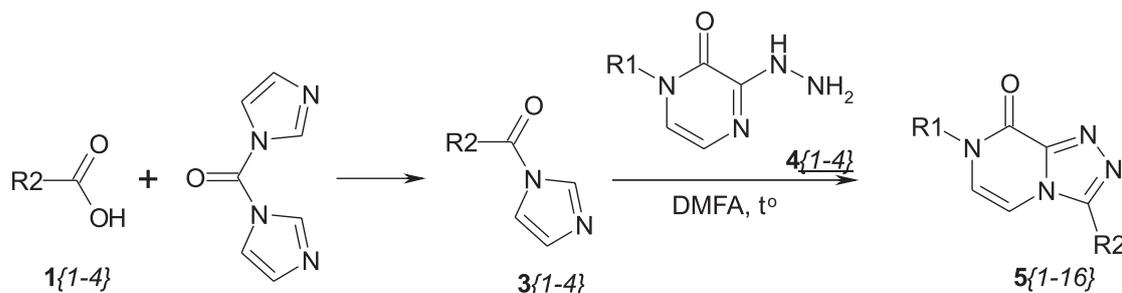
The scheme of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazines synthesis that is used in organic synthesis the most frequently starts from 2,3-dichloropyrazine and consists in cyclization of 2-chloro-3-hydrazinopyrazine obtained under the action of acid halides of carbonic acid with hydrolysis of intermediate 8-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine and subsequent *N*-alkylation [5]. The principal lack of this method is a limited set of substituents in position 7 of the cyclization product. In our previous work approaches to *N*⁷-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazines with alkyl and aryl substituents in position 7 were discussed. The aim of the present paper is the use of a wide range of carbonyl reagents for modification of position 3 in the target [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazines by various substituents.

Results and Discussion

Earlier we reported that we had developed the scheme of the synthesis of the target *N*⁷-aryl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazines starting from esters of oxalic acid monoamides via stages of formation of *N*⁷-arylpyrazin-2,3-diones, *N*⁷-aryl-3-chloropyrazin-2-ones and *N*⁷-aryl-3-hydrazinopyrazin-2-ones [4]. In further cyclization we used *ortho*-esters and anhydrides of carbonic acids. By this method 3-alkyl-*N*⁷-aryl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-ones were synthesized.

The aim of our next work was enhancement of the series of *N*⁷-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-ones previously synthesized by means of aryl or heteryl substituents introduction in position 3 of the cycle.

For this purpose the scheme of interaction of *N*⁷-aryl/benzyl-3-hydrazinopyrazin-2-ones **4**{1-4} with the corresponding carbonic acids **1**{1-4} has been suggested. However, low electrophility of the carboxylic group hinders the effective course of the reaction. Hence, for the carboxylic group activation we suggest to use carbonyldiimidazole (CDI) **2** in anhydrous DMFA in the molar ratio of 1:1 (Scheme).



R1 = Ph; 4-FPh; 3,4-diFPh; 4-CIPhCH₂

R2 = 3-CIPh; 3,4-diOMePh; 3,4-diOEtPh; 3-Pyr.

Scheme

Table

3-Aryl/heteryl-*N*⁷-aryl/benzyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7H)-ones

Compound code	R	Molecular formula, m.m.	Yield, %	N, % Calc./found	¹ H NMR spectral data δ, ppm
5{1}	R1 = Ph R2 = 4-ClPh	C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ O 322.76	79	17.36/ 17.39	7.22 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-5); 7.38-7.54 (m, 5H, H-2';3';4';5';6'); 7.57 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-6); 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H, H-3'';5''); 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H, H-2'';6'')
5{2}	R1 = 4-FPh R2 = 4-ClPh	C ₁₇ H ₁₀ ClFN ₄ O 340.75	80	16.44/ 16.41	7.18 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-5); 7.37 (t, <i>J</i> = 8.2, 2H, H-3';5'); 7.51-7.59 (m, 3H, H-6, 2';6'); 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H, H-3'';5''); 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H, H-2'';6'')
5{3}	R1 = 4-OMePh R2 = 4-ClPh	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ 352.78	77	15.88/ 15.92	3.81 (s, 3H, OCH ₃); 7.08-7.17 (m, 3H, H-5, 3';5'); 7.38-7.54 (m, 3H, H-6, 2';6'); 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H, H-3'';5''); 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H, H-2'';6'')
5{4}	R1 = 4-ClPhCH ₂ R2 = 4-ClPh	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O 371.23	78	15.09/ 15.12	5.11 (s, 2H, NCH ₂); 7.28 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-5); 7.38-7.43 (m, 4H, H-2';3';5';6'); 7.59 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-6); 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H, H-3'';5''); 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0, 2H, H-2'';6'')
5{5}	R1 = Ph R2 = 3,4-diOMePh	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃ 348.36	70	15.09/ 15.12	3.87 (s, 6H, 2OCH ₃); 7.14-7.23 (m, 2H, H-5, 5''); 7.34-7.64 (m, 8H, H-6, 2';3';4';5';6', 2'';6'')
5{6}	R1 = 4-FPh R2 = 3,4-diOMePh	C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O ₃ 366.35	68	15.29/ 15.27	3.87 (s, 6H, 2OCH ₃); 7.14-7.23 (m, 2H, H-5, 5''); 7.34-7.46 (m, 4H, H-3';5', 2'';6''); 7.55-7.64 (m, 3H, H-6, 2';6')
5{7}	R1 = 4-OMePh R2 = 3,4-diOMePh	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ 378.39	69	14.81/ 14.81	3.81 (s, 3H, 4'-OCH ₃); 3.87 (s, 6H, 3'',4'' OCH ₃); 7.06-7.14 (m, 3H, H-3';5', 5''); 7.22 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-5); 7.38-7.44 (m, 4H, H-2';6', 2'';6''); 7.58 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-6)
5{8}	R1 = 4-ClPhCH ₂ R2 = 3,4-diOMePh	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ 396.84	72	14.12/ 14.16	3.84 (s, 6H, 2OCH ₃); 5.11 (s, 2H, NCH ₂); 7.17 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-5''); 7.24 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-5); 7.34-7.43 (m, 6H, H-2';3';5';6', 2'';6''); 7.59 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-6)
5{9}	R1 = Ph R2 = 3,4-diOEtPhCH ₂	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ 390.45	75	14.35/ 14.32	1.35 (t, <i>J</i> = 7.6, 6H, 2CH ₃); 4.08 (qr, <i>J</i> = 7.6, 4H, 2OCH ₂); 4.33 (s, 2H, CH ₂); 6.77 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-5''); 6.88 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-6''); 6.95 (s, 1H, H-2''); 7.15 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-5); 7.38-7.54 (m, 6H, H-6, 2';3';4';5';6')
5{10}	R1 = 4-FPh R2 = 3,4-diOEtPhCH ₂	C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O ₃ 408.44	77	13.72/ 13.75	1.35 (t, <i>J</i> = 7.6, 6H, 2CH ₃); 4.08 (qr, <i>J</i> = 7.6, 4H, 2OCH ₂); 4.37 (s, 2H, CH ₂); 6.77 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-5''); 6.88 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-6''); 6.98 (s, 1H, H-2''); 7.18 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-5); 7.37 (t, <i>J</i> = 8.2, 2H, H-3';5'); 7.51-7.59 (m, 3H, H-6, 2';6')
5{11}	R1 = 4-OMePh R2 = 3,4-diOEtPhCH ₂	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₄ 420.47	73	13.32/ 13.31	1.35 (t, <i>J</i> = 7.6, 6H, 2CH ₃); 4.08 (qr, <i>J</i> = 7.6, 4H, 2OCH ₂); 4.35 (s, 2H, CH ₂); 6.77 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-5''); 6.88 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-6''); 6.98 (s, 1H, H-2''); 7.08 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H, H-3';5'); 7.20 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-5); 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H, H-2';6'); 7.50 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-6)
5{12}	R1 = 4-ClPhCH ₂ R2 = 3,4-diOEtPhCH ₂	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ 438.92	65	12.76/ 12.79	1.35 (t, <i>J</i> = 7.6, 6H, 2CH ₃); 4.08 (qr, <i>J</i> = 7.6, 4H, 2OCH ₂); 4.33 (s, 2H, CH ₂); 5.07 (s, 2H, NCH ₂); 6.77 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-5''); 6.88 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H, H-6''); 6.95 (s, 1H, H-2''); 7.22 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-5); 7.33-7.40 (m, 4H, H-2';3';5';6'); 7.55 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-6)
5{13}	R1 = Ph R2 = 3-Pyr	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O 289.30	81	24.21/ 24.22	7.22 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-5); 7.40-7.54 (m, 5H, H-2';3';4';5';6'); 7.58-7.73 (m, 2H, H-6, 6''); 8.30 (d, <i>J</i> = 6.0, 1H, H-5''); 8.80 (d, <i>J</i> = 5.6, 1H, H-4''); 9.07 (s, 1H, H-2'')
5{14}	R1 = 4-FPh R2 = 3-Pyr	C ₁₆ H ₁₀ FN ₅ O 307.29	82	22.79/ 22.78	7.17 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-5); 7.37 (t, <i>J</i> = 8.2, 2H, H-3';5'); 7.45-7.55 (m, 2H, H-2';6'); 7.58-7.70 (m, 2H, H-6, 6''); 8.30 (d, <i>J</i> = 6.0, 1H, H-5''); 8.80 (d, <i>J</i> = 5.6, 1H, H-4''); 9.07 (s, 1H, H-2'')
5{15}	R1 = 4-OMePh R2 = 3-Pyr	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₂ 319.33	79	21.93/ 21.94	3.81 (s, 3H, OCH ₃); 7.08 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H, H-3';5'); 7.17 (d, <i>J</i> = 4.8, 1H, H-5); 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8, 2H, H-2';6'); 7.58-7.70 (m, 2H, H-6, 6''); 8.30 (d, <i>J</i> = 6.0, 1H, H-5''); 8.80 (d, <i>J</i> = 5.6, 1H, H-4''); 9.07 (s, 1H, H-2'')
5{16}	R1 = 4-ClPhCH ₂ R2 = 3-Pyr	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ O 337.77	83	20.73/ 20.73	5.11 (s, 2H, NCH ₂); 7.22 (d, <i>J</i> = 4.9, 1H, H-5); 7.33-7.40 (m, 4H, H-2';3';5';6'); 7.53-7.65 (m, 2H, H-6, 6''); 8.30 (d, <i>J</i> = 6.0, 1H, H-5''); 8.80 (d, <i>J</i> = 5.6, 1H, H-4''); 9.07 (s, 1H, H-2'')

Thus, imidazolide of the corresponding acid **3**{1-4} is formed; it is very suitable reagent for the synthesis of intermediate hydrazides, which with further heating form the target products that precipitate. Possible impurities (starting acid or its imidazolide) are more soluble than the final product and stay in solution when precipitating.

The use of acid chlorides is less appropriate for the target products synthesis because of the presence of the thionyl chloride excess, and it can lead to formation of by-products impurities.

It should be mentioned that attempts to conduct the synthesis of compounds **5** by interaction of 3-chloropyrazin-2-ones and the corresponding acid hydrazides have failed since starting chlorides are easily hydrolyzed by traces of water in solvents or even by air moisture.

The structures of 3-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-ones **5**{1-16} obtained have been confirmed by ¹H NMR spectroscopy data (Table). Formation of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-one condensed system is in good correlation with spectral data. Thus, in addition to the signals of substituents in positions 3 and 7 of the heterocycle in ¹H NMR

spectra, only signals of H-5 and H-6 protons of the pyrazinone fragment are present as doublets at δ 7.15-7.28 ppm and δ 7.50-7.59 ppm, respectively.

Experimental Part

General procedure for the synthesis of 3-aryl/heteryl-*N*⁷-aryl/benzyl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-ones **5{1-16}.** Dissolve the mixture of 15 mmol of the corresponding acid **1**{1-4} and 2.43 g of (15 mmol) of carbonyldiimidazole **2** in 10 ml of anhydrous DMFA. Heat the solution at 100°C for 1 hour; then add 10 mmol of *N*¹-aryl/benzyl-3-hydrazinopyrazin-2-one **4**{1-4}. Reflux the reaction mixture for 24 hours. After cooling dilute it with 100 ml of water. Next day filter the precipitate formed, wash with 200 ml of *i*-propanol and recrystallize from the mixture with 10 ml of DMFA and 20 ml of *i*-propanol.

Conclusions

The method suggested allows to obtain a great variety of target products – 3-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-ones using practically any acid for transformation.

References

1. Reinhard Sarges, Harry R. Howard, Roland G. Browne, Lorraine A. Lebel, Patricia A. Seymour, B. Kenneth Koe. *J. of Medicinal Chemistry*, 1990, Vol. 33, No.8, pp.2240-2254.
2. Mignani S., Stutzmann J.-M., Vuilhorgne M. *Trends in Heterocyclic Chemistry*, 2002, Vol. 8, pp.49-60.
3. Orechovich V.N. *Institute of Biomedical Chemistry. PASS: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>*.
4. Kovalenko S.S., Kulikovska K.Yu., Drushlyak O.G., Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Chernykh V.P. *Chem. of Heterocyclic Compounds*, 2014, Impress.
5. Schneller S.W., May J.L. *J. Heterocyclic Chem*, 1978, Vol. 15, pp.987-992.

Надійшла до редакції 21.04.2014 р.

СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРЕКАРБЕНОВИХ ТА МЕТАЛОКАРБЕНОВИХ СПОЛУК РЯДУ ІМІДАЗОЛУ

В.Ш.Саберов, К.О.Марічев, М.І.Короткіх, О.П.Швайка, Р.В.Родік*, А.Б.Драпайло*, Т.М.Пехтерева, О.З.Комаровська-Порохнявець**, В.І.Лубенець**, В.П.Новіков**

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України
83114, м. Донецьк, вул. Р.Люксембург, 70. E-mail: nkorotkikh@ua.fm

* Інститут органічної хімії НАН України

** Національний університет «Львівська політехніка»

Ключові слова: каліксарени; прекарбенові та металокарбенові сполуки; антимікробна активність

Синтезовані прекарбенові та металокарбенові сполуки ряду імідазолу для вивчення їх антимікробної активності. Солі калікс[4]аренттетраімідазолію 3, 4a,b отримані з відповідних хлорометильних похідних калікс[4]аренів і N-заміщених імідазолів у диметилформаміді або тетрагідрофурані, сіль 5 – з p-ксилилендіімідазолу та 1-бромадамантану в о-дихлоробензені. Взаємодією стабільних карбенів з солями перехідних металів або аналогічними *in situ* реакціями в тетрагідрофурані синтезовано монокарбенові комплекси паладію 8a-c, міді(I) 8d і біскарбенові комплекси нікелю 9a та кобальту 9b. Наведені дані спектрів ЯМР синтезованих сполук. У спектрах ЯМР ¹³C комплексів 8a-d, 9a найхарактернішими є сигнали карбеноїдних атомів вуглецю в області 165-178 м.ч. Виявлено високу антимікробну активність карбеноїдних солей 4a,b, 5 на тест-культури *M. luteum*, що для сполуки 4a відповідає мінімальній бактеріостатичній концентрації (МБсК) 15,6 мкг/мл і мінімальній бактерицидній концентрації (МБцК) 62,5 мкг/мл. Для карбенових комплексів нікелю 9a і кобальту 9b на тест-культури *M. luteum* знайдено вищу активність (МБсК 7,8 мкг/мл і МБцК 15,6 мкг/мл), а для комплексу 9b на тест-культури *S. tenuis* – найвищу (мінімальна фунгістатична концентрація 1,9 мкг/мл і мінімальна фунгіцидна концентрація 3,9 мкг/мл).

SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRECARBENE AND METALCARBENE COMPOUNDS OF THE IMIDAZOLE SERIES

V.Sh.Saberov, K.O.Marichev, M.I.Korotkikh, O.P.Shvaika, R.V.Rodik, A.B.Drapailo, T.M.Pekhtereva, O.Z.Komarovska-Porokhnyavets, V.I.Lubenets, V.P.Novikov

Key words: calixarenes; precarbene and metallocarbene compounds; antimicrobial activity

Precarbene and metallocarbene compounds of a series of imidazole have been synthesized to study their antimicrobial activity. Calix[4]arene imidazolium salts 3, 4a,b have been obtained from the corresponding chloromethyl derivatives of calix[4]arenes and N-substituted imidazoles in dimethylformamide or tetrahydrofuran, and salt 5 – from p-xylylenediimidazoles and 1-bromoadamantane in o-dichlorobenzene. Monocarbene complexes of palladium 8a-c, copper(I) 8d and biscarbene complexes of nickel 9a and cobalt 9b have been synthesized by the direct interaction of stable carbenes with transition metal salts or by the analogous reactions *in situ* in tetrahydrofuran. The NMR spectra data of the compounds synthesized are given. The most characteristic signals of the carbenoid carbon atoms are detected in the ¹³C NMR spectra of complexes 8a-d, 9a in the range of 165-178 ppm. A high antimicrobial activity has been found for carbenoid salts 4a,b, 5 on the test-culture of *M. luteum*. It corresponds to the minimal bacteriostatic concentration (MBsC) of 15.6 mkg/mL and the minimal bactericidal concentration (MBcC) of 62.5 mkg/mL for compound 2. The higher activity has been found for carbene complexes of nickel 9a and cobalt 9b on the test-culture of *M. luteum* (MBsC is 7.8 mkg/mL and MBcC is 15.6 mkg/mL), and the highest 9b on the test-cultures of *M. luteum* and *C. tenuis* (the minimal fungistatic concentration is 1.9 mkg/mL and the minimal fungicidal concentration is 3.9 mkg/mL).

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕКАРБЕНОВЫХ И МЕТАЛЛОКАРБЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА ИМИДАЗОЛА

В.Ш.Саберов, К.А.Маричев, Н.И.Коротких, О.П.Швайка, Р.В.Родик, А.Б.Драпайло, Т.М.Пехтерева, О.З.Комаровская-Порохнявец, В.И.Лубенец, В.П.Новиков

Ключевые слова: каліксарени; прекарбеновые и металлокарбеновые соединения; антимікробная активність

Синтезированы прекарбеновые и металлокарбеновые соединения ряда имидазола для изучения антимікробной активности. Соли калікс[4]аренттетраимидазолия 3, 4a,b получены из соответствующих хлорметильных производных калікс[4]аренов и N-замещенных имидазолов в диметилформамиде или тетрагідрофуране, соль 5 – из p-ксилилендиимидазола и 1-бромадамантана в о-дихлорбензоле. Взаимодействием стабільных карбенов с солями переходных металлов или аналогічними *in situ* реакціями в тетрагідрофуране синтезированы монокарбеновые комплексы палладия 8a-c, меди (I) 8d и біскарбеновые комплексы никеля 9a и кобальта 9b. Приведены данные спектров ЯМР синтезированных соединений. В спектрах ЯМР ¹³C комплексов 8a-d, 9a,b наиболее характерны сигналы карбеноидных атомов углерода в области 165-178 м.д. Обнаружена высокая антимікробная активность карбеноидных солей 4a,b, 5 на тест-культуре *M. luteum*, что для соединения 4a соответствует минимальной бактеріостатической концентрации (МБсК) 15,6 мкг/мл и минимальной бактерицидной концентрации (МБцК) 62,5 мкг/мл. Для карбеновых комплексов никеля 9a и кобальта 9b на тест-культуре *M. luteum* найдена более высокая активность (МБсК 7,8 мкг/мл и МБцК 15,6 мкг/мл), а для комплекса 9b на тест-культуре *S. tenuis* – наивысшая (минимальная фунгістатическая концентрация 1,9 мкг/мл и минимальная фунгіцидная концентрация 3,9 мкг/мл).

Карбеноїдні солі та карбенові комплекси перехідних металів останнім часом вивчаються як антимікробні та протипухлинні сполуки [1-11]. Кращі з них мають активність, близьку до відомих антимікробних і протипухлинних сполук [11]. Нами раніше були виявлені антимікробні властивості карбеноїдних похідних азолів, їх макроциклічних сольових аналогів і карбенових комплексів срібла [2]. Недавно знайдено протипухлинну активність деяких комплексів паладію [7]. Отже, доцільним було розширення досліджень антимікробної активності карбенових комплексів таких металів, як паладій, нікель (аналог паладію), мідь(I) і кобальт, в т.ч. стерично ускладнених і відкритих комплексів, карбеноїдних похідних калікс[4]аренів, структур карбеноїдів з фармакофорними адамантильними і алкільними фрагментами.

В цій роботі поставлено за мету синтез та вивчення антимікробних властивостей каліксаренових і ксиліленових мультикарбеноїдних сполук **3-5** (схема 1), що містять адамантильні або алкільні замісники в імідазолієвих фрагментах, а також імідазолкарбенові комплекси паладію (**8a-c**), нікелю (**9a**), міді(I) (**8d**) і кобальту (**9b**) (схема 2), серед яких є стерично ускладнені (**8a-d**, **9a,b**) та відкриті (**3,4a,b**) структури. Імідазоліє-

ві похідні калікс[4]аренів **3,4a,b** отримані при нагріванні відповідних N-заміщених імідазолів з тетрахлорометилкалікс[4]аренами в диметилформаміді або тетрагідрофурані (схема 1). Сполука **3**, що містить у структурі гідрофобні адамантильні і каліксаренові фрагменти та гідрофільні імідазолієві катіони, отримана при нагріванні відповідних реагентів у диметилформаміді при 150°C у вигляді безбарвної малорозчинної у воді речовини. Каліксарени **4a,b** синтезували при кип'ятінні надлишку метилімідазолу з відповідними каліксаренами у тетрагідрофурані. Спектрально чисті тетрахлориди утворюються у вигляді безбарвних дрібнокристалічних осадів через 16-18 годин кип'ятіння. Завдяки вираженій амфільній будові вони є водорозчинними та гігроскопічними сполуками.

При нагріванні стехіометричних кількостей 1-адмантилімідазолу з *n*-ксилілендихлоридом в *o*-дихлоробензені при 150°C одержано сіль **5** (схема 2) у вигляді безбарвної малорозчинної у воді речовини.

Карбенові комплекси **8a-d**, **9a,b** синтезовано при взаємодії стабільних карбенів **7a-c** і відповідних солей паладію в тетрагідрофурані або суміші тетрагідрофурану з невеликою домішкою диметилсульфоксиду (схема 3).

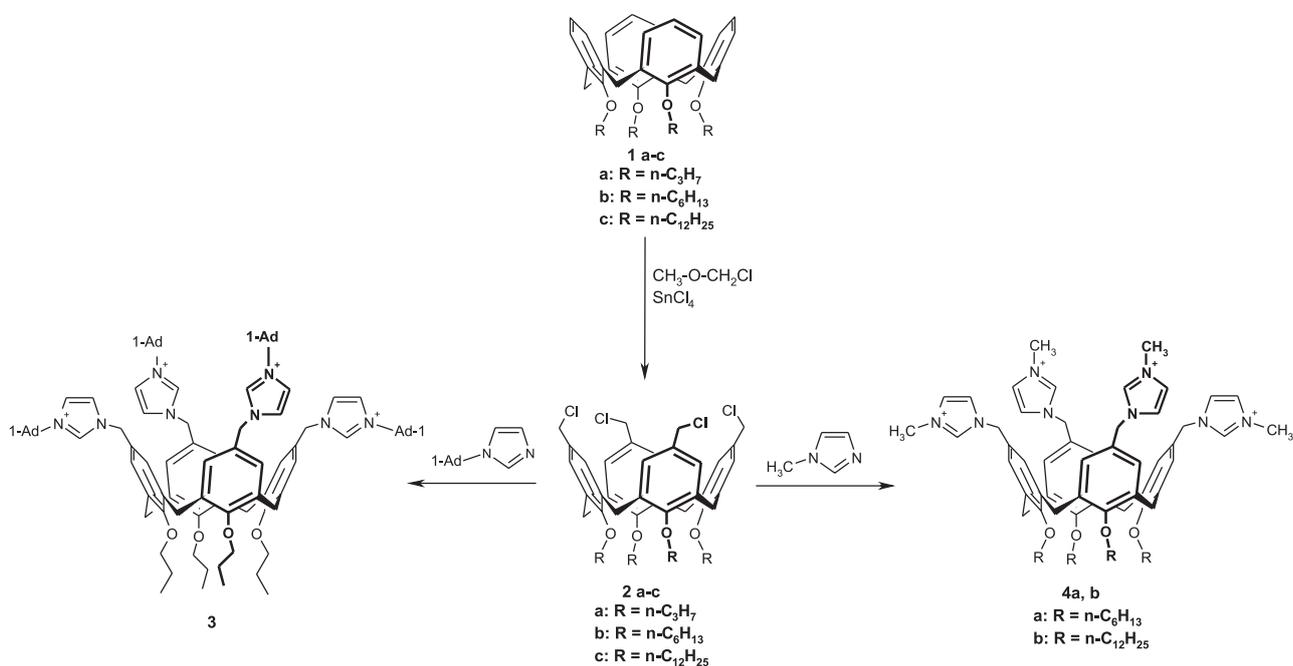


Схема 1

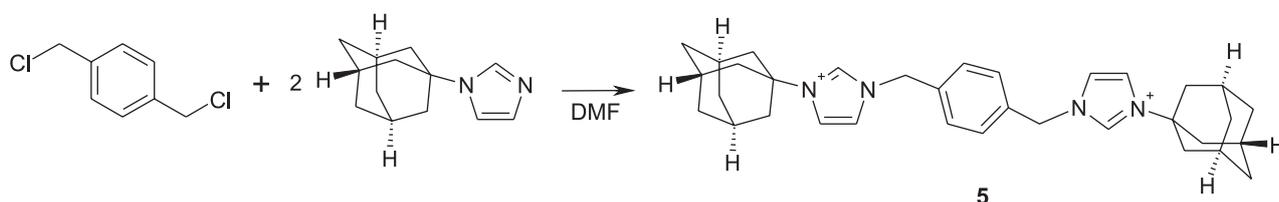


Схема 2

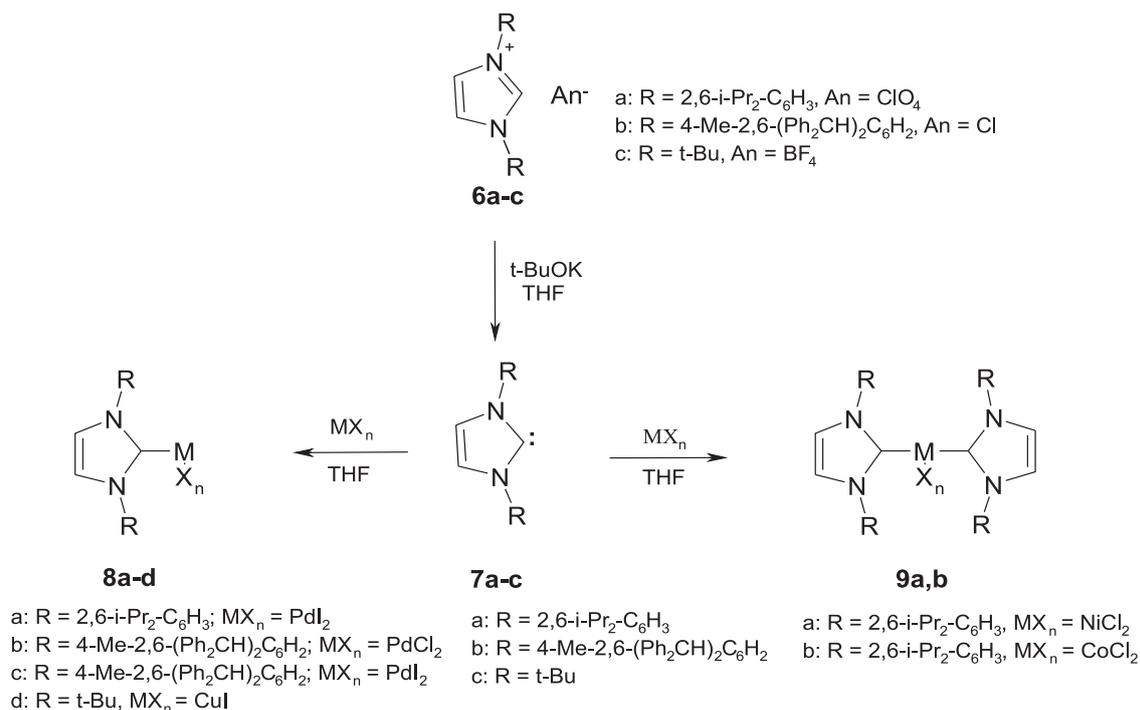


Схема 3

Склад усіх досліджуваних сполук **3-9** підтверджено методом елементного аналізу. В спектрах ЯМР ¹H сполук **3, 4** характеристичні сигнали протонів CH₂C каліксаренового каркасу мають хімічні зсуви δ 3.19-3.27 і 4.29-4.37 м.ч., сигнали протонів бензильних груп (CH₂N) – δ 5.03-5.24 м.ч., мезо-протонів імідазолієвого кільця – δ 9.24-9.78 м.ч.

У спектрі ЯМР ¹H сполуки **5** спостерігаються характеристичні сигнали протонів ксиліленових метиленів (δ 5,45 м.ч.), мезо-протонів (δ 9,74 м.ч.).

У спектрі ЯМР ¹H сполуки **8a** зберігаються характерні сигнали ізопропільних груп (дублети метильних – 0,93, 1,07 м.ч. та триплети метинових протонів – δ 2,75 і 3,29 м.ч.) вихідної азолієвої солі. У спектрі сполуки **8c** специфічними є сигнали метильних груп ароматичних ядер (δ 2,21 м.ч.), метинових груп бензгідрильного фрагменту (δ 4,92 м.ч.), протонів 4 і 5 імідазолієвого ядра (δ 6,76 м.ч.). У спектрі комплексу **8b** виявлено два сигнали бензгідрильних протонів (δ 5,20 с, 5,56 с), що може бути зумовлене двома просторовими ізомерними формами сполуки.

У спектрі ЯМР ¹H нікелевого комплексу **9a** характеристичними є сигнали метильних (δ 0,83, 0,95) та метинових груп (δ 2,78 м.ч.) ізопропільних фрагментів і сигнали протонів C^{4,5}H імідазолієвих кілець (δ 6,54 м.ч.).

У спектрах ЯМР ¹³C комплексів **8a, 8d, 9a** відзначимо типові сигнали карбеноїдних атомів вуглецю (δ 165,7-178,5 м.ч.).

У табл. 1 наведені основні результати досліджень антимікробної активності сполук **3-9** методом дифузії речовини в агар, у табл. 2 – результати визначення мінімальної бактеріостатичної

(МБСК) і бактерицидної (МБЦК) концентрацій, в табл. 3 – показники мінімальної фунгістатичної (МФСК) та фунгіцидної (МФЦК) концентрацій.

З наведених даних (табл. 2) видно, що каліксаренові карбеноїди **3,4a,b** і біс-імідазолієва сіль **5** виявляють низьку активність на ріст культури *Escherichia coli* (МБСК 125-500 мкг/мл; МБЦК 250-500 мкг/мл), дещо вищі показники бактеріостатичного ефекту спостерігались при дії на грампозитивні культури бактерій *Staphylococcus aureus* (МБСК 31,2-250 мкг/мл) та *Mycobacterium luteum* (МБСК 31,2-62,5 мкг/мл; МБЦК 62,5-250 мкг/мл). Отже, аналізуючи результати, можна сказати, що сполуки **4b** і **5** показали найвищу бактерицидну активність щодо *M. luteum* (МБСК 31,2 мкг/мл; МБЦК 62,5 мкг/мл).

Грибні тест-культури виявилися чутливішими до досліджуваних сполук (табл. 3). Так, каліксаренові сполуки **3,4a,b** добре інгібують ріст дріжджової культури *Candida tenuis*, причому найактивнішою є речовина **4a** (МФСК 15,6 мкг/мл; МФЦК 62,5 мкг/мл), але як видно з наведених даних, показники фунгіцидної активності цих сполук є дещо нижчими. Біс-імідазолієва сіль **5** теж проявила активність щодо *C. tenuis* (МФСК 31,2 мкг/мл; МФЦК 62,5 мкг/мл), але фунгістатичний ефект сполуки **4a** є вищим. Цвільовий гриб *Aspergillus niger* є малочутливим до дії сполук **3-5**, при цьому спостерігається незначна фунгістатична дія і майже не спостерігається фунгіцидний ефект (МФСК 31,2 мкг/мл) в порівнянні з дією на дріжджі *C. tenuis*.

Карбенові комплекси **8a,b** виявляють помірну активність щодо культури *M. luteum* (МБСК

Таблиця 1

Фунгібактерицидна активність протокарбенових та металокарбенових сполук **3-9**
за методом дифузії речовини в агар (метод А)

Сполука	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
3	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
4a	0,5	0	15,0	0	0	0
	0,1	0	10,0	0	0	0
4b	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
5	0,5	0	14,7	18,0	14,0	0
	0,1	0	0	12,7	6,0	0
8a	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
8b	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
8c	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
8d	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
9a	0,5	0	9,4	24,0	7,0	0
	0,1	0	0	11,5	0	0
9b	0,5	0	14,7	23,4	15,7	0
	0,1	0	0	13,7	0	0

31,2 мкг/мл; МБцК 62,5 мкг/мл), проте сполуки **9a,b** виявили вищі бактериостатичні показники (МБсК 7,8 мкг/мл; МБцК 62,5 мкг/мл). Бактерія *S. aureus* є досить чутливою до дії комплексів **9a,b**,

про що свідчать дані її активності (МБсК 62,5 мкг/мл; МБцК 125 мкг/мл). При цьому грам-негативна культура бактерій *Escherichia coli* виявилася резистентною до дії досліджуваних комплексних сполук.

Таблиця 2

Показники мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) і мінімальної бактериостатичної концентрації (МБсК) сполук методом серійних розведень (метод Б)

Сполука	Культури бактерій					
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл
3	500,0	*	250,0	500,0	125,0	250,0
4a	250,0	500,0	31,2	500,0	15,6	62,5
4b	+	+	+	+	31,2	62,5
5	125,0	250,0	125,0	250,0	31,2	62,5
8a	+	+	+	+	31,2	62,5
8b	+	+	+	+	+	+
8c	+	+	+	+	+	+
8d	+	+	+	+	+	+
9a	+	+	62,5	125,0	7,8	15,6
9b	+	+	62,5	125,0	7,8	15,6

Тут і в табл. 3 «+» – в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізмів); «*» – в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлені.

Таблиця 3

Показники мінімальної фунгіцидної концентрації (МФцК) і мінімальної фунгістатичної концентрації (МФсК) сполук методом серійних розведень (метод Б)

Сполука	Культури грибів			
	Candida tenuis		Aspergillus niger	
	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
3	31,2	125,0	250,0	*
4a	15,6	62,5	250,0	*
4b	62,5	125,0	+	+
5	31,2	62,5	+	+
8a	+	+	+	+
8b	+	+	500,0	*
8c	+	+	500,0	*
8d	250,0	500,0	500,0	*
9a	15,6	31,2	125,0	*
9b	1,9	3,9	250,0	*

Дані табл. 3 вказують на низьку протигрибкову дію карбенових комплексів паладію **8a-c**. Проте, комплекс нікелю **9a** має відносно високі показники фунгіцидної активності (МФсК 15,6 мкг/мл; МФцК 31,2 мкг/мл) при дії на культуру *C. tenuis*, яка виявилася найбільш чутливою до впливу імідазоліденового комплексу **9b** (МФсК 1,9 мкг/мл; МФцК 3,9 мкг/мл) в низьких концентраціях цієї речовини.

Дані табл. 1, отримані за методом дифузії речовини в агар, в цілому підтверджують зроблені висновки про активність досліджуваних сполук, описаних вище, використовуючи метод серійних розведень, але іноді малоактивні сполуки не викликають будь-якого пригнічення росту досліджуваних культур бактерій та грибів. Діаметри зон пригнічення росту культури *M. luteum* для сполук **5, 9a, b** в концентрації 0,5% становили відповідно 18,0; 24,0 та 23,4 мм, а в концентрації 0,1% – 12,7; 11,5 та 13,7 мм, що свідчить про високу чутливість даної культури бактерій до дії цих сполук. Проте, сполука **9b** в концентрації 0,5% пригнічувала ріст дріжджів *C. tenuis* в зоні 15,7 мм, що вказує на помірну фунгіцидну активність, визначену методом дифузії речовини в агар.

Експериментальна частина

Розчинники висушені стандартними методами перед використанням. Спектри ЯМР ^1H знімали на спектрометрі Bruker Avance II (400 МГц) (Німеччина) (робоча частота 400 МГц для спектрів ЯМР ^1H , 100 МГц для спектрів ЯМР ^{13}C) та на спектрометрі Varian XL-300 (робоча частота 300 МГц для спектрів ЯМР ^1H) при кімнатній температурі,

внутрішні стандарти тетраметилсилан або гексаметилдисилоксан. Хроматографування в тонкому шарі проводили на силікагелі «Silufol» (Чехія), елюент – суміш хлороформметанол, 10 : 1. Проявник – пари йоду.

Загальна методика синтезу тетрахлорометилкаліксаренів 2

До розчину тетраалкоксикаліксарену **1** [12] (1 ммоль) у сухому хлороформі (40 мл) додавали метилхлорометилловий етер (50 ммоль) і охолоджували до -60°C під струменем аргону. До отриманого розчину при перемішуванні по краплях додавали тетрахлорид олова (8 ммоль). Перемішували впродовж 30 хв при температурі $-60 - -65^\circ\text{C}$. Реакційну суміш залишали на 30 хв при кімнатній температурі, після чого вливали дистильовану воду (25 мл) та перемішували до повного знебарвлення. Органічний шар відокремлювали, промивали 3% розчином хлоридної кислоти (20 мл), водою (20 мл) та розсолем (30 мл). Сушили протягом ночі над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували, залишок кристалізували з ацетонітрилу з отриманням безбарвних кристалічних осадів тетрахлорометилкаліксаренів **2**.

5,11,17,23-Тетрахлорометил-25,26,27,28-тетрапропосикалікс[4]арен 2a Синтезований та описаний раніше [13].

5,11,17,23-Тетрахлорометил-25,26,27,28-тетрагексисилоксикалікс[4]арен 2b. Безбарвна кристалічна речовина, вихід – 72%. Т. пл. – $178-179^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3 , 299.94 МГц) δ , м.ч.: 0.92 т (J = 6.6 Гц, 12H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.28-1.38 уш.с (24H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.89 уш.м, (8H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 3.16 д (J = 13.2 Гц, 8H, ArCH_{eq}Ar), 3.87 т, (J = 7.5 Гц, 8H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 4.30 с (8H, Ar-CH₂-Cl), 4.38 д (J = 13.2 Гц, 4H, ArCH_{ax}Ar), 6.65 с (8H, ArH).

5,11,17,23-Тетрахлорометил-25,26,27,28-тетрадецилоксикалікс[4]арен 2c. Спектральні характеристики ідентичні описаним у роботі [14].

Безбарвна кристалічна речовина, вихід – 42%. Т. пл. – 69°C . ЯМР ^1H (CDCl_3 , 299.94 МГц) δ , м.ч.: 0.88 т (J = 6.3 Гц, 12H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 1.12-1.38 уш.с (72H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 1.86 уш.м, (8H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 3.16 д (J = 13.2 Гц, 8H, ArCH_{eq}Ar), 3.86 уш. т, (J = 7.5 Гц, 8H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₉-CH₃), 4.30 с (8H, Ar-CH₂-Cl), 4.379 д (J = 13.2 Гц, 4H, ArCH_{ax}Ar), 6.64 с (8H, ArH).

5,11,17,23-Тetra-[3-(1-адамантил)імідазоліометил]-25,26,27,28-тетрапропосикалікс[4]арену хлорид (3). До розчину 0,5 г (0,64 ммоль) **5,11,17,23-тетра(хлорометил)-25,26,27,28-тетрапропосикалікс[4]арену** в 1 мл диметилформаміду додавали 0,52 г (2,56 ммоль) 1-(1-адамантил)імідазолу та нагрівали при 150°C протягом 10 год. Продукт осаджували 20 мл діетилового етеру і фільтрували. Вихід – 1,02 г (100%). Т. пл. $> 300^\circ\text{C}$ (розкл.,

піридин). Знайдено, %: С 72,2, Н 8,0, Cl 8,8, N 7,0. $C_{96}H_{128}Cl_4N_8O_4$. Обчислено, %: С 72,1, Н 8,1, Cl 8,9, N 7,0. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 0,97 с (12H, CH_3C), 1,88 с (8H, CH_2C , Pr), 1,73 м (24H, Ad), 2,13 м (24H, Ad), 2,22 м (12H, Ad), 3,26 д (4H, J 8,8 Гц, CH_2C^{Ar}), 3,37 с (4H, CH_2O), 3,82 с (4H, CH_2O), 4,37 д (8H, J 8,8 Гц, CH_2C^{Ar}), 5,03 с (8H, CH_2N), 6,88 с (8H, Ar), 7,49 с, 8,06 с (8H, C^4HN), 9,24 с (4H, CHN).

Загальна методика синтезу тетраімідазолієвих каліксаренів 4

До розчину тетрачлорометилкаліксарену 2 (1 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (20 мл) повільно додавали розчин N-метилімідазолу (6 ммоль) в сухому тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 18-20 годин. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували та змивали з фільтру метанолом. Метанол випаровували при пониженому тиску, твердий залишок сушили у вакуумі (15 мм рт. ст.) впродовж 3 год при 60°C.

5,11,17,23-Тетра(3-метилімідазоліо)-метил-25,26,27,28-тетрагексилоксикалікс[4]арену тетрахлорид (4a). Синтезований з тетрачлорометилкаліксарену 2b та N-метилімідазолу. Білдо-жовта тверда гігроскопічна речовина, вихід – 62%. Т. пл. – 340-345°C (розкл.). ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 299,94 МГц), δ , м.ч.: 0,88 уш.с (12H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 1,33 уш.с (24H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 1,87 уш.м, (8H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 3,19 д (J = 12,6 Гц, 8H, $ArCH_{eq}Ar$), 3,79 уш. т, (8H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_3-CH_3$), 3,90 с (12H, N- CH_3), 4,29 д (J = 12,6 Гц, 4H, $ArCH_{ax}Ar$), 5,24 с (8H, Ar- CH_2-N), 6,91 с (8H, ArH), 7,79 та 7,87 два уш. с (4H+4H, 4,5-imidazolylH), 9,76 с (4H, 2-imidazolylH). Знайдено, %: С 66,03, Н 8,16, Cl 10,65, N 7,99. $C_{72}H_{100}Cl_4N_8O_4$. Обчислено, %: С 67,38, Н 7,85, Cl 11,05, N 8,73.

5,11,17,23-Тетра(3-метилімідазоліо)-метил-25,26,27,28-тетрадецилоксикалікс[4]арену тетрахлорид (4b). Синтезований з тетрачлорометилкаліксарену 2c та N-метилімідазолу. Білдо-жовта тверда гігроскопічна речовина, вихід – 45%. Т. пл. – 325-330°C (розкл.). ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 299,94 МГц), δ , м.ч.: 0,85 уш.т (12H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$), 1,10-1,40 уш.с (72H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$), 1,86 уш.м, (8H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$), 3,19 д (J = 13,7 Гц, 8H, $ArCH_{eq}Ar$), 3,79 уш. т, (8H, O- $CH_2-CH_2-(CH_2)_9-CH_3$), 3,90 с (12H, N- CH_3), 4,29 д (J = 13,7 Гц, 4H, $ArCH_{ax}Ar$), 5,22 с (8H, Ar- CH_2-N), 6,84 с (8H, ArH), 7,78 та 7,79 два уш. с (4H+4H, 4,5-imidazolylH), 9,58 с (4H, 2-imidazolylH). Знайдено, %: С 70,06, Н 9,40, Cl 8,05, N 6,28. $C_{96}H_{148}Cl_4N_8O_4$. Обчислено, %: С 71,17, Н 9,21, Cl 8,75, N 6,92.

3,3'-Ді(1-адамантил)-п-ксилілендіімідазолію хлорид (5). Суміш 0,22 г (1,24 ммоль) 1,4-ксилілендихлориду і 0,5 г (2,48 ммоль) 1-(1-адамантил)імідазолу в 1 мл о-дихлоробензену нагрівали при 150°C протягом 6 год. Продукт розтирали

з 5 мл гексану та перекристалізували з ацетонітрилу. R_f 0,60. Вихід – 0,52 г (72%). Т. пл. > 300°C. Знайдено, %: С 70,4, Н 7,7, Cl 12,3, N 9,6. $C_{34}H_{44}Cl_2N_4$. Обчислено, %: С 70,5, Н 7,7, Cl 12,2, N 9,7. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1,72 с (12H, Ad), 2,12 с (12H, Ad), 2,21 с (6H, Ad), 5,45 с (4H, CH_2C), 7,53 с (4H, Ar), 7,90 с (2H, C^4HN), 8,09 с (2H, C^5HN), 9,74 с (2H, CHN).

[1,3-Біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден]паладію йодид (8a). Розчин 0,98 г (2,0 ммоль) 1,3-(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію перхлорату 6a і 0,24 г (2,1 ммоль) трет-бутоксида калію в 15 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 2-3 год. До реакційної суміші додавали 0,72 г (2 ммоль) йодиду паладію та давали витримку при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 6 год. Розчинник випаровували, продукт розтирали з петролейним етером. Утворений осад розчиняли в суміші циклогексану та діетилового етеру (1:1) і фільтрували через тонкий шар силікагелю. Розчинник випаровували, залишок розтирали з петролейним етером, утворений осад 8a відфільтровували, сушили. Вихід – 1,3 г (87%). Т. пл. – 288-289°C (циклогексан). Знайдено, %: С 43,2, Н 4,8, I 34,0, N 3,7, Pd 14,3. $C_{27}H_{36}I_2N_2Pd$. Обчислено, %: С 43,3, Н 4,9, I 33,9, N 3,7, Pd 14,2. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 0,93 (д, 12H, J 6,8 Гц), 1,07 (д, 12H, J 6,8 Гц), 1,24 (д, 12H, J 6,8 Гц), 1,46 (д, 12H, J 6,8 Гц) (CH_3C , *i*-Pr), 2,75 (т, 4H, J 6,8 Гц), 3,29 (т, 4H, J 6,8 Гц) (CHC, *i*-Pr), 7,09 (с, 2H, C^4HN), 7,25 (д, 4H, J 7,6 Гц), 7,33 (д, 4H, J 7,6 Гц), 7,51 (дд, 4H, J 7,6 Гц) (Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 24,2, 26,7 (CH_3C , *i*-Pr), 29,3 (CHC, *i*-Pr), 124,5, 124,9 ($C^{4,5}$, Im), 125,6, 130,5 (Ar), 135,6 (*ipso-C^{1N}*), 146,2, 146,6 (*ipso-C^{2C,6C}*), 165,7 (C^2-Pd).

[1,3-Біс(4-метил-2,6-добензгідрилфеніл)імідазол-2-іліден]паладію хлорид (8b). Одержано аналогічно сполуці 8a з 1 ммоль 1,3-біс(4-метил-2,6-добензгідрилфеніл)імідазолію хлориду 1 ммоль паладію хлориду в присутності 0,03 мл диметилсульфоксиду, витримка 10 год. Розчинник випаровували, отриманий комплекс 8b розчиняли в дихлорометані і фільтрували через тонкий шар силікагелю (70/230 мкм). Розчинник знову випаровували та виділяли комплекс. Вихід – 1,01 г (93%). Т. пл. – 204-206°C (етилацетат). Знайдено, %: 75,8, Н 5,3, Cl 6,5, N 2,6, Pd 9,8. $C_{69}H_{56}Cl_2N_2Pd$. Обчислено, %: С 76,0, Н 5,2, Cl 6,5, N 2,6, Pd 9,8. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 2,17 (с, 12H, CH_3C), 5,20 с, 5,56 с (8H, CPh), 6,78 (с, 4H), 6,79, 7,13, 7,29 (м, 8H) (Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 21,8 (CH_3C), 44,3, 51,3 (CPh), 126,9, 127,1 ($C^{4,5}$), 123,5, 128,6, 128,7, 129,0, 129,7, 129,8 (Ar), 130,1, 130,8, 140,5, 140,8, 141,2, 141,9, 142,3 (*ipso-C*).

Для вихідного 1,3-біс(4-метил-2,6-добензгідрилфеніл)імідазолію хлориду спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 2,04 (с, 3H, CH_3C), 5,42 (с, 2H, C^4HN), 5,52 (с,

4H, C₆H₅), 6,74 (с, 4H), 6,77 (м, 8H), 7,05-7,12 (м, 16H), 7,17 (м, 8H), 7,30 (м, 8H) (Ar), 11,66 с (CHN). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.ч.: 21,8 (CH₃C), 51,1 (C₆H₅), 123,0, 126,5, 126,7, 128,5, 128,5, 129,4, 130,7, 131,2 (Ar), 130,1, 140,4, 140,7, 142,2, 142,5, 143,0 (*ipso*-C).

[1,3-Біс(4-метил-2,6-добензгідрілфеніл)імідазол-2-іліден]паладію йодид (8с). Одержано аналогічно сполуці **8а** з 1 ммоль 1,3-біс(4-метил-2,6-добензгідрілфеніл)імідазолію хлориду та 1 ммоль паладію йодиду в присутності 0,03 мл диметилсульфоксиду, витримка 10 год. Отриманий комплекс **8с** перекристалізували з етилацетату. Вихід – 1,0 г (80%). Т. пл. – 192-194°C (циклогексан). Знайдено, %: С 65,2, Н 4,4, І 19,8, N 2,2, Pd 8,3. C₆₉H₅₆I₂N₂Pd. Обчислено, %: С 65,1, Н 4,4, І 19,9, N 2,2, Pd 8,4. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2,21 (с, 12H, CH₃C), 4,92 (с, 8H, C₆H₅), 6,76 (с, 4H, C^{4,5}HN), 6,85-7,07 (м, 40H), 7,27 (м, 48H) (Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.ч.: 22,3 (CH₃C), 51,7 (C₆H₅), 123,7, 126,4, 127,0, 127,1, 127,8, 128,0, 128,3, 128,6, 128,7, 129,0, 129,5, 130,0, 130,9 (Ar), 129,6, 139,3, 140,3, 141,4, 141,7, 142,3, 142,6 (*ipso*-C).

[1,3-Ди(трет-бутил)імідазол-2-іліден]міді йодид (8d). Дисперсію 0,26 г (1 ммоль) 1,3-ди(трет-бутил)імідазолію борофлуориду **6с**, 0,12 г (1,07 ммоль) трет-бутоксиду калію та 0,19 г (1 ммоль) міді(І) йодиду в 10 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 4 год в атмосфері аргону. Розчин фільтрували та упарювали. Осад промивали діетиловим та петролейним етерами. Вихід комплексу **8d** – 0,3 г (83%). Т. пл. – 185°C (розкл., ацетонітрил). Знайдено, %: С 35,6, Н 5,5, Cu 17,1, І 34,1, N 7,7. C₁₁H₂₀CuI₂N₂. Обчислено, %: С 35,6, Н 5,4, Cu 17,1, І 34,2, N 7,6. ЯМР ¹H (тв. ф., DSS): 32,3 (CH₃C, *t*-Bu), 59,7 (*ipso*-CH₃C, *t*-Bu), 119,6, 123,3 (Ar), 178,5 (C²N).

Біс-[1,3-ди-(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден]нікелю хлорид (9а). Одержано аналогічно сполуці **8а** з 1,3 ммоль 1,3-біс-(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію перхлорату **6а** та 0,65 ммоль хлориду біс(трифенілфосфін)нікелю, витримка 4 год. Вихід комплексу **9а** – 0,50 г (86%). Т. пл. – 253-259°C (розкл., ацетонітрил). Знайдено, %: С 71,4, Н 8,1, Cl 7,8, N 6,3, Ni 6,4. C₅₄H₇₂Cl₂N₄Ni. Обчислено, %: С 71,5, Н 8,0, Cl 7,8, N 6,2, Ni 6,5. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 0,83 (д, *J* 6,8 Hz, 12H, *i*-Pr), 0,95 (д, *J* 6,8 Гц, 12H, *i*-Pr), 2,78 (септ., *J* 6,8 Гц, 4H, *i*-Pr), 6,54 (2H, CH=CH), 7,14 (м, 4H, *m*-CH), 7,42 (м, 2H, *n*-CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 25,95, 22,72 (CH₃C, *i*-Pr), 28,12 (CH, *i*-Pr), 123,83 (C^{4,5}H), 124,72 (*m*-C), 129,14 (*n*-C), 136,81 (*o*-C), 146,71 (*ipso*-C, Ar), 168,4 (C²Ni).

Біс-[1,3-ди-(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден]кобальту хлорид (9b). Одержано аналогічно сполуці **8а** з 1,3 ммоль 1,3-біс-(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію перхлорату **6а** та 0,65 ммоль біс(трифенілфосфін)кобальту хлориду, витримка

4 год. Вихід комплексу **9b** – 0,45 г (87%). Т. пл. > 300°C (ацетонітрил). Знайдено, %: С 71,6, Н 7,9, Cl 7,7, Co 6,6, N 6,2. C₅₄H₇₂Cl₂CoN₄. Обчислено, %: С 71,5, Н 8,0, Cl 7,8, Co 6,5, N 6,2.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали на тест-культурах бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар МПА – для бактерій, сусло-агар СА – для грибів). Мікробне навантаження 10⁹ клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год при температурі 35°C, грибів – 48-72 год при 28-30°C.

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів, вважаючи, що при діаметрі 11-15 мм мікроорганізм малочутливий до препарату, при 16-25 мм – чутливий та при > 25 мм – високочутливий. Повторюваність кожного дослідження трикратна.

Визначення мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК) або мінімальної фунгістатичної концентрації (МФСК) проводили методом серійних розведень. Досліджувану речовину розчиняли у ДМСО, досягаючи необхідної концентрації. Далі певний об'єм розчину речовини вносили у поживне середовище (м'ясо-пептонний бульон для бактерій та неохмелене пивне сусло для грибів). У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій і грибів (мікробне навантаження 10⁶ клітин (спор) на 1 мл). Засіяні пробірки витримували в термостаті при відповідній температурі (37°C для бактерій; 30°C для грибів) протягом 24-72 год. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів (за ступенем мікробної мутності поживного середовища).

Визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) або мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) проводили також методом серійних розведень. Для цього здійснювали подальші дослідження: з пробірок, в яких розчини середовища виявилися візуально прозорими, відбирали по 0,02 мл середовища і наносили на стерильні МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубували в термостаті. Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів – через 48-72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі визначали МБЦК чи МФЦК досліджуваної речовини. Повторюваність дослідження трикратна.

Висновки

Синтезовано ряд нових карбеноїдних імідазолієвих похідних калікс[4]аренів, *n*-ксилолу і кар-

бенових комплексів перехідних металів. В експериментах *in vitro* виявлено високу антимікробну активність деяких з цих сполук. Серед похідних калікс[4]аренів за антимікробною дією виділяються сполуки **4a,b**, які містять у молекулі довгі алкільні радикали, також біс-імідазолієва сіль **5**,

яка містить адамантильну фармакофорну групу. Серед карбенових комплексів перехідних металів найактивнішими визнані похідні нікелю **9a** і кобальту **9b**. На культурі *Candida tenuis* активність карбенового комплексу хлориду кобальту **9b** є найвищою (МФСК 1,9 мкг/мл, МФЦК 3,9 мкг/мл).

Література

1. Marichev K.A., Glinyanaya N.V., Korotkikh N.I., Shvaika O.P., Kiselyov A.V., Knishevitsky A.V., Pekhtereva T.M., Dudarenko G.V., Komarovska-Porokhnyavets O.P., Novikov V.P., Lubenets V.I. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2011, Vol. 9, 3(35), pp.72-79.
2. Korotkikh N.I., Shvaika O.P., Kiselyov A.V., Knishevitsky A.V., Glinyanaya N.V., Marichev K.A., Novikov V.P., Lubenets V.I., Iskiv O.P., Moskalenko N.I., Komarovska-Porokhnyavets O.P. *Visnyk natsionalnogo universitetu „Lvivska polytekhnikha” – Herald of National University “Lvivska polytekhnikha”*, 2008, 622, pp.3-6.
3. Liu L., Huang Y., Riduan S.N., Gao S., Yang Y., Fan W., Zhang Y. Main-chain imidazolium oligomer material as a selective biomimetic antimicrobial agent (2012) *Biomaterials*, 33, pp.8625-8631. Cited 4 times. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.006>
4. Che C.-M., Sun R.W.-Y. Therapeutic applications of gold complexes: lipophilic gold(III) cations and gold(I) complexes for anti-cancer treatment (2011) *Chem. Commun.*, Vol. 47, pp.9554-9560. Cited 37 times. DOI: 10.1039/c1cc10860c
5. Oehninger L., Rubbiani R., Ott I. N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry (2013) *Dalton Trans.*, 42, 3269-3284. Cited 29 times. DOI:10.1039/c2dt32617e
6. Gasser G., Metzler-Nolte N. The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry (2012) *Cur. Opinion Chem. Biol.*, 16, pp.84-91. Cited 45 times. DOI: 10.1016/j.cbpa.2012.01.013
7. Liu W., Gust R. Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs (2013) *Chem. Soc. Rev.*, 42, 755. Cited 36 times. DOI: 10.1039/c2cs35314h
8. John A., Ghosh P. Fascinating frontiers of N/O-functionalized N-heterocyclic carbene chemistry: from chemical catalysis to biomedical applications (2010) *Dalton Trans.*, 39, pp.7183-7206. Cited 61 times. DOI: 10.1039/c002475a
9. Hemmert C., Fabie A., Fabre A., Benoit-Vical F., Gornitzka H. Synthesis, structures, and antimalarial activities of some silver(I), gold(I) and gold(III) complexes involving N-heterocyclic carbene ligands (2013) *Eur. J. Med. Chem.* 60, 64-75. Cited 3 times. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.038>
10. Weaver J., Gaillard S., Toye C., Macpherson S., Nolan S.P., Riches A. Cytotoxicity of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Assessed by Using Human Tumor Cell Lines (2011) *Chem. Eur. J.*, 17, pp.6620-6624. Cited 23 times.
11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.038>
12. Yan J., Chow A.L.-F., Leung C.-H., Sun R.W.-Y., Ma D.-L., Che C.-M. Cyclometalated gold(III) complexes with N-heterocyclic carbene ligands as topoisomerase I poisons (2010) *Chem. Commun.*, 46, pp.3893-3895. Cited 36 times. DOI: 10.1039/c001216e
13. Синтезовано за методикою: Boyko V.I., Podoprigrorina A.A., Yakovenko A.V., Pirozhenko V.V., Kalchenko V.I. Alkylation of narrow rim calix[4]arenes in a DMSO-NaOH medium (2004) *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 50, 193-197. Cited 8 times. DOI: 10.1007/s10847-005-5240-4
14. Nagasaki T., Sisido K., Arimura T., Shinkai S. Novel conformational isomerism of water-soluble calix[4]arenes (1992) *Tetrahedron*, 48, pp.797-801. Cited 28 times. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)88184-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)88184-9)
15. Strobel M., Kita-Tokarczyk K., Taubert A., Vebert C., Heiney P.A., Chami M., Meier W. Self-Assembly of Amphiphilic Calix[4]arenes in Aqueous Solution (2006) *Adv. Funct. Mater.*, 16, 252-259. Cited 40 times. DOI: 10.1002/adfm.200500212

Надійшла до редакції 14.04.2014 р.

УДК 547.79

СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ МЕТАЛОКАРБЕНОВИХ СПОЛУК РЯДУ ТРИАЗОЛІВ

Н.В.Глиняна, В.Ш.Саберов, А.В.Книшевицький, М.І.Короткіх, О.П.Швайка,
О.С.Папаяніна, О.З.Комаровська-Порохнявець*, В.І.Лубенець*, В.П.Новіков*

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України
83114, м. Донецьк, вул. Р.Люксембург, 70. E-mail: nkorotkikh@ua.fm

* Національний університет «Львівська політехніка»

Ключові слова: металокарбенові сполуки; антимікробна активність

Синтезовано металокарбенові сполуки ряду [1,2,4] та [1,2,3]триазолів для вивчення їх антимікробної активності. Монокарбенові комплекси паладію (9a) та міді(I) (9b, 12, 15), біскарбенові комплекси паладію (4a) та міді(I) (4b, 14), карбеноїдний комплекс кобальту (5) отримані взаємодією стабільних карбенів з солями перехідних металів або аналогічними *in situ* реакціями. Проміжні стерично ускладнені карбени [1,2,4]триазол-5-ілідени 3a-c виділені в індивідуальному стані. Проміжний в синтезі мезоіонних комплексів 9a,b 1-адамантил-4-феніл-[1,2,3]триазол синтезовано реакцією [3+2]-циклоприсоединення 1-адамантилазиду до фенолацетилену в присутності біскарбенового комплексу йодиду міді(I) 14. У спектрах ЯМР ¹³C комплексів характерними є сигнали карбеноїдних атомів вуглецю в області 165-203 м.ч. Виявлено високу антимікробну активність комплексів 5, 12, що для сполуки 12 відповідає мінімальній бактеріостатичній концентрації (МБСК) 15,6 мкг/мл, мінімальній бактерицидній концентрації (МБЦК) 31,2 мкг/мл (*M. luteum*) та МБСК 31,2 мкг/мл, МБЦК 62,5 мкг/мл (*S. aureus*). Для карбеноїдного комплексу кобальту 5 знайдено найвищу активність у дослідженому ряду (МБСК 15,6 мкг/мл, МБЦК 31,2 мкг/мл на тест-культурі *M. luteum* та мінімальну фунгістатичну концентрацію 7,8 мкг/мл, мінімальну фунгіцидну концентрацію 31,2 мкг/мл на тест-культурі *C. tenuis*).

SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF METALCARBENE COMPOUNDS OF THE TRIAZOLE SERIES

N.V.Glinyana, V.Sh.Saberov, A.V.Knishevitsky, N.I.Korotkikh, O.P.Shvaika, O.S.Papayanina, O.Z.Komarovska-Porokhnyavets, V.I.Lubnets, V.P.Novikov

Key words: metallocarbene compounds; antimicrobial activity

Metallocarbene compounds of a series of [1,2,4] and [1,2,3]triazoles have been synthesized to study their antimicrobial activity. Monocarbene complexes of palladium (9a) and copper(I) (9b, 12, 15), biscarbene complexes of palladium (4a) and copper(I) (4b, 14), a carbenoid complex of cobalt (5) have been synthesized by the direct interaction of stable carbenes with transition metal salts or by analogous *in situ* reactions. The intermediate sterically hindered carbenes – [1,2,4]triazol-5-ylidenes 3a-c have been isolated in the individual state. Being intermediate in the synthesis of mesoionic complexes 9a,b 1-adamantyl-4-phenyl-[1,2,3]triazole has been synthesized by [3+2]-cycloaddition of 1-adamantylazide to phenylacetylene in the presence of the biscarbene complex of copper(I) iodide 14. Characteristic signals of the carbenoid carbon atoms are detected in the ¹³C NMR spectra of complexes in the range of 165-203 ppm. A high antimicrobial activity has been found for complexes 5, 12; for compound 12 it corresponds to the minimal bacteriostatic concentration (MBsC) 15.6 mg/mL, the minimal bactericidal concentration (MBcC) 31.2 mg/mL (*M. luteum*), and MBsC 31.2 mg/mL, MBcC 62.5 mg/mL (*S. aureus*). The highest activity in the series studied is observed for the carbenoid complex of cobalt (5) on the test-culture of *M. luteum* (MBsC 15.6 mg/mL and MBcC 31.2 mg/mL), and on the test-culture of *C. tenuis* (the minimal fungistatic concentration is 7.8 mg/mL and the minimal fungicidal concentration is 31.2 mg/mL).

СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ МЕТАЛЛОКАРБЕНОВИХ СОЄДИНЕНЬ РЯДУ ТРИАЗОЛІВ Н.В.Глиняна, В.Ш.Саберов, А.В.Книшевицький, М.І.Короткіх, О.П.Швайка, О.С.Папаяніна, О.З.Комаровська-Порохнявець, В.І.Лубенець, В.П.Новіков

Ключевые слова: металлокарбеновые соединения; антимикробная активность

Синтезированы металлокарбеновые комплексы ряда [1,2,4] и [1,2,3]триазолов для изучения их антимикробной активности. Монокарбеновые комплексы палладия (9a) и меди(I) (9b, 12, 15) и бискарбеновые комплексы палладия (4a) и меди(I) (4b, 14), карбеноидный комплекс кобальта (5) получены прямым взаимодействием стабильных карбенов с солями переходных металлов или аналогичными *in situ* реакциями. Промежуточные стерически затрудненные карбены – [1,2,4]триазол-5-илидены 3a-c выделены в индивидуальном состоянии. Промежуточный в синтезе мезоионных комплексов 9a,b 1-адамантил-4-фенил-[1,2,3]триазол синтезировали реакцией [3+2]-циклоприсоединения 1-адамантилазида к фенолацетилену в присутствии бискарбенового комплекса йодида меди(I) 14. В спектрах ЯМР ¹³C комплексов характерны сигналы карбеноидных атомов углерода в области 165-203 м.д. Обнаружена высокая антимикробная активность комплексов 5, 12, что для соединения 12 соответствует минимальной бактериостатической концентрации (МБСК) 15,6 мкг/мл, минимальной бактерицидной концентрации (МБЦК) 31,2 мкг/мл (*M. luteum*) и МБСК 31,2 мкг/мл, МБЦК 62,5 мкг/мл (*S. aureus*). Для карбеноидного комплекса кобальта 5 зафиксирована наивысшая активность в исследованном ряду (МБСК 15,6 мкг/мл, МБЦК 31,2 мкг/мл на тест-культуре *M. luteum* и минимальная фунгиостатическая концентрация 7,8 мкг/мл, минимальная фунгицидная концентрация 31,2 мкг/мл тест-культуре *C. tenuis*).

Останнім часом вивчення антимікробної та протипухлинної дії карбенових комплексів перехідних металів привело до виявлення ряду високоактивних сполук [1-11]. Деякі з них мають активність, близьку до відомих антимікробних і протипухлинних сполук [11]. Нами раніше були виявлені антимікробні властивості карбенових комплексів срібла імідазольного і [1,2,4]триазольного ряду [1]. В роботі [2] вивчено антимікробну дію деяких карбенових комплексів міді(I). Протипухлинну активність виявлено серед карбенових комплексів паладію [7].

Робота присвячена синтезу та вивченню антимікробних властивостей ряду карбенових **4a,b**, **12**, **14**, **15** і мезоіонних комплексів паладію та міді(I) **9a,b**, карбеноїдного комплексу кобальту **5**, серед яких є як стерично ускладнені **4a**, **5**, **12**, так і відкриті **14**, **15** структури (схеми 1-4). Всі

досліджувані сполуки мають у молекулах карбеноїдні або карбаніонні центри рядів [1,2,4]триазолу та [1,2,3]триазолу, які при певних умовах здатні генерувати карбени або мезоіони.

Карбенові комплекси **4a,b**, **12**, мезоіонні комплекси **9a,b** і карбеноїдний комплекс **5** синтезовано взаємодією стабільних карбенів або мезоіонів і відповідних солей металів в тетрагідрофурані або суміші тетрагідрофурану з невеликою домішкою диметилсульфоксиду (комплекс **5** у присутності вологи) (схеми 1-3) або реакціями *in situ* генерованих карбенів (з відповідних органічних солей і *трет*-бутоксиду калію) з йодидом міді(I) в суміші тетрагідрофурану з невеликою кількістю диметилсульфоксиду (комплекси **14**, **15**) (схема 4).

Склад усіх досліджуваних сполук **4a,b**, **5**, **9a,b**, **12**, **15** підтверджено методом елементного ана-

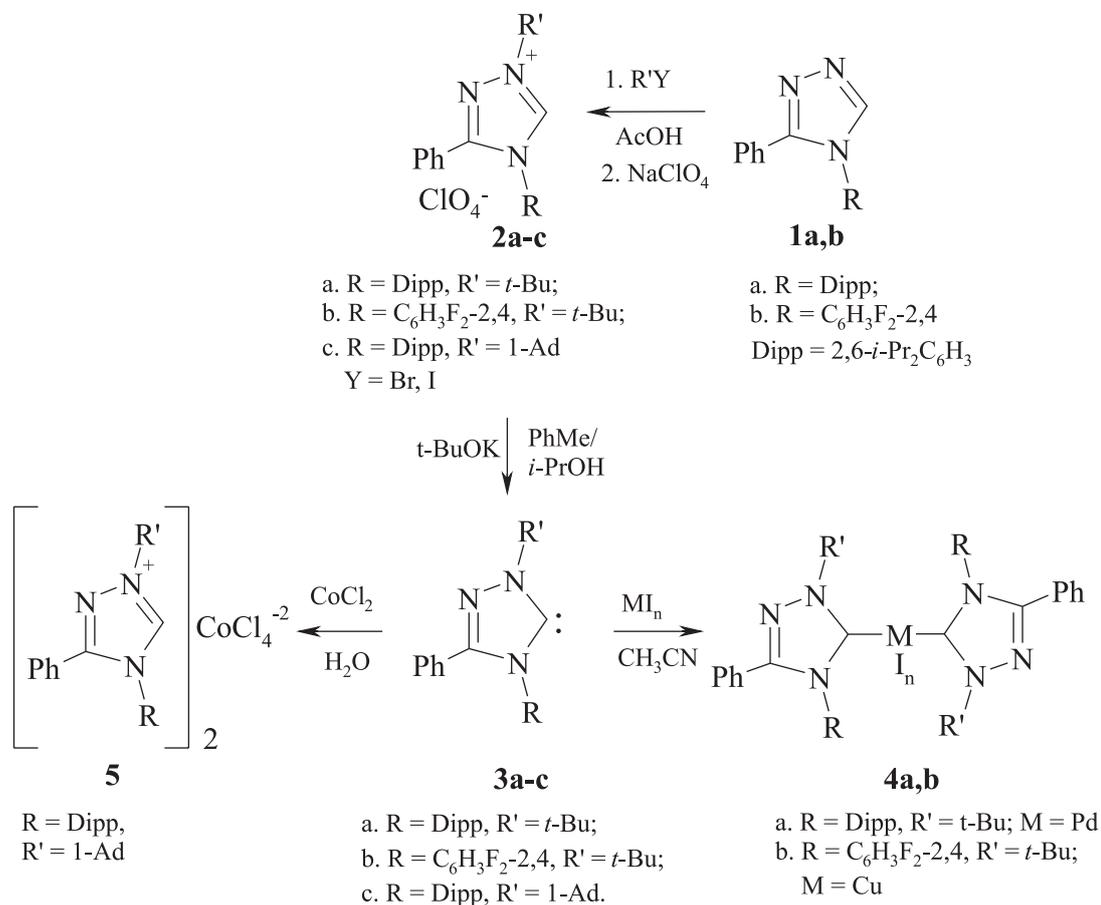


Схема 1

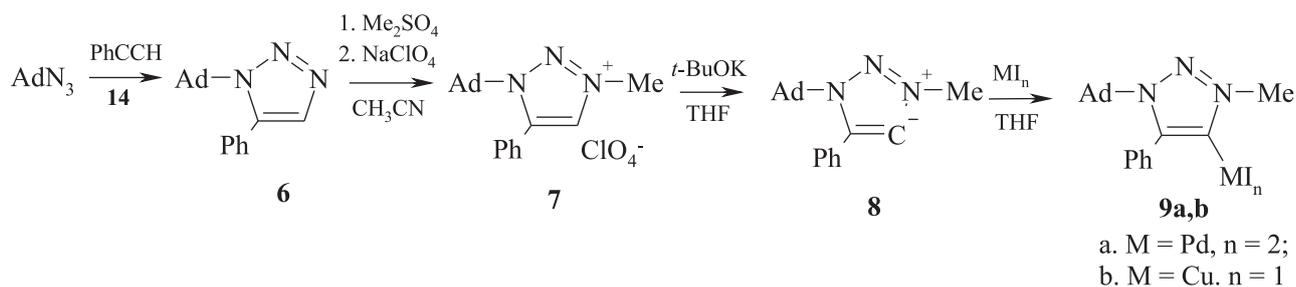


Схема 2

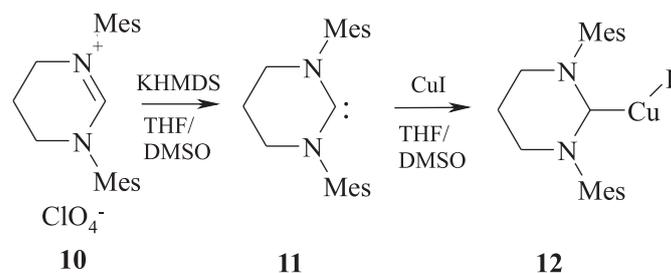


Схема 3

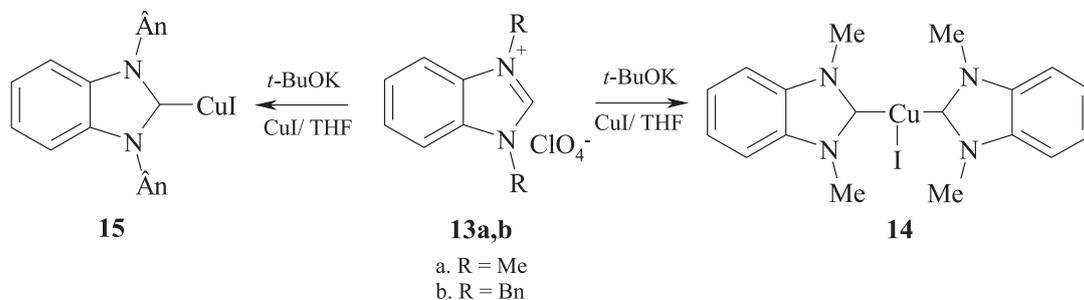


Схема 4

лізу. Спектральні та інші характеристики комплексу **14** описані в роботі [12].

У спектрах ЯМР ^1H проміжних триазолів **1a,b** типовими є сигнали мезо-СН-протонів з δ 8,8-8,9 м.ч., які в спектрах триазолієвих солей **2a-c** виявляються в слабшому полі (δ 10,7-10,9 м.ч.). У спектрах ЯМР ^{13}C карбенів **3a-c** сигнали карбенових атомів вуглецю спостерігаються в області δ 210,7-212,7 м.ч.

Сигнали карбеноїдного атома вуглецю в спектрах ЯМР ^{13}C комплексів міді **4 a,b**, **9a,b**, **12**, **15** зміщені по відношенню до карбенових у сильне поле (δ 165,5-202,8 м.ч.).

В табл. 1 наведені основні результати досліджень антимікробної активності сполук **4a,b**, **5**, **9a,b**, **12**, **14**, **15** методом дифузії речовини в агар (із застосуванням лунок) на твердому поживно-

Таблиця 1

Фунгістатична та бактеріостатична активність синтезованих прекарбенових та металокарбенових сполук за методом дифузії речовини в агар (n=3)

Сполука	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів*, мм				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
4a	0,5	0	0	10,7±0,2	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
4b	0,5	0	0	12,4±0,2	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
5	0,5	0	20,0±0,4	27,0±0,5	17,3±0,3	0
	0,1	0	0	10,0±0,2	0	0
9a	0,5	0	0	10,6±0,2	7,0±0,1	0
	0,1	0	0	0	0	0
9b	0,5	10,5±0,2	19,6±0,3	15,3±0,3	0	0
	0,1	0	11,0±0,2	0	0	0
12	0,5	0	8,0±0,2	25,4±0,5	0	0
	0,1	0	0	15,0±0,3	0	0
14	0,5	10,5±0,2	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
15	0,5	0	0	13,0±0,2	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
ЦПХ**	0,5	0	0	14,4±0,3	0	10,0±0,2
	0,1	0	0	12,0±0,2	0	7,0±0,1

* – Статистично вірогідний результат відносно контролю ($p \leq 0,05$); ** – 1-цетилпіридинію хлорид.

Таблиця 2

Показники мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) і мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБсК) сполук методом серійних розведень

Сполука	Культури бактерій					
	Escherichia coli		Staphylococcus aureus		Mycobacterium luteum	
	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл
4a	+	+	+	+	31,2	62,5
4b	+	+	500,0	*	125,0	500,0
5	500,0	*	31,2	62,5	7,8	15,6
9a	+	+	125,0	250,0	62,5	125,0
9b	250,0	*	125,0	250,0	125,0	250,0
12	+	+	62,5	125,0	15,6	31,2
14	+	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	250,0	500,0
ЦПХ	31,2	125	3,9	7,8	7,8	15,6

Примітка. Тут і в табл. 3 «+» – в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізмів); «*» – в досліджуваних концентраціях показників біоцидного ефекту не встановлено.

му середовищі, в табл. 2 – результати визначення мінімальної бактеріостатичної (МБсК) і бактерицидної (МБцК) концентрацій, в табл. 3 – показники мінімальних фунгістатичної (МФсК) та фунгіцидної (МФцК) концентрацій.

За допомогою методу дифузії речовин в агар проведено первинне дослідження із визначення біоактивності досліджуваних карбенових комплексів на тест-культурах мікроорганізмів, в результаті чого встановлено, що ці сполуки мають як фунгістатичні, так і бактеріостатичні властивості.

Зокрема, виявлено, що досліджувані речовини проявляють бактеріостатичні властивості щодо грамположитивних культур бактерій *S. aureus* і *M. luteum*. Найвищі показники виявлені для сполук **12** і **5**, які затримують ріст культури *M. luteum* в зоні відповідно 25,4 і 27,0 мм при концентрації 0,5% та 15,0 і 10,0 мм в концентрації 0,1%. Сполука **5** в концентрації 0,5% інгібувала ріст *S. aureus* в зоні 20,0 мм.

Грамотрикативна бактерія *E. coli* є резистентною до дії більшості досліджуваних карбенових комплексів, що свідчить про вибіркову активність цих речовин на грамположитивні та грамотрикативні бактерії.

По відношенню до референс-препарату 1-цетилпіридинію хлориду (ЦПХ) спостерігається вища активність сполуки **12** на культурах *S. aureus* та *M. luteum*, сполуки **5** на культурах *S. aureus*, *M. luteum* та *C. tenuis*, сполуки **9b** на культурах *E. coli* та *S. aureus*.

З метою встановлення кількісних показників фунгіцидної та бактерицидної активності досліджувані речовини протестували за допомогою методу серійних розведень (табл. 2, 3).

Було знайдено, що серед вивчених сполук найбільшою антибактеріальною активністю володіли карбенові комплекси **4a**, **5** і **12** на культурі *M. luteum* (МБсК 7,8-62,5 мкг/мл; МБцК 15,6-62,5 мкг/мл). Культура *S. aureus* виявилася помірно чутливою до дії сполук **9a, b** і **12** та високочутливою до карбеноїдного комплексу **5**. При цьому підтвердилася низька активність досліджуваних сполук проти *E. Coli*, і лише для сполук **9b** і **5** встановлені бактеріостатичні концентрації (МБсК 250-500 мкг/мл) по відношенню до цієї грамотрикативної бактерії.

Дані табл. 3 ілюструють протигрибкові властивості досліджуваних речовин і свідчать про низьку фунгістатичну та фунгіцидну дію карбенового

Таблиця 3

Показники мінімальної фунгіцидної концентрації (МФцК) і мінімальної фунгістатичної концентрації (МФсК) сполук методом серійних розведень

Сполука	Культури грибів			
	Candida tenuis		Aspergillus niger	
	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
4a	125,0	250,0	+	+
4b	31,2	125,0	+	+
5	15,6	31,2	125,0	*
9a	125,0	250,0	+	+
9b	62,5	125,0	500,0	*
12	7,8	31,2	125,0	*
14	250,0	500,0	500,0	*
15	125,0	250,0	500,0	*
ЦПХ	3,9	7,8	7,8	62,5

комплексу **4a** та комплексів йодиду міді (I) **14**, **15** (МФСК 125-250 мкг/мл; МФЦК 250-500 мкг/мл). Проте найвищі показники має піримідиніліденовий комплекс **12** (МФСК 7,8 мкг/мл; МФЦК 31,2 мкг/мл), і дещо меншу протигрибкову активність виявив карбеноїдний комплекс кобальту **5** (МФСК 15,6 мкг/мл; МФЦК 31,2 мкг/мл) на дріжджовій культурі *S. tenuis*. Цвільовий гриб *A. niger* є малочутливим до дії вказаної групи комплексів **5**, **9b**, **12** (МФСК не нижче 125 мкг/мл) і виявився резистентним до досліджуваних сполук.

Активність сполук **5** і **12** виявилася близькою до активності ЦПХ за показниками МБСК, МБЦК на культурі *M. luteum* та МФСК, МФЦК на культурі *S. tenuis*.

Експериментальна частина

Розчинники висушені стандартними методами перед використанням. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C знімали на спектрометрі Bruker Avance II (400 МГц) (робоча частота 400 МГц для спектрів ЯМР ^1H , 100 МГц для спектрів ЯМР ^{13}C) при кімнатній температурі відносно тетраметилсилану або гексаметилдисилоксану в розчині 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфонату (DSS) у твердому стані. Хроматографування в тонкому шарі проводили на силікагелі «Silufol» (Чехія), елюент – суміш хлороформ-метанол, 10 : 1. Проявник – пари йоду.

4-(2,6-Діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол (1a). Одержували згідно з модифікованою методикою роботи [13] шляхом рециклізації 6,0 г (0,04 Моль) 2-феніл-[1,3,4]оксадіазолу з 7,08 г (0,04 Моль) 2,6-діізопропіланіліну в присутності 2,5 мл (0,04 Моль) трифлуороцтової кислоти у 4 мл *o*-дихлоробензену при 190°C протягом 12 год. Олієподібний продукт промивали 5-6 разів 10 мл петролейного етеру. Далі до утвореної маси додавали 10% водний розчин гідроксиду калію. Кристалічний осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, потім сумішшю петролейний етер – пропан-2-ол (3:1) і петролейним етером, сушили. Вихід – 6,05 г (50%). Т. пл. – 83-85°C (бензен). Знайдено, %: С 78,68; Н 7,43; N 13,89. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3$. Обчислено, %: С 78,65; Н 7,59; N 13,76.

В CDCl_3 продукт є сумішшю поворотних ізомерів (співвідношення приблизно 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1 форма – 0,90 (д, 6H, CH_3C , J 6,8 Гц), 1,10 (д, 6H, CH_3C , J 6,8 Гц) (*i*-Pr), 2,37 (кв., 2H, CH_2 , J 6,8 Гц), 8,10 (с, 1H, C^5HN); 2 форма – 1,19 (д, 12H, CH_3C , *i*-Pr), 3,02 (кв., 2H, CH_2 , J 6,8 Гц); 8,30 (с, 1H, C^5HN); загальне для обох форм: 7,20-7,37 (м, 12H, Ar), 7,45 (д, 3H, Ar, J 7,6 Hz), 7,51 (дд, 1H, Ar, J 7,6 Hz).

В $\text{DMSO}-d_6$ спостерігається лише одна форма. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 0,87 д (6H, CH_3C , J 6,8 Гц), 1,09 д (6H, CH_3C , J 6,8 Гц), 2,24 кв (2H, CH_2 , J 6,8 Гц), 7,37 м (8H, Ar), 7,58 дд (1H, Ar, J 8,0 Гц), 8,88 с (1H, CHN).

ці, отриманій за методикою роботи [15], де аналогічна реакція проводилася в іонних рідинах, а кінцевий продукт виділявся колонковою хроматографією (вихід не наведено). Т. пл. – 114-115°C.

3-Феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазол (1b). Отримано згідно з методикою роботи [13] при взаємодії еквівалентних кількостей 2-феніл-[1,3,4]оксадіазолу та 2,4-дифлуороаніліну в присутності еквівалентної кількості трифлуороцтової кислоти. Вихід – 41%. Т. пл. – 131°C (диметилформамід). Знайдено, %: С 65,30; Н 3,72; F 14,64; N 16,34. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3$. Обчислено, %: С 65,37; Н 3,53; F 14,77; N 16,33. Мас-спектр (APCI) m/z : Обчислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3$ ($\text{M}-\text{H}^+$) 258. Знайдено: 258. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7,33-7,82 м (8H, Ar), 8,91 с (1H, CHN).

Трет-бутил-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолію перхлорат (2a). Суміш 6 г (0,04 Моль) йодиду натрію та 4,7 мл (0,06 Моль) трет-бутилхлориду в 6 мл оцтової кислоти кип'ятили протягом 1,5 год. Потім додавали 4 г (0,013 Моль) 4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолу **1a** та кип'ятили впродовж 21 год. До отриманої маси додавали 20 мл води і сульфат натрію до знебарвлення розчину. Потім розводили суміш водою (0,5 л), додавали 3 г активованого вугілля, нагрівали до кипіння та фільтрували. До отриманого розчину йодиду триазолію додавали 1,9 г (0,016 Моль) перхлорату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали пропан-2-олом і етером, сушили. Перекристалізація отриманого триазолію перхлорату **2a** проводилася з етилцелозольву або води. Вихід – 2,65 г (44%). Т. пл. > 300°C (етилцелозольв). Знайдено, %: С 62,53; Н 7,03; Cl 7,56; N 9,28. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 62,40; Н 6,98; Cl 7,67; N 9,10. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 0,90 д (6H, CH_3C , J 6,8 Гц), 1,16 д (6H, CH_3C , J 6,4 Гц), 1,81 с (3H, CH_3C), 2,40 кв (2H, CH_2 , J 6,8 Гц), 7,44 д (2H, Ar, J 7,6 Гц), 7,51 д (2H, Ar, J 8,0 Гц), 7,63 дд (1H, Ar, J 7,6 Гц), 7,73 дд (1H, Ar, J 7,6 Гц), 10,91 с (1H, CHN).

1-Трет-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазолію перхлорат (2b). Отримано аналогічно методиці роботи [14] з трет-бутилйодиду та 3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазолу **1b** в оцтовій кислоті. Вихід – 95%. Т. пл. – 115-116°C (етилцелозольв). Знайдено, %: С 52,36; Н 4,42; Cl 8,49; F 9,33; N 10,10. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 52,25; Н 4,38; Cl 8,57; F 9,18; N 10,15. Мас-спектр (APCI) m/z : Обчислено для $(\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3)^+$ ($\text{M}-\text{H}^+$) 314. Знайдено: 314. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1,76 с (9H, CH_3C), 7,52 – 8,07 м (8H, Ar), 10,71 с (1H, CHN).

1-(1-Адамантил)-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолію перхлорат (2c). Синтезували подібно до солі **2a** з 3,6 г (0,012 Моль) 4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолу

1a, 2,78 г (0,013 моль) 1-бромадамантану в 3 мл оцтової кислоти. Тривалість кип'ятіння – 18 год. Вихід – 3,19 г (59%). Т. пл. – 210-212°C (оцтова кислота-вода, 1:1). Знайдено, %: С 66,78; Н 7,03; Cl 6,66; N 7,73. $C_{30}H_{38}ClN_3O_4$. Обчислено, %: С 66,72; Н 7,09; Cl 6,56; N 7,78. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 0,91 д (6H, J 6,8 Гц), 1,16 д (6H, J 6,8 Гц) (CH_3C , *i*-Pr), 1,80 м (6H, Ad), 2,35 м (2H, СНС, *i*-Pr; 9H, Ad), 7,43 д (2H, J 7,6 Гц), 7,50 д (2H, J 7,6 Гц), 7,54 д (2H, J 7,6 Гц), 7,62 дд (1H, J 7,6 Гц), 7,73 дд (1H, J 7,6 Гц) (Ar), 10,87 с (1H, C^5HN).

1-Трет-бутил-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол-5-іліден (3a). Суспензію 2,5 г (5,3 ммоль) *трет*-бутил-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолію перхлорату **2a** і 0,6 г (5,3 ммоль) *трет*-бутоксиду калію в суміші 3 мл пропан-2-олу та 9 мл толуену перемішували протягом 1,5 год (контроль реакції вели методом ТШХ). Розчинник відганяли і отриману смолоподібну масу розтирали з петролейним етером до кристалізації, осад відфільтровували і сушили. Далі додавали толуен (10 мл), перемішували впродовж 1 год, відфільтровували неорганічну сіль. З маточника відганяли розчинник. Продукт закристалізовувався, його розтирали з петролейним етером, відфільтровували, кілька разів промивали петролейним етером, сушили. Перекристалізовували з толуену. Вихід – 1,38 г (65%). Т. пл. – 112-114°C (петролейний етер). Знайдено, %: С 79,77; Н 8,60; N 11,63. $C_{24}H_{31}N_3$. Обчислено, %: С 79,73; Н 8,64; N 11,62. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6), δ , м.ч.: 0,85 д (6H, CH_3C , J 7,2 Гц), 1,18 д (6H, CH_3C , J 7,2 Гц), 1,83 с (3H, CH_3C), 2,74 кв (2H, СНС, J 7,2 Гц), 6,89 с, 6,90 с, 6,91 с (3H, ArN), 7,10 с (2H, Ar, J 7,6 Гц), 7,25 дд (2H, Ar, J 8,0 Гц), 7,61 дд (2H, ArC, J 3,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.ч.: 22,5, 24,5 (CH_3 , *i*-Pr), 29,0 (CH, *i*-Pr), 30,9 (CH_3C , *t*-Bu), 59,3 (*ipso*-C, *t*-Bu), 124,2, 127,8, 128,2, 128,5 (Ar), 129,5, 129,6 (*m*- CH^C , *m*- CH^N), 136,6 (*ipso*- C^N), 146,1 (*ipso*- C^{iPr}), 151,8 (C^3), 212,7 (C^5).

1-Трет-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазол-5-іліден (3b). Синтезовано аналогічно вищенаведеній методиці синтезу 1-*трет*-бутил-3-феніл-4-(2,6-діізопропілфеніл)-[1,2,4]триазол-5-ілідену **3a** з 1-*трет*-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазолію перхлоратом **2b** і *трет*-бутоксидом калію в суміші толуену та ізопропанолу. Вихід – 82%. Т. пл. – 82-84°C (толуен). Знайдено, %: С 69,16; Н 5,31; F 12,00; N 13,53. $C_{18}H_{17}F_2N_3$. Обчислено, %: С 69,00; Н 5,47; F 12,13; N 13,41. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6), δ , м.ч.: 1,77 с (9H, CH_3C), 6,30 м, 6,37 м (2H, Ar, 3J 8,5 Гц), 6,96 м (3H, Ar), 7,15 м (1H, Ar), 7,44 с (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.ч.: 30,6 (CH_3C), 59,5 (*ipso*-C, *t*-Bu), 105,0 дд (C^{3N} , ArN, 2J_1 23,4 Гц, 2J_2 18,7 Гц), 111,7 дд ($C^{5,6N}$, ArN, 1J 22,5 Гц, 3J 3,9 Гц), 129,0 (*ipso*-C, ArC), 128,2, 128,3, 128,5, 129,7, 130,0 (Ar), 130,4 д (*ipso*-C, ArN, J 8,3 Гц), 152,0 (C^3), 156,0, 158,6 дд

(C^{2N} -F, 1J 252,2 Гц, 3J 12,5 Гц), 161,0, 163,4 дд (C^{4N} -F, 1J 249,2 Гц, 3J 10,6 Гц), 210,7 (C^5).

1-(1-Адамантил)-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол-5-іліден (3c). Синтезували за методикою одержання карбену **3a** з 1 г (1,85 ммоль) солі **2c**, 0,2 г *трет*-бутоксиду калію у 6 мл толуену і 2 мл ізопропанолу. Вихід – 0,56 г (68%). Т. пл. – 151-153°C (толуен). Знайдено, %: С 82,07; Н 8,37; N 9,56. $C_{30}H_{37}N_3$. Обчислено, %: С 81,96; Н 8,48; N 9,56. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6), δ , м.ч.: 0,87 д (12H, J 6,8 Гц), 1,20 д (12H, J 6,8 Гц) (CH_3C , *i*-Pr), 2,73 кв (4H, J 7,2 Гц, СНС, *i*-Pr), 2,75 кв (4H, СНС, *i*-Pr, J 6,8 Гц), 1,65 м (6H), 1,70 м (6H), 2,12 м (6H), 2,63 м (12H, Ad), 6,94 м (6H), 7,12 д (4H, J 7,6 Гц), 7,27 дд (2H, J 7,6 Гц), 7,62 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ , м.ч.: 22,5, 24,5 (CH_3C , *i*-Pr), 28,9 (CH, *i*-Pr), 30,2 (CHC, Ad), 36,6, 44,1 (CH_2C , Ad), 59,3 (*ipso*-C, Ad), 124,0, 127,9, 128,3, 129,2, 129,3 (Ar), 127,6, 136,5, 145,8, 151,2 (*ipso*-C, Ar), 211,9 (C^5).

Біс[1-трет-бутил-4-(2,6-діізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол-5-іліден]паладію йодид (4a). До розчину 0,25 г (0,68 ммоль) карбену **3a** в 5 мл толуену додавали 0,12 г (0,34 ммоль) паладію йодиду і 0,04 мл диметилсульфоксиду, перемішували розчин протягом 8 год за кімнатної температури та кип'ятили впродовж 2 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали петролейним етером і сушили. Вихід – 0,29 г (78%). Знайдено, %: С 53,26; Н 5,81; I 23,34; N 7,72; Pd 9,87. $C_{48}H_{62}I_2N_6Pd$. Обчислено, %: С 53,22; Н 5,77; I 23,43; N 7,76; Pd 9,82. Спектр ЯМР ^{13}C (тв. ф., DSS), δ , м.ч.: 25,5, 27,8 (CH_3C , *i*-Pr), 29,8, 31,6 (CH_3C , *t*-Bu), 47,7 (CHC, *i*-Pr), 64,3 (*ipso*-C, *t*-Bu), 126,4, 127,2, 128,9, 130,1, 132,1 (Ar), 134,0, 146,7, 147,4 (*ipso*-C), 154,9 (C^3), 171,9 (C^5).

Біс[1-трет-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазол-5-іліден]міді(II) йодид (4b). Розчин 0,3 г (0,1 ммоль) 1-*трет*-бутил-3-феніл-4-(2,4-дифлуорофеніл)-[1,2,4]триазол-5-ілідену **3b** і 0,098 ммоль (0,05 ммоль) йодиду міді в 2 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 3 год при кімнатній температурі. Розчинник випаровували, залишок розтирали з петролейним етером (5 мл), осад відфільтровували, промивали петролейним етером. Вихід – 0,24 г (60%). Т. пл. – 161-162°C (ацетонітрил). Знайдено, %: С 52,84; Н 4,19; Cu 7,89; F 9,22; I 15,56; N 10,30. $C_{36}H_{34}CuF_4IN_6$. Обчислено, %: С 52,92; Н 4,19; Cu 7,78; F 9,30; I 15,53; N 10,28. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6), δ , м.ч.: 1,80 с (9H, CH_3C), 6,85 м (1H), 7,04 м (1H), 7,34 м (5H), 7,88 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 30,3 (CH_3C), 61,5 (*ipso*-C, *t*-Bu), 105,2 дд (C^{3N} , ArN, 2J_1 25,0 Гц, 2J_2 25,0 Гц), 111,7 д (C^{5N} , ArN, 1J 21,0 Гц), 121,8 д (C^{6N} , ArC), 125,3 д (*ipso*-C, ArC), 128,0, 128,7, 128,6 (Ar), 129,9 д (*ipso*-C, ArN, 1J 7,0 Гц), 151,6 (C^3), 155,8, 158,3 дд (C^{2N} -F, 1J 250,0 Гц, 3J 11,3 Гц), 161,9, 164,4 (C^{4N} -F, 1J 250,0 Гц, 3J 13,5 Гц), 184,6 (C^5).

Біс-[1-адамантил-4-(2,6-дізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазолій] тетрахлокобальтат (5). До розчину 0,3 г (0,68 ммоль) 1-адамантил-4-(2,6-дізопропілфеніл)-3-феніл-[1,2,4]триазол-5-ілідену **3c** і 0,08 г (0,68 ммоль) хлориду кобальту в 5 мл безводного тетрагідрофурану додавали 0,03 мл води та перемішували протягом 1 год. Осад, що випав, відфільтровували, кип'ятили в 10 мл ацетонітрилу, розчин фільтрували в гарячому вигляді, упарювали, сині кристали промивали петролейним етером, відфільтровували, сушили. Вихід – 0,20 г (92%). Т. пл. – 176-178°C (ацетонітрил). Знайдено, %: С 66,67; Н 7,18; Cl 13,01; Со 5,43; N 7,71. $C_{60}H_{76}Cl_4CoN_6$. Обчислено, %: С 66,60; Н 7,08; Cl 13,11; Со 5,45; N 7,77.

Сполука ідентична продукту взаємодії хлориду відповідної солі та безводного хлориду кобальту у співвідношенні 2:1 в ацетонітрилі.

1-(1-Адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазолію перхлорат (7). До суміші 0,89 г (5 ммоль) 1-адамантилазиду та 0,55 мл (5 ммоль) фенілацетилену при 60°C додавали 0,01 Моль% біс(1,3-диметилбензімідазол-2-іліден)міді(I) йодиду **14**, перемішували впродовж 6 год. Додавали 10 мл ацетонітрилу і поступово по краплях 0,47 мл (5 ммоль) свіжоперегнаного диметилсульфату. Реакційну суміш кип'ятили протягом 5 год. Розчинник випаровували, залишок розчиняли в 20 мл киплячої води, обробляли невеликою кількістю активованого вугілля, розчин фільтрували. До фільтрату додавали 2 г перхлорату натрію. Осад, що утворився, солі **7** відфільтровували, промивали 20 мл води, сушили. Вихід – 1,5 г (76%). Т. пл. – 253-254°C (вода – оцтова кислота, 5 : 1). Знайдено, %: С 57,82; Н 6,09; Cl 9,13; N 10,78. $C_{19}H_{24}ClN_2O_4$. Обчислено, %: С 57,94; Н 6,14; Cl 9,00; N 10,67. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1.77 с (6H, Ad), 2.28 с (3H, Ad), 2.35 с (6H, Ad), 4.26 с (3H, CH_3N), 7.50 д (3H, J 6.8 Гц, Ar), 7.68 м (2H, Ar), 8.51 с (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 29.5 (CH, Ad), 35.2 (CH_2 , Ad), 38.7 (CH_3N), 41.7 (CH_2 , Ad), 66.4 (*ipso*-C, Ad), 125.0 (CHN), 128.8 (C^5N), 129.5 ($C^{2,6}$, Ar), 129.7 ($C^{3,5}$, Ar), 130.9 (*ipso*-C, Ph), 131.6 (C^4 , Ar).

[1-(1-Адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазол-5-іліден]паладію йодид (9a). Дисперсію 0,2 г (0,5 ммоль) 1-(1-адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазолію перхлорату **6**, 0,06 г (0,5 ммоль) *трет*-бутоксиду калію та 0,18 г (0,5 ммоль) паладію йодиду перемішували в 10 мл безводного тетрагідрофурану протягом 24 год в атмосфері аргону. Розчин фільтрували та упарювали. Осад промивали діетиловим та петролейним етерами. Комплекс **9a** перекристалізували з бензену. Вихід – 0,26 г (79%). Т. пл. – 190-192°C. Знайдено, %: С 35,02; Н 3,55; I 38,73; N 6,40; Pd 16,30. $C_{19}H_{23}I_2N_3Pd$. Обчислено, %: С 34,91; Н 3,55; I 38,83; N 6,43; Pd 16,28. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1.73 с (6H, Ad),

2.12 с (3H, Ad), 2.20 с (6H, Ad), 3,75 с (3H, CH_3N), 6.59 – 7.89 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 29.6 (CH, Ad), 30.0 (CH_3N), 35.9 (CH_2 , Ad), 43,8 (CH_2 , Ad), 68.1 (*ipso*-C, Ad), 126.6 (C^5N), 128.2 ($C^{2,6}$, Ar), 128.9 ($C^{3,5}$, Ar), 130.8 (*ipso*-C, Ph), 134.3 (C^4 , Ar), 165.5 (C^4N).

[1-(1-Адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазол-5-іліден]міді йодид (9b). Дисперсію 0,39 г (1 ммоль) 1-(1-адамантил)-3-метил-4-феніл-[1,2,3]триазолію перхлорату **6**, 0,12 г (1,07 ммоль) *трет*-бутоксиду калію та 0,19 г (1 ммоль) йодиду міді(I) в 10 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 24 год в атмосфері аргону. Розчин фільтрували та упарювали. Осад промивали діетиловим та петролейним етерами. Комплекс **9b** перекристалізували з ацетонітрилу. Вихід – 0,45 г (94%). Т. пл. – 220°C (розкл.). Знайдено, %: С 47,20; Н 4,87; Cu 13,08; I 26,14; N 8,71. $C_{19}H_{23}CuIN_3$. Обчислено, %: С 47,16; Н 4,79; Cu 13,13; I 26,23; N 8,68. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 1.68 с (6H, Ad), 2.30 с (9H, Ad), 4,15 с (3H, CH_3N), 7.59 м (5H, Ar). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 29.5 (CH, Ad), 35.4 (CH_2 , Ad), 41.8 (CH_3N), 43,7 (CH_2 , Ad), 63.2 (*ipso*-C, Ad), 126.6 (*ipso*-C, Ph), 128.8 (C^4 , Ar) 129.4 ($C^{2,6}$, Ar), 129.9 ($C^{3,5}$, Ar), 148.6 (*ipso*-C, Ph), 180.9 (C^5Cu).

(1,3-Димезитил-5,6-дигідро-4H-піримідин-2-іліден)міді(I) йодид (12). Суміш 0,35 г (0,83 ммоль) 1,3-димезитил-5,6-дигідро-4H-піримідинію перхлорату **10**, 0,16 г (0,83 ммоль) міді(I) йодиду, 0,096 г (0,83 ммоль) *трет*-бутоксиду калію, 0,16 г (2,08 ммоль) диметилсульфоксиду та 7 мл тетрагідрофурану перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год, додавали 0,04 г (0,21 ммоль) (25% надлишок) міді(I) йодиду та 0,024 г (0,21 ммоль) *трет*-бутоксиду калію та витримували реакційну масу при перемішуванні протягом 3 год. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі, промивали 4-5 разів невеликими порціями тетрагідрофурану (1-1,5 мл), розчинник випаровували, осад, що утворився, розтирали з гексаном, відфільтровували, сушили. Вихід – 0,38 г (89%). Т. пл. – 224-226°C (розкл.). Знайдено, %: С 51,84; Н 5,53; Cu 12,33; I 24,74; N 5,56. $C_{22}H_{28}CuIN_2$. Обчислено, %: С 51,72; Н 5,52; Cu 12,44; I 24,84; N 5,48. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 2.26 м (2H, CH_2C), 2,26 м (18H, CH_3C , Ar), 3,34 м (4H, CH_2N), 6,91 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 17,9 (CH_3C , Ar), 20,7 (CH_2C), 44,1 (CH_2N), 129,6 (CH, Ar), 134,6 (*n*- CH_3C , Ar), 138,2 (*o*- CH_3C , Ar), 141,7 (*ipso*-C, Ar), 202,8 (C^2Cu).

Біс-(1,3-диметилбензімідазол-2-іліден)міді йодид (14). Дисперсію 1,0 г (4 ммоль) 1,3-диметилбензімідазолію перхлорату **13a**, 0,45 г (4 ммоль) *трет*-бутоксиду калію та 0,38 г (2 ммоль) міді(I) йодиду в 10 мл безводного тетрагідрофурану перемішували протягом 15 год в атмосфері аргону. Розчин фільтрували та упарювали. Осад промивали діетиловим та петролейним етерами. Комп-

лекс **14** перекристалізували з ацетонітрилу. Вихід – 0,87 г (91%). Т. пл. – 220-221°C. Він за Т. пл. і спектральними характеристиками ідентичний комплексу, отриманому в роботі [12].

[1,3-Дибензилбензімідазол-2-іліден]мідійодид (15). Отримували аналогічно комплексу **14** з 0,66 г (2 ммоль) 1,3-дибензилбензімідазолію хлориду **13b**, 0,23 г (2 ммоль) *tert*-бутоксиду калію та 0,38 г (2 ммоль) міді(I) йодиду в 10 мл тетрагідрофурану. Тривалість перемішування – 4 год. Вихід – 0,87 г (90%). Т. пл. – 188-189°C. Знайдено, %: С 51,51; Н 3,84; Cu 13,07; I 25,82; N 5,76. C₂₁H₁₈CuIN₂. Обчислено, %: С 51,60; Н 3,71; Cu 13,00; I 25,96; N 5,73. ЯМР ¹³С (тв. ф., DSS), δ, м.ч.: 51,2 (CH₂C, Вн), 109,8, 126,8, 128,9, 130,5, 136,0 (Ar), 177,8 (C²Cu).

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали на тест-культурах бактерій *Escherichia coli* 67, *Staphylococcus aureus* 209-р, *Mycobacterium luteum* ВКМ В-868 та грибів *Candida tenuis* ВКМ Y-70, *Aspergillus niger* ВКМ F-1119 методом дифузії речовин в агар (із застосуванням лунок) на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар МПА – для бактерій, сусло-агар СА – для грибів) [15]. Мікробне навантаження становило 10⁹ КУО в 1 мл (для виготовлення суспензії бактерій використовували стандарт мутності 10 од. ДНДІСК ім. Л.А.Тарасевича; підрахунок клітин (спор) грибів здійснювали в камері Горяєва). Тривалість інкубації бактерій – 24 год при температурі 35°C, грибів – 48-72 год при 28-30°C.

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною діаметрів зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів, вважаючи, що при діаметрі 11-15 мм мікроорганізм малочутливий до препарату, при 16-25 мм – чутливий та при > 25 мм – високочутливий [16]. Повторюваність кожного досліду трикратна.

Мінімальну бактерицидну (МБЦК), бактериостатичну (МБСК), фунгіцидну (МФЦК) і фунгіста-

тичну (МФСК) концентрацію визначали методом серійних розведень речовини в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульон для бактерій та неохмелене пивне сусло 6-8⁰Б для грибів) в межах 0,9-500 мкг/мл із застосуванням попередньо приготованого робочого розчину сполуки в ДМСО в концентрації 10000 мкг/мл [15]. У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій і грибів (мікробне навантаження 10⁶ КУО на 1 мл). Засіяні пробірки витримували в термостаті при відповідній температурі (37°C для бактерій; 30°C для грибів) протягом 24-72 год. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів, здійснюючи візуальний контроль у світлі, що проходить, порівнюючи ступінь мікробної мутності поживного середовища з «негативним контролем».

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) або мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) з пробірок, в яких розчини середовища виявилися візуально прозорими, відбирали по 0,02 мл середовища і наносили на стерильні МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубували в термостаті. Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів – через 48-72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі визначали МБЦК чи МФЦК досліджуваної речовини. Повторюваність досліду трикратна.

Висновки

В роботі синтезовано ряд нових карбенових і мезоіонних комплексів перехідних металів (паладію та міді(I)) та карбеноїдний комплекс кобальту. В експериментах *in vitro* виявлено високу антимікробну активність похідних міді(I) (**12**) та кобальту (**5**) на культурах *M. luteum* і *C. tenuis*, що близька до референс-препарату ЦПХ.

Література

1. Marichev K.A., Glinyanaya N.V., Korotkikh N.I., Shvaika O.P., Kiselyov A.V., Knishevitsky A.V., Pekhtereva T.M., Dudarenko G.V., Komarovska-Porokhnyavets O.P., Novikov V.P., Lubenets V.I. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2011, Vol. 9, No.3(35), pp.72-79.
2. Korotkikh N.I., Shvaika O.P., Kiselyov A.V., Knishevitsky A.V., Glinyanaya N.V., Marichev K.A., Novikov V.P., Lubenets V.I., Iskiv O.P., Moskalenko N.I., Komarovska-Porokhnyavets O.P. *Visnyk natsionalnogo universitetu „Lvivska polytekhnikha” – Herald of National University “Lvivska polytekhnikha”*, 2008, No.622, pp.3-6.
3. Liu L., Huang Y., Riduan S.N., Gao S., Yang Y., Fan W., Zhang Y. *Main-chain imidazolium oligomer material as a selective biomimetic antimicrobial agent. Biomaterials*, 2012, 33, pp.8625-8631. Cited 4 times. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.006>
4. Che C.-M., Sun R.W.-Y. *Therapeutic applications of gold complexes: lipophilic gold(III) cations and gold(I) complexes for anti-cancer treatment. Chem. Commun.*, 2011, 47, pp. 9554-9560. Cited 37 times. DOI: 10.1039/c1cc10860c
5. Oehninger L., Rubbiani R., Ott I. *N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry. Dalton Trans.*, 2013, 42, pp.3269-3284. Cited 29 times. DOI:10.1039/c2dt32617e
6. Gasser G., Metzler-Nolte N. *The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. Cur. Opinion Chem. Biol.*, 2012, Vol. 16, pp.84-91. Cited 45 times. DOI: 10.1016/j.cbpa.2012.01.013
7. Liu W., Gust R. *Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. Chem. Soc. Rev.*, 2013, Vol. 42, 755. Cited 36 times. DOI: 10.1039/c2cs35314h
8. John A., Ghosh P. *Fascinating frontiers of N/O-functionalized N-heterocyclic carbene chemistry: from chemical catalysis to biomedical applications. Dalton Trans.*, 2010, 39, pp.7183-7206. Cited 61 times. DOI: 10.1039/c002475a
9. Hemmert C., Fabie A., Fabre A., Benoit-Vical F., Gornitzka H. *Synthesis, structures, and antimalarial activities of some silver(I), gold(I) and gold(III) complexes involving N-heterocyclic carbene ligands. Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 60, pp.64-75. Cited 3 times. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.038>

10. Weaver J., Gaillard S., Toye C., Macpherson S., Nolan S.P., Riches A. Cytotoxicity of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Assessed by Using Human Tumor Cell Lines. *Chem. Eur. J.*, 2011, 17, pp.6620-6624. Cited 23 times.
11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.038>
12. Yan J., Chow A.L.-F., Leung C.-H., Sun R.W.-Y., Ma D.-L., Che C.-M. Cyclometalated gold(III) complexes with N-heterocyclic carbene ligands as topoisomerase I poisons. *Chem. Commun.*, 2010, 46, pp.3893-3895. Cited 36 times. DOI: 10.1039/c001216e
13. Korotkikh N.I., Saberov V.Sh., Kiselev A.V., Glinyayaya N.V., Marichev K.A., Pekhtereva T.M., Dudarenko G.V., Bumagin N.A., Shvaika O.P. Heterocyclic carbene complexes of nickel, palladium, and copper(I) as effective catalysts for the reduction of ketones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, 47, pp.1551-1560. Cited 0 times. DOI: 10.1007/s10593-012-0947-9
14. Korotkikh N.I., Kiselev A.V., Knishevitsky A.V., Rayenko G.F., Pekhtereva T.M., Shvaika O.P. Recyclization of 1,3,4-oxadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles into 1,2,4-triazole derivatives. *Synthesis of 5-unsubstituted 1,2,4-triazoles*. *Chemistry of Heterocyclic compounds*, 2005, 7, pp.1026-1032. Cited 2 times. DOI: 10.1007/s10593-005-0240-2
15. Korotkikh N.I., Cowley A.H., Moore J.A., Glinyayaya N.V., Panov I.S., Rayenko G.F., Pekhtereva T.M., Shvaika O.P. Reaction of 1-tert-butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazol-5-ylidenes with a malonic ester. *Org. Biomol. Chem.*, 2008, 1, pp.195-199. Cited 5 times. DOI: 10.1039/b712885a
16. Chen X., Liu R., Xu Y., Zou G. Tunable protic ionic liquids as solvent-catalysts for improved synthesis of multiply substituted 1,2,4-triazoles from oxadiazoles and organoamines. *Tetrahedron*, 2012, 68, pp.4813-4819. DOI: 10.1016/j.tet.2012.03.114
17. Order of the Ukrainian Education and Science Ministry №167 from 05.04.2007 *Novosti medicyny i farmacii – News of medicine and pharmacy*, 2008, 236, pp.2-4.
18. Labinskaya A.S. *Microbiology with appliances of microbiological studies*. – M.: Medicine, 1972, pp.84-93.

Надійшла до редакції 14.04.2014 р.

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ АНИЛИДЫ 4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1Н-2Л⁶, 1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, С.П.Дзюбенко*

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

* Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Ключевые слова: анилиды; 2,1-бензотиазины; синтез; анальгетическая активность

Реакцией метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбоксилата и соответствующих анилинов в кипящем ксилоле осуществлен синтез серии метилзамещенных анилидов 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбонической кислоты. Для подтверждения их строения использованы элементный анализ и спектроскопия ЯМР ¹Н. Центральный компонент в механизме анальгетических свойств полученных нами соединений изучен на нелинейных крысах на стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick) параллельно и в сравнении со структурно близкими лекарственными препаратами мелоксикамом и пироксикамом. При этом среди изучаемых веществ обнаружены высокоактивные анальгетики, которые при пероральном введении в дозе 20 мг/кг заметно превосходят по обезболивающему эффекту референс-препараты. Как сульфоаналоги хинолоновых диуретиков все полученные анилиды подвергнуты фармакологическому скринингу на выявление мочегонных свойств. Несколько веществ усиливают диурез на уровне гипотиазида, причем в гораздо меньшей дозе. По результатам биологических испытаний выявлены важные для последующей работы структурно-биологические закономерности. Интересно, что они оказались практически идентичными для анальгетических и диуретических свойств: наибольший эффект проявляют 2- и 2,4-диметилзамещенные производные, а 3-метильная группа лишает молекулу активности.

METHYL-SUBSTITUTED ANILIDES OF 4-HYDROXY-1-METHYL-2,2-DIOXO-1H-2L⁶, 1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLIC ACID. SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL PROPERTIES

I.V.Ukrainets, L.O.Petrushova, S.P.Dzyubenko

Key words: anilides; 2,1-benzothiazines; synthesis; analgesic activity

The synthesis of a series of methyl-substituted anilides of 4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxo-1H-2L⁶, 1-benzothiazine-3-carboxylic acid has been carried out by the reaction of methyl 4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxo-1H-2L⁶, 1-benzothiazine-3-carboxylate and the corresponding anilines in boiling xylene. To confirm their structure elemental analysis and NMR ¹H spectroscopy have been used. The central component in the mechanism of analgesic properties of the compounds obtained has been studied in non-pedigree rats on the standard model of the thermal tail-flick in parallel and in comparison with the structurally related drugs – Meloxicam and Piroxicam. Furthermore, among the substances studied the potent analgesics have been found. When administered orally in the dose of 20 mg/kg they significantly exceed the reference medicines in their analgesic effect. Being sulfo analogues of quinolone diuretics all the anilides obtained have been subjected to the pharmacological screening to reveal the diuretic properties. Some of these substances stimulate diuresis at the level of Hydrochlorothiazide in much lesser dose. According to the results of biological tests the structural and biological regularities that are important for further research have been revealed. In fact, they appeared to be practically identical for analgesic and diuretic properties: 2- and 2,4-dimethylsubstituted derivatives exhibit the highest effect, and 3-methyl group inactivates the molecule.

МЕТИЛЗАМІЩЕНІ АНІЛІДИ 4-ГІДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1Н-2Л⁶, 1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ. СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

I.V.Українець, Л.О.Петрушова, С.П.Дзюбенко

Ключові слова: аніліди; 2,1-бензотіазини; синтез; анальгетична активність

Реакцією метил-4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбоксилату з відповідними анілінами у киплячому ксилолі здійснено синтез серії метилзаміщених анілідів 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбонОВОЇ кислоти. Для підтвердження їх будови використані елементний аналіз та спектроскопія ЯМР ¹Н. Центральний компонент у механізмі анальгетичних властивостей одержаних нами сполук вивчено на нелінійних щурах на стандартній моделі термічного подразнення кінчика хвоста (tail-flick) паралельно та у порівнянні зі структурно близькими лікарськими препаратами мелоксикамом і піроксикамом. При цьому серед речовин, що вивчаються, знайдені високоактивні анальгетики, які при пероральному введенні в дозі 20 мг/кг помітно перевищують за знеболюючим ефектом референс-препарати. Як сульфоаналоги хінолонових діуретиків всі одержані аніліди піддані фармакологічному скринінгу на виявлення сечогінних властивостей. Декілька речовин посилюють діурез на рівні гіпотіазиду, причому в значно меншій дозі. За результатами біологічних випробувань виявлені важливі для наступної роботи структурно-біологічні закономірності. Цікаво, що вони виявились практично ідентичними для анальгетичних та діуретичних властивостей: найбільший ефект виявляють 2- і 2,4-диметилзаміщені похідні, а 3-метильна група лишає молекулу активності.

Несмотря на очень близкое структурное сходство с 4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ⁶,2-бензотиазин-3-карбоксамиды общей формулы **1**, более известными в фармации как нестероидные противовоспалительные средства оксикамового ряда [1], 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды из-за отсутствия простых и доступных методик синтеза все еще остаются практически неизученными веществами. Недавно нами был предложен достаточно эффективный способ получения соединений этого класса, представляющий собой простое в исполнении амидирование сложных эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот [2]. Метод еще не совсем отработан, однако изначально заложенная в его основу возможность использования в качестве одного из исходных реагентов аминов открывает перед ним очень хорошие перспективы. Как важные полупродукты органического синтеза амины производятся мировой химической промышленностью в чрезвычайно широком ассортименте, что существенно упрощает проведение работ, направленных на поиск новых биологически активных веществ.

Фрагментом именно такого комплексного исследования и является данное сообщение, посвященное метилзамещенным анилидам 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты **2a-h**. Их синтез осуществлен реакцией соответствующих анилинов с метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатом (**3**) в кипящем ксилоле.

Все полученные таким образом *N*-арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды **2a-h** представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (табл. 1), при комнатной температуре растворимые в ДМФА и ДМСО, малорастворимые в низших алкиловых спиртах, практически нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в водных растворах щелочей. Для подтверждения их строения использованы элементный анализ и спектроскопия ЯМР ¹H.

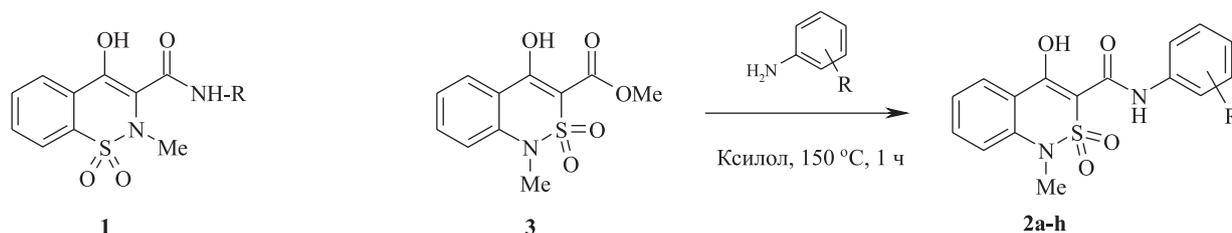
В спектрах ЯМР ¹H анилидов **2a-h** на довольно узких участках примерно в 1 м.д. сосредоточены сигналы одновременно 7-8 ароматических про-

тонов. Тем не менее, совпадения резонансных частот наблюдаются крайне редко и большинство протонов удается легко интерпретировать по химическим сдвигам и мультиплетности их сигналов, а в случае необходимости еще и принимая во внимание величины констант спин-спиновой взаимодействия (табл. 2). Особенно наглядны в этом отношении спектры ЯМР ¹H диметилзамещенных производных **2e-h** (см. рис.).

Так, в случае 2,3-, 2,4- и 2,5-дизамещенных изомеров мы наблюдаем спектры ЯМР ¹H в классическом исполнении – со всеми без исключения хорошо разрешенными сигналами, позволяющими надежно определить местоположение метильных групп в ароматическом ядре. А вот в спектре 2,6-диметиланилида **2h** картина сильно искажена: теперь четко расписаны сигналы ароматических протонов только бензотиазинового цикла, тогда как все протоны ариламидного фрагмента проявляются одним общим мультиплетом. Данный эффект возможен лишь при одном условии, когда сопряжению мешают стерические препятствия. Из всех диметиланилидов **2e-h** арильное ядро не сможет расположиться в плоскости амидного фрагмента при наличии метильных групп в близлежащих к нему позициях, т. е. 2 и 6. Только такое расположение метильных заместителей приведет к отсутствию сопряжения, а значит и к уменьшению различий в химических сдвигах в общем-то неэквивалентных протонов *N*-арильного фрагмента. Другими словами, наблюдаемое в эксперименте почти полное совпадение резонансных частот ароматических протонов амидной части молекулы однозначно свидетельствует о том, что исследуемый образец является именно 2,6-диметилзамещенным анилидом **2h**.

Анальгетическую активность всех полученных нами анилидов **2a-h** изучали на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах весом 180-200 г, руководствуясь положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей и Закона Украины №3447-IV «О защите животных от жестокого обращения» (2006).

Исследования проведены на стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick), позволяющей судить о центральном



2: a R = 2-Me; b R = 3-Me; c R = 4-Me; d R = 2-Br-4-Me; e R = 2,3-Me₂; f R = 2,4-Me₂; g R = 2,5-Me₂; h R = 2,6-Me₂

Схема

Таблиця 1

Характеристики метилзамещенных анилидов **2a-h**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %				Т. пл., °C	Выход, %
		Вычислено, %					
		C	H	N	S		
2a	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>59,37</u> 59,29	<u>4,76</u> 4,68	<u>8,04</u> 8,13	<u>9,22</u> 9,31	142-144	89
2b	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>59,34</u> 59,29	<u>4,77</u> 4,68	<u>8,19</u> 8,13	<u>9,24</u> 9,31	145-147	93
2c	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>59,38</u> 59,29	<u>4,79</u> 4,68	<u>8,21</u> 8,13	<u>9,40</u> 9,31	187-189	95
2d	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ S	<u>48,13</u> 48,24	<u>3,66</u> 3,57	<u>6,54</u> 6,62	<u>7,48</u> 7,57	154-156	86
2e	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	<u>60,21</u> 60,32	<u>4,98</u> 5,06	<u>7,92</u> 7,82	<u>9,03</u> 8,95	143-145	88
2f	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	<u>60,43</u> 60,32	<u>5,15</u> 5,06	<u>7,90</u> 7,82	<u>8,87</u> 8,95	150-152	90
2g	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	<u>60,41</u> 60,32	<u>5,13</u> 5,06	<u>7,76</u> 7,82	<u>8,86</u> 8,95	166-168	85
2h	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	<u>60,24</u> 60,32	<u>5,11</u> 5,06	<u>7,87</u> 7,82	<u>8,88</u> 8,95	190-192	81

влиянии на ноцицептивную систему [3]: кончик хвоста крысы погружают в нагретую до 54°C водяную баню, после чего определяют латентный период отдёргивания (иммерсии) хвоста, выраженный в секундах. Для получения статистически достоверных результатов в тестировании каждого анилида **2a-h**, препаратов сравнения и в контроле было задействовано по 7 подопытных животных. Все испытуемые вещества и препараты сравнения (структурно близкие мелоксикам и пи-

роксикам) вводили перорально в виде стабилизированных твином-80 тонких водных суспензий в дозе 20 мг/кг. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды с твином-80. Анальгетический эффект (в %) оценивали по величине латентного периода через 1 ч после введения исследуемых веществ.

Представленные в табл. 3 результаты проведенных нами биологических испытаний показывают, что в группе монозамещенных анилидов

Таблиця 2

ЯМР ¹H спектры метилзамещенных анилидов **2a-h**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)												
	4-OH (1H, c)	NH-Ar (1H, c)	H Ar бензотиазина				H Ar анилидного фрагмента					Me (3H, c)	
			H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т)	H-2 (1H)	H-6 (1H)	H-4 (1H)	H-3 (1H)	H-5 (1H)	1-N-Me	C-Me
2a	15,71	9,39	8,08 (J=7,6)	7,76 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,39 (J=7,4)	-	7,86, д (J=8,0)	7,27-7,20 (2H, м)		7,13, т (J=7,2)	3,51	2,35
2b	15,50	9,44	8,07 (J=7,6)	7,76 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,43-7,37 (3H, м)			6,99, д (J=7,2)	-	7,27, т (J=7,6)	3,50	2,37
2c	15,59	9,43	8,07 (J=8,0)	7,76 (J=7,2)	7,49 (J=8,4)	7,39 (J=7,4)	7,43 (2H, д, J=8,0)		-	7,17 (2H, д, J=8,0)		3,49	2,35
2d	14,44	9,71	8,08 (J=8,0)	7,77 (J=7,6)	7,49 (J=8,4)	7,38 (J=7,4)	-	8,03, д (J=8,0)	-	7,45, c	7,19, д (J=8,0)	3,51	2,34
2e	15,85	9,33	8,07 (J=7,6)	7,76 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,38 (J=7,5)	-	7,55, д (J=7,6)	7,05, д (J=7,6)	-	7,09, т (J=7,6)	3,51	2,33 2,22
2f	15,79	9,30	8,07 (J=7,6)	7,76 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,38 (J=7,6)	-	7,70, д (J=8,0)	-	7,06, c	7,01, д (J=8,0)	3,50	2,31 2,30
2g	15,74	9,34	8,08 (J=7,6)	7,77 (J=7,6)	7,48 (J=8,4)	7,39 (J=7,6)	-	7,69, c	7,11, д (J=7,6)	6,93 (J=7,6)	-	3,51	2,34 2,30
2h	15,97	9,08	8,07 (J=8,0)	7,77 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,38 (J=7,6)	-	-	7,17-7,10 (3H, м)			3,52	2,29 2,27

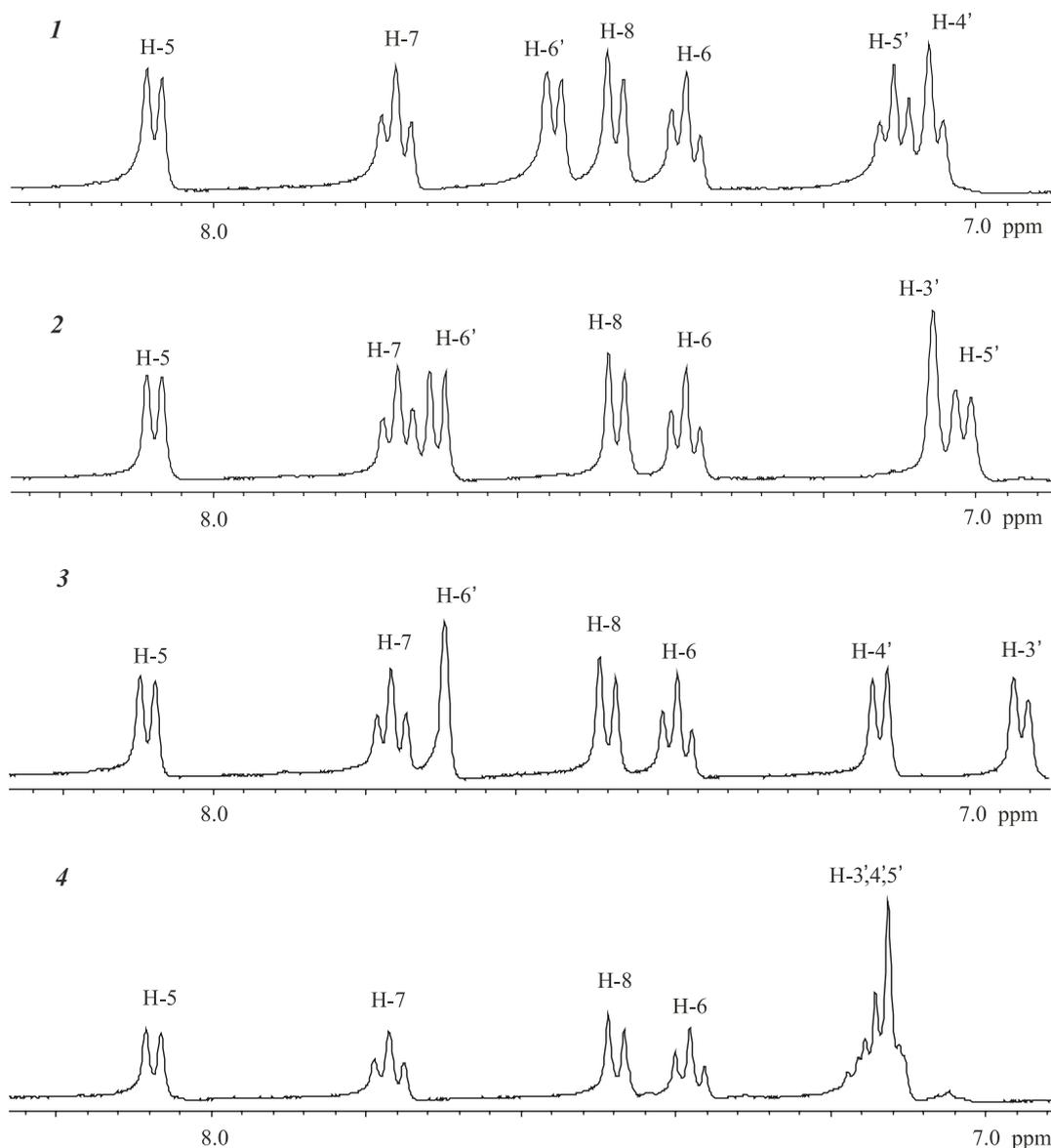


Рис. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (сигналы ароматических протонов) диметилзамещенных анилидов: 1 – 2,3- Me_2 (**2e**); 2 – 2,4- Me_2 (**2f**); 3 – 2,5- Me_2 (**2g**); 4 – 2,6- Me_2 (**2h**).

2a-c обезболивающие свойства, в первую очередь, определяются положением метильной группы в ариламидном фрагменте. Так, если *орто*-метиланилид **2a** превзошел по активности не только пироксикам, но и отличающийся выраженным анальгетическим эффектом мелоксикам [4], то его *мета*-изомер **2b** оказался практически инертным веществом. *Пара*-метиланилид **2c** несколько активнее мелоксикама, а вот дополнительный атом брома в положении 2 – анилид **2d** – почти полностью лишает молекулу обезболивающего действия. С учетом этих данных как раз и была синтезирована серия диметиланилидов **2e-h**, одна из метильных групп которых обязательно должна была находиться в *орто*-положении к амидному азоту. Как оказалось, после такой модификации сила оказываемого биологического эффекта также зависит от взаимного расположения ме-

тильных групп в ариламидном остатке. Дополнительная *мета*-метильная группа, как и в случае монозамещенных производных, вызывает существенный спад активности. Впрочем, присутствие второй *орто*-метильной группы тоже крайне нежелательно. Из всех теоретически возможных изомеров здесь внимание на себя обращает только 2,4-диметиланилид **2f**, занимающий по уровню анальгетической активности промежуточную позицию между 2- и 4-монометильными производными **2a** и **2c** соответственно.

Структурное сходство анилидов **2a-h** с обладающими высокой диуретической активностью 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидами [5-11] послужило теоретической предпосылкой для изучения их влияния и на мочевыделительную функцию почек. В данном исследовании использована традиционная

Таблиця 3

Анальгетическая активность анилидов **2a-h** на модели «tail-flick» у крыс

Соединение	R	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
2a	2-Me	3,32±0,14*	+ 88,6
2b	3-Me	3,20±0,12	+ 7,6
2c	4-Me	4,47±0,13*	+ 61,1
2d	2-Br-4-Me	3,25±0,11	+ 12,8
2e	2,3-Me ₂	5,53±0,14	+ 1,9
2f	2,4-Me ₂	6,18±0,19*	+ 68,6
2g	2,5-Me ₂	3,93±0,13	+ 39,7
2h	2,6-Me ₂	3,36±0,11	+ 5,9
Мелоксикам		4,91±0,17*	+ 56,3
Пироксикам		3,96±0,15*	+ 26,1
Контроль		3,14±0,14	-

* – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

методика [12]. Тестирование проведено на белых беспородных крысах весом 180-200 г параллельно и в сравнении с гипотиазидом. Все подопытные животные получали через желудочный зонд водную нагрузку из расчета 25 мл/кг. Изучаемые соединения вводили перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, в дозе 10 мг/кг, соответствующей ЭД₅₀ одного из наиболее эффективных диуретиков хинолонового ряда [13], а гипотиазид – в его эффективной дозе (40 мг/кг). Контрольная группа животных получала только аналогичное количество воды с твином-80. После этого подопытные животные помещались в «обменные клетки». Показателем интенсивности мочеиспускания служило количество мочи, выделенное животными за 4 часа. Полученные экспериментальные данные (табл. 4) убеждают в том, что некоторые из анилидов **2a-h** способны усиливать мочеотделение на уровне гипотиазида, причем в 4 раза меньшей дозе. Интересно, что наблюдаемые в данном случае структурно-биологические закономерности практически идентичны выявленным при изучении анальгетических свойств. Здесь также наиболее активными оказались 2- и 2,4-диметилзамещенные производные, 3-метильная группа лишает молекулу активности, а присутствие сразу двух *орто*-метильных заместителей даже вызывает появление умеренного антидиуретического эффекта.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (рабочая частота 400 МГц) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилля-

Таблиця 4

Диуретическая активность анилидов **2a-h** в сравнении с гипотиазидом

Соединение	Диурез за 4 ч, мл	Диуретическая активность, %*
2a	6,30±0,35**	+ 48
2b	4,51±0,31	+ 6
2c	4,73±0,33	+ 11
2d	3,62±0,24	- 15
2e	5,11±0,36	+ 20
2f	6,39±0,34**	+ 50
2g	5,20±0,30	+ 13
2h	2,73±0,17	- 36
Гипотиазид	6,43±0,38**	151
Контроль	4,26±0,33	100

* «+» – усиление, «-» – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%; ** – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

ре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Исходный метиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензтиазин-3-карбоновой кислоты (**3**) синтезирован по описанной нами ранее методике [14].

N-Арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (2a-h).
Общая методика. Смесь 2,69 г (0,01 Моль) метилового эфира **3** и 0,01 Моль соответствующего метилзамещенного анилина в 2 мл сухого ксилола выдерживают на металлической бане при 150°C в течение 1 ч в колбе с подходящим дефлегматором, позволяющим отгоняться образующемуся метиловому спирту без увлечения ксилола. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 5 мл

гексана и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выделившиеся кристаллы анилида **2a-h** отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Кристаллизуют из этанола.

Выводы

1. В качестве новых потенциально биологически активных веществ осуществлен синтез се-

рии метилзамещенных *N*-арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов.

2. Изучены обезболивающие свойства полученных веществ, а также их влияние на мочевыделительную функцию почек. По результатам фармакологических испытаний в исследуемом ряду соединений выявлены высокоактивные анальгетики.

Литература

1. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the most relevant APIs*, 5th ed. Stuttgart, Thieme, 2008.
2. Ukrainets I.V., Petrushova L.A., Dzyubenko S.P., Sim G. *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii – Chem. Heterocycl. Comp.*, 2014, No.1, pp.114-122.
3. Vogel H.G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Berlin, Springer; 2008, pp.1011-1013.
4. Mashkovskii M.D. *Drugs*. Moscow, «Novaya Volna»: Publisher Umerenkov, 2009, p.176.
5. Berezhnyakova N.L., Mospanova E.V., Ukrainets I.V., Gorokhova O.V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2007, Vol. 5, No.4(20), pp.49-53.
6. Ukrainets I.V., Golik M.Yu., Shemchuk O.L., Kravchenko V.M. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, No.3(43), pp.16-21.
7. Ukrainets I.V., Golik M.Yu., Chernenok I.N., Parshikov V.A. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, No.4(44), pp.77-82.
8. Ukrainets I.V., Berezhnyakova N.L., Mospanova E.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.7, pp.856-862.
9. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Berezhnyakova N.L., Naboka O.I. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.12, pp.1532-1539.
10. Ukrainets I.V., Berezhnyakova N.L., Grinevich L.A., Kuzmin V.E., Artemenko A.G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, Vol. 46, No.6, pp.699-710.
11. Ukrainets I.V., Golik N.Yu., Shemchuk A.L., Naboka O.I., Voronina Yu.V., Turov A.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2011, Vol. 47, No.7, pp.826-832.
12. Sernov L.N., Gatsura V.V. *Elementy eksperimentalnoi farmakologii (Elements of Experimental Pharmacology)*. Moscow, Nauka, 2000, pp.103-104.
13. Ukrainets I.V., Chernenok I.N., Golik N.Yu., Kravchenko V.M. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012, Vol. 1, No.2, pp.19-24.
14. Ukrainets I.V., Petrushova L.A., Dzyubenko S.P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, No.9, pp.1378-1383.

Надійшла до редакції 25.03.2014 р.

УДК 615.012.1:547.789/.793

СИНТЕЗ НОВИХ ПІРАЗОЛІН-ТІАЗОЛІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Д.Я.Гаврилюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів-10, вул. Пекарська, 69. E-mail: d-gavrylyuk@ukr.net**Ключові слова:** синтез; тiazоли; піразоліни; [2+3]-циклоконденсація; біологічна активність

Проаналізовані напрямки використання реакції [2+3]-циклоконденсації для синтезу 2-піразолінзаміщених тiazолідинонів та біозостерних піразолін-тiazолів. У літературі описано використання 4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів як S,N-бінуклеофілів з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ (похідні α -галогенокарбонових кислот та малеїнової кислоти, β -ароїлакрилової кислоти, диметилловий естер ацетилендикарбонової кислоти, α -бромоацетофенони та 4-хлороацетоацетовий ефір), що дозволило ідентифікувати високоактивні сполуки з антимікробною, противірусною, проти-запальною, протипухлинною та антипаразитарною активністю. З метою розширення напрямків використання 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів в умовах реакції [2+3]-циклоконденсації та пошуку нових хіміотерапевтичних агентів здійснено синтез нових піразолін-тiazолів, який ґрунтується на взаємодії вказаних тіоамідів з 2-хлороацетоацетовим ефіром чи 3-хлороацетоацетоном у середовищі оцтової кислоти в присутності ацетату натрію. Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР. Здійснено скринінг протипухлинної та антитрипаносомної активності деяких синтезованих сполук. У результаті *in vitro* експерименту встановлено їх помірну цитотоксичність у концентрації 10^{-5} моль/л на окремих лініях ракових клітин. Водночас ідентифіковано високу трипаноцидну активність сполук 2h та 2j на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* із показниками IC_{50} 3,82 та 2,61 мкМ, відповідно, котрі перевищують ефективність препарату порівняння – ніфуртимоксу.

SYNTHESIS OF NEW PYRAZOLINE-THIAZOLES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

D.Ya.Havrylyuk

Key words: synthesis; thiazoles; pyrazolines; [2+3]-cyclization; biological activity

The application of the [2+3]-cyclocondensation reaction for the synthesis of 2-pyrazoline substituted thiazolidinones, as well as bioisosteric pyrazoline-thiazoles has been analyzed. Following the literature data 4,5-dihydro-1-carbothioamides are used as S,N-binucleophiles in the [2+3]-cyclocondensation reaction with different equivalents of the dielectrophilic synthon $[C_2]^{2+}$ (α -halogencarboxylic acids, derivatives of maleic acid, aroylacrylic acids, dimethyl ester of acetylenedicarboxylic acid, α -bromoacetophenones and ethyl 4-chloroacetoacetate). It has allowed to identify the highly active compounds with the antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, antitumor and antiparasitic activities. Aiming to enlarge a scope of 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazol-1-carbothioamides as S,N-binucleophiles in [2+3]-cyclization and to find a new chemotherapeutic agents the synthesis of new pyrazoline-thiazoles has been carried out; it is based on the reaction between the carbothioamides mentioned and ethyl 2-chloroacetoacetate or 3-chloroacetyl acetone in the presence of fused sodium acetate in refluxing acetic acid. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by 1H NMR spectra. The screening of the antitumor and antitrypanosomal activities of some compounds synthesized has been conducted. As a result of *in vitro* experiments their moderate cytotoxicity in the concentration of 10^{-5} mol/l for individual cancer cell lines has been identified. At the same time a high trypanocidal activity of compounds 2h and 2j has been determined against *Trypanosoma brucei gambiense* strain with the values of IC_{50} of 3.82 and 2.61 μ M, respectively; and it exceeds the activity of the reference medicine nifurtimox.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПИРАЗОЛИН-ТИАЗОЛОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Д.Я.Гаврилюк

Ключевые слова: синтез; тiazоли; пиразолины; [2+3]-циклоконденсация; биологическая активность

Проанализированы направления использования реакции [2+3]-циклоконденсации для синтеза 2-пиразолинзамещенных тiazолидинонов и биоизостерных пиразолин-тiazолов. В литературе описано использование 4,5-дигидропиразол-1-карботіоамидов как S,N-бінуклеофілів с разнообразными эквивалентами диелектрофільного синтона $[C_2]^{2+}$ (производные α -галогенкарбоновых кислот, малеиновой кислоты, β -ароїлакрилової кислот, диметилловий ефір ацетилендикарбонової кислоти, α -бромоацетофенони и 4-хлороацетоуксусный эфир), что позволило идентифицировать высокоактивные соединения с антимікробной, противовірусной, противовоспалительной, противоопухолевой и антипаразитической активностью. С целью расширения векторов использования 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоамидов в условиях реакции [2+3]-циклоконденсации и поиска новых химиотерапевтических агентов осуществлен синтез новых пиразолин-тiazолов, что основан на взаимодействии указанных тіоамидов с 2-хлорацетоуксусным эфиром и 3-хлорацетоацетоном в среде уксусной кислоты в присутствии ацетата натрия. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ПМР. Осуществлен скрининг противоопухолевой и антитрипаносомной активности некоторых синтезированных соединений. В результате *in vitro* эксперимента установлено их умеренную цитотоксичность в концентрации 10^{-5} моль/л на отдельных линиях раковых клеток. Идентифицировано высокую трипаноцидную активность соединений 2h и 2j на штамме *Trypanosoma brucei gambiense* с показателями IC_{50} 3,82 и 2,61 мкМ, соответственно, что превышает эффективность препарата сравнения – нифуртимокса.

Пошук нових хімотерапевтичних агентів на основі фармакологічно привабливих «матриць», зокрема тiazолідинової [1-5] та піразолінової [6, 7] є обґрунтованим та перспективним напрямком сучасної фармацевтичної та медичної хімії. Детальний аналіз біологічної активності піразолін-тіазолідинових кон'югатів, одержаних на основі реакції [2+3]-циклоконденсації 4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів як *S,N*-бінуклеофілів з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$, дозволив ідентифікувати високоактивні сполуки з антимікробною [8-13], протівірусною [14, 15], протизапальною [16], протипухлинною [17-20] та антипаразитарною [21] активністю. З метою побудови тiazолідинового фрагменту в якості еквівалентів діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ використовувались похідні α -галогенкарбонових кислот [8-21], малеїнової кислоти [15, 23], β -ароїлакрилові кислоти [15], а також диметилловий естер ацетилендикарбонової кислоти [22] (рис.). Ефективне поєднання піразолінового та тiazолідинового фрагментів у контексті «гібрид-фармакофорного» підходу дозволило нам ідентифікувати перспективні протипухлинні, протівірусні та антитрипаносомні сполуки [15, 17, 18, 24]. Водночас, обґрунтованим є синтез похідних піразоліну з біозостерним до тiazолідинового тiazольним фрагментом. Так, піразолін-тіазоли володіють значною антимікробною активністю, співмірною зі структурно спорідненими піразолін-тіазолідинонами [13].

Продовжуючи дослідження в рамках співпраці між ЛНМУ та Національним інститутом раку

(США), а також Національним музеєм природничої історії (проф. Філіп Грельє, Франція), ми здійснили синтез нових піразолін-тіазолів для фармакологічного скринінгу на протипухлинну та антитрипаносомну активність. У доступній нам літературі описано синтез піразолін-тіазолів на основі взаємодії 4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів з α -бромоацетофенонами [8, 9, 13, 14, 20] чи 4-хлороацетооцтовим ефіром [20] (рис.). Ми використали альтернативні підходи до побудови тiazольного циклу з використанням в якості вихідних реагентів 2-хлороацетооцтового ефіру та 3-хлороацетоацетону, що дозволило розширити межі застосування реакції [2+3]-циклоконденсації в синтезі піразоліновмісних тiazолів.

Для синтезу 2-піразолінозаміщених тiazолів за відомим методом [9] одержані 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміди **1**, які при взаємодії з 2-хлороацетооцтовим ефіром чи 3-хлороацетоацетоном у середовищі оцтової кислоти в присутності еквімолярної кількості ацетату натрію утворюють етилові естери 2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти **2** та 1-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-метилтіазол-5-іл]-етанони **3** згідно зі схемою.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині. У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаємо характерний субспектр піразолінового кільця з АМХ-системою фрагменту CH_2CH , кожен з протонів якої резонує у вигляді дублету дублетів при $\delta = 3.26-3.50$ м.ч.,

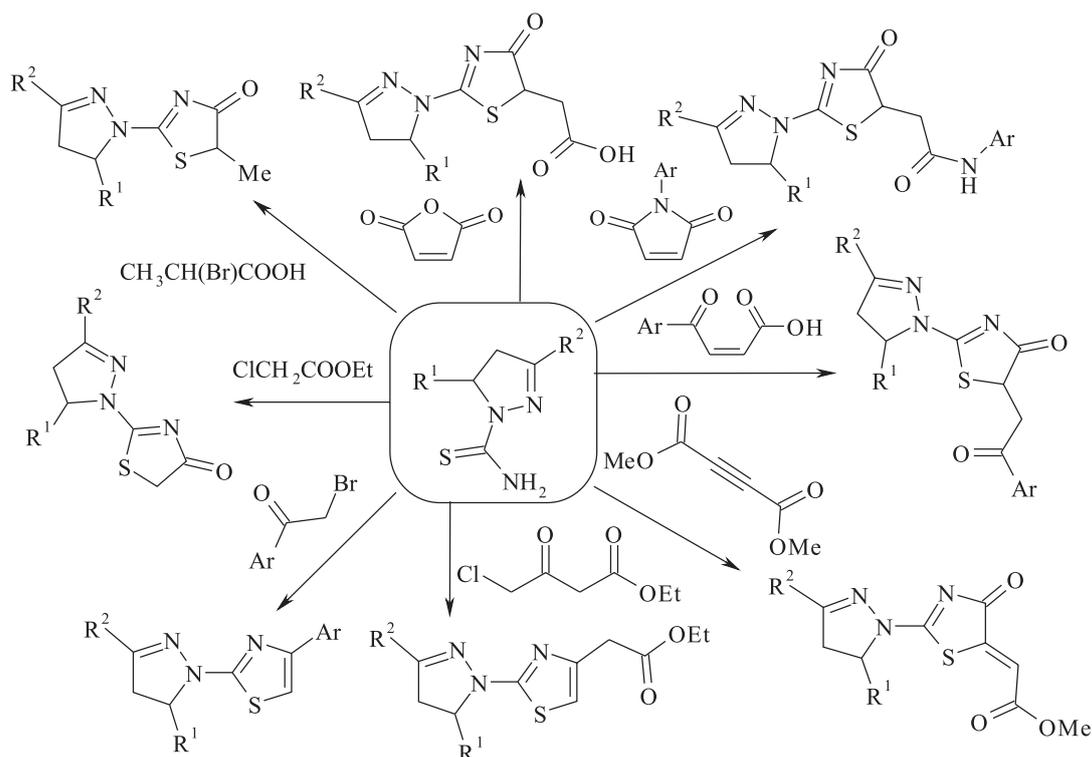


Рис. Синтез піразолін-тіазолідинонів та піразолін-тіазолів на основі реакції [2+3]-циклоконденсації (світовий досвід).

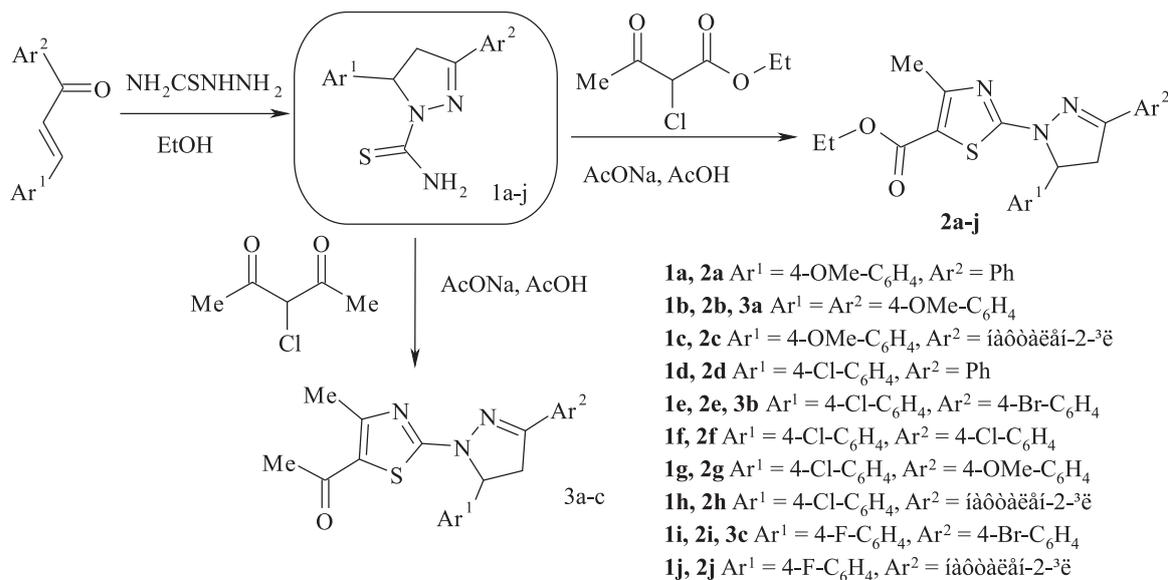


Схема. Синтез нових піразолін-тіазолів.

$\delta = 3.97-4.18$ м.ч. та $\delta = 5.62-5.80$ м.ч., відповідно, з константами спінової взаємодії $J_{AM} = 17.5-18.3$ Гц, $J_{MX} = 11.3-12.0$ Гц та $J_{AX} = 4.0-5.1$ Гц. Протони метильної групи в 4 положенні тіазольного циклу резонують у вигляді синглету при 2.32-2.38 м.ч.

Протиракова активність синтезованих сполук вивчалась методом вискоєфективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здо-

ров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Мериленд, США) [25-27]. Для сполук **2a**, **2b**, **2d** і **3c** проводилось вивчення протипухлинної активності (табл. 1) в концентрації 10^{-5} моль/л *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Експериментальні дані пред-

Таблиця 1

Протипухлинна активність синтезованих сполук у концентрації 10 мкмоль/мл

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин*	Мітотична активність, %
2a	89,24	61,44 ÷ 111,55	RPMI-8226 (лейкемія) NCI-H522 (рак легень) UO-31 (рак нирок) T-47D (рак молочної залози)	67,12 67,84 65,93 61,44
2b	89,27	55,91 ÷ 120,203	MOLT-4 (лейкемія) RPMI-8226 (лейкемія) UO-31 (рак нирок) PC-3 (рак простати) T-47D (рак молочної залози)	68,98 67,30 56,46 64,01 55,91
2d	92,45	68,44 ÷ 110,34	T-47D (рак молочної залози)	68,44
3c	81,53	42,63 ÷ 105,25	K-562 (лейкемія) SR (лейкемія) A549/ATCC (рак легень) HOP-62 (рак легень) HCT-116 (раку товстої кишки) SNB-75 (рак ЦНС) OVCAR-4 (рак яєчників) RXF 393(рак нирок) PC-3 (рак простати) MCF7 (рак молочної залози) MDA-MB-231/ATCC (рак молочної залози) T-47D (рак молочної залози)	68,32 63,61 64,00 64,73 63,26 42,63 62,88 62,11 66,05 68,48 67,27 59,43

* У таблиці наведені лінії клітин, відсоток росту яких при дії досліджуваних сполук не перевищував 70%.

Таблиця 2

Антитрипаносомна активність сполук 2h та 2j в порівнянні з ніфуртимоксом

Сполука	Інгібування росту, %						IC ₅₀ ¹ мкМ	SD ² IC ₅₀
	50 мкг/мл	SD 50	10 мкг/мл	SD 10	1 мкг/мл	SD 1		
2h	93,6	2,8	94,4	0,5	60,6	2,7	3,82	0,35
2j	92,4	1,9	95,0	1,1	67,6	4,5	2,61	0,65
Ніфуртимокс							4,4	0,7

¹IC₅₀ – середнє значення інгібуючої концентрації для трьох незалежних дослідів; ²SD – стандартне відхилення.

ставлені як відсоток росту клітин ліній раку (GP) на фоні речовин у порівнянні з контролем.

Загалом тестовані сполуки проявили незначну протипухлинну активність із середніми значеннями ефективності GP 81,53-92,45%. Однак можна відзначити певну селективність сполук до окремих клітинних ліній (табл. 1). Цікаво, що всі досліджувані сполуки характеризуються помірним ефектом у концентрації 10 мкМ на лінію раку молочної залози T-47D (GP = 55,91-68,44%).

Вивчення **антитрипаносомної активності** сполук **2h** та **2j** проводили на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) [28]. На першому етапі дослідження встановлені відсотки інгібування росту паразитів при концентрації досліджуваних сполук 50, 10 та 1 мкг (табл. 2). Одержані результати свідчать про практично повне пригнічення росту в концентрації 50 мкг/мл та 10 мкг/мл для обох досліджуваних сполук (>90%). Тому при подальшому вивченні як показник активності розраховане значення інгібуючої концентрації IC₅₀ речовин за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук (діапазон від 10 мкг/мл до 0,625 мкг/мл) в порівнянні з відомим лікарським засобом – ніфуртимоксом. Одержані експериментальні дані свідчать, що досліджувані речовини володіють високою трипаносомною активністю і перевищують ефективність препарату порівняння (табл. 2). Враховуючи структурну подібність досліджуваних сполук, можна відзначити, що заміна атома хлору на флуор в арильному фрагменті в 5 положенні піразолінового циклу сприяє незначному потенціюванню антитрипаносомної дії.

Загалом антитрипаносомна активність досліджуваних сполук є співмірною чи вищою в порівнянні з дією піразолінозаміщених тіазолідинонів, описаних нами раніше [24]. Тобто синтез біоізостерних піразолін-тіазолів є оправданим напрямком пошуку нових антипротозойних агентів.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі «Varian Gemini 400 MHz», розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваним (±0,3%).

3,5-Діарил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліни **1a-1i** [9] синтезовані за методом, описаним раніше.

Етилові естери 2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти (2a-2i). Суміш 0,005 Моль 3,5-діарил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліну **1**, 0,0055 Моль 2-хлороацетоного ефіру та 0,005 Моль ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізовують із суміші ДМФА – етанол (1:1).

Сполука 2a. Вихід – 78%, Т. пл. – 142-144°C. Знайдено, %: S 7.84, N 9.81. C₂₃H₂₃N₃O₃S. Виравувано, %: S 7.61, N 9.97. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.26т (3H, CH₃CH₂, J = 7.1 Гц), 2.37с (3H, CH₃), 3.30дд (1H, CH₂CH, J = 17.5, 4.7 Гц), 3.72с (3H, OCH₃), 4.02дд (1H, CH₂CH, J = 18.1, 11.7 Гц), 4.18кв (2H, CH₃CH₂, J = 7.1 Гц), 5.68дд (1H, CH₂CH, J = 11.7, 4.7 Гц), 6.80д, 7.19д (4H, C₆H₄, J = 8.7 Гц), 7.48-7.50м, 7.80-7.82м (5H, C₆H₅).

Сполука 2b. Вихід – 83%, Т. пл. – 138-140°C. Знайдено, %: S 7.33, N 9.17. C₂₄H₂₅N₃O₄S. Виравувано, %: S 7.10, N 9.31. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.25т (3H, CH₃CH₂, J = 6.9 Гц), 2.36с (3H, CH₃), 3.27дд (1H, CH₂CH, J = 17.5, 4.3 Гц), 3.72с (3H, OCH₃), 3.82с (3H, OCH₃), 3.97дд (1H, CH₂CH, J = 17.5, 11.3 Гц), 4.18кв (2H, CH₃CH₂, J = 6.9 Гц), 5.62дд (1H, CH₂CH, J = 11.3, 4.3 Гц), 6.89д, 7.17д (4H, C₆H₄, J = 8.2 Гц), 7.03д, 7.74д (4H, C₆H₄, J = 8.4 Гц).

Сполука 2c. Вихід – 80%, Т. пл. – 120-122°C. Знайдено, %: S 6.65, N 8.77. C₂₇H₂₅N₃O₃S. Виравувано, %: S 6.80, N 8.91. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.26т (3H, CH₃CH₂, J = 6.9 Гц), 2.38с (3H, CH₃), 3.47дд (1H, CH₂CH, J = 17.8, 4.5 Гц), 3.72с (3H, OCH₃), 4.04дд (1H, CH₂CH, J = 17.8, 11.7 Гц), 4.18кв (2H, CH₃CH₂, J = 6.9 Гц), 5.70дд (1H, CH₂CH, J = 11.7, 4.5 Гц), 6.91д, 7.20д (4H, C₆H₄, J = 7.8 Гц), 7.57-7.62м, 7.88-8.06м, 8.20с (7H, нафтаген).

Сполука 2d. Вихід – 85%, Т. пл. – 144-146°C. Знайдено, %: S 7.53, N 9.87. C₂₂H₂₀ClN₃O₂S. Виравувано, %: S 7.53, N 9.87. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.25т (3H, CH₃CH₂, J = 7.1 Гц), 2.37с (3H, CH₃), 3.35дд (1H, CH₂CH, J = 18.0, 5.0 Гц), 4.06дд (1H, CH₂CH, J = 18.0, 11.8 Гц), 4.19кв (2H, CH₃CH₂, J = 7.1 Гц), 5.74дд (1H, CH₂CH, J = 11.8, 5.0 Гц), 7.30д, 7.41д (4H, C₆H₄, J = 8.4 Гц), 7.48-7.50м, 7.77-7.81м (5H, C₆H₅).

Сполука 2e. Вихід – 78%, Т. пл. – 172-174°C. Знайдено, %: S 6.50, N 8.21. $C_{22}H_{19}BrClN_3O_2S$. Вираховано, %: S 6.35, N 8.32. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.31т (3H, CH_3CH_2 , J = 7.0 Гц), 2.37с (3H, CH_3), 3.26дд (1H, CH_2CH , J = 18.0, 5.0 Гц), 4.03дд (1H, CH_2CH , J = 18.0, 11.9 Гц), 4.19кв (2H, CH_3CH_2 , J = 7.0 Гц), 5.70дд (1H, CH_2CH , J = 11.9, 5.0 Гц), 7.25д, 7.31д (4H, 4-Cl- C_6H_4 , J = 8.3 Гц), 7.58д, 7.69д (4H, 4-Br- C_6H_4 , J = 8.2 Гц).

Сполука 2f. Вихід – 76%, Т. пл. – 182-184°C. Знайдено, %: S 6.81, N 9.26. $C_{22}H_{19}Cl_2N_3O_2S$. Вираховано, %: S 6.96, N 9.13. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.31т (3H, CH_3CH_2 , J = 6.9 Гц), 2.37с (3H, CH_3), 3.26дд (1H, CH_2CH , J = 18.0, 4.9 Гц), 4.02дд (1H, CH_2CH , J = 18.0, 12.0 Гц), 4.19кв (2H, CH_3CH_2 , J = 7.0 Гц), 5.70дд (1H, CH_2CH , J = 12.0, 4.9 Гц), 7.25д, 7.31д (4H, 4-Cl- C_6H_4 , J = 8.3 Гц), 7.43д, 7.76д (4H, 4-Cl- C_6H_4 , J = 8.2 Гц).

Сполука 2g. Вихід – 88%, Т. пл. – 138-140°C. Знайдено, %: S 7.43, N 9.38. $C_{22}H_{20}ClN_3O_3S$. Вираховано, %: S 7.26, N 9.51. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.25т (3H, CH_3CH_2 , J = 7.0 Гц), 2.35с (3H, CH_3), 3.30дд (1H, CH_2CH , J = 18.1, 4.6 Гц), 3.82с (3H, OCH_3), 4.02дд (1H, CH_2CH , J = 18.1, 11.2 Гц), 4.18кв (2H, CH_3CH_2 , J = 7.0 Гц), 5.71дд (1H, CH_2CH , J = 11.2, 4.6 Гц), 7.05д, 7.75д (4H, 4-OMe- C_6H_4 , J = 8.6 Гц), 7.28д, 7.41д (4H, 4-Cl- C_6H_4 , J = 8.4 Гц).

Сполука 2h. Вихід – 74%, Т. пл. – 174-176°C. Знайдено, %: S 6.59, N 9.01. $C_{26}H_{22}ClN_3O_2S$. Вираховано, %: S 6.74, N 8.83. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.27т (3H, CH_3CH_2 , J = 7.1 Гц), 2.37с (3H, CH_3), 3.48дд (1H, CH_2CH , J = 17.5, 4.7 Гц), 4.18дд (1H, CH_2CH , J = 17.5, 11.7 Гц), 4.20кв (2H, CH_3CH_2 , J = 7.1 Гц), 5.80дд (1H, CH_2CH , J = 11.7, 4.7 Гц), 7.33д, 7.43д (4H, 4-Cl- C_6H_4 , J = 8.6 Гц), 7.57-7.60м, 7.95-8.06м, 8.22с (7H, нафтаген).

Сполука 2i. Вихід – 78%, Т. пл. – 168-170°C. Знайдено, %: S 6.42, N 8.78. $C_{22}H_{19}BrFN_3O_2S$. Вираховано, %: S 6.57, N 8.60. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.23т (3H, CH_3CH_2 , J = 7.0 Гц), 2.32с (3H, CH_3), 3.33м (1H, CH_2CH), 4.03м (1H, CH_2CH), 4.16м (2H, CH_3CH_2), 5.73м (1H, CH_2CH), 7.17-7.31м, 7.66-7.72м (8H, 4-F- C_6H_4 , 4-Br- C_6H_4).

Сполука 2j. Вихід – 78%, Т. пл. – 174-176°C. Знайдено, %: S 6.81, N 8.98. $C_{26}H_{22}FN_3O_2S$. Вираховано, %: S 6.98, N 9.14. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.27т (3H, CH_3CH_2 , J = 7.0 Гц), 2.37с (3H, CH_3), 3.50дд (1H, CH_2CH , J = 17.9, 4.9 Гц), 4.18дд (1H, CH_2CH , J = 17.9, 11.7 Гц), 4.20кв (2H, CH_3CH_2 , J = 7.0 Гц), 5.80дд (1H, CH_2CH , J = 11.7, 4.9 Гц), 7.16-7.22м, 7.33-7.38м (4H, 4-F- C_6H_4), 7.56-7.60м, 7.96-8.07м, 8.23с (7H, нафтаген).

1-[2-(3,5-Діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-метилтіазол-5-іл]-етанони (3). Суміш 0,005 Моль

3,5-діарил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліну **1**, 0,0055 Моль 3-хлороацетоацетону та 0,005 Моль ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

Сполука 3a. Вихід – 87%, Т. пл. – 170-172°C. Знайдено, %: S 7.83, N 10.15. $C_{23}H_{23}N_3O_3S$. Вираховано, %: S 7.61, N 9.97. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.38шс (6, 2* CH_3), 3.28дд (1H, CH_2CH , J = 18.3, 4.0 Гц), 3.72с (3H, OCH_3), 3.82с (3H, OCH_3), 3.99дд (1H, CH_2CH , J = 18.3, 11.7 Гц), 5.66дд (1H, CH_2CH , J = 11.7, 4.0 Гц), 6.89д, 7.17д (4H, C_6H_4 , J = 8.2 Гц), 7.04д, 7.75д (4H, C_6H_4 , J = 8.0 Гц).

Сполука 3b. Вихід – 78%, Т. пл. – 228-230°C. Знайдено, %: S 6.92, N 8.69. $C_{21}H_{17}BrClN_3OS$. Вираховано, %: S 6.75, N 8.85. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.37с (3H, CH_3), 2.39с (3H, CH_3), 3.36дд (1H, CH_2CH , J = 18.2, 5.1 Гц), 4.04дд (1H, CH_2CH , J = 18.2, 11.8 Гц), 5.76дд (1H, CH_2CH , J = 11.8, 5.1 Гц), 7.29д, 7.41д (4H, 4-Cl- C_6H_4 , J = 8.4 Гц), 7.68д, 7.73д (4H, 4-Br- C_6H_4 , J = 8.6 Гц).

Сполука 3c. Вихід – 78%, Т. пл. – 182-1827°C. Знайдено, %: S 6.85, N 9.31. $C_{21}H_{17}BrFN_3OS$. Вираховано, %: S 7.00, N 9.17. ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.37с (3H, CH_3), 2.39с (3H, CH_3), 3.37дд (1H, CH_2CH , J = 18.2, 5.1 Гц), 4.04дд (1H, CH_2CH , J = 18.2, 11.9 Гц), 5.76дд (1H, CH_2CH , J = 11.9, 5.1 Гц), 7.17т, 7.41кв (4H, 4-F- C_6H_4), 7.69д, 7.74д (4H, 4-Br- C_6H_4 , J = 8.6 Гц).

Висновки

1. На основі літературних даних охарактеризовані напрямки використання реакції [2+3]-циклоконденсації для синтезу 2-піразолінозаміщених тіазолідинонів та біоізостерних піразолін-тіазолів.

2. Запропоновано метод синтезу нових піразолін-тіазолів, який ґрунтується на реакції [2+3]-циклоконденсації 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів з 2-хлороацетоацетовим ефіром чи 3-хлороацетоацетоном.

3. Здійснено скринінг протипухлинної та антитрипаносомної активності деяких синтезованих сполук та встановлено, що на фоні помірної групової цитотоксичності сполуки **2h** та **2j** володіють високою трипаноцидною активністю і перевищують ефективність препарату порівняння – ніфуртимоксу.

Література

- Zimenkovsky B.S., Lesyk R.B. 4-Thiazolidony. *Chimiya, fiziologichna diya, perspektivy (4-Thiazolidones. Chemistry, physiological action, perspectives)*. Vinnycya, Nova knyga, 2004, 106 p.
- Lesyk R., Zimenkovsky B. *Curr. Org. Chem.*, 2004, Vol. 8, pp.1547-1577.
- Zimenkovsky B.S., Lesyk R.B. *Klinichna farmaciya, farmakoterapiya ta medychna standartyzaciya – Clinical pharmacy, pharmacotherapy and medical standardization*, 2010, No.3-4, pp.14-31.
- Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S., Kaminsky D.V. Kryshchshyn A.P., Havrylyuk D.Ya., Atamanyuk D.V., Subtel'na I.Yu., Khylyuk D.V. *Biopolym Cell*, 2011, Vol. 27, No.2, pp.107-117.
- Jain A.K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashaw S.K., Agrawal R.K. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, Vol. 20, pp.3378-3395.

6. Kumar S, Bawa S, Drabu S, Kumar R, Gupta H. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 2009, Vol. 4, pp.154-163.
7. Shaaban M.R., Mayhoub A.S., Farag A.M. *Expert Opin. Ther. Patents*, 2012, Vol. 22, No.3, pp.253-291.
8. Abdel-Wahab B.F., Abdel-Latif E., Mohamed H.A., Awad G.E.A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 52, pp.263-268.
9. El-Enany M.M., El-Meligie S.E.M., Abdou N.A., El-Nassan H.B. *Oriental J. Chem.*, 2010, Vol. 26, No.4, pp.1265-1270.
10. Desai N.C., Joshi V.V., Rajpara K.M. *Med. Chem. Res.*, 2013, Vol. 22, No.8, pp.3663-3674.
11. Desai N.C., Joshi V.V., Rajpara K.M., Vaghani H.V., Satodiya H.M. *J. Fluorine Chem.*, 2012, Vol. 142, pp.67-78.
12. Desai N.C., Rajpara K.M., Joshi V.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, Vol. 22, pp.6871-6875.
13. Yang Y.-S., Zhang F., Gao C., Zhang Y.-B., Wang X.-L., Tang J.-F., Sun J., Gong H.-B., Zhu H.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, Vol. 22, pp.4619-4624.
14. El-Sabbagh O.I., Ibrahim S.M., Baraka M.M., Pannecouque C., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Rashad A. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 44, pp.3746-3753.
15. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Lesyk R. *J. Heterocyclic Chem.*, 2013, Vol. 50, pp.E55-E62.
16. Qiu K.-M., Yan R., Xing M. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, Vol. 20, pp.6648-6654.
17. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk R. *J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 55, pp.8630-8641.
18. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Zaprutko L., Gzella A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 44, pp.1396-1404.
19. Khalil N.A., Ahmed E.M., El-Nassan H.B. *Med. Chem. Res.*, 2013, Vol. 22, No.2, pp.1021-1027.
20. Rajendra P., Kumar G.V.S., Chandrashekar S.M. *Med. Chem. Res.*, 2013, Vol. 22, No.5, pp.2061-2078.
21. Seebacher W., Belaj F., Saf R., Brun R., Weis R. *Monatsh. Chem.*, 2003, Vol. 134, No.12, pp.1623-1628.
22. Danilkina N.A., Mikhaylov L.E., Ivin B.A. *Chem. Het. Comp.*, 2011, Vol. 47, No.7, pp.886-900.
23. Rudenko R.V., Komykhov S.A., Desenko S.M. *Chem. Het. Comp.*, 2009, Vol. 45, No.8, pp.1017-1018.
24. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Day C.W., Smee D.F., Grellier P., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, Vol. 66, pp.228-237.
25. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Development Research*, 1995, Vol. 34, pp.91-109.
26. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. *Cancer Research*, 1988, Vol. 48, pp.589-601.
27. Shoemaker R.H. *Nature Reviews Cancer*, 2006, Vol. 6, pp.813-823.
28. Lethu S., Bosc D., Mouray E., Grellier P., Dubois J.J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2013, Vol. 1, pp.163-171.

Надійшла до редакції 14.05.2014 р.

УДК 547.398.1:547.854.82:547.854.9

N-ФЕНЕТИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4H-ПИРИДО[1,2-*a*] ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСАМИДЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ

И.В.Украинец, Е.А.Таран, Н.Л.Березнякова

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

Ключевые слова: амиды; вирус Западного Нила; 2-гидрокси-4-оксо-4H-пиридо[1,2-*a*]пиримидины; противовирусная активность

На основании проведенного по программе PASS предварительного расчетного скрининга в качестве потенциальных противовирусных агентов взаимодействием этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4H-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот с 2-арилэтиламинами в кипящем этиловом спирте осуществлен синтез группы соответствующих N-фенетил-2-гидрокси-4-оксо-4H-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов. Их строение подтверждено данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ¹H. Из семейства герпес-вирусов в скрининговых исследованиях были задействованы вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Варицелла-Зостера, вирус Эпштейна-Барра, а также цитомегаловирус. Вирус гриппа был представлен двумя типами: А (подтипы H1N1, H3N2, H5N1) и В. Группа вирусов, поражающих различные отделы дыхательной системы, включала вирус парагриппа, вирус SARS, риновирус, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус. Кроме того, были задействованы вирусы кори, коревой оспы, родственный ему Соврох вирус, вирусы гепатитов В и С, а также вирус Венесуэльского конского энцефалита. Группа вирусов, вызывающих у человека лихорадочные состояния различной степени тяжести, представлена вирусом лихорадки долины Рифт, вирусом Западного Нила, вирусом желтой лихорадки, вирусом Денге и вирусом Такарибе. По результатам проведенных испытаний для дальнейшего изучения рекомендован N-(4-хлорфенетил)-2-гидрокси-4-оксо-4H-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамид. При низкой цитотоксичности это соединение проявило высокую противовирусную активность по отношению к возбудителю лихорадки Западного Нила.

N-PHENETHYL-2-HYDROXY-4-OXO-4H-PYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDINE-3-CARBOXAMIDES AS POSSIBLE ANTI-VIRAL AGENTS

I.V.Ukrainets, K.A.Taran, N.L.Bereznyakova

Key words: amides; West Nile Virus; 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidines; antiviral activity

Based on the preliminary calculated screening performed by the PASS programme the synthesis of the group of the corresponding N-phenethyl-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxamides as potential antiviral agents has been carried out by the interaction of ethyl esters of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylic acids with 2-arylethylamines in boiling ethanol. Their structure has been confirmed by the data of elemental analysis and NMR ¹H spectroscopy. Of the Herpesviruses family such viruses as Herpes Simplex Viruses Type 1 and 2, Varicella-Zoster Virus, Epstein-Barr Virus, as well as Cytomegalovirus have been involved in the screening research. Influenza Virus was presented by two types: A (subtypes H1N1, H3N2, H5N1) and B. The group of viruses affecting different sections of the respiratory tract included Parainfluenza Virus, SARS Virus, Rhinovirus, Adenovirus and Respiratory Syncytial Virus. Besides, Measles Virus, Vaccinia Virus and related Cowpox Virus, Hepatitis B and C Viruses, as well as Venezuelan Equine Encephalitis Virus were involved. The group of viruses causing febrile states of varying severity in human was presented by Rift Valley Fever Virus, West Nile Virus, Yellow Fever Virus, Dengue Virus and Tacaribe Virus. According to the results of the tests performed N-(4-chlorophenethyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxamide has been recommended for further research. Having a low cytotoxicity this compound revealed a high antiviral activity in relation to the West Nile fever virus agent.

N-ФЕНЕТИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4H-ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСАМИДИ ЯК МОЖЛИВІ ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ

I.V.Українець, К.А.Таран, Н.Л.Березнякова

Ключові слова: аміди; вірус Західного Нілу; 2-гідрокси-4-оксо-4H-піридо[1,2-*a*]піримідин; противірусна активність

На підставі проведеного за програмою PASS попереднього розрахункового скринінгу як потенційні противірусні агенти взаємодією етилових естерів 2-гідрокси-4-оксо-4H-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбонових кислот з 2-арилетиламінами у киплячому етиловому спирті здійснено синтез групи відповідних N-фенетил-2-гідрокси-4-оксо-4H-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбоксамідів. Їх будова підтверджена даними елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ¹H. З сімейства герпесвірусів у скринінгових дослідженнях були задіяні віруси простого герпесу 1 та 2 типів, вірус Варіцелла-Зостера, вірус Епштейна-Барра, а також цитомегаловірус. Вірус грипу було представлено двома типами: А (підтипи H1N1, H3N2, H5N1) та В. Група вірусів, що викликають ураження різних відділів дихальної системи, включала вірус парагрипу, вірус SARS, риновірус, аденовірус та респираторний синцитіальний вірус. Крім того, були задіяні віруси кори, коров'ячої віспи, споріднений йому Соврох вірус, віруси гепатитів В і С, а також вірус Венесуельського кінського енцефаліту. Група вірусів, що викликають у людини лихоманки різного ступеня тяжкості, представлена вірусом лихоманки долини Рифт, вірусом Західного Нілу, вірусом жовтої лихоманки, вірусом Денге та вірусом Такарибе. За результатами проведених випробувань для подальшого вивчення рекомендовано N-(4-хлорфенетил)-2-гідрокси-4-оксо-4H-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбоксамід. При низькій цитотоксичності ця сполука виявила високу противірусну активність по відношенню до збудника лихоманки Західного Нілу.

Еще совсем недавно лихорадка Западного Нила или западно-нильский энцефалит – опасная вирусная инфекция, которая нередко заканчивалась смертью человека, у нас считалась каким-то совершенно «экзотическим» заболеванием, если и встречающимся, то где-то в очень далекой, жаркой и недоступной тропической Африке. Резервуарными хозяевами вируса, вызывающего эту болезнь, являются птицы [1] (в том числе и перелетные [2]), а его основными переносчиками являются комары. Поэтому и неудивительно, что наблюдающиеся в последнее время глобальные изменения климата на Земле в сторону потепления помимо массы других проблем уже привели к распространению вируса Западного Нила практически по всей планете [3, 4]. Исключение пока составляют лишь те местности, где в течение года преобладают очень низкие температуры – например, Антарктида. Сегодня, несмотря на «географическое» название, крупные вспышки и даже эпидемии лихорадки Западного Нила уже не редкость во многих регионах бывшего СССР, Европы, Северной и Южной Америки [5, 6]. У большинства людей это заболевание проходит в легкой форме, а то и вообще без каких-либо симптомов. Однако у примерно 20% инфицированных (чаще это дети и пенсионеры [7]) вирус вызывает лихорадочные состояния, сильные головные боли, тошноту и увеличение лимфатических узлов. У некоторых людей течение болезни приобретает очень тяжелый характер – развивается приводящий к параличу и смерти менингит Западного Нила. Проблема усугубляется еще и тем, что в последнее время начали появляться более вирулентные штаммы вируса [8, 9]. Между тем, невзирая на многочисленные попытки [10-13], эффективных средств борьбы с лихорадкой Западного Нила, к сожалению, создать пока так и не удалось. До сих пор не существует и вакцины от этого заболевания [13, 14]. Поэтому поиск противовирусных препаратов, способных активно противостоять вирусу Западного Нила, является одной из важнейших задач современной фармацевтической науки.

Предварительный расчетный скрининг биологических свойств разнообразных 2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов,

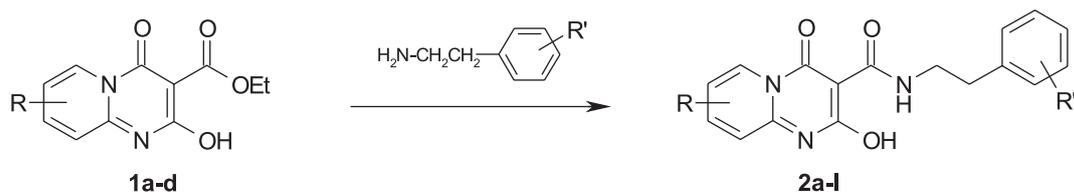
проведенный нами по программе PASS [15], показал достаточно высокий (30-60%) уровень вероятности проявления ими противовирусной активности по отношению к различным типам безвредных вирусов. Вскоре прогноз получил экспериментальное подтверждение – на примере диалкиламиноалкиламинов указанных кислот было убедительно показано, что такие соединения при низкой цитотоксичности (это особенно важно для противовирусных агентов, которые должны избирательно подавлять репродукцию вируса, не затрагивая при этом процессов жизнедеятельности клеток организма-хозяина) действительно высокоэффективны против вируса простого герпеса 1 типа, причем не только в опытах *in vitro* [16], но и на моделях с животными [17].

Продолжая исследования в данном направлении, амидированием этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот **1a-d** 2-арилэтил-аминами в кипящем этаноле по приведенной ниже схеме нами осуществлен синтез серии новых *N*-фенетил-2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов **2a-l** (схема).

Все синтезированные фенетиламины **2a-l** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (табл. 1), хорошо растворимые в горячем этаноле и практически не растворимые в диэтиловом эфире и воде. Их строение подтверждено данными элементного анализа и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).

Наличие в структуре изучаемых соединений одновременно двух однотипных или различных ароматических спиновых систем: например, AMPX и AA'MM'X у амида **2a**; AMX и AA'BB' у амида **2e**; AMX и AMX у амида **2i** и т.д., приводит к тому, что в их спектрах ЯМР ¹H из-за совпадения резонансных частот случаются наложения сигналов, вследствие чего конкретная идентификация всех имеющихся в молекуле ароматических протонов не всегда представляется возможной (табл. 2). Отнесения сигналов протонов других функциональных групп проблем не вызывают.

Противовирусная активность синтезированных соединений изучена в Национальном инсти-



1: a R = H; b R = 7-Me; c R = 8-Me; d R = 9-Me

2: a R = R' = H; b R = H, R' = 4-Cl; c R = H, R' = 3,4-(OMe)₂; d R = 7-Me, R' = H; e R = 7-Me, R' = 4-Cl; f R = 7-Me, R' = 3,4-(OMe)₂; g R = 8-Me, R' = H; h R = 8-Me, R' = 4-Cl; i R = 8-Me, R' = 3,4-(OMe)₂; j R = 9-Me, R' = H; k R = 9-Me, R' = 4-Cl; l R = 9-Me, R' = 3,4-(OMe)₂

Таблиця 1

Характеристики фенетиламидов **2a-l**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
2a	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>66,07</u> 66,01	<u>4,95</u> 4,89	<u>13,68</u> 13,58	140-142	83
2b	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	<u>59,48</u> 59,40	<u>4,04</u> 4,10	<u>12,13</u> 12,22	155-157	86
2c	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61,67</u> 61,78	<u>5,11</u> 5,18	<u>11,30</u> 11,38	168-170	80
2d	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>66,95</u> 66,86	<u>5,24</u> 5,30	<u>12,91</u> 13,00	180-182	84
2e	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>60,31</u> 60,43	<u>4,63</u> 4,51	<u>11,87</u> 11,74	191-193	85
2f	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>62,52</u> 62,65	<u>5,59</u> 5,52	<u>11,09</u> 10,96	155-157	88
2g	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>66,77</u> 66,86	<u>5,38</u> 5,30	<u>13,16</u> 13,00	176-178	86
2h	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>60,55</u> 60,43	<u>4,43</u> 4,51	<u>11,83</u> 11,74	237-239	90
2i	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>62,78</u> 62,65	<u>5,61</u> 5,52	<u>11,11</u> 10,96	170-172	87
2j	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>66,74</u> 66,86	<u>5,21</u> 5,30	<u>13,15</u> 13,00	118-120	82
2k	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>60,52</u> 60,43	<u>4,62</u> 4,51	<u>11,88</u> 11,74	134-136	85
2l	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>62,78</u> 62,65	<u>5,44</u> 5,52	<u>11,07</u> 10,96	141-143	80

туте алергічних і інфекційних захворювань (США) в рамках міжнародної програми AACF (Antiviral Acquisition & Coordinating Facility). Из семейства герпесвирусов в скрининговых исследованиях были задействованы вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Варицелла-Зостера или герпес 3 типа (более известный как возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая), вызывающий инфекционный мононуклеоз вирус Эпштейна-Барра или герпес 4 типа, а также поражающий нервную систему и внутренние органы человека герпес 5 типа или цитомегаловирус. Вирус гриппа был представлен типами А: подтип H1N1 (штамм *California/07/2009*), H3N2 (штамм *Brisbane/10/2007*), H5N1 (штамм *Vietnam/1203/2004*) и В (штамм *Florida/4/2006*). Группа вирусов, поражающих различные отделы дыхательной системы человека, включала вирус парагриппа (штамм *14702,00*), вирус атипичной пневмонии или SARS (штамм *Urbani*), риновирус (штамм *1059,00*), аденовирус (штамм *1173,00*) и респираторный синцитиальный вирус (штамм *A2*). Возбудители инфекций, одним из симптомов которых является поражение кожи, представлены вирусами кори

(штамм *Chicago*) и коровьей оспы (*Vaccinia virus* и родственный ему *Cowpox virus*). Кроме того, 2-арилэтиламиды **2a-l** были подвергнуты тестированию по отношению к вирусам гепатитов В и С, а также к вызывающему сонную болезнь вирусу Венесуэльского конского энцефалита (штамм *TC-83*). И, наконец, из группы вирусов, действие которых проявляется лихорадочными состояниями различной степени тяжести, были использованы вирус лихорадки долины Рифт (штамм *MP-12*), вирус Западного Нила (штамм *New York*), вирус желтой лихорадки (штамм *17D*), а также вызывающий геморрагическую лихорадку вирус Денге (штамм *New Guinea C*) и его менее опасный родственник – вирус Такарибе (штамм *TRUL 11573*).

Большинство из подвергнутых тестированию фенетиламидов **2a-l** проявили слишком слабое противовирусное действие, а то и вовсе его не имели (по крайней мере, в отношении использованных при испытаниях штаммов). В то же время *N*-(4-хлор-фенетил)-2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамид (**2b**) оказался очень мощным антивирусным агентом, способным активно подавлять вирус Западного

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H фенетиламидов **2a-l**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)						R и амидный фрагмент
	ОН (1H, с)	NH (1H, т)	Пиридо[1,2- <i>a</i>]пиримидиновое ядро				
			H-6 (1H)	H-8 (1H, т)	H-9 (1H)	H-7 (1H)	
2a	15,53	9,68 ($J = 5,4$)	8,85, д ($J = 7,1$)	8,01, т ($J = 7,8$)	7,45, д ($J = 8,9$)	См. R	7,33-7,17 (6H, м, H-7 + Ph); 3,60 (2H, к, $J = 6,7$, NHCH_2); 2,85 (2H, т, $J = 7,1$, CH_2 -Ph)
2b	15,56	9,73 ($J = 5,5$)	8,85, д ($J = 7,0$)	7,99, т ($J = 7,8$)	7,43, д ($J = 8,9$)	См. R	7,34 (3H, м, H-7 + H-3';5'); 7,27 (2H, д, $J = 7,2$, H-2';6'); 3,58 (2H, к, $J = 6,6$, NHCH_2); 2,85 (2H, т, $J = 7,2$, NHCH_2CH_2)
2c	15,62	9,86 ($J = 5,4$)	8,82, д ($J = 7,1$)	7,94, т ($J = 7,7$)	7,38, д ($J = 8,9$)	7,20, т ($J = 7,0$)	6,95 (1H, с, H-2'); 6,84 (1H, д, $J = 8,1$, H-5'); 6,75 (1H, д, $J = 7,6$, H-6'); 3,70 (6H, с, 2OCH_3); 3,56 (2H, к, $J = 6,5$, NHCH_2); 2,97 (2H, т, $J = 7,3$, NHCH_2CH_2)
2d	15,89	9,59 ($J = 5,1$)	8,70 с	7,95, д ($J = 8,9$)	7,45, д ($J = 8,9$)	–	7,34-7,15 (5H, м, Ph); 3,63 (2H, к, $J = 6,2$, NHCH_2); 2,87 (2H, т, $J = 7,3$, CH_2 -Ph); 2,37 (3H, с, Me)
2e	14,88	9,60 ($J = 4,8$)	8,69, с	7,94, д ($J = 8,8$)	7,44, д ($J = 8,8$)	–	7,35 (2H, д, $J = 8,7$, H-3';5'); 7,28 (2H, д, $J = 8,7$, H-2';6'); 3,62 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,87 (2H, т, $J = 7,1$, NHCH_2CH_2); 2,37 (3H, с, Me)
2f	15,92	9,59 ($J = 5,4$)	8,69, с	7,95, д ($J = 9,0$)	7,46, д ($J = 9,0$)	–	6,89 (1H, с, H-2'); 6,84 (1H, д, $J = 8,1$, H-5'); 6,76 (1H, д, $J = 8,2$, H-6'); 3,73 (3H, с, OCH_3); 3,70 (3H, с, OCH_3); 3,61 (2H, к, $J = 6,2$, NHCH_2); 2,80 (2H, т, $J = 6,8$, NHCH_2CH_2); 2,38 (3H, с, Me)
2g	15,98	9,55 ($J = 5,4$)	8,76, д ($J = 7,1$)	–	См. R	См. R	7,34-7,15 (7H, м, H-7 + H-9 + Ph); 3,60 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,85 (2H, т, $J = 7,1$, CH_2 -Ph); 2,43 (3H, с, Me)
2h	15,93	9,54 ($J = 5,3$)	8,77, д ($J = 7,3$)	–	См. R	См. R	7,38-7,17 (6H, м, H-7 + H-9 + H-2';3';5';6'); 3,61 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,86 (2H, т, $J = 7,2$, NHCH_2CH_2); 2,44 (3H, с, Me)
2i	16,01	9,54 ($J = 5,1$)	8,76, д ($J = 7,6$)	–	7,34, с	7,19, д ($J = 7,2$)	6,88 (1H, с, H-2'); 6,84 (1H, д, $J = 8,1$, H-5'); 6,75 (1H, д, $J = 8,1$, H-6'); 3,72 (3H, с, OCH_3); 3,69 (3H, с, OCH_3); 3,57 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,78 (2H, т, $J = 7,2$, NHCH_2CH_2); 2,44 (3H, с, Me)
2j	16,03	9,60 ($J = 5,6$)	8,78, д ($J = 7,4$)	7,94, д ($J = 7,0$)	–	См. R	7,32-7,16 (6H, м, H-7 + Ph); 3,62 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,87 (2H, т, $J = 7,2$, CH_2 -Ph); 2,41 (3H, с, Me)
2k	15,99	9,59 ($J = 5,5$)	8,78, д ($J = 7,3$)	7,95, д ($J = 7,2$)	–	См. R	7,38-7,21 (5H, м, H-7 + H-2';3';5';6'); 3,61 (2H, к, $J = 6,4$, NHCH_2); 2,87 (2H, т, $J = 7,0$, NHCH_2CH_2); 2,40 (3H, с, Me)
2l	16,06	9,60 ($J = 5,3$)	8,78, д ($J = 7,2$)	7,95, д ($J = 7,0$)	–	7,26, т ($J = 6,9$)	6,88 (1H, с, H-2'); 6,84 (1H, д, $J = 8,1$, H-5'); 6,76 (1H, д, $J = 8,2$, H-6'); 3,73 (3H, с, OCH_3); 3,69 (3H, с, OCH_3); 3,60 (2H, к, $J = 6,2$, NHCH_2); 2,79 (2H, т, $J = 6,8$, NHCH_2CH_2); 2,41 (3H, с, Me)

Нила. При этом его эффективная концентрация (EC_{50}) составила всего лишь 0,3 мкг/мл, а цитотоксичность (IC_{50}) – более 100 мкг/мл. Соответственно индекс селективности (SI), служащий контрольным показателем и определяемый как отношение цитотоксичности к эффективной концентрации, для фенетиламида **2b** превышает 300 (удовлетворительными обычно считаются вещества, индекс селективности которых составляет не менее 10). Важно и то, что в данном исследовании был задействован не музейный (а, следовательно, и слабовирулентный), а высокопатогенный больничный штамм вируса Западного Нила. Он только в 1999 году был завезен в Нью-Йорк, но уже распространился по всей континентальной территории и стал причиной не-

скольких крупных и драматичных вспышек болезни в Северной Америке [6].

Таким образом, *N*-(4-хлорфенетил)-2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамид (**2b**) представляет интерес для дальнейшего исследования как перспективное средство борьбы с быстро превращающимся в глобальную опасность для человечества вирусом Западного Нила.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (рабочая частота 200 МГц) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре

на цифровом анализаторе точки плавлення SMP10 Stuart. Исходные этиловые эфиры 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновых кислот (**1a-d**) синтезированы по детально описанной нами ранее методике [18].

N-Фенетил-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамиды (2a-1). Общая методика. К раствору 0,01 Моль этилового эфира соответствующей 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1a-d**) в 10 мл этилового спирта прибавляют 0,03 Моль 2-арилэтиламина и кипятят с обратным холодильником 30 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и выдерживают в холодильнике при температуре 3-5°C в течение нескольких часов. Образовавшиеся кристаллы амида **2a-1** отфильтро-

вывают, тщательно промывают холодной смесью воды и спирта, сушат. Кристаллизуют из этанола.

Выводы

1. С целью продолжения поиска новых противовирусных агентов среди 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамидов был осуществлен синтез группы N-фенетил-замещенных производных.

2. По результатам проведенного скрининга для углубленного изучения рекомендован N-(4-хлорфенетил)-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамид, который при низкой цитотоксичности проявляет высокую и специфическую противовирусную активность по отношению к возбудителю лихорадки Западного Нила.

Литература

1. Pauli G., Bauerfeind U., Blümel J., Burger R., Drosten C., Gröner A., Gürtler L., Heiden M., Hildebrandt M., Jansen B., Montag-Lessing T., Offergeld R., Seitz R., Schlenkrich U., Schottstedt V., Strobel J., Willkommen H. *Transfusion medicine and hemotherapy*, 2013, Vol. 40, No.4, pp.265-284.
2. Mancini F., Toma L., Ciervo A., Di Luca M., Faggioni G., Lista F., Resta G. *The new microbiologica*, 2013, Vol. 36, No.4, pp.433-434.
3. Morin C.W., Comrie A.C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, Vol. 110, No.39, pp.15620-15625.
4. Chen C.C., Jenkins E., Epp T., Waldner C., Curry P.S., Soos C. *International journal of environmental research and public health*, 2013, Vol. 10, No.7, pp.3052-3071.
5. Lim S.P., Shi P.Y. *Viruses*, 2013, Vol. 5, No.12, pp.2977-3006.
6. Roehrig J.T. *Viruses*, 2013, Vol. 5, No.12, pp.3088-3108.
7. Wilson C.A., Bale J.F. *Current infectious disease reports*, 2014, Vol. 16, No.3, p.391.
8. Van Doorn H.R. *Medicine (Abingdon)*, 2014, Vol. 42, No.1, pp.60-63.
9. Donadieu E., Bahuon C., Lowenski S., Zientara S., Croupier M., Lecollinet S. *Viruses*, Vol. 5, No.11, pp.2856-2880.
10. Adis International Limited. *Drugs in R&D*, 2007, Vol. 8, No.2, pp.113-119.
11. Abubakr M., Mandal S.C., Banerjee S. *Natural product communications*, 2013, Vol. 8, No.10, pp.1487-1492.
12. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L. *Antiviral research*, 2013, Vol. 100, No.2, pp.446-454.
13. Dayan G.H., Pugachev K., Bevilacqua J., Lang J., Monath T.P. *Viruses*, 2013, Vol. 5, No.12, pp.3048-3070.
14. Ishikawa T., Yamanaka A., Konishi E. *Vaccine*, 2014, Vol. 32, No.12, pp.1326-1337.
15. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), available at: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
16. Ukrainets I.V., Berezhnyakova N.L., Tugaibei I.A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, Vol. 44, No.1, pp.50-63.
17. Berezhnyakova N.L., Ukrainets I.V., Tugaibei I.A., Gorokhova O.V. *Medychna khimiya – Medical Chemistry*, 2009, Vol. 11, No.2, pp.57-60.
18. Ukrainets I.V., Berezhnyakova N.L., Petyunin G.P., Tugaibei I.A., Rybakov V.B., Chernyshev V.V., Turov A.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.6, pp.729-739.

Надійшла до редакції 01.04.2014 р.

ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ 4-О-АРИЛ-І 4-N-АЛКІЛ/АРИЛХІНАЗОЛІНІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ JNK-КІНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ

І.Ю.Капустянський, С.М.Коваленко, Л.В.Євсєєва, О.В.Заремба

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

Ключові слова: 4-О-арил- і 4-N-алкіл(арил)хіназоліни; 4-N-(ціаноарил)хіназоліни; інгібітори JNK-кіназ

З метою дослідження JNK-кіназної активності похідних хіназолінів був синтезований ряд 4-О-арил- і 4-N-алкілхіназолінів за стандартними методиками нуклеофільного заміщення 4-хлорохіназолінів у присутності поташу. 4-Хлорохіназоліни одержували за реакцією взаємодії POCl_3 з 3Н-хіназолін-4-онами; при цьому використовували ДМФА як розчинник. Для синтезу 4-N-арилхіназолінів описані вище умови не дали бажаних результатів, тому для каталізу реакції була використана оцтова кислота. Таким чином, було отримано 40 сполук з класу 4-(О)N-(арил)алкілхіназолінів. Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ЯМР ^1H . У спектрах отриманих сполук спостерігалися характерні для хіназолінів сигнали протонів у другому положенні. Сигнали інших протонів добре відповідають очікуваній структурі. Також були визначені точки плавлення та чистота синтезованих сполук. З використанням програми PASS Professional проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих речовин, за результатами якого були відібрані сполуки з потенційною кіназною активністю. Ними виявились 4-N-арилхіназоліни. Біологічні дослідження проводились за умов «in vitro» в культуральному середовищі гепатоцитів. Було встановлено вплив речовин на активність аланінамінотрансферази та підтверджено активність 4-N-(ціаноарил)хіназолінів як інгібіторів JNK-кіназ.

TARGETED SYNTHESIS OF A SERIES OF 4-O-ARYL- AND 4-N-ALKYL/ARYLQUINAZOLINES FOR STUDYING THE JNK-KINASE ACTIVITY

I. Yu. Kapustyansky, S. M. Kovalenko, L. V. Yevsieieva, O. V. Zarembo

Key words: 4-O-aryl- and 4-N-alkyl(aryl)quinazolines; 4-N-(cyanoaryl)quinazolines; JNK-kinase inhibitors

To study the JNK-kinase activity of quinazoline derivatives a series of 4-O-aryl- and 4-N-alkylquinazolines have been synthesized in standard condition of nucleophilic substitution of 4-chloroquinazolines in the presence of potassium carbonate. 4-Chloroquinazolines have been obtained by the reaction of POCl_3 with 3H-quinazolin-4-ones using DMFA as a solvent. The abovementioned conditions have not yielded the desired results for the synthesis of 4-N-arylquinazolines, so acetic acid is used for the reaction catalysis. Therefore, 40 compounds of 4-(O)N-(aryl)alkylquinazolines class have been obtained. The structures of the compounds synthesized have been confirmed by NMR ^1H -spectroscopy data. Characteristic signals of quinazoline protons in the second position are observed in the spectra of the compounds obtained. The signals of other protons are in good correlation with the expected structures. The melting points and purity of the compounds synthesized have been also determined. Using the PASS Professional programme the computer prediction of the biological activity of the compounds synthesized has been conducted; according to its results the compounds with the potential kinase activity have been selected. They are 4-N-arylquinazolines. The biological examination have been conducted under conditions in vitro in the culture medium of hepatocytes. The impact of substances on the activity of alanine aminotransferase has been determined and the activity of 4-N-(cyanoaryl)quinazolines as JNK-kinase inhibitors has been confirmed.

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ 4-О-АРИЛ- И 4-N-АЛКИЛ/АРИЛХИНАЗОЛИНОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ JNK-КИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ

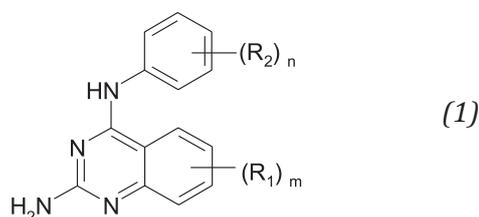
И.Ю.Капустянский, С.М.Коваленко, Л.В.Евсеева, О.В.Заремба

Ключевые слова: 4-О-арил- и 4-N-алкил(арил)хиназолины; 4-N-(цианоарил)хиназолины; ингибиторы JNK-киназ

С целью исследования JNK-киназной активности производных хиназолинов был синтезирован ряд 4-О-арил и 4-N-алкилхиназолинов в условиях стандартных методик нуклеофільного замещения 4-хлорохиназолинов в присутствии поташа. 4-хлорохиназолины получали в результате реакции взаимодействия POCl_3 с 3Н-хиназолин-4-онами; при этом использовали ДМФА в качестве растворителя. Для синтеза 4-N-арилхиназолинов описанные выше условия не дали желаемых результатов, поэтому для катализа реакции была использована уксусная кислота. Таким образом, было получено 40 соединений из класса 4-(О)N-(арил)алкилхиназолинов. Структура синтезированных соединений подтверждена спектрами ЯМР ^1H . В спектрах полученных соединений наблюдались характерные для хиназолинов сигналы протонов во втором положении. Сигналы других протонов хорошо соответствуют ожидаемому структурному. Также были определены точки плавления и чистота синтезированных соединений. С использованием программы PASS Professional проведено компьютерное прогнозирование биологической активности синтезированных веществ, по результатам которого были отобраны соединения с потенциальной киназной активностью. Ими оказались 4-N-арилхиназолины. Биологические исследования проводились в условиях «in vitro» в культуральной среде гепатоцитов. Было установлено влияние веществ на активность аланинаминотрансферазы и подтверждена активность 4-N-(цианоарил)хиназолинов как ингибиторов JNK-киназ.

Протеїнкінази є основними учасниками внутрішньоклітинного ланцюга трансдукції поза- та внутрішньоклітинних сигналів. JNK- або с-Jun N-кінцеві кінази – це група серин-треонінових кіназ, які належать до родини MAP-кіназ і залучені до сигнальних механізмів, у тому числі механізму регулювання чутливості клітин до інсуліну. Таким чином, сигнальні кінази, зокрема JNK, є потенційною мішенню, на яку мають бути направлені дослідження з пошуку нових молекул-регуляторів передачі внутрішньоклітинних сигналів, у тому числі для корекції стану інсулінорезистентності.

З наукової літератури [1, 2, 3] відомо, що деякі похідні хіназоліну (4-N-арилхіназоліни) мають здатність інгібувати тирозинкінази (1):



Дослідження 4-N-арилхіназолінів як інгібіторів JNK-кіназ до цього часу не проводились.

Беручи до уваги базову структуру інгібіторів тирозинкіназ (1), у даній роботі ми вирішили зосередити увагу на синтезі та вивченні похідних 4-O- і 4-N-хіназолінів. Модифікація молекул базових структур була проведена введенням у них фрагментів як циклічної, так і розгалуженої структури.

Похідні 4-O-арил- і 4-N-алкілхіназолінів (сполуки 1.01-1.04, 2.01-2.11, табл. 1 і 2) були синтезовані з відповідного 4-хлорохіназоліну в ДМФА

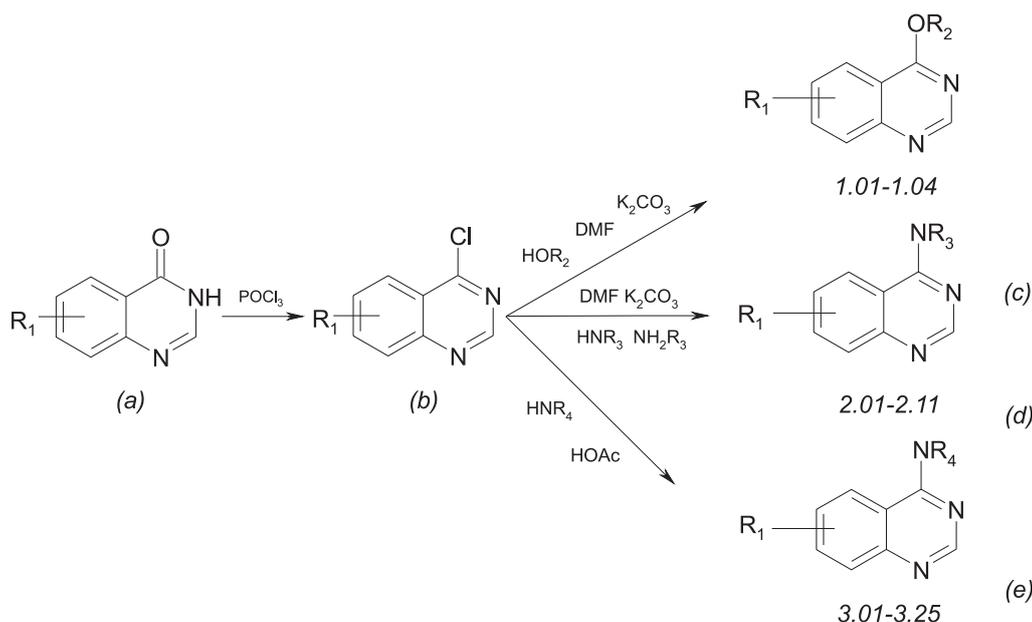
в присутності поташу (схема 1 а, b, c, d) [4, 5, 6, 7, 8]. 4-Хлорохіназоліни одержували за реакцією взаємодії POCl₃ [9, 10, 11, 12] з 3Н-хіназолін-4-онами [13, 14].

При синтезі 4-N-арильних похідних хіназолінів описані вище умови не дали бажаних результатів, тому для каталізу реакції була використана оцтова кислота (схема 1 с) [15]. Отримані сполуки 3.01-3.25 (табл. 3).

Отже було отримано 40 сполук з класу 4-N(O)-заміщених хіназолінів і досліджено їх фізико-хімічні характеристики.

Спектри ЯМР ¹H зняті на спектрометрі Varian Mercury VX-200 у розчині ДМСО-d₆ із зовнішнім стандартом – тетраметилсиланом при 303°K. У спектрах отриманих сполук спостерігалися характерні для хіназолінів сигнали протонів у 2 положенні (при 8,71-8,91 м.д. у випадку 4-O-арилхіназолінів, при 8,30-8,65 м.д. для 4-N-алкілхіназолінів та при 8,62-9,20 м.д. для 4-N-арилхіназолінів). Сигнали інших протонів, добре відповідають очікуваним структурам (табл. 1). Точки плавлення визначені на приладі Vuchi B-520. Чистота сполук контролювалася методом ТШХ в системі гексан-ефір (1,5:1) на пластинках Silufol-254 з проявом в УФ-світлі чи парами йоду. Дані спектрів ЯМР ¹H і фізико-хімічних досліджень отриманих сполук наведені в табл. 1-3.

Для прогнозування активності синтезованих сполук нами використана програма PASS Professional. За результатами проведеного комп'ютерного прогнозування для синтезованих 4-O-арил-, 4-N-алкіл- і 4-N-арилхіназолінів найбільш ймовірною є протипухлинна активність (Pa > 0,9) і здат-

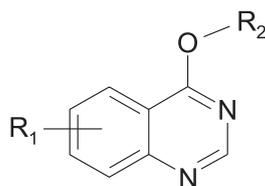


R₁ = Cl, MeO. R₂ = Cl-Ph, Me-Ph. R₃ = (3,4-di-MeO-Ph)-CH₂CH₂, (4-Cl-Ph)-CH₂CH₂, F-Bn, Cl-Bn, (2,5-di-Me-Ph)піперазин-1-іл, 4-Су-піперазин-1-іл, 1,4'-біпіперидин-4'-карбоксамід. R₄ = EtO-CO-Ph, 4-Br-3-Me-Ph, Cl-Ph, CN-Ph, 3,4-di-MeO-Ph, 4-Br-2-F-Ph, CH₃CO-Ph, 4-F-3-Me-Ph, 3,5-di-F-Ph, Cl-2,5-di-MeO-Ph.

Схема 1. Синтез 4-O-арил- і 4-N-алкіл(арил)хіназолінів.

Таблиця 1

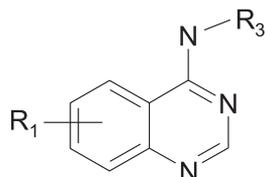
4-О-арилхіназоліни



Код	R ₁	R ₂	Брутто-формула	Молекулярна маса	Т. пл., °С	Вихід, %	Спектр ЯМР ¹ H, σ, м.д.
1.01	-	4-Cl-Ph	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O	256.69	180	72	7.40 (д 2H, H-Ar'), 7.55 (д 2H, H-Ar'), 7.81-7.90 (м 3H, H-6, 7, 8), 8.50 (д 1H, H-5), 8.75 (с 1H, H-2)
1.02	6-Cl	4-F-Ph	C ₁₄ H ₈ ClFN ₂ O	274.68	195	70	7.42 (м 4H, H-Ar'), 8.00-8.09 (м 2H, H-7, 8), 8.41 (с 1H, H-5), 8.75 (с 1H, H-2)
1.03	6-Cl	4-Cl-Ph	C ₁₄ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	291.14	210	60	7.41 (д 2H, H-Ar'), 7.64 (д 2H, H-Ar'), 8.00-8.09 (м 2H, H-7, 8), 8.42 (с 1H, H-5), 8.71 (с 1H, H-2)
1.04	6-Cl	3-Me-Ph	C ₁₄ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	270.72	180	65	2.33 (с 3H, CH ₃), 7.41 (д 2H, H-Ar'), 7.73 (д 2H, H-Ar'), 8.00-8.09 (м 2H, H-7, 8), 8.50 (с 1H, H-5), 8.91 (с 1H, H-2)

Таблиця 2

4-N-алкілхіназоліни



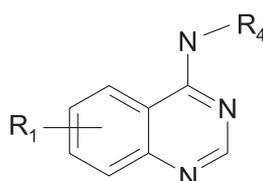
Код	R ₁	R ₃	Брутто-формула	Молекулярна маса	Т. пл., °С	Вихід, %	Спектр ЯМР ¹ H, σ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8
2.01	6-Cl	2-(3,4-di-MeO-Ph)-CH ₂ CH ₂	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	343.82	170	81	2.90 (т 2H, CH ₂), 3.70-3.88 (м 8H, 2OCH ₃ , NCH ₂), 6.80-6.95 (м 3H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.40-8.58 (м 3H, H-2, 5, NH)
2.02	6-Cl	2-(4-Cl-Ph)-CH ₂ CH ₂	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₃	318.21	210	68	3.00 (т 2H, CH ₂), 3.86 (т 2H, NCH ₂), 7.20-7.32 (м 4H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.40-8.59 (м 3H, H-2, 5, NH)
2.03	6-Cl	2-F-Bn	C ₁₅ H ₁₁ ClFN ₃	287.73	195	79	4.75 (д 2H, CH ₂), 7.20-7.32 (м 4H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.41-8.53 (м 2H, H-2, 5), 8.75 (т 1H, NH)
2.04	6-Cl	4-Cl-Bn	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₃	304.18	231	85	4.75 (д 2H, CH ₂), 7.20-7.35 (м 4H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.42-8.53 (с 2H, H-2, 5), 8.90 (т 1H, NH)
2.05	6-Cl	2-Cl-Bn	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₃	304.18	121	69	4.69 (д 2H, CH ₂), 7.22-7.35 (м 3H, H-Ar'), 7.5 (д 1H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.46 (с 1H, H-5), 8.55 (с 1H, H-2), 8.80 (т 1H, NH)
2.06	6,7-di-MeO	2-(3,4-di-MeO-Ph)-CH ₂ CH ₂	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₄	369.42	218	81	2.75 (т 2H, CH ₂), 3.65-3.85 м (8H, 2OCH ₃ , NCH ₂), 3.90 с (6H, 2OCH ₃), 6.75-6.90 (м 3H, H-Ar'), 7.20 (с 1H, H-8), 7.52 (с 1H, H-5), 7.90 (т 1H, NH), 8.30 (с 1H, H-2)
2.07	6,7-di-MeO	2-(4-Cl-Ph)-CH ₂ CH ₂	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	343.82	175	85	2.90 (т 2H, CH ₂), 3.60 (т 2H, CH ₂), 3.80 с (6H, 2OCH ₃), 7.00 (с 1H, H-8), 7.20-7.32 (м 4H, H-Ar'), 7.50 (с 1H, H-5), 7.90 (т 1H, NH), 8.30 (с 1H, H-2)
2.08	-	4-F-Bn	C ₁₅ H ₁₂ FN ₃	253.28	196	65	4.75 (д 2H, CH ₂), 7.00-8.00 (м 7H, H-Ar, Ar'), 8.25 (д 1H, H-5), 8.50 (с 1H, H-2), 8.86 (т 1H, NH)
2.09	6-Cl	4-(2,5-di-Me-Ph) піперазин-1-іл	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄	352.87	125	62	2.20 (с 6H, 2CH ₃), 3.00-3.08 (м 4H, 2CH ₂), 3.80-3.88 (м 4H, 2CH ₂), 6.90-7.30 (м 3H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.00 (с 1H, H-5), 8.60 (с 1H, H-2)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
2.10	6-Cl	4-Су-піперазин-1-іл	$C_{18}H_{23}ClN_4$	330.86	70	79	1.15-1.25 (м 5H, 5CH), 1.50-1.66 (м 5H, 5CH), 2.15-2.25 м (1H, 1CH), 2.60-2.70 (м 4H, 2CH ₂), 3.60-3.70 (м 4H, 2CH ₂), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.00 (с 1H, H-5), 8.65 (с 1H, H-2)
2.11	6-Cl	1,4'-біпіперидин-4'-карбоксамід	$C_{19}H_{24}ClN_5O$	373.89	113	70	1.15-1.25 (м 6H, 6CH), 1.80-1.90 (м 4H, 4CH), 2.20-2.30 (м 4H, 4CH), 3.50-3.60 (м 2H, 2CH), 3.90-3.98 (м 2H, 2CH), 7.00 (с 2H, NH ₂), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.00 (с 1H, H-5), 8.50 (с 1H, H-2)

Таблиця 3

4-N-арилхіназоліни



Код	R ₁	R ₄	Брутто-формула	Молекулярна маса	Т. пл., °С	Вихід, %	Спектр ЯМР ¹ H, σ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8
3.01	-	4-EtO-CO-Ph	$C_{17}H_{15}N_3O_2$	293.33	210	76	1.20 (т 3H, CH ₃), 4.20 (кв 2H, OCH ₂), 7.00-8.00 м (7H, H-Ar, Ar'), 8.90-9.00 (м 2H, H-2, 5), 11.50 (с 1H, NH)
3.02	-	4-Br-3-Me-Ph	$C_{15}H_{12}BrN_3$	314.19	197	83	2.30 с (3H, CH ₃), 7.50-8.20 (м 6H, H-Ar, Ar'), 8.90-9.00 (м 2H, H-2, 5), 11.65 (с 1H, NH)
3.03	-	4-Cl-Ph	$C_{14}H_{10}ClN_3$	255.71	182	82	7.50 (д 2H, H-Ar'), 7.75-8.20 (м 5H, H-Ar, Ar'), 8.80-8.90 (м 2H, H-2, 5), 11.75 (с 1H, NH)
3.04	-	4-CN-Ph	$C_{15}H_{10}N_4$	246.27	234	74	7.90-8.20 (м 7H, H-Ar, Ar'), 8.80-8.90 (м 2H, H-2, 5), 11.75 (с 1H, NH)
3.05	-	3,4-di-MeO-Ph	$C_{16}H_{15}N_3O_2$	281.32	225	73	3.75 (с 6H, 2OCH ₃), 7.02 (д 1H, H-5'), 7.25 (д 1H, H-6'), 7.35 (с 1H, H-2'), 7.75 (т 1H, H-6), 7.90 (д 1H, H-8), 8.05 (т 1H, H-7), 8.80-8.90 (м 2H, H-2, 5), 11.50 (с 1H, NH)
3.06	-	3-CN-Ph	$C_{15}H_{10}N_4$	246.27	251	74	7.60-8.30 м (7H, H-Ar, Ar'), 8.80-8.90 (м 2H, H-2, 5), 11.75 (с 1H, NH)
3.07	6,7-di-MeO	4-Br-2-F-Ph	$C_{16}H_{13}BrFN_3O_2$	378.20	235	70	3.90 (с 6H, 2OCH ₃), 7.25 (с 1H, H-8), 7.50 (м 2H, H-Ar'), 7.75 (д 1H, H-Ar'), 8.25 (с 1H, H-5), 8.75 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)
3.08	6,7-di-MeO	4-EtO-CO-Ph	$C_{19}H_{19}N_3O_4$	353.38	236	71	1.20 (т 3H, CH ₃), 4.00 (с 6H, 2OCH ₃), 4.20 (кв 2H, OCH ₂), 7.25 (с 1H, H-8), 7.90-8.00 (м 4H, H-Ar'), 8.25 (с 1H, H-5), 8.80 (с 1H, H-2), 11.25 (с 1H, NH)
3.09	6,7-di-MeO	3-CH ₃ CO-Ph	$C_{18}H_{17}N_3O_3$	323.35	124	80	2.60 с (3H, COCH ₃), 4.00 (с 6H, 2OCH ₃), 7.30 (с 1H, H-8), 7.65 (т 1H, H-5'), 7.80 (д 1H, H-6'), 8.06 (д 1H, H-4'), 8.22 (с 1H, H-2'), 8.28 (с 1H, H-5), 8.80 (с 1H, H-2), 11.30 (с 1H, NH)
3.10	6,7-di-MeO	3,4-di-MeO-Ph	$C_{18}H_{19}N_3O_4$	341.37	250	86	3.80 (с 6H, 2OCH ₃), 4.05 (с 6H, 2OCH ₃), 7.05-7.20 (м 4H, H-8, Ar'), 8.20 (с 1H, CH-5), 8.75 (с 1H, H-2), 11.94 (с 1H, NH)
3.11	6,7-di-MeO	4-Cl-Ph	$C_{16}H_{14}ClN_3O_2$	315.76	252	80	4.00 (с 6H, 2OCH ₃), 7.26 (с 1H, H-8), 7.55 (д 2H, H-Ar'), 7.75 (д 2H, H-Ar'), 8.25 (с 1H, H-5), 8.80 (с 1H, H-2), 11.25 (с 1H, NH)
3.12	6,7-di-MeO	4-Br-3-Me-Ph	$C_{17}H_{16}BrN_3O_2$	374.24	230	73	2.25 (с 3H, CH ₃), 4.00 (с 6H, 2OCH ₃), 7.20 (с 1H, H-8), 7.50 (с 1H, H-2'), 7.70 (д 2H, H-5', 6'), 8.25 (с 1H, H-5), 8.80 (с 1H, H-2), 11.20 (с 1H, NH)
3.13	6,7-di-MeO	3-CN-Ph	$C_{17}H_{14}N_4O_2$	306.33	264	74	4.00 (с 6H, 2OCH ₃), 7.20 (с 1H, H-8), 7.65-7.75 (м 2H, H-Ar'), 8.15 (с 1H, H-2'), 8.25-8.35 (м 2H, H-5, Ar'), 8.95 (с 1H, H-2), 11.45 (с 1H, NH)
3.14	6,7-di-MeO	4-CN-Ph	$C_{17}H_{14}N_4O_2$	306.33	280	79	4.00 (с 6H, 2OCH ₃), 7.25 (с 1H, H-8), 7.90-8.10 (м 4H, H-Ar'), 8.40 (с 1H, H-5), 8.90 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8
3.15	6-Cl	4-Br-3-Me-Ph	C ₁₅ H ₁₁ BrClN ₃	348.63	190	71	2.25 (с 3H, ,CH ₃), 7.50-8.15 (м 5H, H-7, 8, Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.10 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)
3.16	6-Cl	4-F-3-Me-Ph	C ₁₅ H ₁₁ ClFN ₃	287.73	220	73	2.25 (с 3H, ,CH ₃), 7.20 (т 1H, H-5'), 7.50-8.15 (м 4H, H-7, 8, Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.10 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)
3.17	6-Cl	4-Br-2-F-Ph	C ₁₄ H ₈ BrClFN ₃	352.60	222	68	7.50 (м 2H, H-Ar'), 7.75 (д 1H, H-Ar'), 7.98 (д 1H, H-Ar'), 8.15 (д 1H, H-Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.80 (с 1H, NH)
3.18	6-Cl	3,4-di-MeO-Ph	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	315.76	225	68	3.80 (с 6H, 2OCH ₃), 7.05 (с 1H, H-2'), 7.20-7.28 (м 2H, H-Ar'), 7.98 (д 1H, H-Ar'), 8.15 (д 1H, H-Ar'), 8.87 (с 1H, H-5), 9.14 (с 1H, H-2), 11.25 (с 1H, NH)
3.19	6-Cl	3,5-di-F-Ph	C ₁₄ H ₈ ClF ₂ N ₃	291.69	217	70	7.20 (т 1H, H-4'), 7.75 (д 2H, H-2', 6'), 7.98 (д 1H, H-Ar'), 8.15 (д 1H, H-Ar'), 8.88-9.04 (м 2H, H-2, 5), 11.06 (с 1H, NH)
3.20	6-Cl	4-EtO-CO-Ph	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	327.77	235	74	1.28 (т 3H, OCH ₃), 4.20 (кв 2H, CH ₂), 7.90-8.10 (м 6H, H-7, 8, Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.25 (с 1H, NH)
3.21	6-Cl	4-Cl-Ph	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₃	290.15	245	75	7.50 (д 2H, H-Ar'), 7.75 (д 2H, H-Ar'), 7.98 (д 1H, H-Ar'), 8.15 (д 1H, H-Ar'), 8.95 (с 1H, H-5), 9.25 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)
3.22	6-Cl	3-CH ₃ CO-Ph	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O	297.75	231	80	2.60 (с 3H, COCH ₃), 7.60 (т 1H, H-5'), 7.90-8.20 (м 4H, H-7, 8, 4', 6"), 8.30 (с 1H, H-2'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.40 (с 1H, NH)
3.23	6-Cl	4-Cl-2,5-di-MeO-Ph	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂	350.21	196	80	3.70 (с 3H, OCH ₃), 3.75 (с 3H, OCH ₃), 7.24 (с 1H, H-Ar'), 7.42 (с 1H, H-Ar'), 7.70-7.82 (м 2H, H-7, 8), 8.46 (с 1H, H-5), 8.62 (с 1H, H-2), 9.60 (с 1H, NH)
3.24	6-Cl	3-CN-Ph	C ₁₅ H ₉ ClN ₄	280.72	256	76	7.75 (м 2H, H-Ar'), 7.90-8.10 (м 3H, H-7, 8, Ar'), 8.25 (с 1H, H-2'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.65 (с 1H, NH)
3.25	6-Cl	4-CN-Ph	C ₁₅ H ₉ ClN ₄	280.72	210	68	7.90-8.10 (м 6H, H-7, 8, Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)

ність інгібувати шляхи передачі сигналу ($P_a > 0,92$), причому найбільшу ймовірну активність серед синтезованих сполук виявили 4-*N*-арилхіназоліни. Сполуки (сполуки 3.01-3.25 табл. 3), що мали найбільші коефіцієнти подібності, були направлені для подальших фармакологічних досліджень.

Біологічні дослідження відібраних речовин проводили за умов «in vitro» в культуральному середовищі гепатоцитів. Було встановлено вплив речовин на активність аланінамінотрансферази (АЛТ). Дослідження показали, що 4-*N*-(ціаноарил)хіназоліни є найбільш перспективними сполуками, що здатні суттєво впливати на активність JNK-кіназ.

Експериментальна частина

Загальна методика отримання 4-*O*-арилхіназолінів (сполуки 1.01-1.04). Суміш відповідного 4-хлорохіназоліну (5 ммоль) і відповідного фенолу (6 ммоль) розчиняють у мінімальній кількості ДМФА, додають K₂CO₃ (1,38 г, 10 ммоль) і нагрівають при 75°C протягом трьох годин. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою. Осаджений продукт відфільтровують, промивають водою, кристалізують із суміші ДМФА та ізопропанолу (1:4) і сушать.

Загальна методика отримання 4-*N*-алкілхіназолінів (сполуки 2.01-2.11). Суміш відповідного 4-хлорохіназоліну (5 ммоль) і відповідного аміну (6 ммоль) розчиняють у мінімальній кількості ДМФА, додають K₂CO₃ (1,38 г, 10 ммоль) і нагрівають при 75°C протягом трьох годин. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою. Осаджений продукт відфільтровують, промивають водою, кристалізують із суміші ДМФА та ізопропанолу (1:4) і сушать.

Загальна методика отримання 4-*N*-арилхіназолінів (сполуки 3.01-3.25). Суміш відповідного 4-хлорохіназоліну (5 ммоль) і відповідного аніліну (6 ммоль) розчиняють у мінімальній кількості оцтової кислоти та нагрівають при 100°C протягом трьох-чотирьох годин. Закінчення реакції контролюють методом ТШХ. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою. Осаджений продукт фільтрують, промивають водою, кристалізують із суміші ДМФА та ізопропанолу (1:4) і сушать. Вихід становить 60-85%.

Висновки

Опрацьовані методи синтезу та одержано ряд 4-*O*-арил- і 4-*N*-алкіл/арилхіназолінів за ме-

тодиками нуклеофільного заміщення 4-хлорохіназолінів. Для синтезу 4-О-арильних і 4-N-алкільних похідних хіназолінів був використаний поташ, а для синтезу 4-N-арильних сполук як каталізатор реакції – оцтова кислота. Будова отриманих сполук підтверджена методом ЯМР ¹H-спектроскопії, властивості охарактеризовані фізико-хімічними показниками. Проведено комп'ютерний прогноз потенційної біологічної активності синтезованих сполук, за результатами яко-

го виявлено, що найбільшу ймовірну кіназну активність серед синтезованих сполук виявляють 4-N-арилхіназоліни.

Подальші фармакологічні дослідження показали активність ряду сполук по відношенню до JNK-кіназ. Спираючись на результати біологічних досліджень «in vitro» встановлено найбільш перспективні біологічно активні сполуки, здатні суттєво впливати на активність JNK-кіназ. Ними виявились 4-N-(ціаноарил)хіназоліни.

Література

1. Barker A.J. *Quinazoline derivatives*. EP 0566226 A1, 20.10.1993.
2. Barker A.J., Brown D.S. *Quinazoline derivatives*. EP 0602851 A1, 22.06.1994.
3. Barker A.J., Davies D.H. *Therapeutic Preparations Containing Quinazoline Derivatives*. EP 0520722 A1, 30.12.1992.
4. Scheiner P., Frank L., Giusti I., Arwin S., Pearson S.A. *J. Heterocycl. Chem.*, 1984, Vol. 21, pp.1817-1824.
5. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Nagasaki T., Takahashi H., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, Vol. 11, No.3, pp.383-392.
6. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Matsumoto M., Obara F., Nagasaki T., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, Vol. 11, No.4, pp.545-548.
7. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Nagasaki T., Takahashi H., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, Vol. 11, No.18, pp. 3869-3878.
8. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Nagasaki T., Obara F., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, Vol. 11, No.4, pp.609-616.
9. Holladay M.W., Campbell B.T., Rowbottom M.W., Chao Q., Sprankle K.G., Lai A.G., Abraham S., Faraoni R., Tran L., Armstrong R.C., Gunawardane R.N., Gardner M.F., Cramer M.D., Gitnick D., Bhagwat S.S., James J., Setti E., Ator M.A., Dorsey B.D., Ruggeri B.R., Williams M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, Vol. 21, No.18, pp.5342-5346.
10. Rowbottom M.W., Faraoni R., Chao Q., Campbell B.T., Lai A.G., Setti E., Ezawa M., Sprankle K.G., Abraham S., Tran L., Struss B., Gibney M., Armstrong R.C., Gunawardane R.N., Nepomuceno R.R., Valenta I., Hua H., Gardner M.F., Cramer M.D., Gitnick D., Insko D.E., Apuy J.L., Bhagwat S., James J., Holladay M.W., Jones-Bolin S., Ghose A.K., Herbertz T., Ator M.A., Dorsey B.D., Ruggeri B., Williams M. *J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 55, No.3, pp.1082-1105.
11. Potashman M.H., Bready J., Coxon A., DeMelfi T.M., DiPietro L., Doerr N., Elbaum D., Estrada J., Gallant P., Germain J., Gu Y. *J. Med. Chem.*, 2007, Vol. 50, No.18, pp.4351-4373.
12. Ple P.A., Jung F., Hennequin L., Morgentin R., Pasquet G., Ashton S., Laine R., Taylor S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, Vol. 22, No.1, pp.262-266.
13. Shallal H.M., Russu W.A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 46, No.6, pp.2043-2057.
14. Saari R., Toermae J.-C., Nevalainen T. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 19, No.2, pp.939-950.
15. Shen Z.-L., He X.-F., Hong Y.-M., Hu X.-Q., Mo W.-M., Hu B.-X., Sun N. *Synthetic Communications*, 2011, Vol. 41, No.24, pp.3644-3653.

Надійшла до редакції 14.04.2014 р.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИДИЛГИДРАЗОНОВ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

В.В.Виноградов, А.Н.Николаевский, Е.И.Хижан

Донецкий национальный университет

83001, г. Донецк, ул. Университетская, 24. E-mail: antioxidant104@yandex.ua

Ключевые слова: пиридилгидразон; антиоксидант; стехиометрический коэффициент ингибирования; период индукции; окисление в эмульсии

Определены кинетические параметры антиоксидантной активности производных пиридилгидразонов ароматических альдегидов при инициированном окислении этилбензола хемилюминесцентным методом. Исследованные антиоксиданты имеют более высокие значения констант скорости реакции с пероксирадикалами k_7 , по сравнению с ионолом. В условиях высокотемпературного автоокисления этилбензола эффективность пиридилгидразонов снижается. Установлено, что 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксibenзальдегида взаимодействует с гидропероксидом кумила. Хемилюминесцентным методом показано, что пиридилгидразоны проявляют высокую активность по отношению к HO^\bullet радикалам в водном растворе. Изучены закономерности ингибирующего действия пиридилгидразонов в гетерогенных системах. Установлена зависимость антиокислительной активности гидразонов от значений показателей липофильности антиоксидантов. При ингибировании инициированного окисления дисперсии фосфатидилхолина пиридилгидразоны проявляют практически вдвое большую антиоксидантную активность по сравнению с ионолом.

THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PYRIDYLHYDRAZONES OF AROMATIC ALDEHYDES

V.V.Vinogradov, A.M.Nikolayevsky, O.I.Khizhan

Key words: pyridylhydrazone; antioxidant; stoichiometric inhibition coefficient; the period of induction; oxidation in the emulsion

The kinetic parameters of the antioxidant activity of pyridylhydrazones derivatives of aromatic aldehydes in the initiated oxidation of ethylbenzene have been determined by the chemiluminescent method. The antioxidants studied have higher values of the reaction rate constants with peroxy radicals k_7 , compared to ionol. In the conditions of autooxidation of ethylbenzene the efficiency of the antioxidants studied reduces. It has been found that 3-pyridylhydrazon-3,5-dimethyl-4-hydroxybenzaldehyde interacts with cumene hydroperoxide. The regularities of the inhibitory effect of pyridylhydrazones in heterogeneous systems have been studied. Interaction of pyridylhydrazones with HO^\bullet radicals has been investigated by the chemiluminescent method in water solution. It has been determined that pyridylhydrazones show a high activity towards HO^\bullet radicals. In the initiated azodiisobutyronitrile oxidation the emulsion of ethylbenzene : water derivative of pyridylhydrazones has revealed a high antioxidant activity. In the presence of hydrophobic derivatives in molecules of antioxidants the values of $\log P$ and the induction period (τ/t_0) increase. When inhibiting the initiated oxidation of phosphatidylcholine dispersion pyridylhydrazones show practically twice higher antioxidant activity in comparison with ionol.

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ПІРИДИЛГІДРАЗОНІВ АРОМАТИЧНИХ АЛЬДЕГІДІВ

В.В.Виноградов, А.М.Николаевский, О.И.Хижан

Ключові слова: піридилгидразон; антиоксидант; стехіометричний коефіцієнт інгібування; період індукції; окиснення в емульсії

Визначені кінетичні параметри антиоксидантної активності похідних піридилгидразонів ароматичних альдегідів при ініційованому окисненні етилбензолу хемілюмінесцентним методом. Досліджені антиоксиданти мають більші значення констант швидкості реакції з пероксильними радикалами k_7 , у порівнянні з іонолом. В умовах високотемпературного автоокиснення етилбензолу ефективність досліджених антиоксидантів знижується. Встановлено, що 3-піридилгидразон-3,5-диметил-4-гідроксibenзальдегіду взаємодіє з гідропероксидом кумілу. Хемілюмінесцентним методом показано, що піридилгидразони виявляють високу активність щодо HO^\bullet радикалів у водному розчині. Вивчені закономірності інгібуючої дії піридилгидразонів у гетерогенних системах. Встановлено залежність антиокиснювальної активності гідразонів від значень показників ліофільності антиоксидантів. При інгібуванні ініційованого окиснення дисперсії фосфатидилхоліну піридилгидразони проявляють практично вдвічі більшу АОА, ніж іонол.

Проблема защиты индивидуальных веществ и материалов на их основе от нежелательных окислительных процессов, протекающих с участием молекулярного кислорода воздуха, остается актуальной. Анализ исследований в этой области показал, что сочетание в одной молекуле антиоксиданта (АО) одновременно несколько различных по строению и химическим свойствам реакционных групп может привести к созданию новых ан-

тиоксидантов, обладающих комплексом необходимых полезных свойств и проявляющих биологическую активность [1, 2]. Гидразоны используются как лекарственные препараты, например, фтивазид – эффективное средство для лечения туберкулеза [3]. Важнейшей характеристикой биологической активности лекарственных препаратов является их эффективность в качестве антиоксидантов. Окислительный стресс играет ключе-

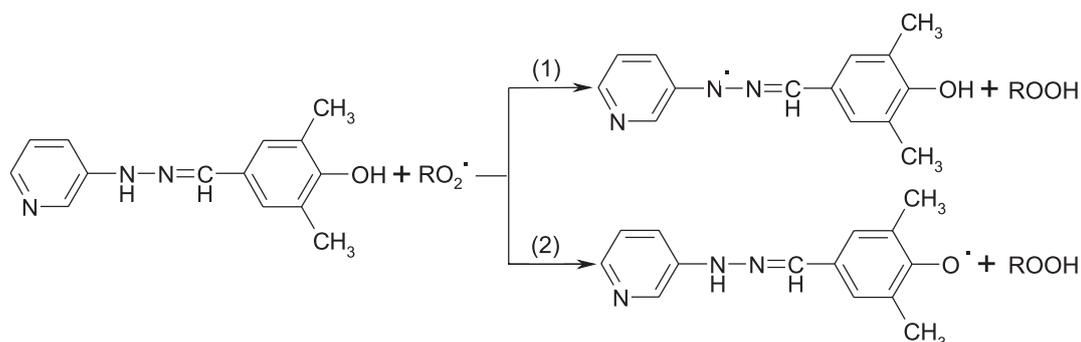


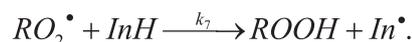
Схема 1

вую роль в патогенезе старения и широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Поэтому использование антиоксидантов для терапии и профилактики процесса старения и сердечно-сосудистых заболеваний выглядит вполне оправданным.

Данная работа является продолжением начатых ранее исследований по поиску эффективных антиоксидантов в ряду гидразонов [6]. Исследована антиоксидантная активность (АОА) следующих соединений: 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида, эффективность которых сравнивалась с действием антиоксиданта 3,5-дитрет-бутил-4-метилфенола (ионола). Исследуемые гидразоны имеют несколько вероятных реакционных центров взаимодействия с пероксильными радикалами окисляющегося субстрата (RO_2^\bullet): NH-группа гидразонового фрагмента (1) и OH-группа в альдегидной части молекулы (2) (схема 1).

Экспериментально установлено, что введение в инициированное азодиизобутиронитрилом (АИБН) окисление этилбензола (ЭТБ) исследуемых антиоксидантов снижает концентрацию RO_2^\bullet радикалов, что приводит к снижению скорости диспропорционирования RO_2^\bullet и как результат к снижению интенсивности хемилюминесцентного свечения (I). Хемилюминесцентные (ХЛ) кинетические кривые ингибирования окисления этилбензола ($W_i = \text{const}$) имеют S-образный характер, по мере расхо-

дования антиоксиданта восстанавливается прежний уровень хемилюминесценции (рис. 1а). Такой характер зависимости указывает на радикальный процесс ингибированного окисления и на отсутствие антиоксидантного действия у продуктов превращения гидразонов. С увеличением концентрации антиоксиданта ($[InH]$) тормозящий эффект усиливается, что проявляется в увеличении периода индукции (рис. 1а, кр. 1, 2). Можно предположить, что InH взаимодействуют с пероксильными радикалами окисляющегося ЭТБ (RH) по реакции:



Константы скорости (k_7) реакции взаимодействия гидразонов с пероксирадикалами рассчитаны по концентрационным зависимостям I_0/I (рис. 1б) с использованием уравнения [7]:

$$\sqrt{\frac{I_0}{I}} = 1 + 1,1 \frac{k_7}{\sqrt{k_6 \cdot W_i}} [InH].$$

Стехиометрический коэффициент ингибирования рассчитывали по формуле:

$$f = \frac{\tau W_i}{[InH]},$$

где: τ – период индукции окисления, определенный из ХЛ кривых (рис. 1а); W_i – скорость иницииро-

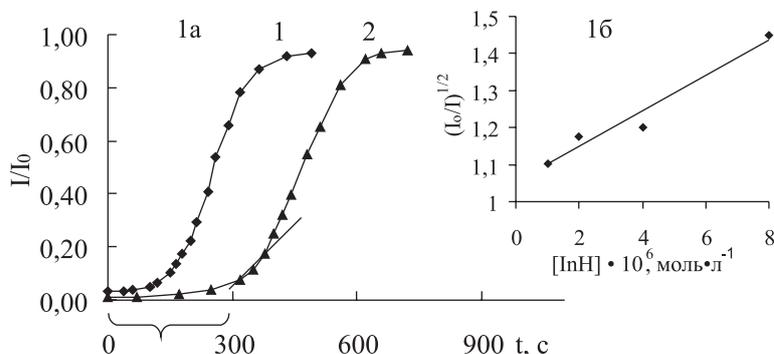
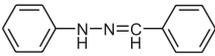
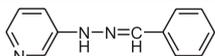
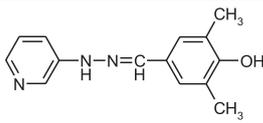
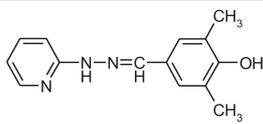
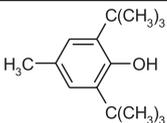


Рис. 1. Кинетические кривые изменения относительной интенсивности ХЛ при инициированном АИБН окислении ЭТБ в присутствии 2-пиридилгидразона-4-гидрокси-3,5-диметилбензальдегида $[InH]$; $T = 343$ К, $[АИБН] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot л $^{-1}$, $[InH]$ моль \cdot л $^{-1}$: а) 1 – $5 \cdot 10^{-5}$ моль \cdot л $^{-1}$; 2 – $1 \cdot 10^{-4}$ моль \cdot л $^{-1}$; б) зависимость относительной интенсивности (I_0/I) хемилюминесценции в реакции окисления этилбензола от концентрации: 2-пиридилгидразона-4-гидрокси-3,5-диметилбензальдегида $[InH]$; $W_i = 4.9 \cdot 10^7$ моль \cdot л $^{-1} \cdot$ с $^{-1}$, $T = 343$ К.

Таблица 1

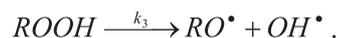
Параметры антиоксидантной активности пиридилгидразонов при инициированном АИБН (T= 343 К) и автоокислении (T= 393 К) ЭТБ; значения рассчитанных энергий N-H связей (D_{N-H}), O-H связей (D_{O-H}) пиридилгидразонов

Соединение	Формула	343 К		393 К	D_{N-H} , кДж/моль	D_{O-H} , кДж/моль
		f	k_7 , л/(моль с)	τ , час		
1		1,0	$(1,2 \pm 0,1) \cdot 10^6$	17,0	262,8	–
2'		1,6	$(6,6 \pm 0,3) \cdot 10^5$	–	265,5	–
3		1,5	$(5,2 \pm 0,3) \cdot 10^5$	7,6	261,9	307,0
4		1,6	$(3,5 \pm 0,2) \cdot 10^5$	20,5	283,4	308,7
5		2	$(3,1 \pm 0,2) \cdot 10^4$	70,0	–	294,8

вания процесса. Рассчитанные кинетические параметры представлены в табл. 1, из которой видно, что исследованные АО имеют значительно большие значения констант скорости k_7 , по сравнению с ионолом, т. е. являются более эффективными антиоксидантами. При этом стехиометрический коэффициент f у них меньше. Замена фенила на пиридил в молекуле гидразона (соед. 1 и 2' табл. 1) приводит к снижению на порядок величины константы k_7 , но при этом наблюдается возрастание значения стехиометрического коэффициента ингибирования f с 1 до 1,6. Положение азота в пиридиновом кольце незначительно влияет на параметры АОА пиридилгидразонов. Так, соединение 3 по сравнению с соединением 2 (табл. 1) имеет меньшую электронную плотность на реакционном центре (NH-группа) из-за более сильного отрицательного индукционного эффекта пиридинового кольца, в котором атом азота находится в о-положении к заместителю, что затрудняет отрыв протона с неспаренным e^- и обуславливает некоторую разницу в величинах констант k_7 этих соединений. Характер изменения стехиометрического коэффициента ингибирования вероятно зависит от механизма обрыва цепей на антиоксиданте [8]. Так в процессе инициированного окисления ЭТБ соединение 1 (табл. 1) имеет зна-

чение $f=1$, что может свидетельствовать о наличии элементарных реакций диспропорционирования гидразонильных радикалов (In). Введение гидроксильной группы в молекулы пиридилгидразонов приводит к увеличению величины f , что может быть обусловлено восстановлением реакционного центра молекулы антиоксиданта в процессе ингибированного окисления ЭТБ по бимолекулярной реакции с OH-группой (схема 2).

Особенностью не инициированного цепного вырожденно-разветвленного процесса, протекающего при высокотемпературном окислении этилбензола и других органических веществ, является автоускоренное протекание реакции [9, 10]. Такой ход процесса обусловлен низкой начальной скоростью зарождения цепей и автоиницированием за счет распада на радикалы образующихся при окислении гидропероксидов



Из рис. 2 видно, что пиридилгидразоны сохраняют свою антиоксидантную активность в условиях высокотемпературного автоокисления. На кинетических кривых четко видны периоды индукции. Однако антиоксидантная активность этого ряда веществ значительно ниже в этих усло-

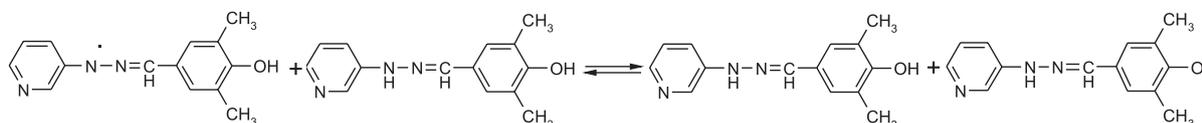
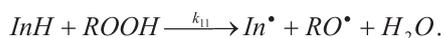


Схема 2

виях по сравнению с ионолом, который уступает гидразонам по эффективности при инициированном окислении ЭТБ (табл. 1). Это, по-видимому, связано с влиянием реакций непродуктивного расходования антиоксидантов с молекулярными окислителями, такими как кислород и гидропероксиды.

В связи с этим было проведено исследование взаимодействия пиридилгидразонов с гидропероксидом кумила (ГПК) при 393 К в реакторе барботажного типа. Из рис. 3 видно, что соединение 2 (табл. 1), в отличие от соединения 3, взаимодействует с ГПК. Реакция идет с образованием радикалов по предполагаемой схеме:



Это и обуславливает его меньшую АО активность в условиях автоокисления ЭТБ.

Кроме того, более высокая АОА (τ) соединения 3 при высокотемпературном автоокислении ЭТБ вероятно объясняется стабилизацией образующегося из пиридилгидразона радикала. Гидразонильный радикал стабилизирован в результате делокализации неспаренного электрона по системе сопряжения связей пиридинового цикла, в котором атом азота находится в о-положении, и азометиновой связи. Это дает возможность участия его в обменной реакции с ОН-группой антиоксиданта. В результате протекания такой обменной реакции более активные в реакции с ГПК гидразонильные радикалы заменяются на менее активные феноксильные.

Для выяснения роли энергий связи реакционных центров АО на их АОА проводили квантово-химические расчеты в приближении АМ1. Для всех рассчитанных структур производилась оптимизация геометрии по всем независимым переменным, системы с открытыми электронными оболочками рассчитывались в приближении неограниченного метода Хантри-Фока. Энергии N-H и O-H связей ($D_{\text{X-H}}$) рассчитывались по уравнению

$$D_{\text{X-H}} = \Delta H_{\text{In}^{\bullet}} + \Delta H_{\text{H}^{\bullet}} - \Delta H_{\text{InH}}$$

где: $\Delta H_{\text{In}^{\bullet}}$ – стандартная энтальпия образования радикала ингибитора; $\Delta H_{\text{H}^{\bullet}}$ – стандартная энтальпия образования радикала водорода; ΔH_{InH} – стандартная энтальпия образования молекулы.

Сравнивая $D_{\text{N-H}}$ и $D_{\text{O-H}}$ исследуемых пиридилгидразонов (табл. 1), можно сделать вывод о том, что N-H связь является менее прочной, а значит более реакционно-способной по отношению к пероксирадикалу. Поэтому основной вклад в АОА гидразонов гидроксibenзальдегидов вносит NH-группа гидразонового фрагмента. Так, соединение 3 имеет прочность N-H связи выше по сравнению

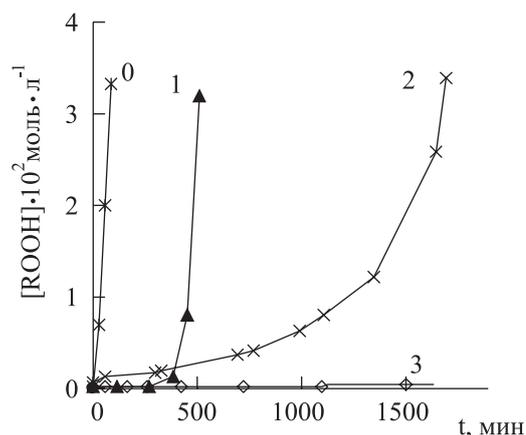


Рис. 2. Кинетические кривые накопления гидропероксида при окислении ЭТБ без (0) и в присутствии $[\text{AO}] = 5 \cdot 10^{-4}$ моль · л $^{-1}$: 1 – соединение 1; 2 – соединение 2; 3 – соединение 3. $T = 393\text{K}$. Номера соединений соответствуют нумерации в табл. 1.

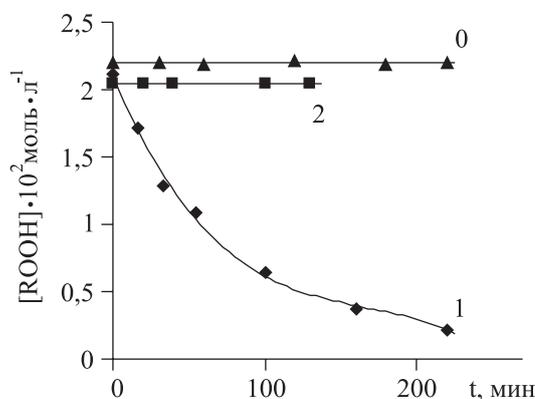


Рис. 3. Взаимодействие пиридилгидразонов с ГПК в хлорбензоле без (0) и в присутствии АО: 1 – соединение 2; 2 – соединение 3. $[\text{InH}] = 1 \cdot 10^{-3}$ моль · л $^{-1}$, $T = 393\text{K}$. Номера соединений соответствуют нумерации в табл. 1.

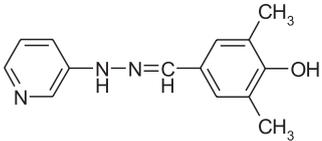
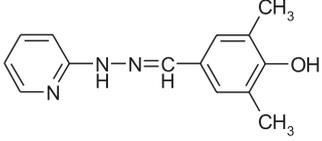
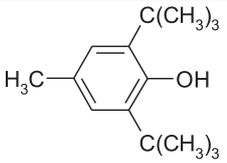
с соединением 2, что с одной стороны, приводит к некоторому снижению константы k_7 . С другой стороны, увеличивается его АОА в условиях высокотемпературного окисления, что может быть связано с устойчивостью этого АО к действию молекулярных окислителей.

Для изучения реакций взаимодействия InH с активными формами кислорода, которые могут присутствовать в живых организмах, было проведено исследование ХЛ методом взаимодействия InH с HO^{\bullet} радикалами в водном растворе. HO^{\bullet} радикалы образуются в системе при разложении перекиси водорода в присутствии ионов Fe^{2+} и люминола. Активность АО характеризовали величиной IC_{50} – концентрация АО, при которой интенсивность свечения (I_0) снижается на 50%. Так из табл. 2 видно, что соединение 1 проявляет большую активность по отношению к HO^{\bullet} радикалам и может иметь предпочтительное практическое применение в живых организмах.

Для практического применения изучаемых АО интересно было исследовать их поведение в гете-

Таблица 2

Параметры АОА активности гидразонов по отношению к HO^\bullet радикалам, а также при инициированном АИБН окислении эмульсии ЭТБ : H_2O (1:3) ($T=343\text{K}$) и водной дисперсии ФХ ($T=333\text{K}$)

InH	Формула	IC_{50} моль/л	τ/τ_0		logP
			ЭТБ:вода	ФХ:вода	
1		$7,6 \cdot 10^{-6}$	4,8	4,3	3,2
2		$1,2 \cdot 10^{-5}$	2,9	6,1	2,8
3		$3,5 \cdot 10^{-5}$	4,8	3,2	5,3

рогенных системах. Для этого проводилось изучение АОА производных пиридилгидразонов в стабилизированной додецилсульфатом натрия (ДДС) модельной эмульсии ЭТБ : вода, окисление которой инициировали АИБН. Из рис. 4 видно, что соединение 1 проявляет несколько большую АОА, нежели соединение 2. В случае инициированного окисления ЭТБ эти соединения имеют близкие значения параметров f и k_7 (табл. 1). Это может быть связано с распределением ингибиторов между фазами водно-органической системы. Для объяснения полученных результатов с помощью программного обеспечения ACD Labs были рассчитаны коэффициенты липофильности соединений ($\log P$), которые представлены в табл. 2. Видно, что при наличии гидрофобных заместителей в молекулах пиридилгидразонов увеличи-

ваются значения $\log P$ и возрастает период индукции (τ/τ_0). Увеличение липофильности АО способствует их ориентации в органическую фазу, где и происходит окисление ЭТБ. Таким образом, в гетерофазном процессе окисления существенное влияние на АОА пиридилгидразонов оказывают коллоидно-химические факторы, что необходимо учитывать при исследовании антиоксидантного действия гидразонов в условиях окисления гетерогенных систем.

При окислении дисперсии фосфатидилхолина (ФХ) инициированной АИБН пиридилгидразоны проявляют практически вдвое большую АОА по сравнению с ионолом (рис. 5, табл. 2). Характер ингибирования окисления дисперсии ФХ по сравнению с эмульсией ЭТБ : H_2O меняется, так соединение 2 имеет наибольший период индук-

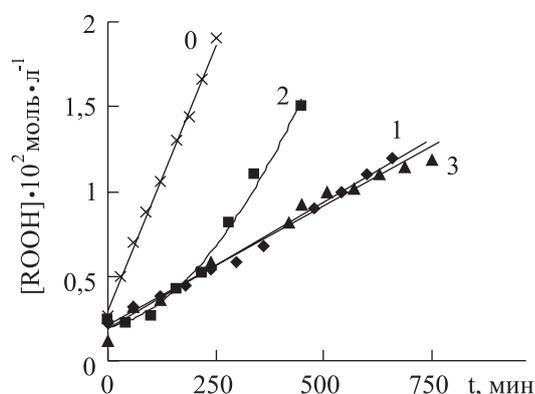


Рис. 4. Кинетические кривые накопления гидропероксидов при инициированном АИБН окислении эмульсии ЭТБ : H_2O (1:3) [АИБН] = $1 \cdot 10^{-2}$ моль · л $^{-1}$; [ДДСNa] = 0,5 моль · л $^{-1}$; $T=343\text{K}$; в присутствии ингибиторов и без (0): 1 – соединение 1; 2 – соединение 2; 3 – соединение 3. Номера соединений соответствуют нумерации в табл. 2.

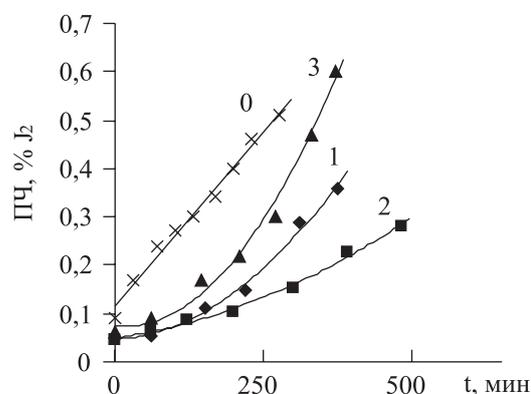


Рис. 5. Кинетические кривые накопления перекисных соединений при инициированном АИБН окислении водной дисперсии ФХ (2 мас. %). [АИБН] = $1 \cdot 10^{-2}$ моль · л $^{-1}$; $T = 333\text{K}$; [InH] = $5 \cdot 10^{-4}$ моль · л $^{-1}$; [ДДСNa] = 2 мас. %; в присутствии ингибиторов и без (0): 1 – соединение 1; 2 – соединение 2; 3 – соединение 3. Номера соединений соответствуют нумерации табл. 2.

ции. Система ФХ : H_2O представляет собой бислойную липосомную дисперсию, в которой вклад процессов, протекающих в приповерхностных слоях, значительно выше, чем в эмульсии ЭТБ. Это проявляется в обратной зависимости АОА от коэффициентов липофильности АО. Таким образом, полученный экспериментальный материал дает основание рекомендовать применение пиридилгидразонов с учетом их эффективности и специфики окисления многофазных систем.

Экспериментальная часть

Исследуемые пиридилгидразоны синтезированы в отделе химии биологически активных соединений Института физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, структурные формулы которых приведены в табл. 1 и 2.

Эффективность АО при жидкофазном окислении ЭТБ (РН), инициированном термическим распадом АИБН, исследовали при помощи хемилюминесцентной установки с фотоэлектронным множителем ФЭУ-38 в присутствии активатора свечения – 9,10-дибромантрацена. АРА активность количественно характеризовали константой скорости взаимодействия исследуемых InH с RO_2 радикалами окисляющегося РН (k_7) и стехиометрическим коэффициентом ингибирования (f – число цепей, обрывающихся на одной молекуле антиоксиданта). Исследование АОА активности производных пиридилгидразонов в условиях автоокисления ЭТБ проводили в стеклянном реакторе барботажного типа с продувкой воздуха при 393 К. Количественно АОА пиридилгидразонов при высокотемпературном автоокислении ЭТБ характеризовали периодом индукции τ .

Очистку ЭТБ осуществляли по стандартной методике с помощью серной кислоты с дальнейшей промывкой и перегонкой, АИБН перекристаллизовывали из метанола и сушили под вакуумом [11].

Для исследования ингибирующего действия пиридилгидразонов в гетерогенных системах использованы стабилизированные додецилсульфатом натрия ДДС модельные системы: эмульсия прямого типа ЭТБ : вода (1:3) и дисперсия ФХ в воде. Используемый ФХ представляет собой фармацевтический препарат «Лецитин» («Фарметикс» Канада), полученный экстракцией из сои. Дисперсию готовили при помощи ультразвуковой установки УЗДН-А, что позволяет достичь однород-

ности системы. Окисление эмульсий проводили в стеклянном реакторе барботажного типа с продувкой воздуха, за ходом процесса следили по кинетике накопления пероксидных соединений с применением йодометрического метода. В качестве параметра АОА при окислении гетерогенных систем использовали отношение периода индукции (τ) накопления пероксидов в присутствии добавок антиоксидантов и в их отсутствии (τ_0).

Изучение реакций пиридилгидразонов с $HO\cdot$ радикалами проводили, применяя ХЛ метод. Люминол (гидразид 3-аминофталиевой кислоты), перекись водорода $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 марки «ч.д.а.» использовали без дополнительной очистки. Для приготовления всех растворов использовали дистиллированную воду. Свечение, которое возникало в системе H_2O_2 - Fe^{2+} -люминол, фиксировали при помощи ХЛ установки. Исследования проводили в условиях, близких к физиологическим, то есть при температуре 37°C в фосфатном буфере при pH 7,4 (K_2HPO_4 - KH_2PO_4). Пиридилгидразоны вводили в реактор, предварительно растворив в диметилформамиде (ДМФА). Отдельными опытами показано, что присутствие ДМФА не влияет на интенсивность ХЛ свечения.

Выводы

1. Показано, что 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида обладают АОА при инициированном и автоокислении ЭТБ.

2. Выявлена высокая антирадикальная активность исследованных 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида по отношению к $HO\cdot$ радикалам.

3. Изучены закономерности ингибирующего действия 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида в гетерогенных системах: при инициированном окислении эмульсии этилбензола, а также дисперсии фосфатидилхолина.

4. Определено, что при переходе от гомогенной системы к гетерогенной существенный вклад в АОА 3-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидрокси-бензальдегида и 2-пиридилгидразон-3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида вносят коллоидно-химические факторы.

Литература

1. Denisov E. Afanas'ev I. Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. 2005, 992 p.
2. Dubchenko O. I., Nikulina V. V., Markov A. F. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal – chemical and pharmaceutical journal. 2006, Vol. 40, No.5, P.10.
3. Mashkovskiy M. D. Lekarstvennue sredstva. Moskov, Medicine, 1993, 369 p.
4. Cheraskin E. Antioxidants in health and disease. J. Am. Optom. Assoc. 1996, 67, Vol. 1, pp.50-57.
5. Bagchi D., Sen C. K., Ray S. D. Mutation Reserch. Fundamental and molecular mechanism of mutagenesis. 2003, Vol. 523, pp.87-97.
6. Nikolaevskiy A. N., Kniga O. P., Khizhan E. I. Zhurnal fizicheskoy khimii – Journal of physical chemistry. 2012, Vol. 86. No.12, pp.1953-1957.

7. Shlyapintokh V. Ya., Karpukhin O. N., Postnikov L. M. *Khemioluminescentnue metodu issledovvaniya medlennukh khimicheskikh processov (Chemiluminescent methods research of slow chemicals process)*. Moskov, 1966, 300 p.
8. Denisov E. T., Azatyan V. V. *Ingibirovanie cepnikh reakcij (Inhibition of chain reaction)*. Chernogolovka: Institute of chemical physics RAN, Moskov, 1979, 286 p.
9. Emanuel N. M., Denisov E. T., Majzus Z. K. *Cepnie reakcii okisleniya uglevodorodov v jidkoj faze (Chain reactions oxidation of hydrocarbon in liquid phase)*. Moskov, 1965, 270 p.
10. Knorre D. G. *Zhurnal fizicheskoy khimii – Journal of physical chemistry*. 1955, Vol. 29, No.7, pp.1285-1291.
11. Vajsberg A., Proskauer A. E., Riddik D. G. *Organicheskie rastvoriteli (Organic solvents)*. Moskov, 1958, 385 p.

Надійшла до редакції 29.10.2013 р.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

АНОНС VII МІЖНАРОДНОГО ФОРУМУ «КОМПЛЕКСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛАБОРАТОРІЙ».....	3
СТРОЕНИЕ 2-АРИЛГИДРАЗОНОВ 1R-3-(4-ПИРИДИНИЛ)-1,2,3-ПРОПАНТРИОНОВ / В.А.Ковтуненко, Л.М.Потиха, Т.С.Бульда, Р.И.Зубатюк, О.В.Шишкін.....	4
The structure of 2-arylhydrazones 1R-3-(4-pyridinyl)-1,2,3-propanetrione / V.A.Kovtunenکو, L.M.Potikha, T.S.Bulda, R.I.Zubatyuk, O.V.Shishkin	
Будова 2-арилгідразонів 1R-3-(4-піридиніл)-1,2,3-пропантріонів / В.А.Ковтуненко, Л.М.Потіха, Т.С.Бульда, Р.І.Зубатюк, О.В.Шишкін	
СИНТЕЗ 4,4,6-ТРИМЕТИЛ-8-R-4Н-ПИРРОЛО[3,2,1-ij]ХИНОЛИН-1,2-ДИОНОВ / Е.В.Лещева, С.М.Медведева, Х.С.Шихалиев.....	15
Synthesis of 4,4,6-trimethyl-8-R-4H-pyrrolo [3,2,1-ij] quinoline-1,2-diones / E.V.Lescheva, S.M.Medvedeva, Kh.S.Shikhaliev	
Синтез 4,4,6-триметил-8-R-4Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-1,2-діонів / Е.В.Лещева, С.М.Медведева, Х.С.Шихалієв	
COMPLEXATION OF CALIX[4]ARENE HYDROXYMETHYL-PHOSPHONIC ACID WITH TRYPTOPHAN AND N-ACETYL-TRYPTOPHAN AMIDE / О.І.Кальченко, С.О.Черенок, Р.В.Родік, І.Мелі, А.С.Климченко, В.В.Горбачук, В.І.Кальченко.....	21
Комплексоутворення калікс[4]аренгідроксиметил-фосфонової кислоти з триптофаном та N-ацетил-триптофанамідом / О.І.Кальченко, С.О.Черенок, Р.В.Родік, І.Мелі, А.С.Климченко, В.В.Горбачук, В.І.Кальченко	
Комплексообразование калікс[4]аренгідроксиметил-фосфонової кислоти с триптофаном и N-ацетил-триптофанамідом / О.І.Кальченко, С.А.Черенок, Р.В.Родік, І.Мелі, А.С.Климченко, В.В.Горбачук, В.І.Кальченко	
СИНТЕЗ 7-КАРБОКСИАЛКИЛТИО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-1H-ПИРАЗОЛО[3,4-e][1,4]ДІАЗЕПІН-4-ОНІВ / С.В.Кемський, А.В.Больбут, М.В.Вовк	27
Synthesis of 7-carboxyalkylthio-5,6,7,8-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-e]diazepin-4-ones / S.V.Kemskiy, A.V.Bol'but, M.V.Vovk	
Синтез 7-карбоксилалкілтіо-5,6,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4-онов / С.В.Кемський, А.В.Больбут, М.В.Вовк	
ENHANCEMENT OF THE BASE FOR 3,7-DISUBSTITUTED [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a]PYRAZIN-8(7H)-ONE DERIVATIVES AS PROMISING PHARMACEUTICAL AGENTS / К.Ю.Куликовська, С.С.Коваленко, О.Г.Друшляк, І.О.Журавель, С.М.Коваленко.....	32
Розширення бази похідних 3,7-дизаміщених 7Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-онів як перспективних фармацевтичних агентів / К.Ю.Куликовська, С.С.Коваленко, О.Г.Друшляк, І.О.Журавель, С.М.Коваленко	
Расширение базы производных 3,7-дизамещенных 7Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-8-онов как перспективных фармацевтических агентов / К.Ю.Куликовская, С.С.Коваленко, А.Г.Друшляк, И.А.Журавель, С.Н.Коваленко	
СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРЕКАРБЕНОВИХ ТА МЕТАЛОКАРБЕНОВИХ СПОЛУК РЯДУ ІМІДАЗОЛУ / В.Ш.Саберов, К.О.Марічев, М.І.Короткіх, О.П.Швайка, Р.В.Родік, А.Б.Драпайло, Т.М.Пехтерева, О.З.Комаровська-Порохнявець, В.І.Лубенець, В.П.Новіков	36
Synthesis and the antimicrobial activity of precarbene and metallocarbene compounds of the imidazole series / V.Sh.Saberov, K.O.Marichev, M.I.Korotkikh, O.P.Shvaika, R.V.Rodik, A.B.Drapailo, T.M.Pekhtereva, O.Z.Komarovska-Porokhnyavets, V.I.Lubenets, V.P.Novikov	
Синтез и антимикробная активность прекарбеновых и металлокарбеновых соединений ряда имидазола / В.Ш.Саберов, К.А.Маричев, Н.И.Коротких, О.П.Швайка, Р.В.Родік, А.Б.Драпайло, Т.М.Пехтерева, О.З.Комаровская-Порохнявець, В.И.Лубенець, В.П.Новіков	
СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ МЕТАЛОКАРБЕНОВИХ СПОЛУК РЯДУ ТРИАЗОЛІВ / Н.В.Глиняна, В.Ш.Саберов, А.В.Книшевицький, М.І.Короткіх, О.П.Швайка, О.С.Папаяніна, О.З.Комаровська-Порохнявець, В.І.Лубенець, В.П.Новіков	44
Synthesis and the antimicrobial activity of metallocarbene compounds of the triazole series / N.V.Glinyana, V.Sh.Saberov, A.V.Knisevitsky, N.I.Korotkikh, O.P.Shvaika, O.S.Papayanina, O.Z.Komarovska-Porokhnyavets, V.I.Lubenets, V.P.Novikov	
Синтез и антимикробная активность металлокарбеновых соединений ряда триазолов / Н.В.Глиняная, В.Ш.Саберов, А.В.Книшевицький, Н.И.Коротких, О.П.Швайка, Е.С.Папаяніна, О.З.Комаровская-Порохнявець, В.И.Лубенець, В.П.Новіков	

МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ АНИЛИДЫ 4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1 <i>H</i> -2λ ⁶ ,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА / И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, С.П.Дзюбенко.....	53
Methyl-substituted anilides of 4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxo-1 <i>H</i> -2λ ⁶ ,1-benzothiazine-3-carboxylic acid. Synthesis, spectral characteristics and biological properties / I.V.Ukrainets, L.O.Petrushova, S.P.Dzyubenko	
Метилзаміщені аніліди 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1 <i>H</i> -2λ ⁶ ,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти. Синтез, спектральні характеристики та біологічні властивості / І.В.Українець, Л.О.Петрушова, С.П.Дзюбенко	
СИНТЕЗ НОВИХ ПИРАЗОЛІН-ТІАЗОЛІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ / Д.Я.Гаврилюк.....	59
Synthesis of new pyrazoline-thiazoles and their biological activity / D.Ya.Navrylyuk	
Синтез новых пиразолин-тиазолов и их биологическая активность / Д.Я.Гаврилюк	
<i>N</i> -ФЕНЕТИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4 <i>H</i> -ПИРИДО[1,2- <i>a</i>]ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСАМИДЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ / И.В.Украинец, Е.А.Таран, Н.Л.Березнякова	65
<i>N</i> -Phenethyl-2-hydroxy-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidine-3-carboxamides as possible antiviral agents / I.V.Ukrainets, K.A.Taran, N.L.Bereznyakova	
<i>N</i> -Фенетил-2-гідрокси-4-оксо-4 <i>H</i> -піридо[1,2- <i>a</i>]піримідин-3-карбоксаміди як можливі противірусні агенти / І.В.Українець, К.А.Таран, Н.Л.Березнякова	
ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ 4- <i>O</i> -АРИЛ- І 4- <i>N</i> -АЛКІЛ/АРИЛХІНАЗОЛІНІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ JNK-КІНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ / І.Ю.Капустянський, С.М.Коваленко, Л.В.Євсєєва, О.В.Заремба.....	70
Targeted synthesis of a series of 4- <i>O</i> -aryl- and 4- <i>N</i> -alkyl/arylquinazolines for studying the JNK-kinase activity / I.Yu.Kapustyansky, S.M.Kovalenko, L.V.Yevsieieva, O.V.Zaremba	
Целенаправленный синтез 4- <i>O</i> -арил- и 4- <i>N</i> -алкил/арилхиназолинов для исследования JNK-киназной активности / И.Ю.Капустянский, С.Н.Коваленко, Л.В.Евсеева, О.В.Заремба	
АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИДИЛГИДРАЗОНОВ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ / В.В.Виноградов, А.Н.Николаевский, Е.И.Хижан	76
The antioxidant activity of pyridylhydrazones of aromatic aldehydes / V.V.Vinogradov, A.M.Nikolayevsky, O.I.Khizhan	
Антиоксидантна активність піридилгідразонів ароматичних альдегідів / В.В.Виноградов, А.М.Ніколаєвський, О.І.Хижан	