

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



ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ХІМІЇ

THE JOURNAL
OF ORGANIC
AND PHARMACEUTICAL
CHEMISTRY

ЖУРНАЛ
ОРГАНИЧЕСКОЙ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ХИМИИ

Том 5, випуск 2(18), 2007

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

М.О.Лозинський (**головний редактор**), В.П.Черних (**головний науковий консультант**), С.А.Андронаті (Одеса), П.О.Безуглий (Харків), І.П.Белєцька (Москва), В.В.Болотов (Харків), В.П.Георгієвський (Харків), І.С.Гриценко (**заступник головного редактора**), О.І.Гризодуб (Харків), Б.С.Драч (Київ), М.С.Зефіров (Москва), Б.С.Зіменковський (Львів), А.Я.Ільченко (Київ), В.І.Кальченко (Київ), С.М.Коваленко (Харків), В.М.Ковальов (Харків), В.О.Ковтуненко (Київ), Т.А.Костіна (*відповідальний секретар*), В.П.Кухар (Київ), В.Ю.Пашинник (*секретар секції органічної та елементорганічної хімії*), О.М.Пінчук (Київ), А.Ф.Попов (Донецьк), Ю.О.Сергучов (Київ), А.Д.Синиця (Київ), В.І.Станінець (Київ), О.І.Толмачов (Київ), В.П.Хиля (Київ), О.О.Цуркан (Київ), О.П.Швайка (Донецьк), Ю.Г.Шермолівч (Київ), Л.М.Ягупольський (Київ)

Редакційна рада:

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

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

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

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

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії, протокол №9 від 15.05.2007 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №11 від 26.06.2007 р.

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

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

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

Підписано до друку 27.06.2007 р. Формат 60х84 1/8. Папір офсетний. Друк ризо.

Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 200 прим. Зам. 3-99.

Літературний редактор — А.Л.Краснікова. Комп'ютерний набір, ілюстративний матеріал — Т.В.Браницька. Художній редактор — І.М.Величко. Комп'ютерна верстка — О.М.Білинська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 5, випуск 2(18), 2007

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2007

УДК 547.356+547.7+547.455.623-627

ПОХІДНІ ОКСАЗОЛІДИНУ У СИНТЕЗАХ С-ГЕТЕРИЛ-ТА С-ГЛІЦИДИЛ- α -АМІНОКИСЛОТ

Ю.В.Танчук, В.П.Кухар, В.Ю.Танчук

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

Ключові слова: оксазолідин; гетериламінокислоти; гліцидил-, глюкозил-, галактозил-, манозиламінокислоти; реакція сполучення; конденсація; крос-метатезис

Розглянуто методи синтезу С-гетерил- та С-глікозилзаміщених α -амінокислот сполученням похідних оксазолідину та моноцукрів, що мають у замісниках карбонільну, ацетокси- і азидогрупи, подвійний і потрійний зв'язки та інші реакційні центри.

OXAZOLIDINE DERIVATIVES IN THE SYNTHESIS OF C-HETERYL AND C-GLYCOSYL α -AMINO ACIDS
Yu.V.Tanchuk, V.P.Kukhar, V.Yu.Tanchuk

The review presents the synthesis of C-heteryl and C-glycosyl derivatives of α -amino acids by coupling of oxazolidine and monosaccharide derivatives with such substituents as carbonyl and azide groups, double and triple bonds and other reaction centers.

ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗОЛИДИНА В СИНТЕЗАХ С-ГЕТЕРИЛ- И С-ГЛИЦИДИЛ- α -АМИНОКИСЛОТ
Ю.В.Танчук, В.П.Кухарь, В.Ю.Танчук

Рассмотрено методы синтеза производных С-гетерил- и С-гликозилзамещенных α -аминокислот соединений производных оксазолидина и моносахаров с карбонильной, ацетоксигруппами, двойными, тройными связями и другими реакционными центрами.

У попередній статті [1] було розглянуто, головним чином, два стратегічні підходи до синтезу С-гетерилзаміщених α -амінокислот (ГАК), які включають циклоконденсацію віцинальних трикарбонільних сполук з азотистими бінуклофільними агентами [2, 3] і так звану реакцію "ring switching" [4] (перeciклізацію), виходячи із похідних піроглутамінової кислоти. Подальший аналіз літературних даних показав, що не менші можливості для синтезу непротеїногенних ГАК мають відомі майже з початку розвитку органічної хімії реакції Біджінеллі [5] та Ганча [6], якщо у них замість бензальдегіду використовувати інші карбонільні сполуки [7], що мають у своїй структурі, наприклад, N-Вос-2,2-диметилксазолідинові фрагменти [8, 9]. Ці сполуки можуть розглядатися як замасковані амінокислотні блоки [10], придатні для дизайну ГАК практично будь-якою реакцією, що дозволяє з'єднувати їх з іншими гетероциклічними блоками, зберігаючи стеричну стабільність [11].

Так, якщо у реакцію Біджінеллі замість бензальдегіду ввести альдегід Гарнера (1) [8], то у присутності Yb(OTf)₃ та молекулярних сит (MS

4A°) [12] очікуваний продукт (4) утворюється з виходом більше 60% [7] (схема 1).

Аналогічно було отримано і вищий гомолог (6) сполуки (4), якщо виходити із альдегіду (5) (схема 2).

Для переходу до відповідних гетероциклічних кислот із прекурсорів (4) та (6) знімали ізопропіліденовий захист, обробляючи їх оптовою кислотою, а одержані з виходом біля 96% спирти (7) та (8), що є сумішшю діастереоізомерів (4R)-7 і

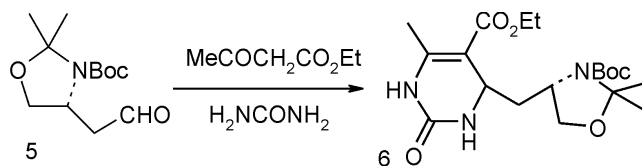


Схема 2

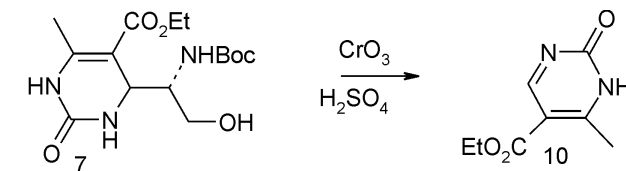


Схема 3

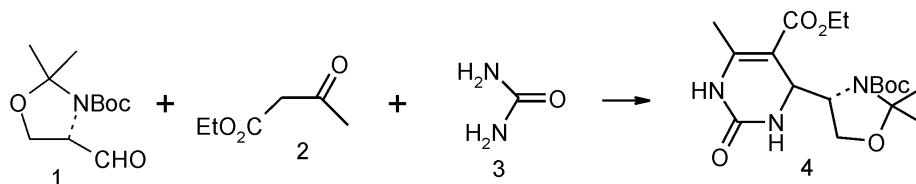


Схема 1

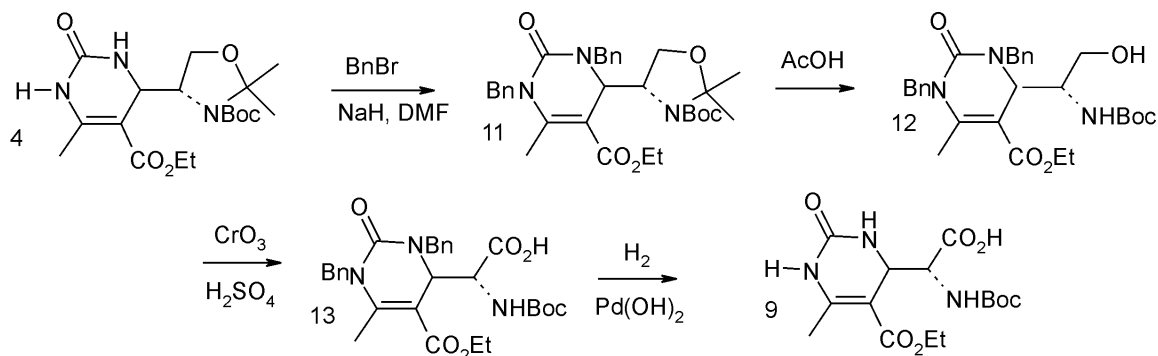


Схема 4

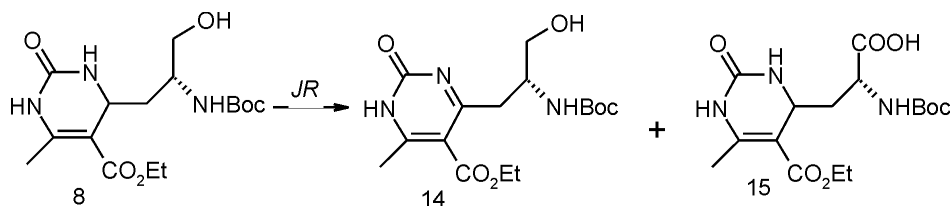


Схема 5

(4S)-7, (4S)-8 і (4R)-8 [12], піддавалися окисненню. При цьому виявилось, що під дією відомих окисників (TEMPO — BAIB, CrO_3 , RuO_2 , NaIO_4) ці сполуки поведуться по-різному [7]. Так, замість очікуваної амінокислоти (9) при окисненні із (7) утворюється лише похідне 2-піримідону (10) [13] (схема 3).

Щоб одержати амінокислоту (9) довелося попередньо захистити атоми азоту дигідропіримідинового кільця (11), а потім розкривати оксазолідиновий цикл. Після окиснення одержаного спирту (12) та зняття захисних груп гідруванням у присутності $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 2 очікувана піримідинонтова кислота (9) одержується з виходом 30% (схема 4).

Розкриття оцтовою кислотою оксазолідинового кільця у (6) дало аміноспирт (8), пряме окиснення якого привело до суміші сполук (14) та (15) (схема 5).

В обох випадках оптимальним окиснювачем виявився реагент Джонса (розчин CrO_3 в 1 M H_2SO_4 — JR [14]). Якщо ж перед окисненням

прекурсор (6) пробензилювати, то послідовні чи одночасні окиснення та розкриття п'ятичленного кільця дією JR дають з 30% виходом очікувану амінокислоту (18) (схема 6).

Застосування альдегіду Гарнера (1) у трикомпонентній конденсації Ганча [4, 7] привело до похідного 4-оксазолідинілдигідропіридину (19), після багатостадійних перетворень якого в умовах реакцій, наведених вище (схеми 3, 4), було одержано спирт (20) у вигляді суміші (80:20) енантіомерів (4S і 4R), що свідчить про попередню епімеризацію (R)-альдегіду (1) в умовах циклоконденсації. Механізм цього процесу не вивчався, бо наступне окиснення не привело до очікуваних піридил-амінокислот, а лише дало 2,6-диметил-3-метоксикарбоніл-5-етоксикарбонілпіридин (21) (схема 7).

Тільки конденсація альдегіду (5) у таких же умовах дала 4-метиленоксазолідинілдигідропіридин (22), демаскування та окиснення (JR) якого приводить до заміщеного 4-піридилгліцину (24) із загальним виходом 75% (схема 8).

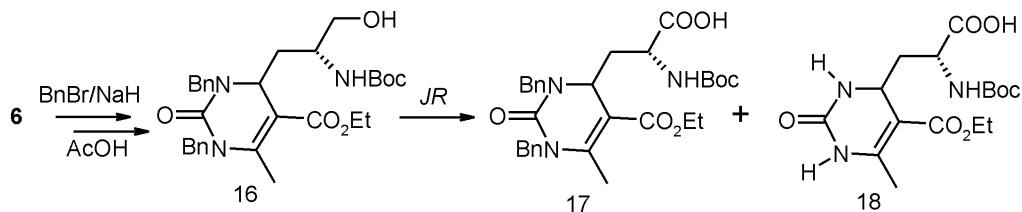


Схема 6

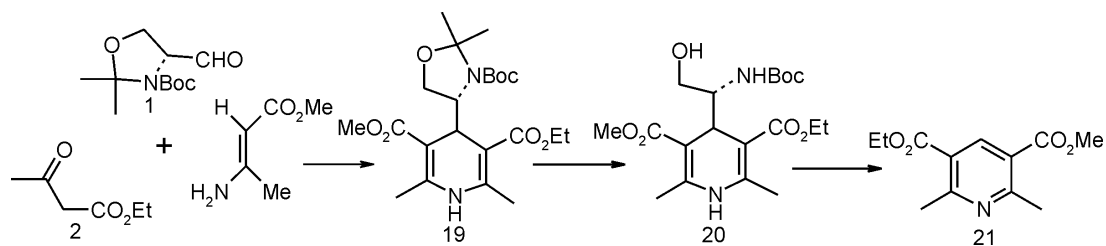


Схема 7

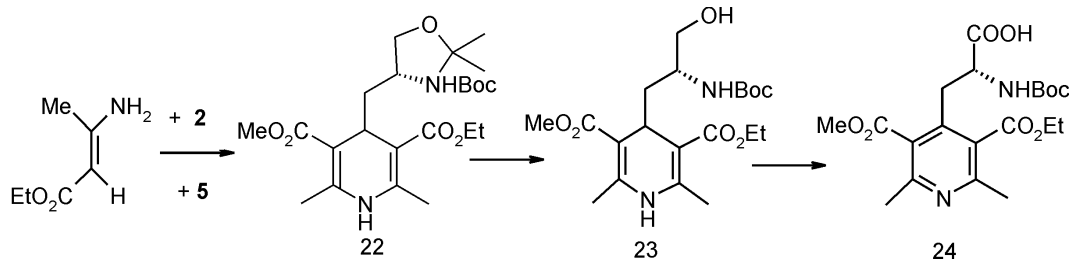


Схема 8

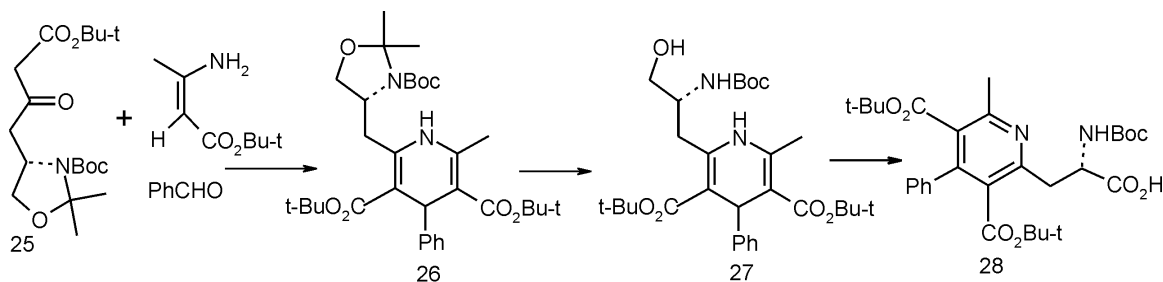


Схема 9

Для одержання енантіомерних 2-піридил- α -аланінів, які є аналогами L-азатирозину, що широко застосовується у фармацевтичній практиці [15], у циклоконденсацію Ганча вводили оксазолідиніл-кетоестер (25), бензальдегід (26) та трет-бутиламінкродонат, взяті в еквімолекулярних кількостях. Продукт конденсації (26) при цьому утворюється з виходом 85% у вигляді суміші діастереоізомерів. Після демаскування (26) дає спирт (27), наступне окиснення якого приводить до очікуваного похідного 2-піридил- α -аланіну (28) [7] (схема 9).

Вихідний кетоестер (25) було синтезовано взаємодією альдегіду (5) з трет-бутилдїазоацетатом у присутності $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ [16] (схема 10).

Таким чином, використання альдегідів (1) і (5) у класичних реакціях Біджінеллі та Ганча приводить до α -амінокислот з різними гетероциклічними замісниками. Проте, не менш важливими виявилися ці та інші похідні оксазолідину у синтезі складніших за структурою і дуже важливих за

медико-біологічними властивостями C-гліцидил- α -амінокислот (C і D), які теж є гетерилзаміщеними α -амінокислотами (ГАК), але уже піранового ряду і C-ізостерами, наприклад, галактозил-О-серину (A) та аспарагіну (B) (схема 11).

Ці амінокислоти (структури A, B) входять до складу природних глікопептидів, відіграючи важливу роль функціонального та інформаційного характеру як у самих клітинах, так і у міжклітинних взаємодіях, і є компонентами багатьох лікувальних засобів. Їх переважне розташування на поверхні клітини, необхідне для реалізації визначеної функції, водночас робить такі блоки вразливими до дії ферментів та кислот. Т-клітини, виконуючи свою імунозахисну функцію, спрямовану на знешкодження чужих антигенів, іноді, не зупиняючись на цьому, чомусь атакують і клітини власного організму, в першу чергу, руйнуючи -O- та -NHCO-з'єднувальні ланки, що призводить до відщеплення цукрових залишків, руйнування глікопептидних ланцюгів та виникнення внаслідок

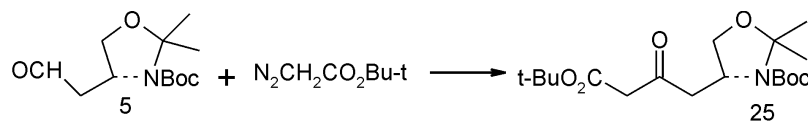


Схема 10

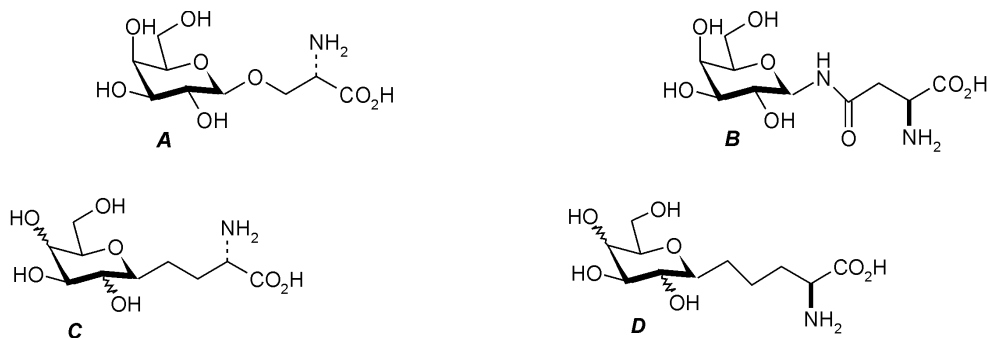


Схема 11

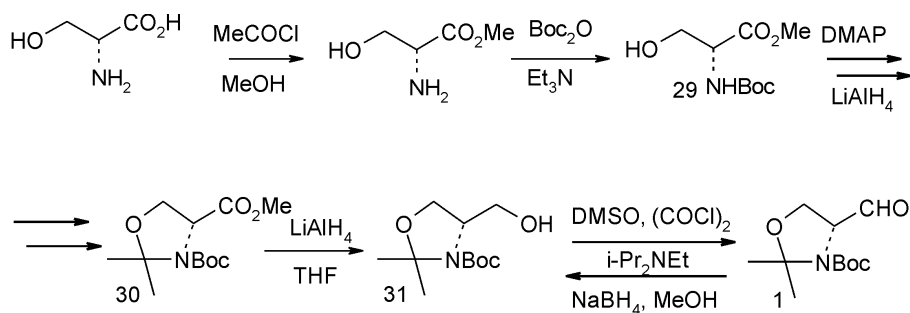


Схема 12

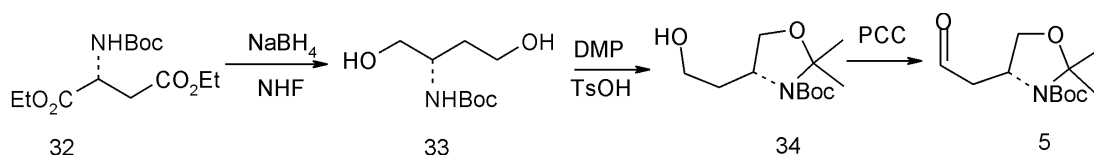


Схема 13

цього автоімунних захворювань — діабету, ракових метастазів, хвороби Альцгеймера, артритів та ін. [17]. Щоб запобігти цьому і знайти необхідні для лікування засоби, увагу дослідників було зосереджено на створенні стабільних С-ізостерів (структури С і D), замінивши -О- та -NHCO-ланки на метиленову та етиленову [11]. Для дизайну таких ізостерів виходили із похідних природних моноцукрів (галактоза, глюкоза, маноза), у структуру яких вводяться певні реакційні центри, необхідні для сполучення з відповідними амінокислотними блоками. Як буде показано нижче, найбільш придатними амінокислотними блоками для синтезу ізостерів (С) та (D) теж виявилися похідні ізоксазолідинів з необхідними для такого сполучення реакційними центрами у замісниках. У першу чергу — це уже згадувані N-оксазолідиніальдегіди (1) та (5), а також деякі інші похідні амінокислот, що мають у замісниках винільні, алільні, ацетиленові та інші реакційні групи. Практично всі ці речовини є малодоступними, і їх синтез заслуговує на окрему увагу.

1. Синтез функціональнозаміщених оксазолідинових блоків для дизайну ГАК

Найпоширенішим реагентом, який часто застосовують у синтезі ГАК, є альдегід Гарнера (1). У більшості випадків його одержують із природного L-серину [8, 18] за схемою 12.

Варто відзначити, що тільки застосування діізопропілетиламіну на останній стадії окиснення дало можливість одержати альдегід Гарнера з високим виходом (до 85%) та високою енантіомерною чистотою (96-98% ee) [19]. Застосування інших основ (Et_3N) дає гірші результати [18]. Альдегід (5) — гомолог альдегіду Гарнера було одержано відновленням N-Вос-захищеного діетилестеру аспарагінової кислоти (32) борогідридом натрію, подальшою циклізацією (одночасний захист -ОН та -NH-груп) діола (33) 2,2-диметоксипропаном (DMP) до гідроксietилдиметилוקсазолідину (34), окиснення якого піридинхлорхроматом (PCC) і дає альдегід (5) з високою енантіомерною чистотою, заданою вихідним діетиласпаратом [9] (схема 13).

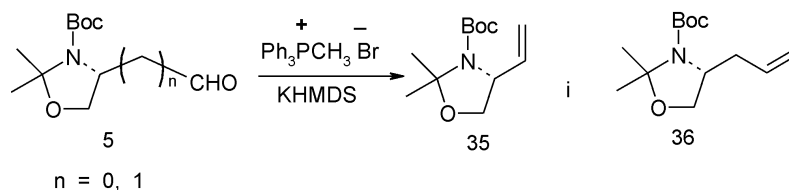


Схема 14

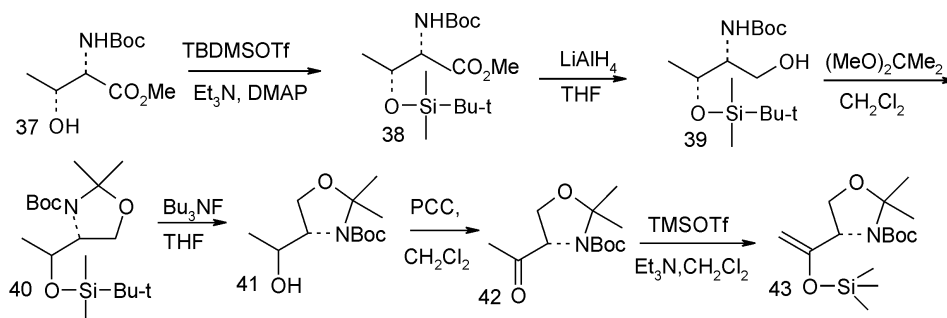


Схема 15

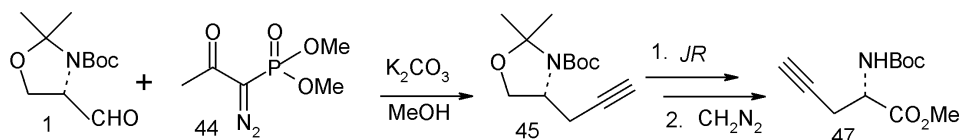


Схема 16

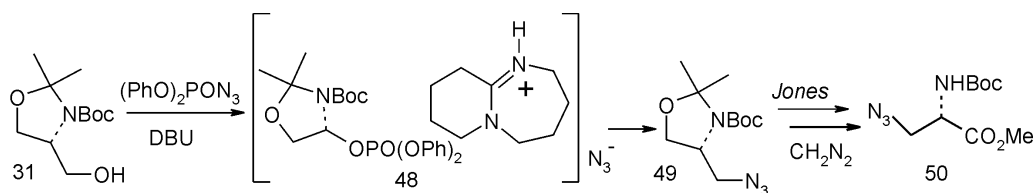


Схема 17

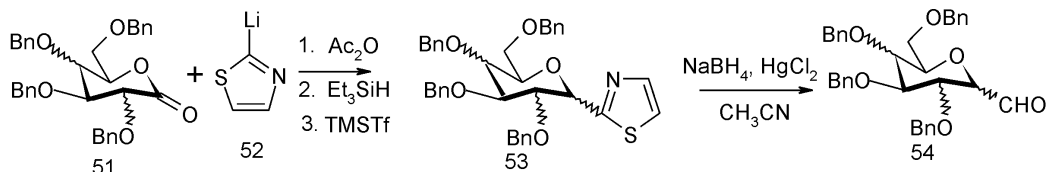


Схема 18

Іншими похідними оксазолідину, що знайшли застосування у синтезі ГАК, є N-Вос-захищені 5-вініл- (35) та алілоксазолідини (36). Зручним методом одержання цих речовин з виходом до 90% є взаємодія альдегідів (1) та (5) з метилтрифенілфосфонійбромідом (фосфоїдом) у присутності гексаметилдисилазиду калію (KHMDs) [20] (схема 14).

Для синтезу етиленового ізостеру галактози-ласпарагіну (D) використовують триметилсіліловий етер вінілоксазолідину (43). Його отримують силілуванням за допомогою TMSOTf [21] 5-ацетил-N-Вос-2,2-диметилксазолідину (42), одержаного внаслідок багатостадійного перетворення метил-N-Вос-L-треоніну (37) [22, 23], за схемою 15.

Широко застосовується у синтезі ГАК ацетилензаміщений оксазолідин (45), що отримується реакцією фосфонату (44) з альдегідом Гарнера (1) [24] (схема 16).

У деяких випадках перед застосуванням у синтезі пропаргілоксазолідин (45) перетворюють на похідні 3-ацетиленіл- α -аланіну (47).

Цікавими реагентами для синтезу ГАК є азидометилксазолідин (49) та метиловий естер N-Вос- β -азидогліцину (50), що одержують складним перетворенням серінолу (31) [25] (схема 17).

Одержані амінокислотні блоки (1, 5, 35, 36, 42, 43, 45, 47, 49, 50) використовуються для дизайну ГАК сполученням їх з спеціально синтезованими цукровими блоками.

2. Синтез цукрових блоків для дизайну гліцидил- α -амінокислот

Найбільш перспективними для синтезу цукровмісних α -амінокислот виявилися 6-формілзаміщені полігідроксипіранозиди (альдегіди), похідні як α -, так і β -галактози, глюкози та манози. Відомо багато способів одержання цих продуктів,

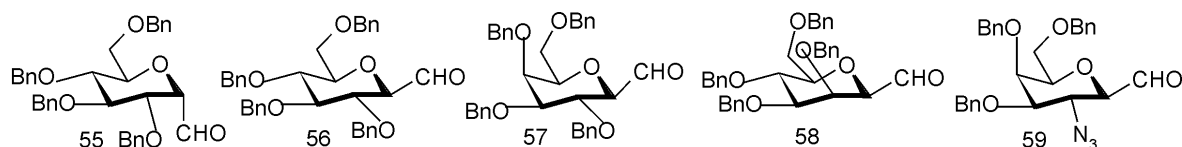


Схема 19

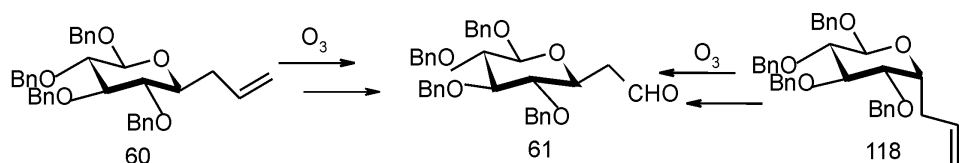


Схема 20

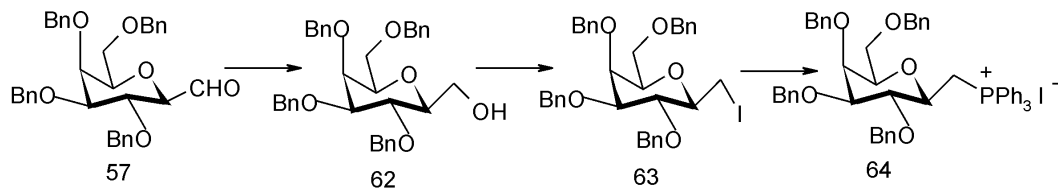


Схема 21

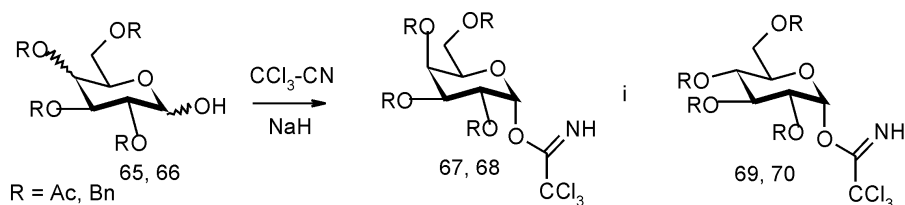


Схема 22

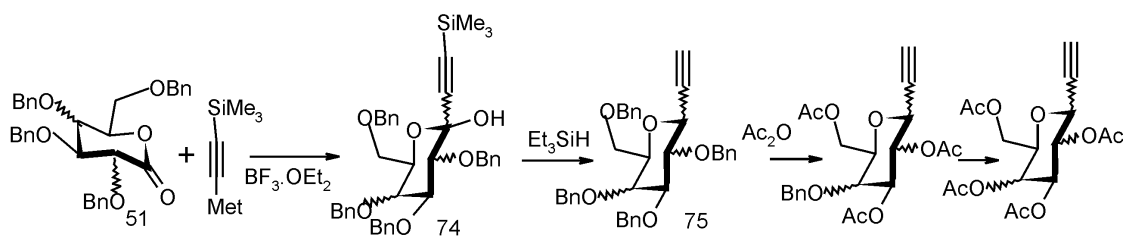
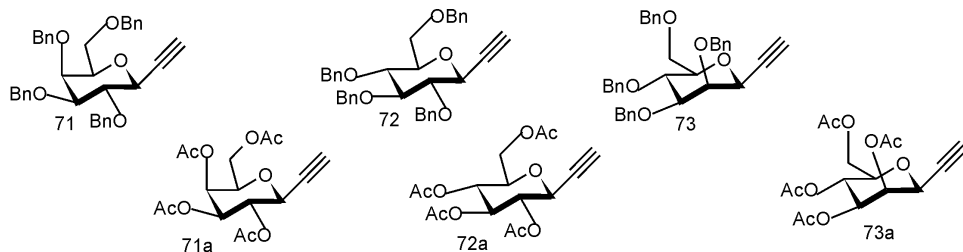


Схема 23

але для цього практично у всіх випадках виходили із 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-галакто-, D-глюко- та D-манопіранозиллактонів (51), у тому числі і за тiazольним методом Дондоні [26] (схема 18).

Цим способом було одержано ряд 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-галакто-, -D-глюко-, -D-мано- та

2-азидо-3,4,6-три-О-бензилгалактопіранозил-1-форматів (55-59) з виходами 52-80% (схема 19).

Деякі цукроальдегіди (61) одержуються і озонолізмом аліл-С-глікозидів (60) [27]. При цьому α -D-ізомери епімеризуються у більш стабільні β -D-ізомери (61) (схема 20).

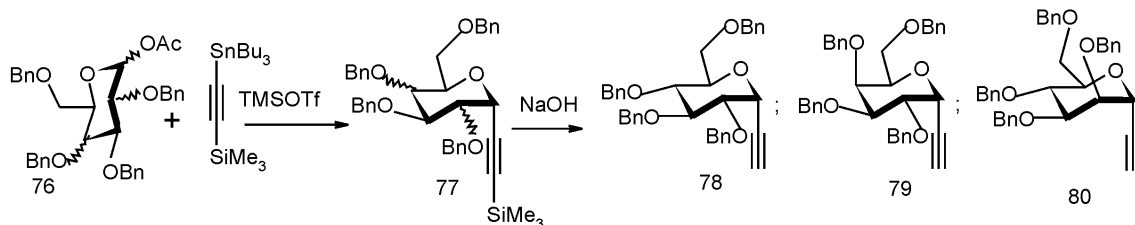


Схема 24

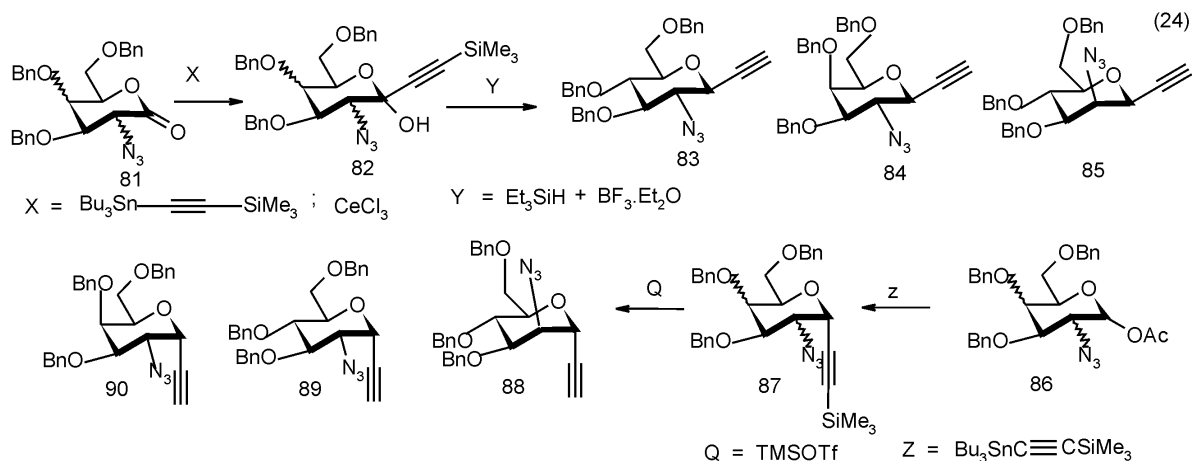


Схема 25

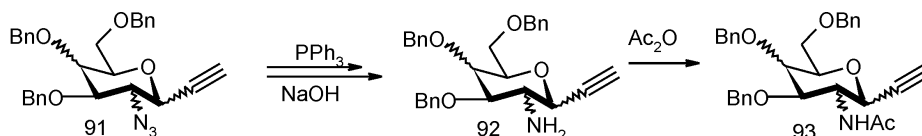


Схема 26

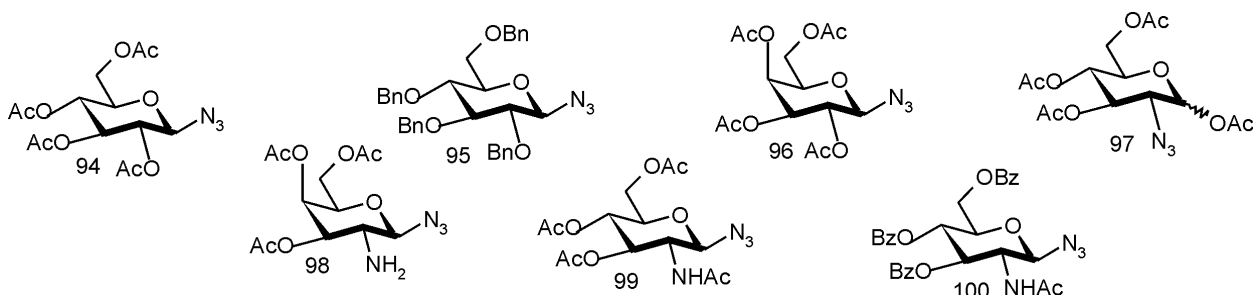


Схема 27

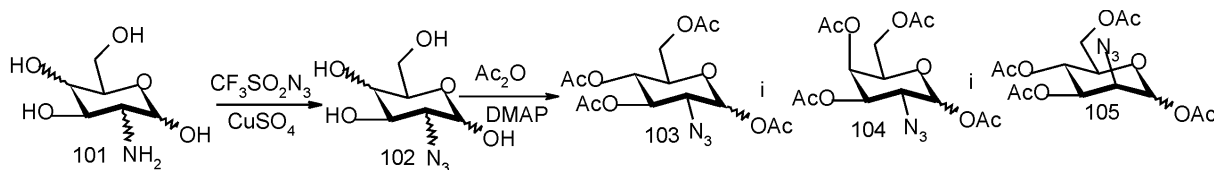


Схема 28

Альдегіди (57) можуть застосовуватися для синтезу ГАК як у чистому вигляді, так і після перетворення їх на більш ефективні трифенілфосфонієві солі (64) [28, 29] (схема 21).

Іншими перспективними прекурсорами для синтезу ГАК виявилися О-захиснені α -галакто- (67, 68) і α -глюкотрихлорацетимідати (69, 70), отримані із відповідних моноцукрів (65, 66) та трихлорацетонітрилу [30, 31] (схема 22).

Широко застосовуються у синтезі ГАК і ацетиленіглікопіранозиди (71-73), які одержують із відповідних цукролактонів (51) та триметилсилілацетиленидів цезію або літію [32, 33] (схема 23).

Bn-O-захисні групи легко замінюються на ацетатні, якщо ацетилювання проводити у присутності $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$ (схема 23). Для синтезу α -ізомерів (78-80) зручніше виходити із 1-ацетокси моногліцидів (76) [34] (схема 24).

Оскільки багато природних глікопептидів мають у своїй структурі 2-ацетамідо-2-дезоксигліцидиловий залишок [17], то доцільно було створити і синтетичні ізомери таких амінокислот або хоч прекурсори для їх синтезу. Для цього використовуються, власне, ті ж самі реакції, що уже розглядалися при синтезі ацетилензаміщених β - та α -глікозидів (схеми 25, 26), виходячи із лактонів (81) та ацетилглікозидів (86), одержаних практично з кількісним виходом при окисненні за допомогою РСС відповідних 2-азидо-2-дезоксальдопіраноз.

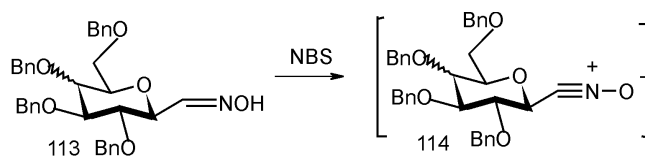


Схема 31

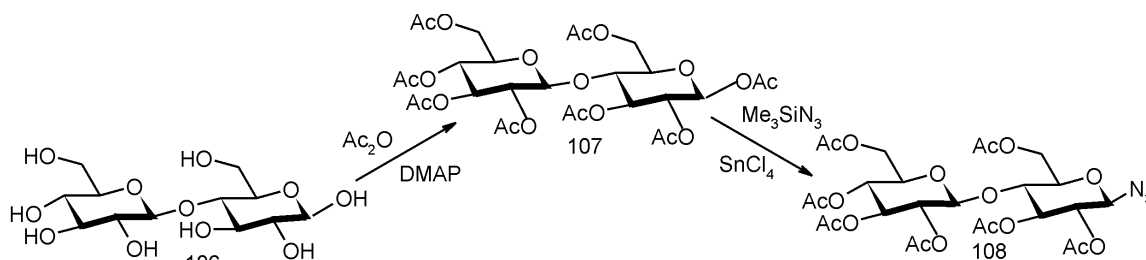


Схема 29

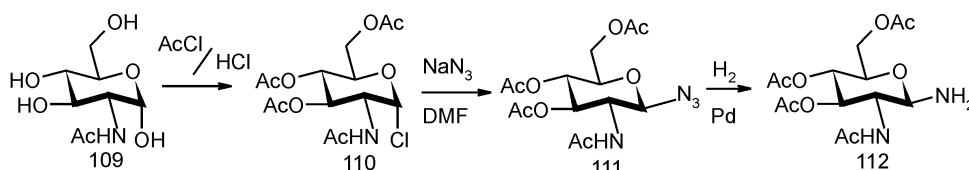


Схема 30

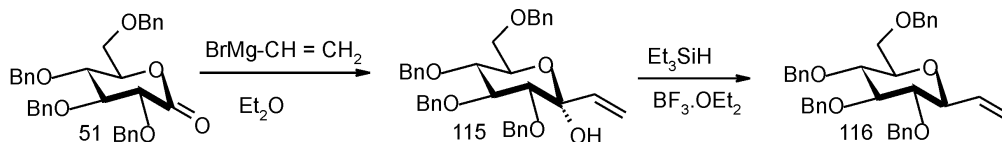


Схема 32

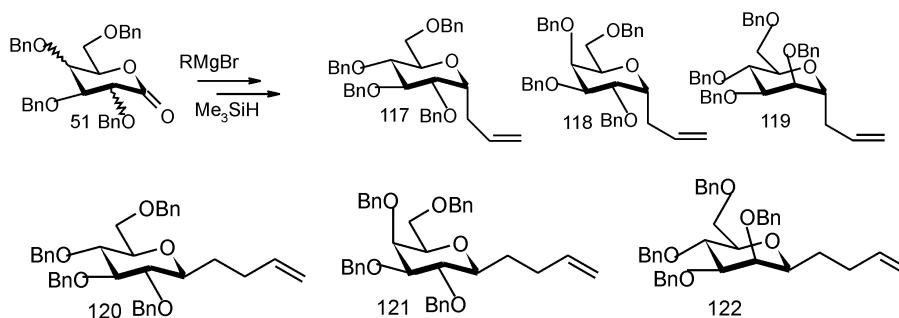


Схема 33

Внаслідок цього було синтезовано β- (83-85) та α-азидоглікозилацетилени (87-90) [35] (схема 25).

Азидогрупи у цих сполуках легко перетворюються на відповідні 2-ацетамідні за реакцією Штаудингера [36] з наступним гідролізом імінофосфоранових інтермедіатів та ацетилюванням [37] (схема 26).

Власне азидосахариди через високу реакційну здатність азидогрупи також є перспективними прекурсорами для синтезу ГАК, особливо похідні з азидогрупою біля першого атома вуглецю (94-100), синтез яких описано у роботах [38, 39] (схема 27).

Перспективними прекурсорами для синтезу азидів (103-105) є ацетоксигліцидилами (101), у яких аміногрупа під дією трифлатазиду у присутності сірчанокислої міді замінюється на азидогрупу [40], а гідроксильні групи ацетилюють звичайним способом (схема 28).

Азиди дисахаридів (108) одержують безпосередньо з лактози після переацетилювання з наступною обробкою чотирехлористим оловом та триметилсилілазидом [41] (схема 29).

Цікавою є пропозиція одержувати гліцидил-азиди (111), що вже мають у своїй структурі ацетаміногрупи [42] (схема 30).

Для синтезу ГАК можуть використовуватися і інші азотовмісні похідні цукрів, наприклад, гліцидилнітрилокси (114), часто і без виділення їх у вільному вигляді (113) [43] (схема 31).

Останнім часом проводяться інтенсивні дослідження, спрямовані на застосування у дизайні ГАК реакції метатезису [44]. Синтез необхідних для реалізації цієї ідеї амінокислотних блоків з подвійними зв'язками у замісниках (35, 36, 43) було розглянуто у розділі 1. У цьому ж розділі основну увагу буде зосереджено на синтезі цукрових блоків, що мають C=C зв'язки у замісниках. Найпростішою за структурою сполукою цього ряду є 2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-вініл-D-глюкозид (116). Його було синтезовано з виходом 59% при взаємодії вінілмагнійброміду з тетрабензил-D-глюколактоном (51) за схемою 32 [45].

Цим способом було синтезовано і вищі α- і β-гомологи: аліл- та бутенілглюко-, С-галакто-, С-манопіранозиди (117-122) [46], виходячи із лактонів (51) [47] та відповідних алкенілмагнійбромідів [48, 49] чи їх аналогів (схема 33).

Недавно було показано [50], що α-(тетра-О-ацетил)-бутиленгалактозид (128) можна синтезувати перетворенням алілгалактозиду (125) на пропіональ (127) [51] з наступним олефінуванням його метилтрифенілфосфонійбромідом за реакцією Віттіга [52] (схема 34).

Якщо ж аліл-(тетра-О-ацетил)-галактозид (125) обробити PdCl₂ в бензолі при кипінні, то він переходить у більш стабільний ізомер (126), що може в умовах СМ використовуватися замість

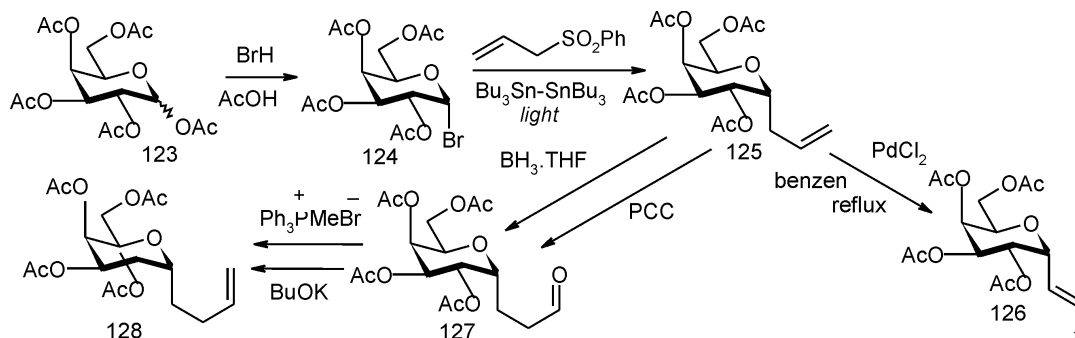


Схема 34

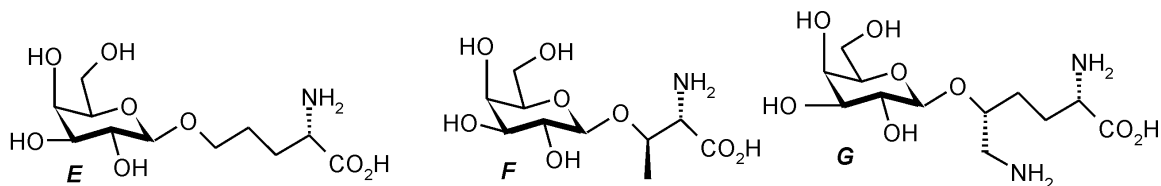


Схема 35

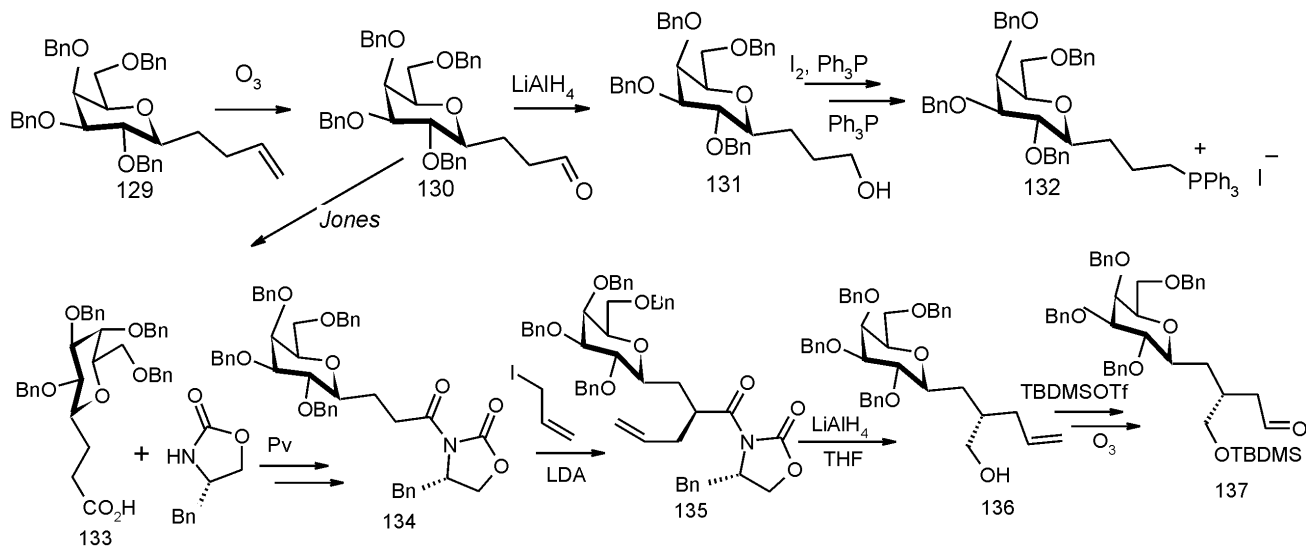


Схема 36

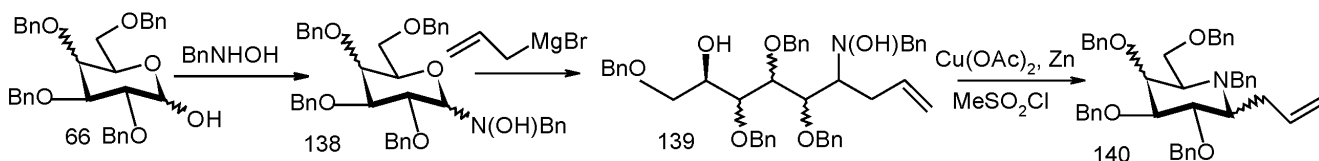


Схема 37

вінілгалактозиду. Вихідний алілгалактозид (125) синтезували із пентаацетату галактози (123) через заміну α -ацетоксигрупи на бром і наступним фотохімічним алкілюванням 1- α -бром-(тетра-О-ацетил)-галактози алілфенілсульфоном [53] (схема 34).

Розвиваючи цю стратегію, Густафсон зі спів. [54-56] показали, що тетра-О-бензил- β -галактозил-4-бутен-1 (129) є прекурсором для синтезу цукрових блоків, необхідних для дизайну С-ізомерів природних β -D-галактозилгідроксинорваліну (E), -треоніну (F) та -(5R,2S)-гідроксилізіну (G) [18, 57] (схема 35).

Синтез уже традиційно починали із алкілювання тетра-О-бензилгалактолуктозу (51) реактивом Грін'єра (схема 33). Поступові багатостадійні перетворення галактозилбутену (129) дають з виходом 50-70% галактозилпропіональ (130), -пропанол (131), -трифосфонію йодид (132) [55], галак-

тозилпропіонову кислоту (133) [56], 2-аліл-3-галактозилпропанол (134) [57] та бутираль (137), за схемою 36.

Перспективними для синтезу ГАК є і похідні іміноцукрів, що мають біля аномерного атома вуглецю (1-C) замісники з кінцевими подвійними та потрійними С-С зв'язками. Загальну і досить складну стратегію синтезу таких С-іміноглюкозидів було розроблено А.Дондоні зі спів. [58]. Ця

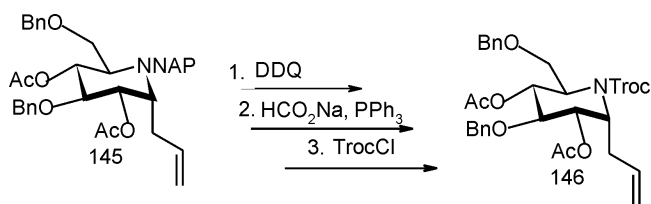


Схема 39

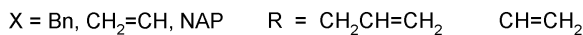
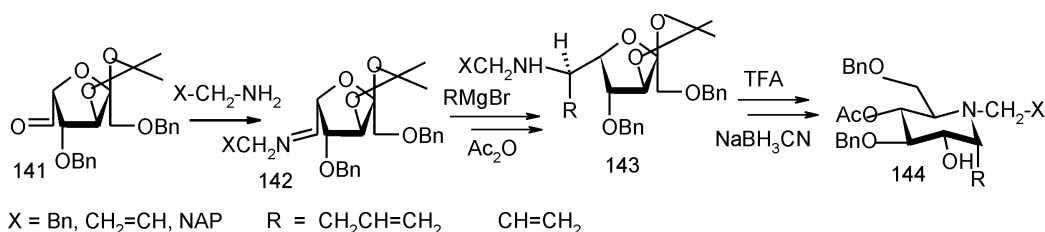


Схема 38

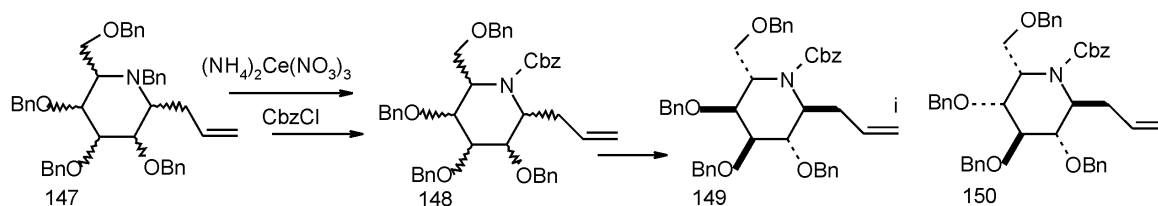


Схема 40

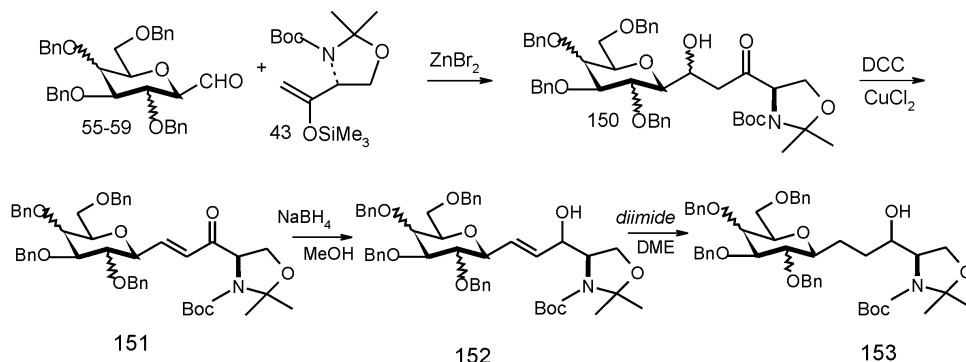


Схема 41

стратегія базується на взаємодії доступних моноцукрів, пентоз та гексоз з бензилгідроксиаміном при 110°C у відсутності розчинника. Одержані тетра-О-бензилглюкопіранозид-N-бензилоксиими (138) утворюють, наприклад, з алілмагнійбромідом ациклічні ненасичені інтермедіати (139), подальша циклізація (дві стадії) яких і дає N-Bn-глікозиламіни (140) за схемою 37.

Вихід N-бензил-N-глюкозилгідроксиламінів (138) становить більше 80%, а тому і загальний вихід аліліміноглікозидів (140) значно вищий, ніж при синтезі цих продуктів іншим способом у присутності кислот Льюїса [59].

Варто відзначити, що аліл- та вінілазоцукри відносяться до С-заміщених 1-дезоксипіміцинів і за своїми властивостями можуть стати основою для створення медичних засобів для лікування діабету, вірусних інфекцій, ракових метастаз та ін. [60]. Їх синтезували багатостадійним перетворенням сорбози (7-10 стадій) до альдегіду (141), основи Шифа (142) якого легко приєднують реагенти Грін'єра і далі (схема 38) дають похідні третинних циклічних амінів (144) з різними замісниками (-CH₂-X) біля атома азоту [61].

Ці замісники (CH₂X), особливо метиленафталіновий (NAP), можуть легко замінюватися іншими захисними групами, дозволяючи отримувати, наприклад, вініліміноглікозид (146) з більш придатною для синтезу ГАК захисною групою (Troc) [62, 63] (схема 39).

А.Дондоні із спів. [64] розробили простішу методику одержання вініл- та алілпохідних азоцукрів, використавши пряму заміну Bn-групи, наприклад, карбобензилоксигрупою (Cbz). Така заміна відбувається у присутності церіямонію нітрату хоч з невисоким виходом, але дозволяє використовувати для цього найдоступніші N-Bn-аміноцукри (148-150) (схема 40).

Практично всі розглянуті у цьому розділі похідні моноцукрів як і похідні оксазолідину (розділ 1) використовуються у дизайні (ГАК). Наступним завданням було вибрати найбільш оптимальні та зручні способи і умови сполучення цих амінокислотних та цукрових блоків у спільній структурі С-гліцидил-α-амінокислот.

3. Сполучення цукрових та амінокислотних блоків. Дизайн С-гліцидил-α-амінокислот

Принципово не має значення, яким способом будуть з'єднуватися у спільну молекулу цукрові та амінокислотні блоки. Важливим тут є тільки доступність цих блоків, їх енантіомерна чистота та особливо здатність зберігати цю чистоту у процесі подальших, як правило, багатостадійних і непростих перетворень.

Аналіз літературних даних [11] свідчить, що найпростішими за структурою та доступністю цукровими складовими для дизайну ГАК можуть бути 1-формілазамінені галактози, глюкози, манози (альдегіди 55-59, 61) або продукти їх незначного пере-

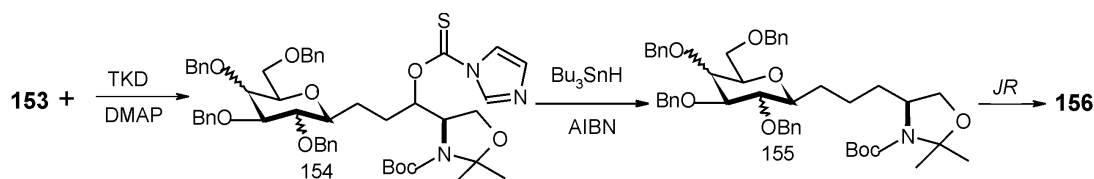


Схема 42

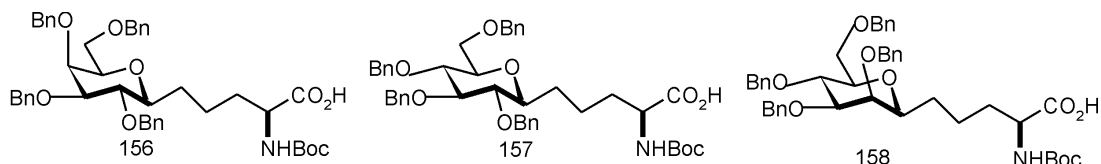


Схема 43

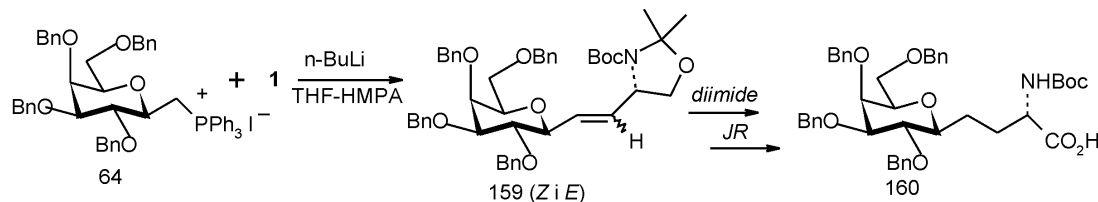


Схема 44

творення. Найбільш придатною для конденсації в одну молекулу похідних гліцидилальдегідів та оксидіазолінів було вибрано [22] уже класичну альдольну конденсацію Мукаїями [65], у відповідності з якою β-глікозилальдегіди (55–59) приєднуються до подвійного зв'язку N-Вос-вінілсилілоксазолідину (43). Реакція проходить у присутності бромистого цинку та MS. Одержаний альдоль (150) після обробки дициклогексилкарбодіімідом (DCC) у присутності CuCl_2 та MS [66] дає ненасичену карбонільну сполуку (148) з виходом 80%. Після послідовного подвійного відновлення NaBH_4 [67] та діімідом *in situ* ($\text{TsNHNH}_2 + \text{AcONa}$ далі — *diimide*) [68] утворюється гідроксилвмісний карбоніл (153) [22] за схемою 41.

Для відщеплення гідроксильної групи використовували класичний метод Бартон-МакКомбі (ВМК) [69], обробляючи (153) 1,1'-тіокарбонілдіімідазолом (TKD) у присутності диметиламінопіридину (DMAP) з наступним відновленням трибутилстананом (Bu_3SnH). Одержані похідні 1-гліцидил-3-оксазолідинпропану (155) і є прекурсора-

ми, після окиснення яких утворюються С-ізомери β-гліцидиласпарагіну (156) за схемою 42.

Так, було одержано β-галакто-(156), β-глюко-(157) та β-манозо-С-ізомери (158) (D) глюкозил-N-аспарагінової кислоти (B) [22] (схема 43).

Якщо виходити безпосередньо із альдегіду Гарнера (1), то після взаємодії його з β-галактофосфонієвою сіллю (64) утворюється суміш галактозилетиленоксазолідинів, яка хроматографічно розділяється на чисті (Z-159) та (E-159)-ізомери з виходом, відповідно, 54 і 8%. Після їх відновлення (*diimide*) та наступного окиснення обидва ізомери дають з виходом більше 80% одну і ту ж N-Вос-β-галактозиламінокислоту (160) — С-ізостер галактозилсерину [28,70] (схема 44).

Раніше цим методом було одержано лише α-D-манопіранозил- CH_2 -серин [71].

Ефективним гліцидуючим агентом виявився тетра-О-бензил-α-галактозилтрихлорацетімід (67). При його взаємодії з силіловим етером (43), яка відбувається у присутності $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, виділено аномерні (α/β = 19:1) кетони (161) і (162) з сумар-

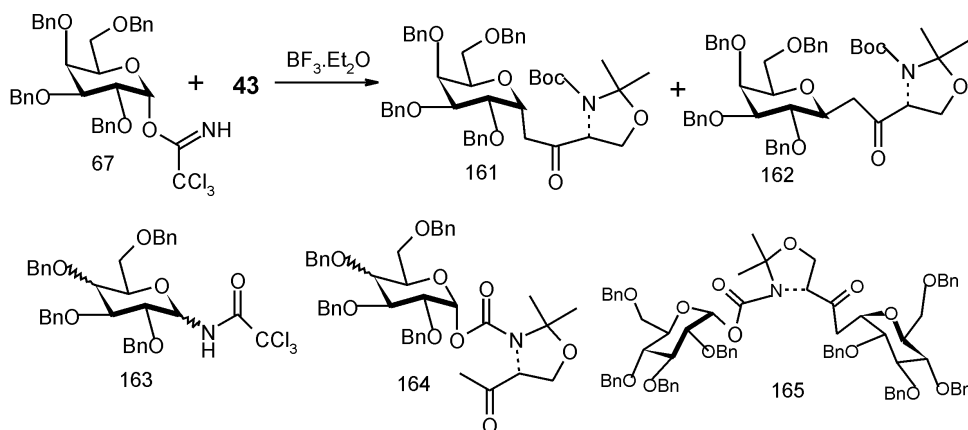


Схема 45

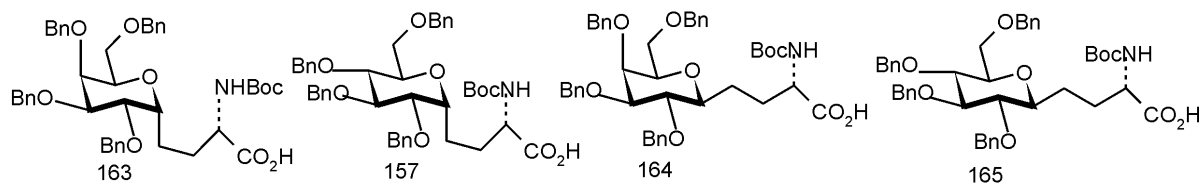


Схема 46

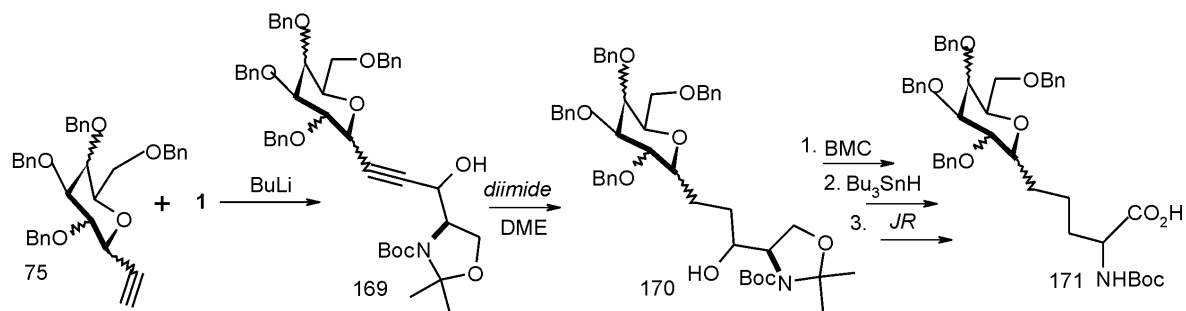


Схема 47

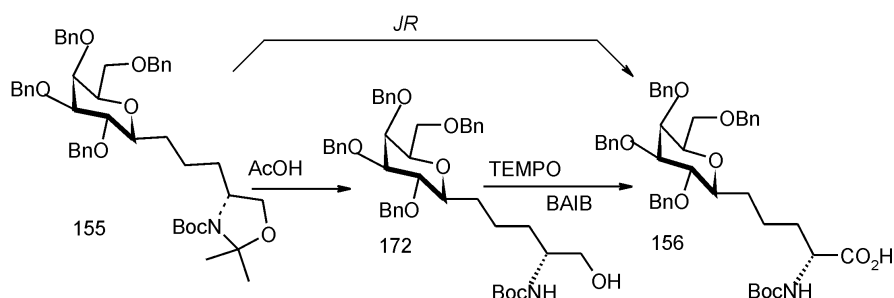


Схема 48

ним виходом лише 32% [23, 72]. Одночасно утворюються побічні продукти (163-165) (схема 45).

Якщо α -аномер (160) обробити BuLi, то перехід його у β -аномер (162) сягає 60%. Одержані аномерні кетони після їх відновлення, наступного відщеплення гідроксильної групи та окиснення за схемою 42 дають α - і β -тетра-О-бензил-С-галактозил-L-серини (166, 160) та α - і β -тетра-О-бензил-С-глюкозил-L-серини (167, 168) [23, 73] (схема 46).

Цікавим напрямком синтезу С-глікозил- α -амінопентанових кислот (171) є взаємодія метал-ацетиленіглікозидів (75) [74] з альдегідом Гарнера (1) [32] за схемою 47.

Перша стадія — приєднання літіацетиленіду до альдегіду Гарнера дає β -пропаргілкарбінол (169)

з виходом 68%. Відновлення потрійного зв'язку, відщеплення гідроксильної групи та демаскування амінокислотної групи проходять з виходами понад 85% уже відомими методами (схеми 40, 41).

Подальші дослідження [34, 35] показали, що застосування реагента Джонса дозволяє одержувати ГАК в одну стадію і з високим виходом (90%), тоді як постадійне розкриття оксазолідинового кільця і окиснення первинної гідроксильної групи в карбінолі (172) іншими окиснювачами (NaClO_2 , TEMPO-BAIB), які застосовуються у хімії вуглеводнів [75], ускладнює синтез і приводить до зменшення виходу (60%) (схема 48).

За цією методикою синтезовано [35] ще ряд С-гліцидил- α -амінопентанових кислот (173-175) (схема 49).

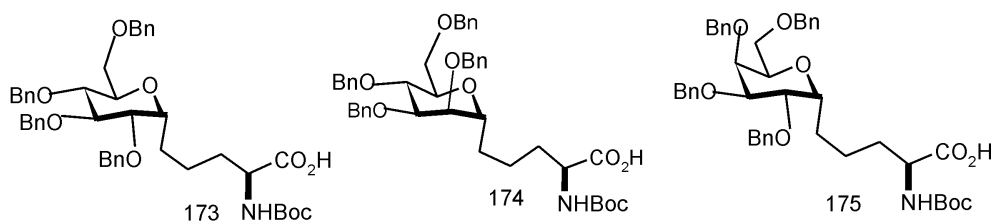


Схема 49

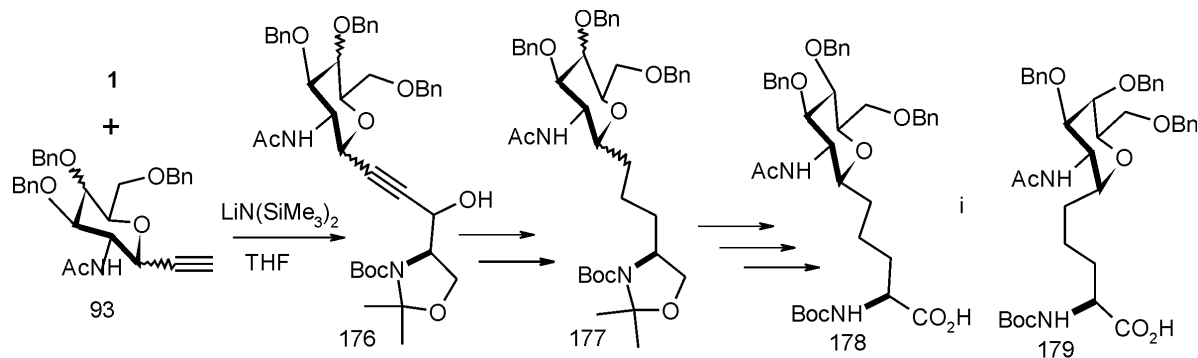


Схема 50

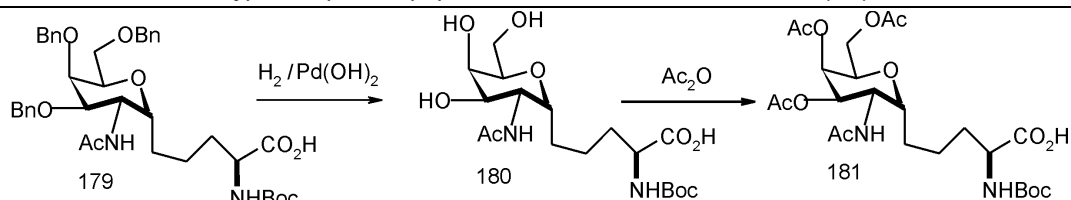


Схема 51

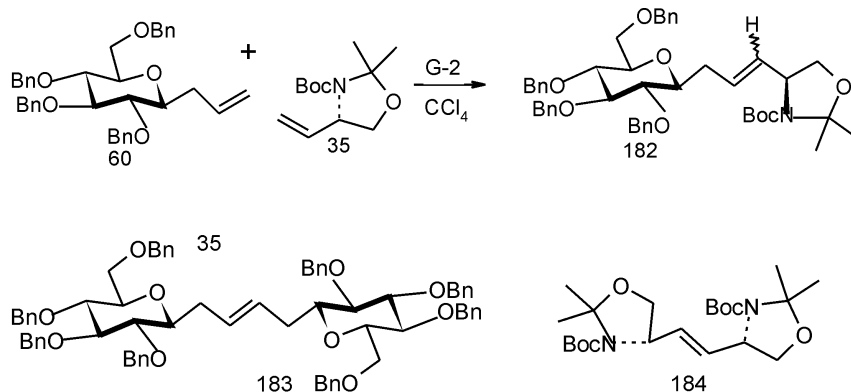


Схема 52

У тій же роботі [35] показано, що похідні 2-ацетиламіно- α -амінокислот (175, 176) цим методом можна синтезувати, виходячи із 2-ацетиламідо-5-ацетиленілглікозидів (93), металуючи їх $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ перед взаємодією з альдегідом Гарнера з виходом лише 32 і 65% відповідно (схема 50).

Захисні Bn-групи в ізостері (176) можуть замінюватися на ацетильні (181) після гідратування на $\text{Pd}(\text{OH})_2$ та ацетилювання уже вільних гідроксигруп [32], наприклад, схема 51.

Варто відзначити, що реакція ацетиленідглюкозидів з альдегідом Гарнера (1) є майже універсальним методом одержання похідних С-гліцидил- α -амінокислот.

Дуже перспективною для синтезу ГАК є відносно нова реакція метатезису [44]. Ця реакція перехресного замикання кільця або “ring-closing

cross metathesis” (RCM) широко застосовується у хімії гетероциклічних сполук [76], тоді як реакція сполучення двох різних алкенів з утворенням нових ациклічних речовин (cross metathesis, CM) у хімії амінокислот використовується значно рідше і, головним чином, через її неселективність. При взаємодії двох різних алкенів завжди поряд з цільовими продуктами (CM) утворюються і побічні, тобто кожна ненасичена речовина, реагуючи сама з собою (самометатезис), дає пару нецільових алкенів [77] практично у рівних співвідношеннях, якщо реакцію проводити у присутності металоорганічних (Mo, W, Re та ін.) промоторів. Пошук промоторів, які дозволяли б проводити CM селективно, успішно розвивається [78]. Очевидно, найбільшим успіхом у цьому напрямку було відкриття 1,3-димезитил-4,5-дигідроімідазол-2-ілдрутеній-

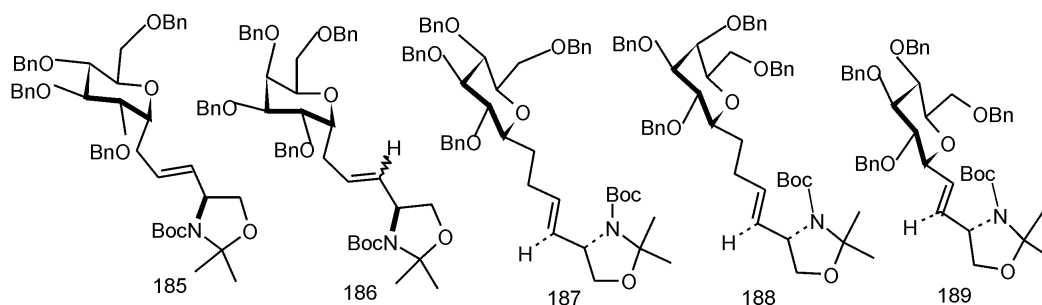


Схема 53

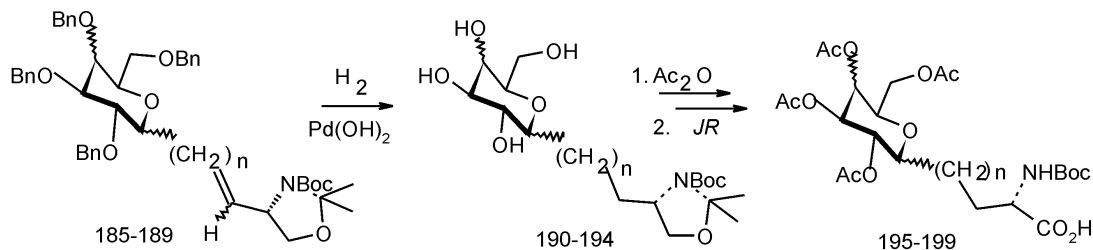


Схема 54

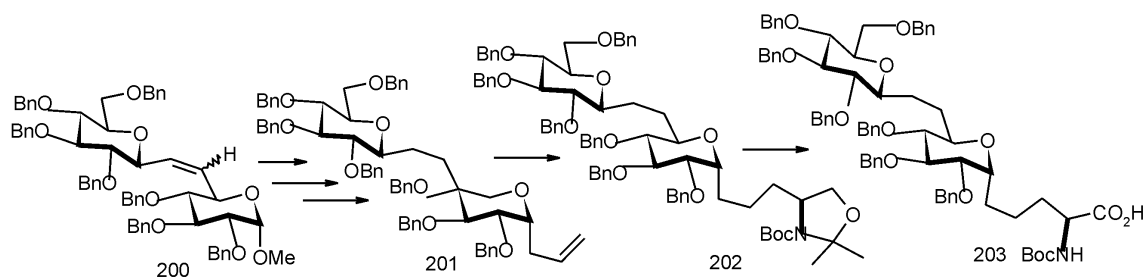


Схема 55

карбену (G-2) — каталізатора чи промотора Граббса [79]. Так, із аліл-β-D-глюкопіранозиду (60) з 2 еквівалентами вінілоксазолідину (35) і 0,2 еквівалентами промотора (G-2) [80] було одержано суміш продуктів, із якої виділено очікуваний 3-(тетра-О-бензил)-глюкопіранозил-1-оксазолідин ілпропен-1,2 (182) з виходом 50%, біля 30% вихідного алілглюкозиду (60) і до 10% побічних продуктів саометатезису (183, 184) [46] (схема 52).

У цих умовах було синтезовано і ненасичені сполуки (185-189) (схема 53).

Вихід продуктів СМ становить 50-40%. Нижчий вихід (16%) алкену (189) пояснюють нестабільністю вихідного вінілглюкозиду (115) [81]. Для одержання β- та α-глікозиламінокислот (192-196) продукти метатезису (185-189) гідрують на Pd(OH)₂ перетворюючи на відповідні похідні насичених вуглеводнів (187-191), звичайним способом ацетилювали вільні гідроксильні групи та розкривали оксазолідинові кільця за схемою 54.

Амінокислоти (195-199) є С-етиленизостерами (С і D) та аномерами О-галактозилсерину (А) та N-галактозиласпарагіну (В) і придатні для глікопептидного синтезу. Галактозил-α-амінопентанова кислота (195, n=2) показала позитивні результати при імунологічних дослідженнях [76].

Значний інтерес представляють і дисахарид-заміщені α-амінокислоти (203) теж синтезовані СМ [45] (схема 55).

Енантіомерності О-тетраацетильовані α-галактопіранозид-амінокислоти (206, 207) з різною кількістю (n = 1, 2, 3) метиленових груп між амінокислотою та цукровою складовими було синтезовано [50] реакцією СМ галактозидалкенів (125, 128) з бензилестером L-вінілгліцину (204), що теж перебігає у присутності каталізатора G-2, з подальшим уже традиційним перетворенням продуктів метатезису (205) (схема 56).

Бензилестер вінілгліцину (204) одержували декарбоксилуванням Cbz-NH-захисної L-глутамінової кислоти [82]. Треба відзначити, що якщо галактозиламінокислоти (206, 207) при n = 1 і 2 одержують з виходом до 98%, то амінокислоти (212, n = 0) — лише сліди, очевидно, через стеричні перешкоди. Тому для синтезу цієї важливої для медико-біологічних досліджень амінокислоти довелося відмовитися від СМ і для з'єднання цукрових та амінокислотних блоків застосувати відомий метод олефінування за Горнер-Еммонсом [83], перетворивши попередньо α-алілгалактозид (125) озонуванням на галактозидацетовий альдегід (208, схема 36). При взаємодії останнього

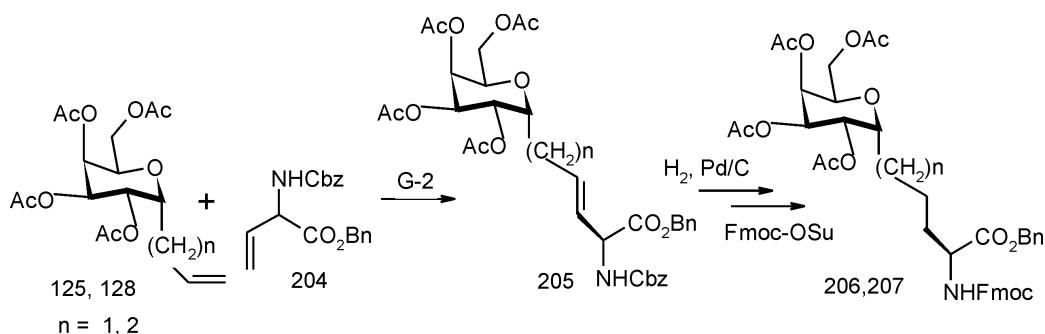


Схема 56

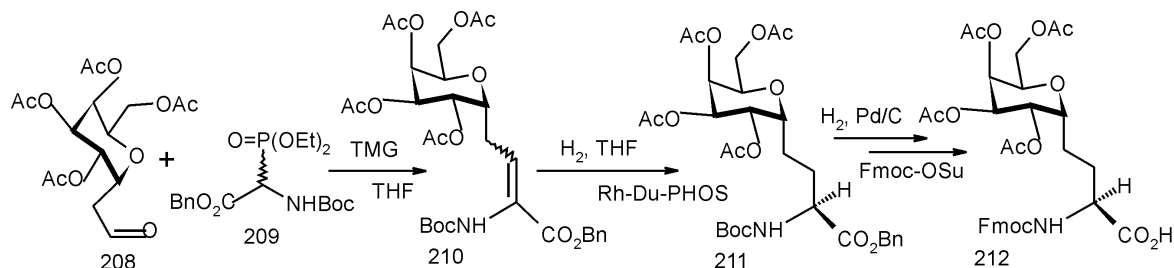


Схема 57

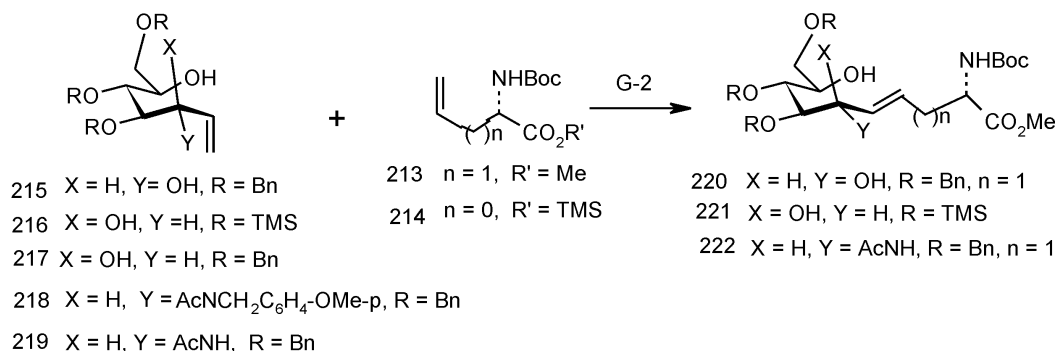


Схема 58

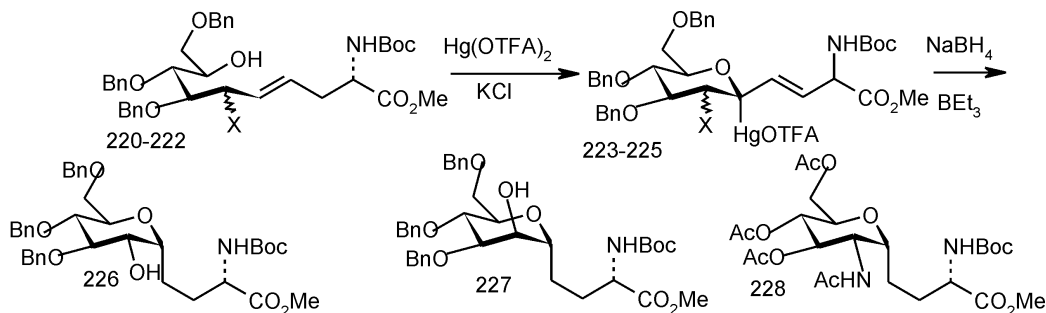


Схема 59

з фосфонатом (209) [84], що проходить у присутності тетраметилгуанідину (TMG), утворюється ненасичений інтермедіат (210). Несиметричне гідрування на родійфосфонієвому каталізаторі (Rh-Du-PHOS) [50, 85] та подальші уже традиційні перетворення (210) дають очікувану амінокислоту (212) з виходом 77%. Весь цикл перетворень показано на схемі 57.

Однак СМ має значно більші можливості для одержання ГАК, але для цього замість ненасичених похідних оксазолідину як партнерів у СМ застосовують естери α -амінокислот з кінцевими подвійними зв'язками. Це дозволяє в умовах СМ синтезувати ГАК практично з будь-якою довжиною проміжного вуглеводневого ланцюга [86, 87]. Особливо придатним для цього є використання у СМ аліл- та вінілгліцинів (213, 214) у парі з похідними ω -вінілполіпентанолів (215-219) — моноцукрів нециклічної структури [88], одержаних в одну стадію приєднанням дивінілцинку чи вініл-магнійброміду до 2,3,5-три-О-бензиларабінози [89].

Для цього як і у попередніх випадках СМ проводиться у присутності каталізатора G-2. Вихід ненасичених продуктів метатезису (220-222) становив біля 50% (схема 58).

Варто відзначити, що використання TMS-естерів (214, 216) дозволяє провести СМ більш селективно. Про вплив на СМ електронного чи стеричного факторів невідомо [90]. Під дією трифторацетату ртуті у водному розчині хлористого калію при кімнатній температурі ненасичені продукти СМ (220-222) циклізуються з утворення відповідних ненасичених інтермедіатів (223-225), які відновлюються NaBH₄ у присутності триетилбору (BEt₃) до α -глюко- (226) і α -манопіранозиламінокислоти (227) та до три-О-ацетил-2-ацетамідо- α -глюкоаміномасляної кислоти (228) [88] (схема 59).

При СМ С-вінілгліцину з три-О-бензилглюкогептеніолом (215) після уже традиційного перетворення утворюється глюкозилаланін (229) і L-C-(3-О-ацетил-4,5,7-три-О-бензилглюкозил)-аланін (230) після наступного ацетилювання (схема 60).



Схема 60

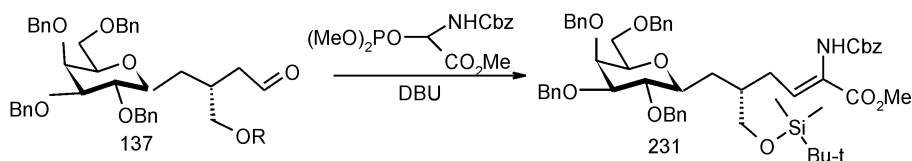


Схема 61

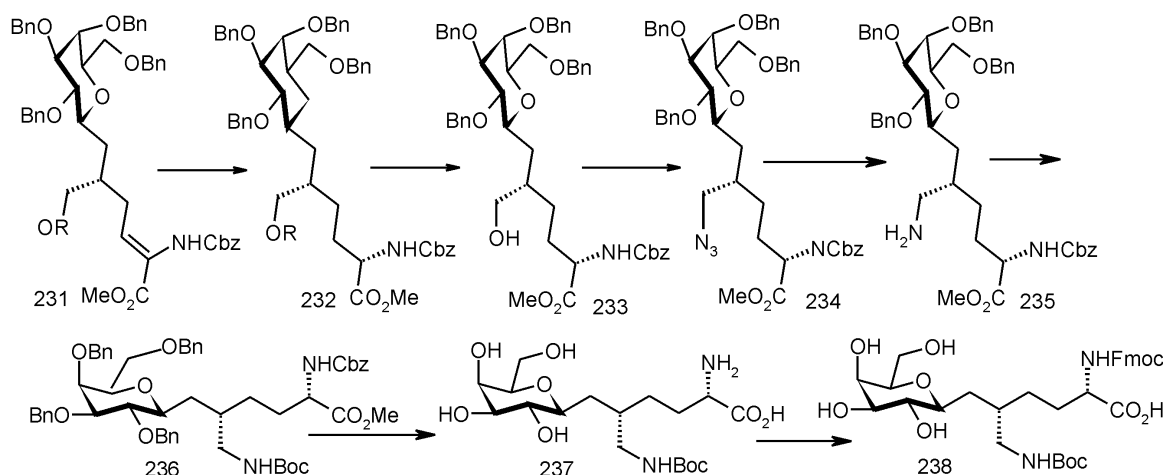


Схема 62

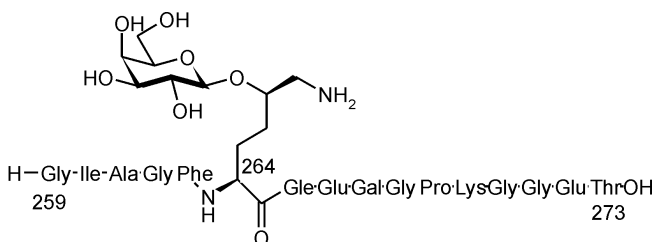


Схема 63

Із розглянутого матеріалу можна зробити висновок, що є декілька практично рівнозначних стратегічних підходів до дизайну ГАК, але у кожному конкретному випадку перевагу може мати той чи інший, зрозуміло, з урахуванням умов та особливостей. Так, нещодавно було повідомлено [56] про успішний стереоспецифічний синтез Вос- і Fmoc-захисненого C-ізомеру (F) природного β -D-галактозил-(5R,2S)-гідроксилізіну (E). Для цього прийшлося шукати інші підходи, так як ні спроба з'єднати традиційним способом альдегід Гарнера (1) з тетра-О-бензилоксигалакто-3-гідроксиметилпропіоналем (137), одержаним із бутену (129) (схема 36), ні використання як амінокислот-

ного блоку хірального морфоліну Вільямса [91] не дали позитивних результатів і тільки олефінування альдегіду (137) похідним фосфонілгліцину ((MeO)₂P(O)CH(NHCbz)CO₂Me) за методом Горнера-Еммонса [92] дозволило одержати енамід (231) як суміш двох ізомерів (Z/E = 98:2) (схема 61).

Для перетворення енамиду (231) на очікуваний C-ізомер амінокислоти (F) довелося детально вивчати всі стадії цього непростого синтезу. Було знайдено, що гідрування енамиду (231) краще проводити без попереднього відщеплення TBDMS-групи у пропанольному розчині на каталізаторі Барка, (1,2-біс[транс-2,5-діізопропілфосфолано]етан-RuBr₂) [93]. Уже насичений інтермедіат (232) утворюється при цьому з виходом 95%. Після відщеплення захисної групи дією TBAF в THF (233, вихід 94%), заміни гідроксильної на азидо-групу за реакцією Міцунобу та відновлення останньої (234) в умовах реакції Штаудінгера одержують інтермедіат (235) з вільною NH₂-групою (вихід 93%). Після цього, традиційно захистивши вільну аміногрупу (236) і знявши гідруванням на Pd(OH)₂ Bn- та Cbz-захисні групи, очікувана амі-

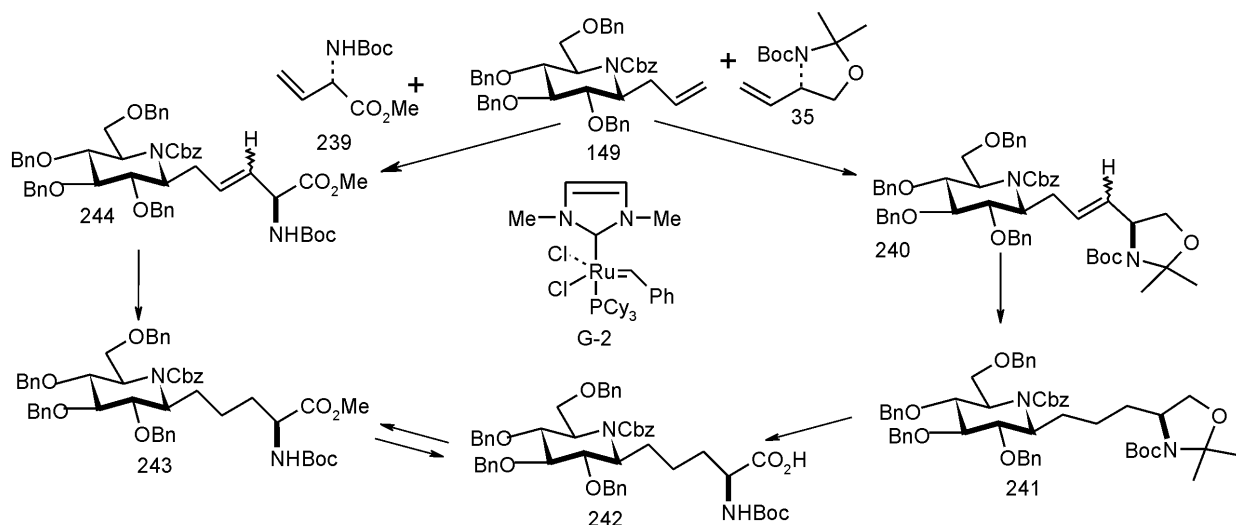


Схема 64

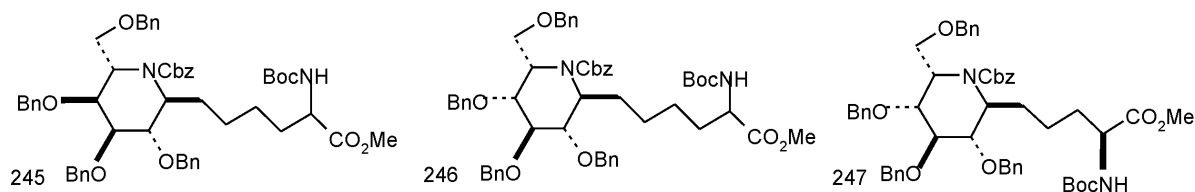
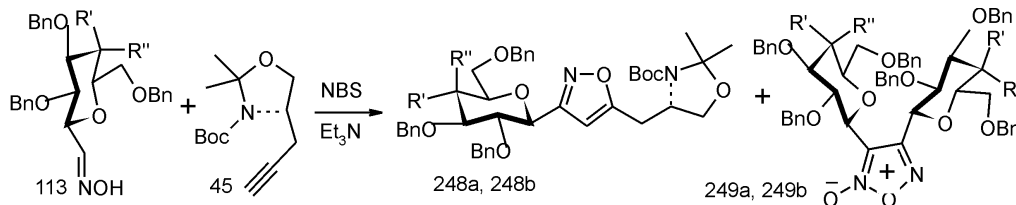


Схема 65



a) R' = H, R'' = OBn b) R' = OBn, R'' = H

Схема 66

нокислота (238) одержується з виходом 56% після наступного захисту α -аміногрупи дією Fmoc-OSu за схемою 62.

Сконструйований таким складним шляхом 5-(β -D-галактопіранозилметил)лізин (238) є N-Бос- та N-Fmoc-протектованим C-ізомером (F) природного галактозил-О-гідроксилізіну (E), придатним для пептидного синтезу (236, 238). β -D-Галактозил-(5R,2S)-гідроксилізин (E) розглядається як важлива складова у структурі колагену. За даними молекулярно-біологічних та медичних досліджень [17] [94] руйнування колагену, обумовлене атакою Т-клітин, очевидно, починається з ферментного руйнування найслабшого (-O-) зв'язку амінокислотного залишку (E), що призводить до розривання основного ланцюга між 263- та 264-тим амінокислотними залишками (β -D-галактозил-(5R,2S)-гідроксилізіну) в епітопі С II 259-273 колагену (схема 63).

Останнє і призводить до виникнення і розвитку ревматоїдного артриту та ерозії кісток. Щоб запобігти цьому, пропонується замінити галактозилгідроксилізин (E) відповідним C-ізомером (F), синтез якого і описано вище (схеми 36, 61, 62).

Дуже перспективними для застосування в біології та медицині є так звані іміно- чи азоцукри. Їх майже одночасно було виділено із природної сировини і синтезовано [95]. Вони впливають на карбогідратні процеси у живому організмі, що відбуваються під впливом глікозидази, глікозилтрансферази, фосфорилази [96] та ін. ензимів,

включаючись у ріст, регулювання, розмноження та взаємодії клітин. Тому постійно зростає інтерес до створення більш стабільних ненатуральних іміноглікопептидів, у яких скомбіновано було б гідролітичну стабільність з високими біологічними властивостями. Про синтез таких амінокислот уже повідомлялося [97], але є побоювання, що цей метод придатний лише для синтезу суміші ізомерів. І щоб уникнути такої проблеми, особливо при використанні різноманітних азоцукрових блоків та подовженні проміжного вуглеводневого ланцюга, Дондоні зі спів. [64] вибрав реакцію СМ [79] між двома, цукроїмним та амінокислотним блоками, що вже мають у своїй структурі замісники з C=C- зв'язком (134, 35, 235), за аналогією з синтезом похідних C-глікозиламінокислот (схема 53, 57). Однак, здійснити синтез іміноглікопіранозил- α -амінокислот у тих умовах не вдалось, і тільки подальший пошук привів до висновку, що продукти СМ із задовільним виходом можуть утворюватися у м'якших умовах (температура — 40°C, CH₂Cl₂, 18 год) при великому надлишку (3 еквіваленти) вінілоксазолідину (35) чи N-Бос-вінілгліцину (236) та збільшенні до 20% мольних Ru-карбену (G-2) [80]. Вихід продуктів метатезису при цьому досягає 40-50%. Надлишок вихідних компонентів реакції частково повертається (до 20%). Одержані ненасичені продукти СМ (240, 244) представляють собою рівну суміш E- та Z-ізомерів і після відновлення за схемою 39 перетворюються на насичений прекурсор (241), із яко-

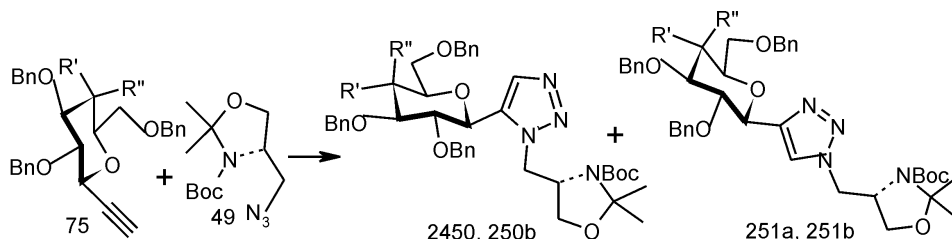


Схема 67

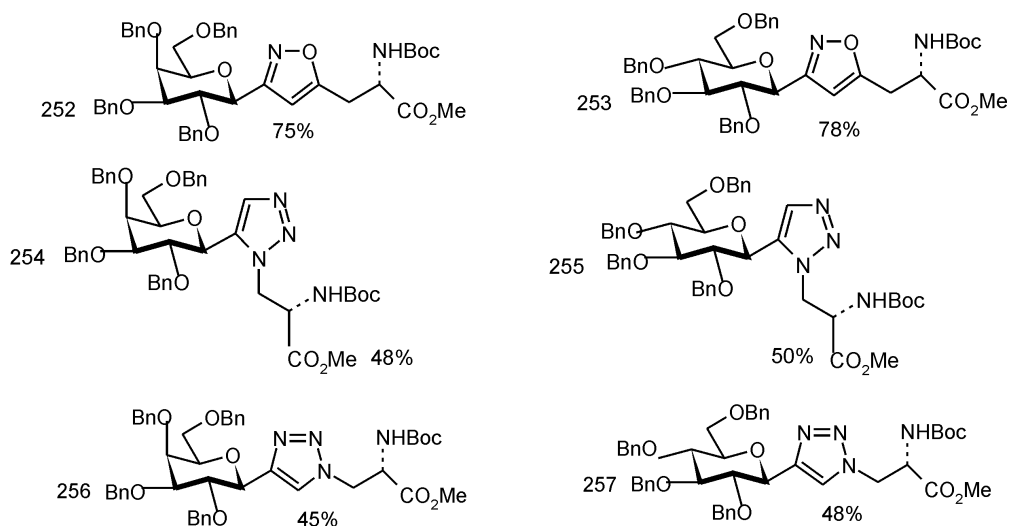


Схема 68

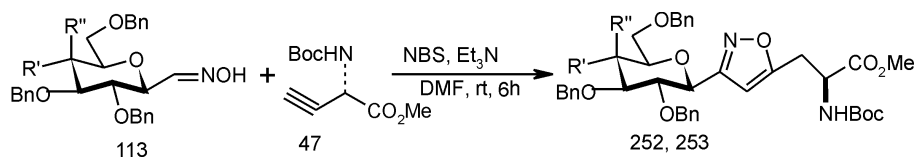


Схема 69

го після розкриття оксазолідинового кільця (JR) утворюється іміноглюкозиламінопентанова кислота (242) у вигляді одного енантіомеру [65] (схема 64).

Метилестер (243) цієї кислоти було отримано СМ вінілгліцину (239) у алілглюкозиліміном (149) чи естерифікацією. За цією схемою було одержано і такі гліцидиламінокислоти (схема 65).

Крім О- та N-зв'язаних глікопіранозид- α -амінокислот [11] у природі зустрічаються і відіграють важливу роль у життєвих процесах і цукровмісні α -амінокислоти з гетерокільцями у проміжних (між цукровою та амінокислотою складовими) ланцюгах, наприклад, С-манопіранозидтриптофан [98]. Тому дуже важливим видається створення синтетичних С-ізостерів амінокислот такого типу. Для вирішення цієї проблеми італійські вче-

ні зі школи проф. Дондоні [25] використали реакції 1,3-дипольного циклоприєднання [99] глікозиліксонітрилів (113, 114) до потрібного зв'язку пропаргілімідазоліну (45). Це привело до утворення похідних глікопіранозид- α -амінокислот з проміжними оксазолідиновими кільцями (248a,b). Одночасно утворюються і побічні продукти (249a,b) (схема 66).

Якщо у цю реакцію вводили ацетиленіглікози (75) і азид (49), то по аналогії з даними [100] утворюється суміш 1,5- (250a,b) та 1,4-триазолів (251a,b) у співвідношенні 5:1 із загальним виходом 80%. Реакція у цьому випадку проводиться без розчинника при 120°C (схема 67).

Після деацетонування (248a-251b) та естерифікації були одержані [25] такі метилестери (схема 68).

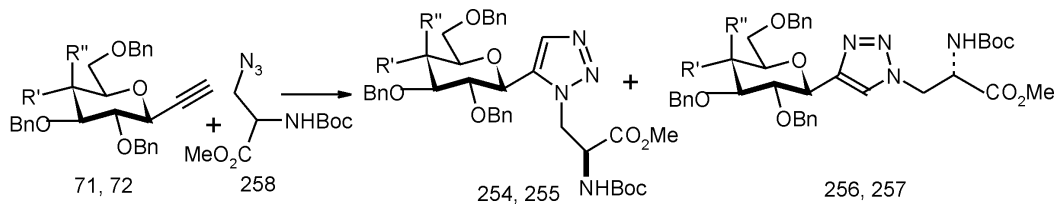


Схема 70

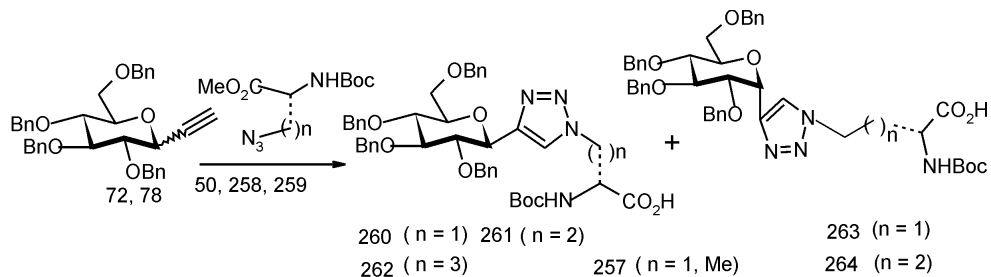


Схема 71

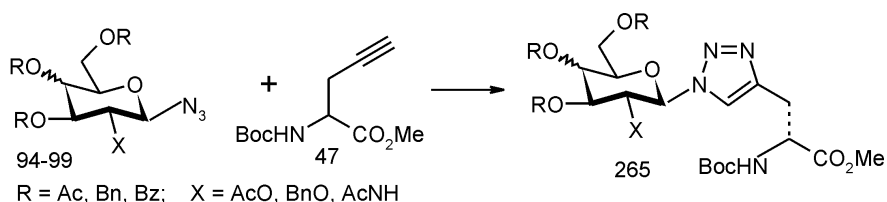


Схема 72

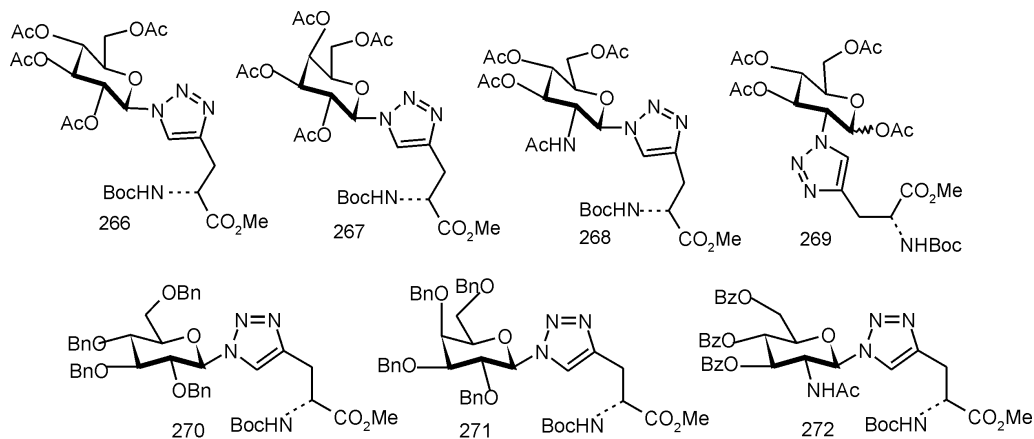


Схема 73

Дибензилювання естерів (252-257) з метою одержання тетрагідроксипохідних можна проводити гідруванням на $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Гетероциклічні ланки при цьому зберігаються. У цій же роботі показано, що синтез амінокислот (252, 253) можна дещо спростити, якщо у реакції з цукровими блоками (113) використати пропаргілгліцин (47) у середовищі ДМФ (схема 69).

При взаємодії цукроацетиленідів (71, 72) та β -азидоаланіну (258), взятих в еквівалентному співвідношенні, при температурі 120°C і без розчинника було одержано триаколи (254, 255) і (256, 257) з виходом 60% (схема 70).

Якщо реакцію проводити у присутності йодиду міді та DIPEA у толуолі та при кімнатній температурі, то утворюються лише продукти [3+2]-приєднання (254, 255) з виходом 80-82%. Розвиваючи цю стратегію, Куайперс із спів. [101] реакцією β -та α -ацетиленілглюкозидів (72, 78) з азидопохідними амінокислот (50, 258, 259) [102] синтезували

амінокислоти (260-262, 257, 263, 264) з виходом 60-73% (схема 71).

Цими авторами [101] показано, що така "click reaction" [102] дозволяє синтезувати з високим виходом і похідні 1,4-заміщених 1,2,3-триазолів (265), якщо виходити із β -азидів похідних глюкози (94, 95, 97, 99) і β -галактози (96, 98) та пропаргілгліцину (47) (схема 72).

Оптимальними умовами реакції є кімнатна температура і середовище 50%-ного трет-бутилового спирту у присутності 0,2 еквіваленту ацетату міді та 0,4 еквіваленту аскорбату натрію. У цих умовах метилові естери AcO - та BnO -захисених гліцидиленілтриазоліл- α -аланіну (266-272) отримані з виходом (88-98%) [101] (схема 73).

О-Бензойні захисні групи (272) знижують вихід до 30%. Цим способом одержано і естери амінокислот (273-275) з різною кількістю CH_2 -груп у проміжних ланцюгах, виходячи із похідних відповідних амінокислот (схема 74).

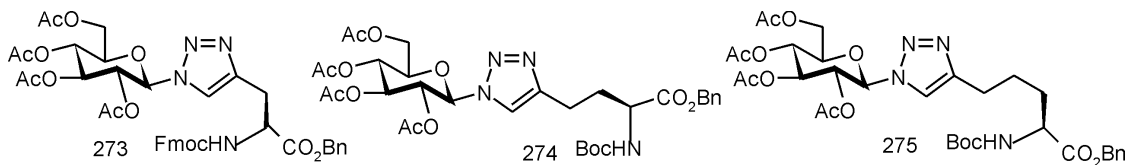


Схема 74

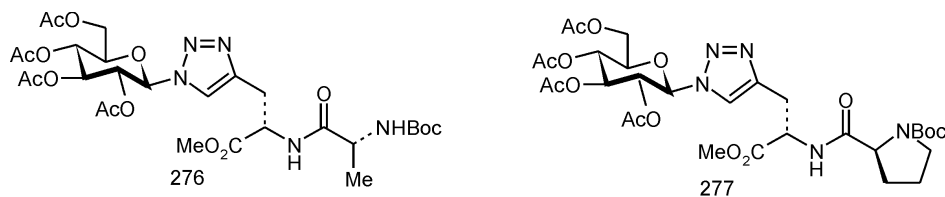


Схема 75

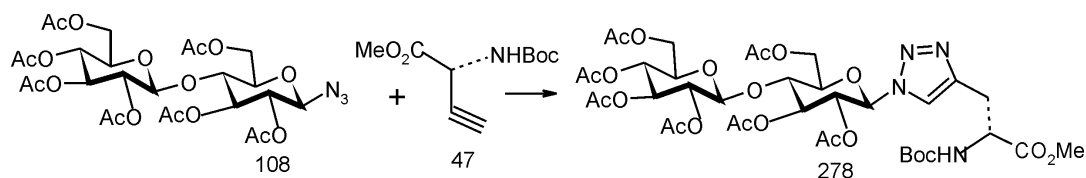


Схема 76

Якщо замість амінокислот у реакцію вводити дипептиди пропаргілгіліцину, наприклад, з L-аланіном та L-проліном, то з виходом біля 90% утворюються нові цукротриазоловмісні дипептиди (276, 277) (схема 75).

Аналогічно були одержані триазолозаміщені амінокислоти дисахаридного ряду, наприклад (схема 76).

Без сумніву, розглянутий вище матеріал свідчить, що розроблені стратегічні підходи до склад-

ного, багатостадійного синтезу непростих за структурою похідних енантімерно чистих цукровмісних амінокислот створюють перспективу широкого використання цих речовин у пептидному синтезі та створенні на їх основі нових медико-біологічних препаратів і високоефективних ліків [17, 50, 54, 55, 60, 94, 96, 102, 103]. Дослідження у цьому напрямку інтенсивно розвиваються.

Література

1. Танчук Ю.В., Кухар В.П. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т. 4, вип. 1 (13). — С. 3-27.
2. Adlington R., Baldwin J.T., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 2001. — P. 668-679.
3. Wasserman H.H., Long Y.O., Zhan R. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №18. — P. 3351-3353.
4. Hichcock R.B., Rahman Chazia, Young D.W. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1, №15. — P. 2682-2688.
5. Biginelli P. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1993. — Vol. 23, №2. — P. 360-371.
6. Hantzsch A. // *Ann. Chem.* — 1882. — B. 215. — P. 1-9.
7. Dondoni A., Massi A., Minghini E. et al. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №16. — P. 6172-6183.
8. Garner P.P., Park J.M. // *Org. Synth.* — 1992. — Vol. 70. — P. 18-26.
9. Kasander G.M., de Jesus R., Yuan A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, №4. — P. 6172-6183.
10. D'Aniello F., Falormi M., Mann A. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1996. — Vol. 7, №4. — P. 1217-1226.
11. Dondoni A., Marra A. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №12. — P. 4395-4421.
12. Dondoni A., Massi A., Sabbutini S. et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №20. — P. 6979-6994.
13. Kappe C.O. // *Tetrahedron*. — 1993. — Vol. 49, №32. — P. 6937-6963.
14. Jones R.C.F., Berthelot D.J.C., Iley J.N. // *Tetrahedron*. — 2001. — Vol. 57, №30. — P. 6539-6555.
15. Wang W., Cal M., Xiong C. et al. // *Tetrahedron*. — 2002. — Vol. 58, №36. — P. 7365-7374.
16. Dhavale D.D., Bhujbal N.N., Joshi P. et al. // *Carbohydrate Res.* — 1994. — Vol. 263 (2). — P. 303-307.
17. Dwek R.A. // *Chem. Rev.* — 1996. — Vol. 96, №2. — P. 683-720.
18. Garner P., Park J.M. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 53, №2. — P. 2361-2364.
19. Dondoni A., Perrone D. // *Org. Synth.* — 1999. — Vol. 77. — P. 64-77.
20. McKillop A., Taylor R.J.K., Watson R.J. et al. // *Synthesis*. — 1994. — P. 31-33.
21. Rossi L., Pecunioso A. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №22. — P. 5285-5288.
22. Dondoni A., Massi A., Marra A. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №36. — P. 6601-6604.
23. Dondoni A., Marra A., Massi A. // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, №3. — P. 933-944.
24. Gallant P., D'Haenens L., Vandewall M. // *Synth. Commun.* — 1984. — Vol. 14, №2. — P. 155-161.
25. Dondoni A., Giovannini P.P., Massi A. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №17. — P. 2929-2932.
26. Dondoni A., Scherrmann V.-Ch. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №21. — P. 6405-6412.
27. Wong Y., Babirad S.A., Kishi Y.J. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57, №2. — P. 468-481.
28. Dondoni A., Marra A., Massi A. // *Tetrahedron* — 1998. — Vol. 54, №4. — P. 2827-2832.
29. Garegg P.J., Aammuelsson B. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1980. — P. 2866-2869.
30. Schmidt R.R., Michel J., Roos M. // *Lib. Ann.* — 1984. — №7. — P. 1443-1357.
31. Lemiux R.U., Ratcliffe R.M. // *Canad. J. Chem.* — 1979. — Vol. 57, №10. — P. 1244-1251.
32. Dondoni A., Mariotti G., Marra A. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №18. — P. 3483-3487.
33. Lowary T., Meldal M., Hemboldt A. et al. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №26. — P. 9657-9668.
34. Isobe M., Nishizawa R., Hosokawa S. // *Chem. Commun.* — 1998. — P. 2665-2676.
35. Dondoni A., Marriotti G., Marra A. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №13. — P. 4475-4486.
36. Staudinger H., Meuer J. // *Helv. Chim. Acta*. — 1919. — Vol. 2. — P. 635-646.
37. Leteus C., Veyrieres A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1994. — P. 2647-2655.
38. Shiozaki M., Arai M., Macindoe W.M. et al. // *Chem. Lett.* — 1996. — №9. — P. 735-736.
39. Mizuno M., Shioir T. // *Chem. Commun.* — 1997. — P. 2165-2166.

40. Alper P. B., Hung S., Wong C.-H. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №34. — P. 6029-6032.
41. Alvarez R., Velazquez S., Sau F. et al. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37, №24. — P. 4185-4194.
42. Lehnhoff S., Goedel M., Rarl R.M. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1995. — Vol. 34, №10. — P. 1104-1107.
43. Baker K. W., March A.R., Parsons S. et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58, №42. — P. 8505-8513.
44. Yet L. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №8. — P. 2963-3007.
45. Kraus G.A., Molina T. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №4. — P. 752-753.
46. Dondoni A., Giovannini P.P., Marra A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2001. — P. 2380-2388.
47. Lewis M.D., Cha J.K., Kishi Y. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1982. — Vol. 104, №18. — P. 4976-4978.
48. Cipolla L., Nicotra F., Vismara E. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 38, №17. — P. 6167-6170.
49. Zheng W., De Mattei J.A., Wu J.-P. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1996. — Vol. 118, №34. — P. 7946-7968.
50. Liu S., Ben R.N. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7, №12. — P. 2385-2388.
51. Ben R.N., Emiade A.A., Hauer L. // *Org. Lett.* — 1999. — Vol. 1, №11. — P. 1759-1762.
52. Ponten F., Magnusson G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №21. — P. 7463-7466.
53. Perkins M., Sampson R.A. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №1. — P. 123-126.
54. Wellner E., Gustafsson T., Baclund J. et al. // *ChemBioChem.* — 2000. — Vol. 1, №4. — P. 272-280.
55. Gustafsson T., Saxin M., Kihlberg J. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №6. — P. 2506-2509.
56. Gustafsson T., Hedenstrom M., Kihlberg J. // *J. Org. Chem.* — 2006. — Vol. 71, №5. — P. 1911-1919.
57. Broddefalk J., Backlund J., Almqvist F. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1998. — Vol. 120, №33. — P. 7676-7683.
58. Dondoni A., Perrone D. // *Tetrahedron.* — 2003. — Vol. 59, №24. — P. 4273-4273.
59. Cicchi S., Marradi M., Goti A. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №15. — P. 2741-2743.
60. Butters T.D., Dwek A., Platt F.M. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №12. — P. 4683-4717.
61. Godin G., Compain P., Masson G. et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №20. — P. 6960-6970.
62. Masson G., Compain P., Martin O.R. // *Org. Lett.* — 2000. — Vol. 2, №19. — P. 2971-2974.
63. Godin G., Compain P., Martin R. // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5, №5. — P. 3269-3272.
64. Dondoni A., Giovannini P.P., Perrone D. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, №14. — P. 5508-5518.
65. Mukaiyama T. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1977. — Vol. 16, №3. — P. 818-826.
66. Corey E.J., Andersen N.H., Carlson R.M. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1968. — Vol. 90, №12. — P. 3245-3247.
67. Dewey R.S., van Tomelen E.E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1961. — Vol. 83, №17. — P. 3729-3729.
68. Hart D.J., Hong W.H., Hsu L.Y. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52, №21. — P. 4665-4673.
69. Barton D.H.R., McCombi S.W. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1975. — P. 1574-1585.
70. Zard S.Z. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1997. — Vol. 36, №7. — P. 672-685.
71. Dorgan B.J., Jacson R.F.W. // *Synlett.* — 1996. — P. 859-861.
72. Dondoni A., Marra A., Massi A. // *Chem. Commun.* — 1998. — P. 1741-1742.
73. Dondoni A., Marra A. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №45. — P. 7327-7330.
74. Bertozzi C.R., Cook D.G., Roberts W.R. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №26. — P. 10639-10641.
75. Merino P., Franco S., Merchan F.L. et al. // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 65, №18. — P. 5575-5589.
76. Maier M.E. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2000. — Vol. 39, №12. — P. 2073-2077.
77. Schmidmann F.W., Bendum T.E., Mc Garvey G.J. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — Vol. 46, №27. — P. 4677-4681.
78. Dominique R., Liu B., Das S.K. et al. // *Synthesis.* — 2000. — P. 862-862.
79. Louie J., Grubbs R.H. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2001. — Vol. 40, №1. — P. 247-249.
80. Scholl M., Ding S., Lee C.W. // *Org. Lett.* — 1999. — Vol. 1, №6. — P. 953-956.
81. Martin R., Rao S.P., Kutz H.A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №6. — P. 8698-8700.
82. Bacha J.D., Kochi J.K. // *Tetrahedron.* — 1968. — №24. — P. 2215-2226.
83. Schmidt U., Liberkecht A., Wild J. // *Synthesis.* — 1984. — P. 53-60.
84. Shankar R., Scott A.I. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №2. — P. 231-234.
85. Debenham S.D., Debenham J.S., Burk M.J., Toone E.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119, №41. — P. 9897-9898.
86. Nolen T.G., Kurish A.J., Wong K.A. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №12. — P. 2449-2453.
87. Blackwell H.E., O'Leary D. J., Chatterjee A.K. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2000. — Vol. 122, №1. — P. 58-71.
88. Nolen E.G., Kurish A.J., Potter J.M. et al. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7, №15. — P. 3383-3386.
89. Boschetti A., Nicotra F., Russo G. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №18. — P. 4181-4185.
90. Maishal T.K., Shiha-Mahapatra D.R., Grubbs R.H. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №12. — P. 2263-2267.
91. Williams R., Im M.-N. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1991. — Vol. 113, №24. — P. 9276-9286.
92. Wang W., Yang J.F., Ying J.F. et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №18. — P. 6353-6360.
93. Burk M.J., Feaster J.E., Nugent W.A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1993. — Vol. 115, №22. — P. 10125-10138.

94. Holm L., Rjelln P., Hodahl R. // *J. Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 13, №4. — P. 473-482.
95. Asano N., Nach R.J., Molyneux R.J. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2000. — Vol. 11, №8. — P. 1645-1680.
96. Lilleund V.H., Jensen H.H., Liang X. et al. // *Chem. Rev.* — 2002. — Vol. 102, №2. — P. 515-553.
97. Fuchss T., Schmidt R.R. // *Synthesis.* — 2000. — P. 259-264.
98. Beer T., Vligethart J.F.G., Loffler A. et al. // *Biochem.* — 1995. — Vol. 34, №37. — P. 11785-11789.
99. Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2001. — Vol. 40, №11. — P. 2004-2021.
100. Tornoe C.W., Christensen C., Meldal M. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №9. — P. 3057-3064.
101. Kuijpers B.H.M., Groothuys S., Keereweer A.R. et al. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №18. — P. 3123-3126.
102. Rosenberg S.H., Spina R.P., Woods K.W. et al. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36, №4. — P. 449.
103. Genin M., Allwine D.A., Anderson D. J. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №5. — P. 953-970.
104. Dondoni A., Marra A., Perrone D. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №2. — P. 275-481.
105. Schmidt R.R., Stumpp M. // *Lib. Ann.* — 1983. — №7. — P. 1249-1256.
106. Nishira T., Ishirawa M., Isobe M. // *Synlett.* — 1999. — P. 123-125.
107. Allevi P., Anastasia M., Ciuffreda A. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1989. — P. 1275-1280.
108. Grubbs R.H. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №34. — P. 7117-7140.
109. Lee L.V., Mitchell M.L., Huang S.-J. et al. // *J. Chem. Am. Soc.* — 2003. — Vol. 125, №32. — P. 9588-9589.
110. Lundquist J.T., Pelletier J.C. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №5. — P. 781-783.

Надійшла до редакції 30.08.2006 р.

УДК 547.722:547.811

КОНТРОЛЬ РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТИ В РЕАКЦИЯХ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НЕНАСЫЩЕННЫХ СПИРТОВ

Ю.И.Геваза, В.И.Станинец

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

Ключевые слова: электрофильная гетероциклизация; йодоциклизация; ненасыщенные спирты; производные тетрагидрофурана и тетрагидропирана; хемо-, регио- и стереоселективность; контроль стереоселективности; хиральные центры; хиральные электрофильные реагенты

Рассмотрены реакции электрофильной гетероциклизации ненасыщенных спиртов, которые приводят к образованию производных тетрагидрофурана и тетрагидропирана. Проанализировано влияние природы и структуры электрофильных реагентов, условий проведения реакций, строения ненасыщенных молекул на хемо-, регио- и стереоселективность реакций.

THE WAYS FOR CONTROLLING OF REGIO- AND STEREOSELECTIVITY IN ELECTRO-PHILIC HETEROCYCLIZATION REACTIONS OF UNSATURATED ALCOHOLS

Yu.I.Gevaza, V.I.Staninets

The mechanisms and routs of electrophilic heterocyclization of unsaturated alcohols, which leads to formation of derivatives of tetrahydrofuranes and tetrahydropyrans, were discussed. The role of the electrophilic reagent's nature and structure, reaction's scenarios and the structure of unsaturated substrates on the chemo-, region- and stereoselectivity of the products was analyzed in details.

КОНТРОЛЬ РЕГІО- ТА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТІ В РЕАКЦІЯХ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НЕНАСИЧЕНИХ СПИРТІВ

Ю.І.Геваза, В.І.Станінець

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

Образование производных тетрагидрофурана (ТНФ) и тетрагидропирана (ТНП) в результате реакции электрофильной гетероциклизации (ЭГЦ) ненасыщенных спиртов довольно хорошо изучено [1-4]. В настоящее время публикации по этим реакциям, в основном, посвящены установлению факторов, контролирующих циклообразование, а именно: хемо-, регио- и стереоселективность превращений.

То обстоятельство, что в состав многих биологически активных природных продуктов входят замещенные тетрагидрофураны, стимулирует такого рода исследования. Свидетельством тому служат опубликованные ранее обзоры [5-8].

В настоящей работе мы рассмотрим только публикации по этой проблеме за последние 10-15 лет.

Важный вопрос как с точки зрения понимания механизма реакции, так и с точки зрения развития синтетического метода заключается в том, можно ли осуществить реакцию электрофильной гетероциклизации ненасыщенных спиртов таким образом, чтобы уже имеющийся хиральный центр в

субстрате контролировал относительную конфигурацию новых, образующихся в ходе реакции хиральных центров.

Известно, что региоселективность в реакциях ЭГЦ определяется, в основном, наличием или отсутствием заместителей у двойной связи субстратов, их электронной и стерической природой, конфигурацией. Эти факторы существенно влияют на состояния конформационных равновесий, реакционную способность конформеров, на условия кинетического и термодинамического контроля продуктов реакций циклизации [1, 4-6].

В настоящей работе проанализированы новые данные о влиянии этих факторов на селективность реакции ЭГЦ ненасыщенных спиртов.

Региохимию ЭГЦ ненасыщенных спиртов в ТНФ формально можно представить как процесс 5-экзо-(А) циклизации 4-пентенолов, однако этот процесс может осуществляться также и как 5-эндо процесс (Б) при циклизации 3-бутенолов (схема 1) [1, 9]. Соответственно образование производных ТНП можно представить как 6-экзо процесс

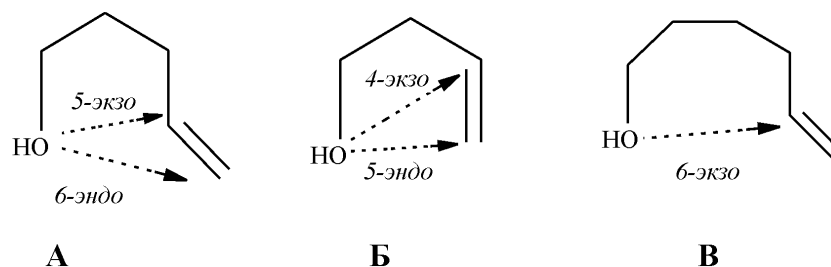


Схема 1

(В) при циклизации 6-гексенолов или при благоприятном влиянии электронных, конфигурационных и конформационных факторов, как 6-эндо циклизацию вместо 5-экзо процесса (А).

Циклизация по пути 5-экзо (А) имеет преимущества по сравнению с 6-эндо процессом хотя бы в силу альтернирования зарядов в углеродной цепи ненасыщенных спиртов.

Однако выход производных ТНФ (6-эндо продукт) повышается с увеличением количества алкильных или арильных заместителей у терминального атома углерода двойной связи [6, 10].

Следует отметить, что образование тетрагидропирановых циклов происходит с высокой степенью 1,2- или 1,3-стереоконтроля, причём образуются преимущественно соединения с экваториальным положением заместителей в цикле.

Конкуренция между 4-экзо и 5-эндо процессами (Б) зависит от наличия и положения заместителей у двойной связи. Циклизация по пути 4-экзо с образованием производных оксетана преимущественно имеет место в том случае, если атом углерода, связанный с ОН-группой, имеет один или два заместителя (третичный или четвертичный) [6, 11-13] или если у атома углерода двойной связи, на который замыкается цикл, имеется заместитель [14, 15]. С другой стороны, 5-эндо циклизация преобладает, если имеются заместители у терминального атома углерода двойной связи [11]. В отсутствие этих структурных факторов невозможен контроль региоселективности и, как правило, образуется смесь региоизомеров [10, 14].

Региоселективность реакций ЭГЦ ненасыщенных спиртов зависит также от условий их протекания (кинетический и термодинамический контроль) [4, 16, 17]. При осуществлении реакций в кинетически контролируемых условиях (NaHCO_3 , водн.) основание депротонирует промежуточно образующийся оксониевый циклический катион, а реакция становится необратимой, что приводит

к преимущественному образованию продуктов экзо-циклизации.

Контроль селективности при образовании производных тетрагидрофурана в процессе 5-экзо циклизации замещенных 4-пентенолов

Изучение вопроса селективного построения производных ТНФ представляет особый интерес в связи с тем, как уже было сказано, что фрагменты этих соединений входят в состав многих полиэфирных природных соединений. Производные ТНФ легко получают в реакциях ЭГЦ ненасыщенных спиртов.

Производные ТНФ обычно легко получают в процессе 5-экзо йодоциклизации вторичных 4-пентенолов-1, причем при проведении реакции в кинетически контролируемых условиях (I_2 , NaHCO_3 , H_2O) образуются преимущественно цис-2,5-дизамещенные 2, а в термодинамически контролируемых (I_2 , MeCN) — 2,5-транс-дизамещенные 3 производные ТНФ (схема 2) [3-6].

В целях увеличения образования 2,5-цис-ТНФ Бартлетт с сотрудниками предложил вместо ненасыщенных спиртов в качестве исходных продуктов использовать их простые эфиры [4, 17]. Авторы установили, что в случае замещенных бензиловых эфиров пентенолов наблюдается благоприятное соотношение реакционной способности, которое обеспечивает высокую селективность по отношению к образованию цис-изомеров 6 (схема 3) [4, 17].

Высокая стереоселективность образования цис-изомеров 6 наблюдается в результате циклизации фуранильных и пиранильных эфиров пентенолов при действии NIS в CH_2Cl_2 [18]. Бромирование этих соединений при помощи NBS в MeCN протекает менее селективно [18].

При йодировании трет-бутиловых эфиров 7а-с в термодинамически контролируемых условиях наблюдается стереоспецифическое образование с почти количественными выходами цис-8а-с (схема 4) [19].

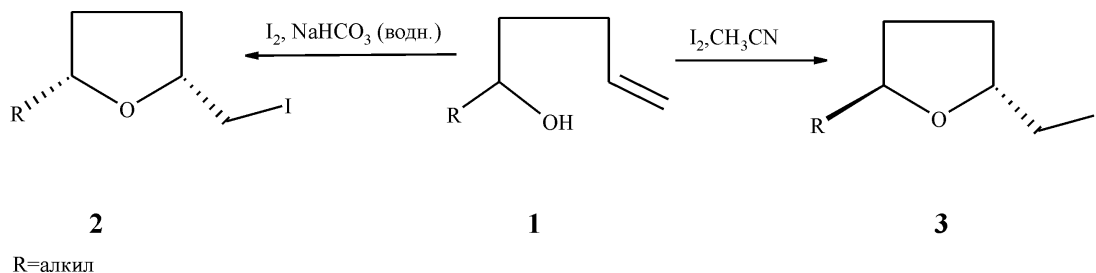


Схема 2

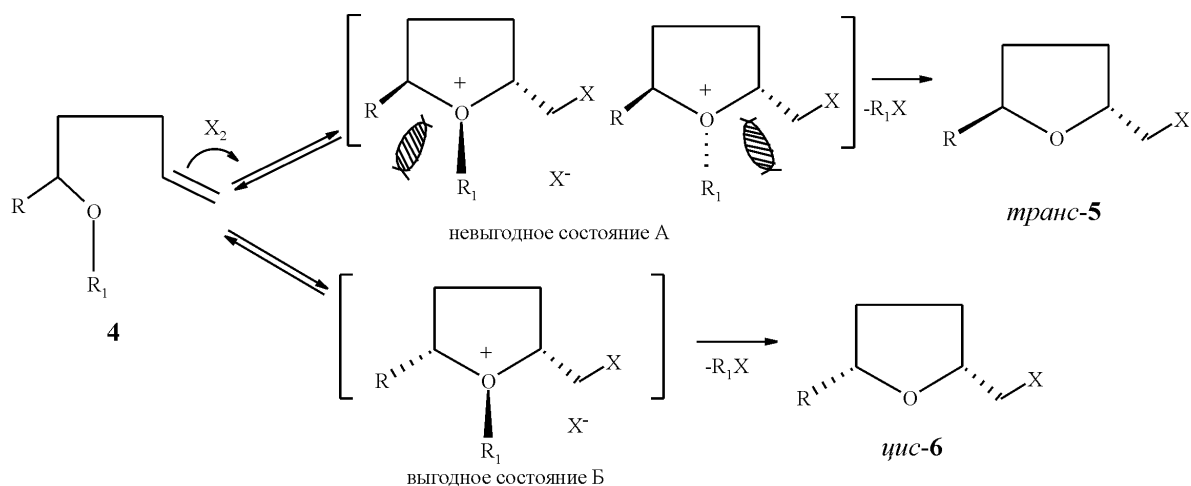


Схема 3

Если заместители в олефиновом фрагменте находятся только в 3 и 4 положении, то селективность реакции снижается. Соотношение 10 /11 составляет 60:40. Это свидетельствует о том, что заместители в 3 и 4- положении не вовлекаются в стерическое взаимодействие с трет-бутильной группой в переходном оксониевом ионе, ведущем к образованию 11, как это имеет место в случае заместителей в положении 2 олефина 9 (схема 5) [19].

Региоселективное образование производных THF (13, *n*=1) и THP (14, *n*=2) наблюдается в результате йодоциклизации спиртов 12, *n*=1,2 (схема 6) [20].

Стереоселективность реакции в кинетически контролируемых условиях (А) невысокая, однако она заметно возрастает при проведении реакции в термодинамически контролируемых условиях (Б).

Найдено, что ОН-группа, находясь в качестве заместителя в аллильном положении ненасыщенных спиртов, приводит к стереоселективному образованию *цис*-2,3-дизамещенных THF и THP [21, 22]. Аналогичное действие оказывают и другие кислородсодержащие (OR) группы в аллильном положении [23-29]. Образование гетероцической системы в этих случаях осуществляется при электрофильной атаке на двойную связь преимущественно на ОН-плоскостной конформер (А) со стороны *син*- к аллильному атому водорода, если R=H (Б). Если R≠H, стереоселективность реакции меняется на обратную (В) (схема 7) [30-34].

Внутримолекулярная йодоциклизация 4-пентен-1,3-диола (15а-с) в кинетически контролируемых условиях (I₂, NaHCO₃, эфир — вода) с

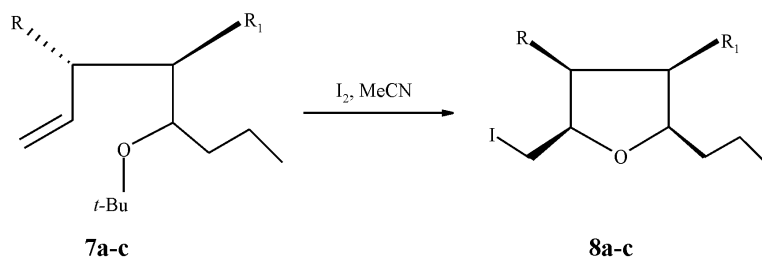


Схема 4

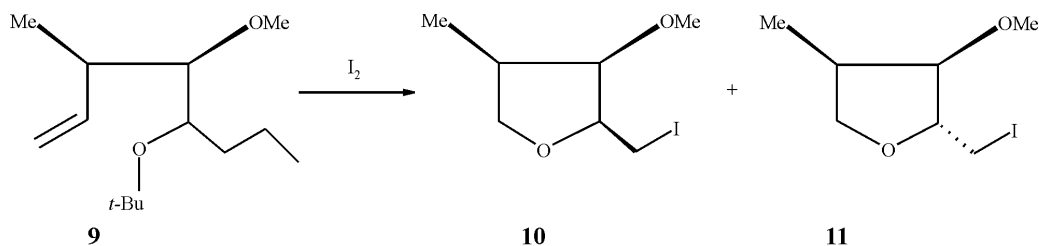


Схема 5

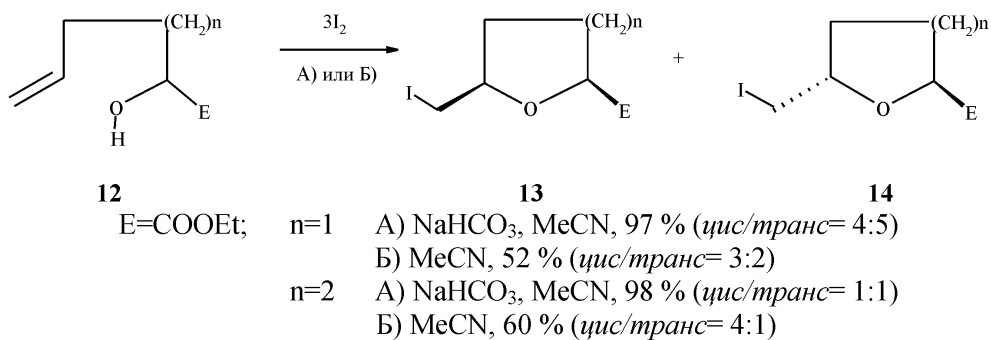


Схема 6

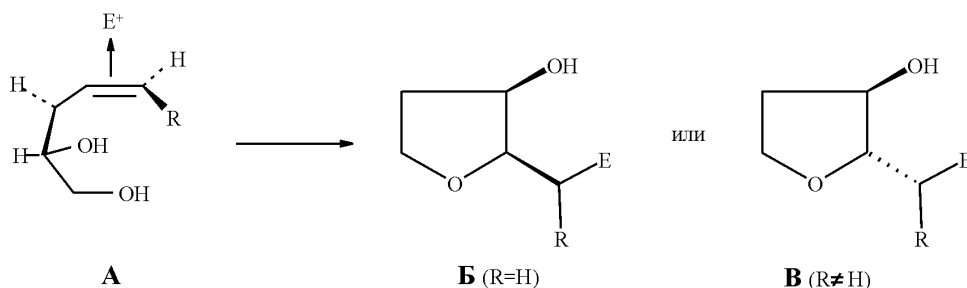


Схема 7

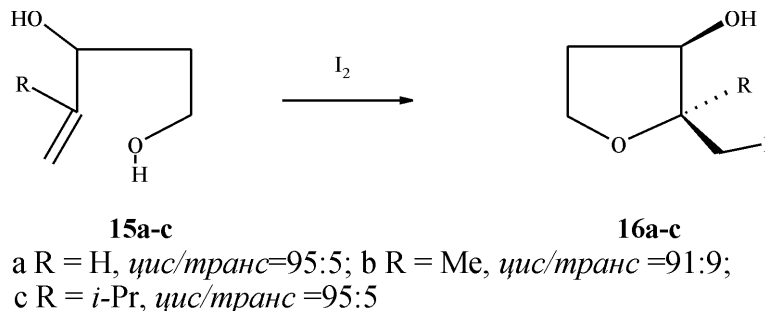


Схема 8

высокой диастереоселективностью приводит к образованию замещенных *цис*-2-йодметил-3-гидрокситетрагидрофуранов 16a-c (схема 8) [21].

Регио- и стереохимия продуктов реакции циклизации ненасыщенных диолов зависит также от 1,3-син- или 1,3-антирасположения гидроксиль-

ных групп. Е-диол 17 при йодировании региоселективно образует THF 18 с высокой стереоселективностью (схема 9), а диол с анти-конфигурацией 19 даёт THF 20 и THP 21 (схема 10) [22].

Стереоселективность реакций ЭГЦ зависит и от конфигурации двойной связи [22, 29]. Исходя

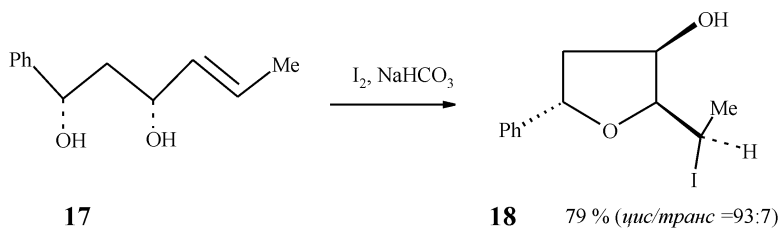


Схема 9

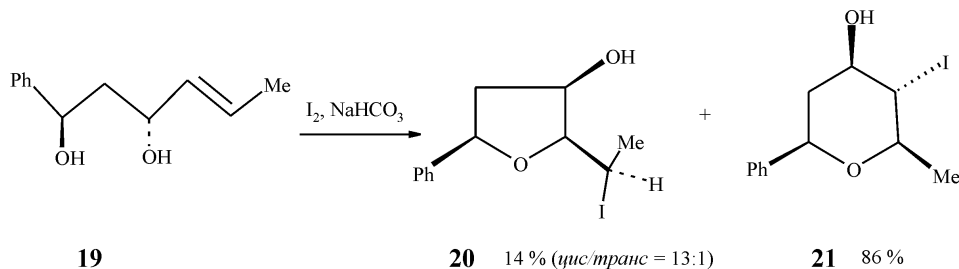


Схема 10

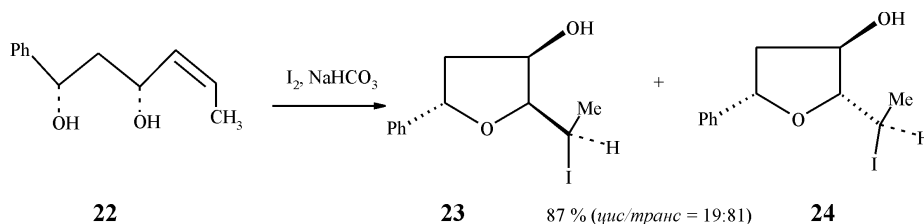


Схема 11

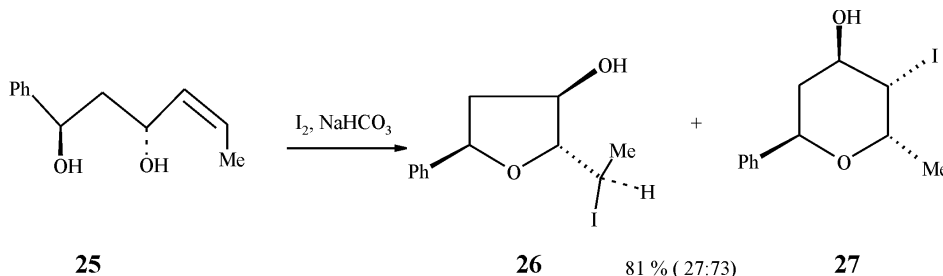


Схема 12

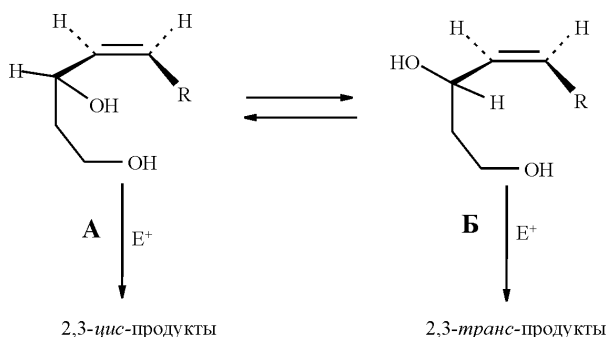


Схема 13

из *Z*-син-диола 22 в реакции йодоциклизации [29], транс-2-йодометил-3-гидрокси-тетрагидрофуран 24 получается как основной продукт реакции в отличие от йодирования *E*-син-диола 17 (схема 11).

Образование транс-изомеров THF 26 и THP 27 наблюдается также при йодировании *Z*-анти-диола 25 (схема 12).

Такой стереохимический результат йодирования 17, 19 и 22, 25 можно объяснить влиянием цис-заместителя у двойной связи (в случае *Z*-изомера) на ОН-плоскостной конформер А, что приводит к сдвигу конформационного равновесия в переходном состоянии реакции в сторону более выгодного конформера Б (схема 13) [30].

Стереоспецифическое образование 3-гидрокси-2,2,6,6-тетразамещенного ТНР 29 наблюдается с высоким выходом при йодировании диола 28 (схема 14).

Цисоидное расположение йодометильной и спиртовой групп в 2 и 3 положениях 29 подтверждено превращением его в оксетан 30. Полную стереоселективность образования 29 авторы объясняют индукцией гидроксильной группы, находящейся в аллильном положении 28, а также стерическими эффектами заместителей в переходном состоянии реакции (схема 14) [35].

Аллильная асимметрическая индукция в реакции йодоциклизации 4,6-дизамещенных 2-гексе-

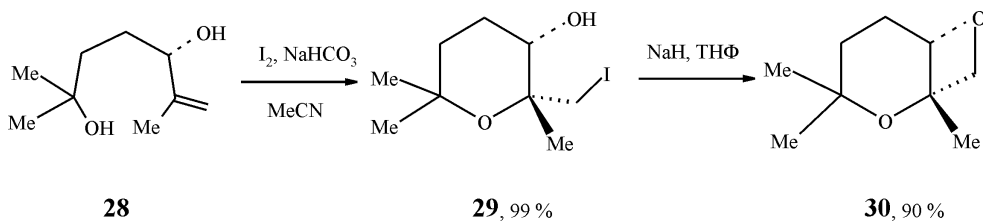
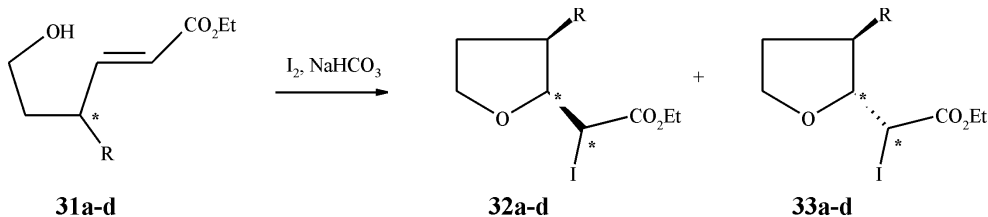


Схема 14



a R = OH, цис/транс = 7,2:1 ; b R = F, цис/транс = 9,3:1 ;

c R = OMe, цис/транс = 6,6:1 ; d R = Me, цис/транс = 2,3:1

Схема 15

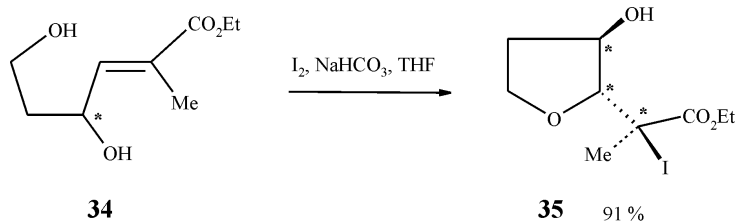


Схема 16

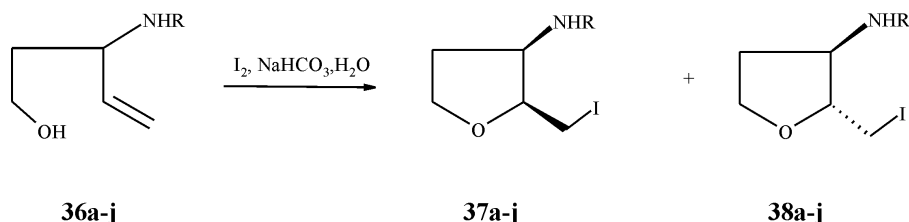


Схема 17

ноатов 31a-d в кинетически контролируемых условиях приводит к образованию 2,3-дизамещенных THF 32a-d и 33a-d, у которых генерируются два новых хиральных центра (схема 15) [36].

Селективное образование 32a,c авторы объясняют стереонаправляющим действием гидроксильной и метоксильной групп, находящихся в аллильном положении 31a,c аналогично ранее описанным случаям [21-29].

С другой стороны, стереоселективность реакции зависит от объёма хирального заместителя в аллильном положении 31a-d. Порядок их эффективности асимметрической индукции следующий: $F > OH > OMe > Me$.

Изучено влияние растворителя на стереоселективность йодоциклизации 31a. Образование цис-32a падает в ряду: этилацетат (11:1) > тетрагидрофуран (7,3:1) > диэтиловый эфир (6:1) > ацетонитрил (5:1) [36].

Влияние OH-группы в аллильном положении изучено и в реакции йодоциклизации терминально замещенного α,β -ненасыщенного эфира 34 (схема 16) [37]. Гидроксильная группа в положении 3 индуцирует аллильное 1,3-напряжение, облегчая тем самым селективное образование транс-продукта 35. Образованию этого продукта способствуют также и стереоэлектронные эффекты заместителей.

Высокая диастереоселективность наблюдается в реакции йодоциклизации 5-бензилокси-2-карбоксиметил-1-гексен-3-ола. Циклизация его в термодинамически контролируемых условиях приводит к образованию только одного изомера, содержащего в молекуле три хиральных центра, имеющего сходство со строением мускаринов [38].

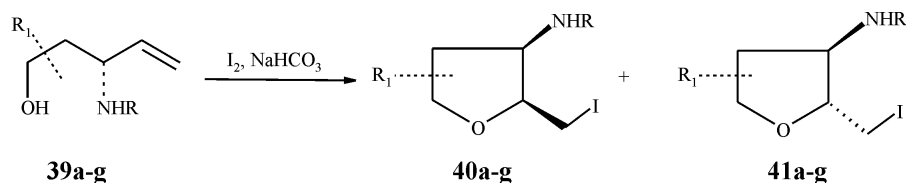
В работах [39, 40] изучено влияние электронной природы заместителей в аминогруппе, находящейся в аллильном положении 4-пентенолов на

Таблица 1

Йодоциклизация N-замещенных 3-амино-4-пентен-1-олов 36a-j

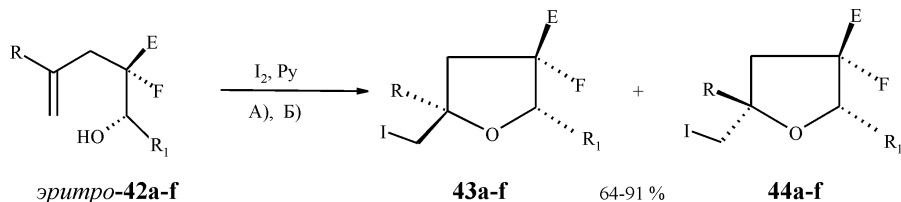
Соединение	R	σ^*	Растворитель	Продолжительность реакции, час	Соотношение цис/транс	Выход, %
36a	SO ₂ CF ₃	4,5	Et ₂ O	210	93:7	49
36b	SO ₂ CH ₂ CF ₃	-	Et ₂ O	67	85:15	91
36c	COCF ₃	3,7	Et ₂ O	59	67:33	87
36c	COCF ₃	3,7	EtOAc	36	69:31	92
36d	SO ₂ Me	3,68	Et ₂ O	28	79:21	87
36e	SO ₂ -C ₆ H ₄ -Me*	3,32	Et ₂ O	9	71:29	99
36e	SO ₂ -C ₆ H ₄ -Me*	3,32	EtOAc	6	71:29	96
36f	SO ₂ N(Me) ₂	2,62	EtOAc	7	70:30	90
36g	CO ₂ Et	2,26	Et ₂ O	7	84:16	81
36g	CO ₂ Et	2,26	EtOAc	6	82:18	93
36h	CO ₂ CMe ₃	-	Et ₂ O	7	85:15	68
36h	CO ₂ CMe ₃	-	EtOAc	6	85:15	85
36i	COPh	2,20	EtOAc	1,5	30:70	92
36j	COMe	1,81	EtOAc	2,5	24:76	51
36j	COMe	1,81	CH ₂ Cl ₂	0,2	22:78	65

* Заместитель Me в пара-положении



R = Ts; a R₁ = *анти*-2-Me (*цис/транс*=75:25); b R₁ = *син*-2-Me (*цис/транс*=95:5);
 c R₁ = 2,2-Me (*цис/транс*=95:5); d R₁ = 2-Ph, (*цис/транс*=90:10);
 e R₁ = *син*-1-Ph (*цис/транс* = 80:20); f R₁ = *син*-*t*-Bu (*цис/транс* = 80:20);
 g R₁ = 4-Me (*цис/транс* = 50:50)

Схема 18



a R = Me, R₁ = Ph (*цис/транс*=10:90, A); b R = Me, R₁ = 4-MeO-C₆H₄ (*цис/транс*=14:86, A);
 c R = Me, R₁ = *n*-Pr (*цис/транс*=11:89, A); d R = Me, R₁ = *i*-Pr (*цис/транс*=11:89, A);
 e R = H, R₁ = Ph (*цис/транс*=20:80, Б); f R = H, R₁ = *n*-Pr (*цис/транс*=23:77, Б).
 E=CO₂Et; A) толуол, -15°С; Б) MeCN, 0-25°С

Схема 19

стереоселективность образования производных ТНФ. Установлено, что в кинетически контролируемых условиях йодирование N-замещенных 3-амино-4-пентен-1-олов 36a-j приводит к образованию смеси ТНФ *цис*-37a-j и *транс*-38a-j (схема 17).

Найдено, что стереоселективность хорошо коррелируется с электронными эффектами N-заместителей. Как следует из табл. 1, выходы *цис*-изомеров 37a-j возрастают с увеличением электроотрицательности заместителей (электронный контроль) (см. графы 1-11).

Преимущественное образование *транс*-38a-j наблюдается только в случаях отсутствия электронного влияния замещающих групп (стерический контроль) (см. графы 13-15) [39].

Из табл. 1 следует, что стереоселективность реакции хорошо коррелируется с σ^* константами Тафта для N-заместителей [40]:

$$\log(\text{цис-37/транс-38}) = 0,616\sigma^* - 1,67; r = 0,997 (1)$$

Если у атома азота в качестве заместителя находится тозилная группа, то независимо от

наличия заместителей при С-1, С-2 или С-5 в молекулах 39a-f и их *син*- или *анти*-расположения йодоциклизация протекает селективно с преимущественным образованием *цис*-40 [40].

Наличие гомоаллильных заместителей в цепи ненасыщенных спиртов также благоприятно влияет на стереоселективность протекания реакций ЭГЦ. Так, йодоциклизация *эритро*- (схема 19) и *трео*-42a-g (схема 20) приводит к стереоселективному образованию 3-фтор-3-карбокситетрагидрофуранов 43 и 46, причём в результате циклизации

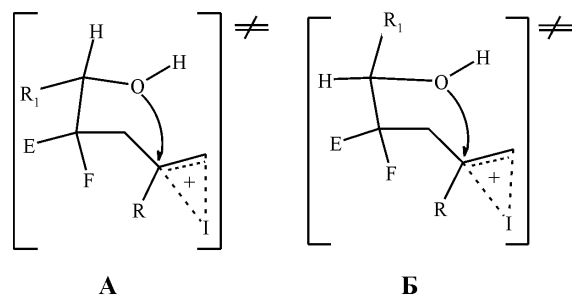
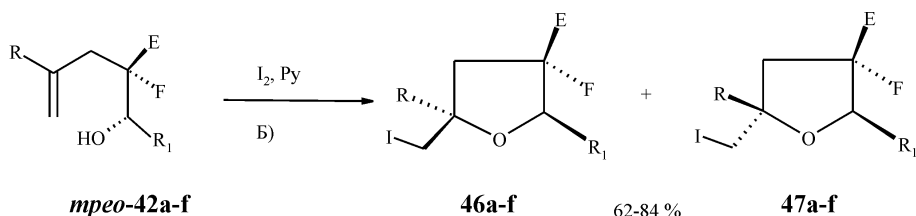
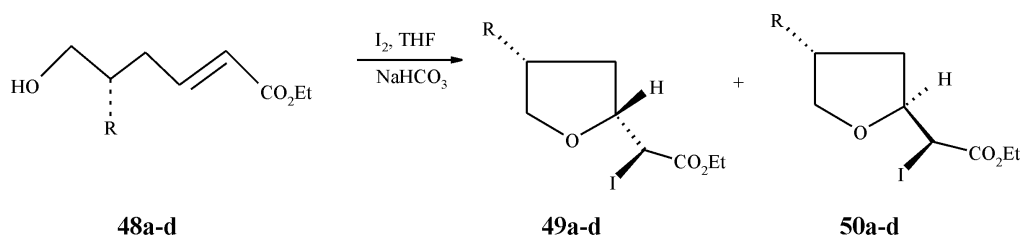


Схема 21



a R = Me, R₁ = Ph (*цис/транс*= 66:34); b R = Me, R₁ = 4-MeO-C₆H₄ (*цис/транс*=71:29);
 c R = Me, R₁ = *n*-Pr (*цис/транс*=71:29); d R = Me, R₁ = *i*-Pr (*цис/транс*=61:39);
 e R = H, R₁ = Ph (*цис/транс*= 69:31); f R = H, R₁ = *n*-Pr (*цис/транс*=69:31).
 E=CO₂Et; A) толуол, -15°С; Б) MeCN, 0-25°С

Схема 20



a R = OH (*цис/транс* = 1:4); b R = OMe (*цис/транс* = 1:4,6);
 c R = F (*цис/транс* = 1:6,3); d R = Me (*цис/транс* = 3,6:1)

Схема 22

эритро-изомеров образуются преимущественно транс-2,5-дизамещенные производные THF (43a-f), а трео-изомеры дают больше *цис*-2,5-дизамещенных производных 46a-f [41]. Стереоселективное образование 3-фтор-3-карбокситетрагидрофуранов 43a-f и 46a-f авторы объясняют более выгодным протеканием реакции в случае циклизации эритро-изомеров 42a-f через переходное состояние А, а при циклизации трео-изомеров 42a-f — через переходное состояние Б (схема 21) [41].

Асимметрическая индукция, генерирующая два новых хиральных центра, изучена на примере реакции йодоциклизации оптически активных 5,6-дигидроксигексеноатов 48a-d, которая приводит к образованию двух стереоизомеров с преобладанием транс-продуктов 50a-c в случае циклизации 48a-c и *цис*-продукта 49d при циклизации 48d (схема 22) [42].

Соотношение *цис/транс*-изомеров показывает, что наилучшим транс-индуцирующим эффектом обладает атом фтора, затем метокси- и гидроксильная группы. Противоположным эффектом обладает метильная группа, способствующая селективному образованию *цис*-THF 49d. Выходы транс-оудуктов зависят от электроотрицательности

заместителей: чем она больше, тем выше селективность ($F > OMe > OH$). Для метильной группы наблюдается *цис*-стереоселективность с преимущественным образованием продукта 49d. Авторами предлагаются две энергетически выгодные конформационные модели молекул 48a-d, которые реализуются в переходных состояниях реакции и приводят соответственно к образованию транс-или *цис*-продуктов. Расчётная разница в энергиях этих реакционных моделей находится в хорошем соответствии с полученными экспериментальными данными [42]. Стереоселективность реакции зависит и от полярности растворителей, в которых проводят реакцию. Снижение полярности растворителя повышает ее транс-селективность, например, для йодирования 48a: диизопропиловый эфир, *цис/транс* = 1:12; диэтиловый эфир, *цис/транс* = 1:8,6; трет-бутиловый эфир, *цис/транс* = 1:7; диметоксипентан, *цис/транс* = 1:5,2; THF, *цис/транс* = 1:4,5.

Стереоселективно протекает меркуроциклизация сульфинильных спиртов с абсолютной конфигурацией (2S,3S,Rs)-51a-c (схема 23) и (2S,3R,Rs) — 57a-c под действием $Hg(OCOCF_3)_2$ и KCl в THF (схема 24) [43-45]. В результате реакции преимущественно образуются соответствующие

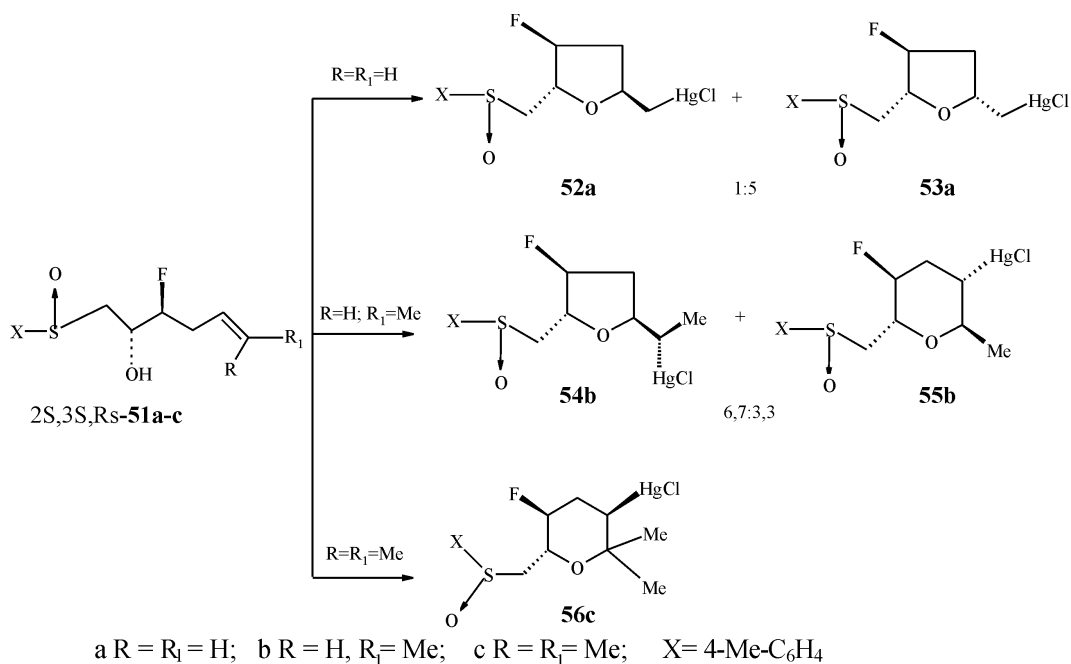


Схема 23

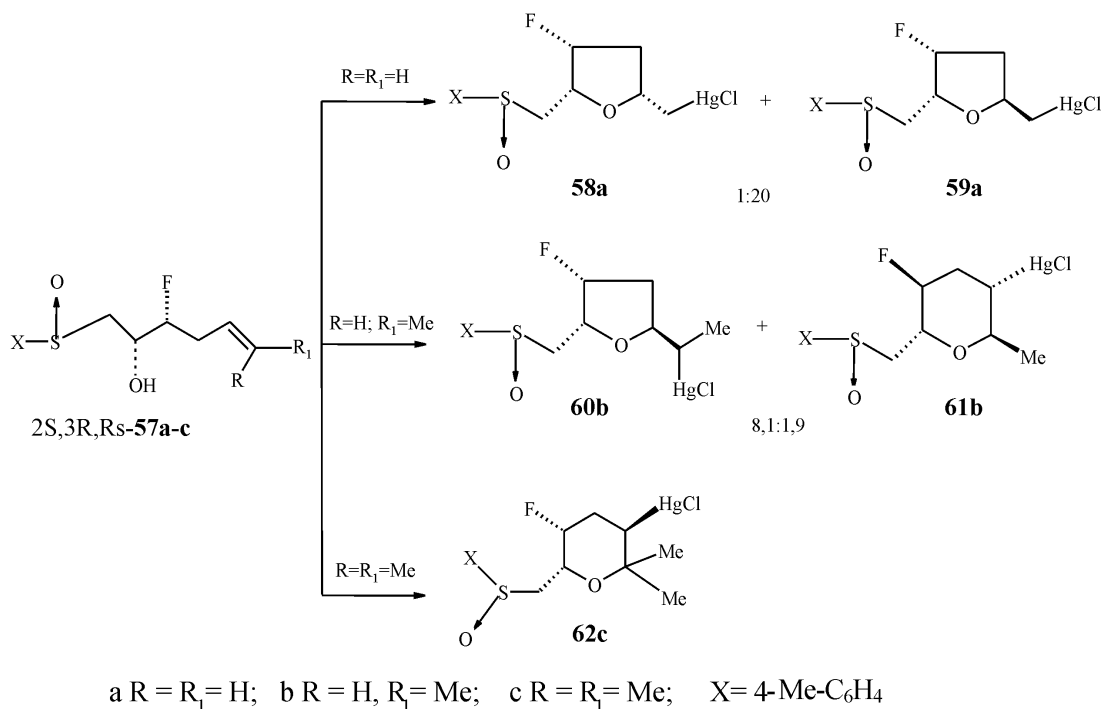


Схема 24

шие производные 2,4-транс-ТНФ 53а, 59а и 3,5-транс-ТНФ 55b, 61b, 62с.

Циклизация пентенолов 51с и 57с приводит к образованию исключительно производных ТНФ 56с и 62с [45]. Региоспецифичность реакции объясняется в рамках правила Марковникова.

Меркурирование спирта 2 R, 3R-63 в аналогичных условиях селективно приводит к образованию транс-2,4-ТНФ 65 (схема 25) [43-44].

Йодирование же 63 (I_2 , MeCN, $NaHCO_3$) протекает менее селективно (соотношение цис/транс = 1:1,5) [46].

Циклизация 2-силил-4-алкенолов 66а-д в кинетически контролируемых условиях приводит к

образованию производных тетрагидрофурана 67а-д и 68а-д, содержащих два хиральных центра (схема 26) [47-48].

Стереохимический результат реакции контролируется силильной группой, находящейся в гоомаллильном положении спиртов 66а-д.

Как следует из табл. 2, селеноциклизация силалкенола 66d менее стереоселективна, чем соответствующие меркуро- и йодоциклизация.

Селеноциклизация анти-диола 69а-с в кинетически контролируемых условиях ($PhSeCl$, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$) региоселективно приводит к образованию замещенных ТНФ 70а-с и 71а-с (схема 27) [49-51].

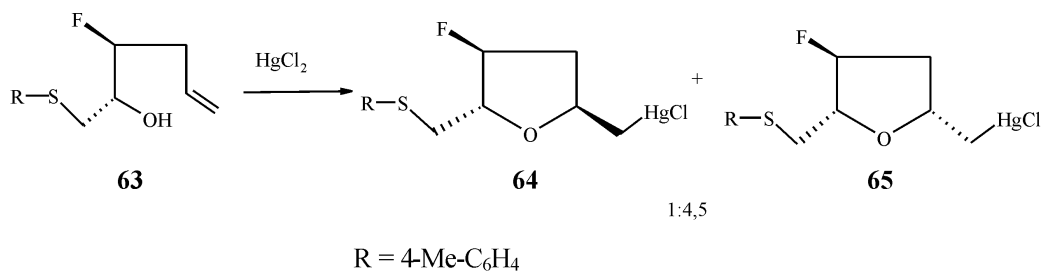
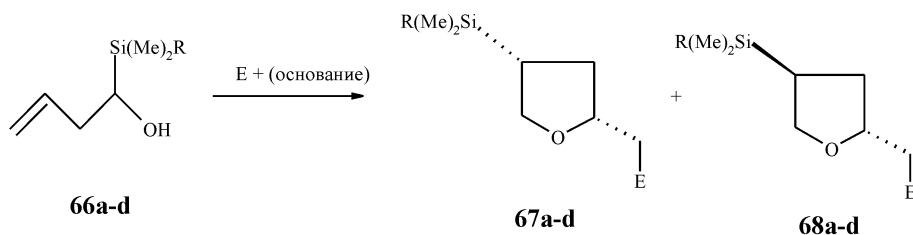


Схема 25



$a R = Me$, $b R = Ph$, $c R = O\text{-}i\text{-Pr}$, d 5-метил-2-тиенил
 $E = PhSeCl$, NIS , $Hg(OAc)_2$, $Hg(OCOCF_3)_2$, $Hg(NO_3)_2$

Схема 26

Таблица 2

Гетероциклизация 2-силил-4-алкенола 66 d

№ п/п	Электрофил E ⁺ и условия реакции	Соотношение цис/транс	Выход, %
1	PhSeCl (K ₂ CO ₃ , эфир, 70°C)	69:31	70
2	NIS (CH ₂ Cl ₂ , -20°C)	86:14	89
3	Hg(OAc) ₂ ; (CaCO ₃ , THF, -20°C; KBr, H ₂ O)	95:5	81
4	Hg(NO ₃) ₂ ; (CaCO ₃ , THF, -20°C; KBr, H ₂ O)	90:10	85

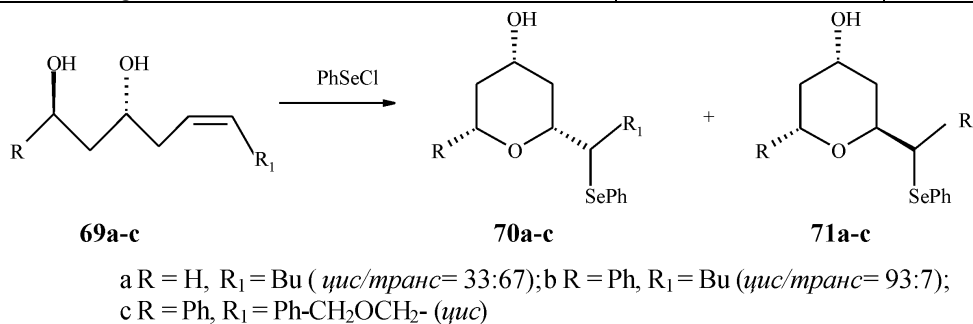


Схема 27

Менее селективно протекает циклизация син-диолюв.

4-Пентен-1,2-диол 72 в результате йодоциклизации в кинетически контролируемых условиях (I₂, NaHCO₃, MeCN) приводит к селективному образованию транс-2,4-дизамещенного THF 73 с соотношением цис/транс = 1:2,7 (схема 28) [52].

Стереоселективность реакции определяется, по-видимому, результатом взаимодействия обеих гидроксильных групп в переходном состоянии реакции циклизации.

Кинетически контролируемая йодоциклизация (I₂, NaHCO₃, THF, 25°C) диола 75 приводит к образованию только одного диастереомера THF 76, в котором заместители при С-2 и С-3 атомах углерода находятся в транс-положении. Объяснение этому факту даёт анализ возможных переходных состояний реакции (схема 29).

Структура переходного состояния А является наиболее выгодной в связи с отсутствием 1,3-ал-

ильного взаимодействия метильных групп, а также благодаря электронному влиянию метильной группы при С3 углеродном атоме, которая вследствие своей оптимальной ориентации имеет возможность проявить гиперконъюгационное влияние на стабилизацию положительного заряда, возникающего на атоме углерода двойной связи при образовании йодоний- катиона или π-комплекса [53].

Как уже отмечалось, существенное влияние на стереоконтроль в реакциях ЭГЦ оказывают заместители, находящиеся в аллильном положении молекул, подвергающихся циклизации, которые размещены вне фрагмента углеродной цепи. Так, исследование меркуроциклизации Z-γ-гидроксиалкенов 77a-g, в зависимости от объёма заместителей у атома кислорода в аллильном положении, показало высокий уровень стереоселективности при образовании производных THF 78a-g и 79a-g (схема 30) [54-55].

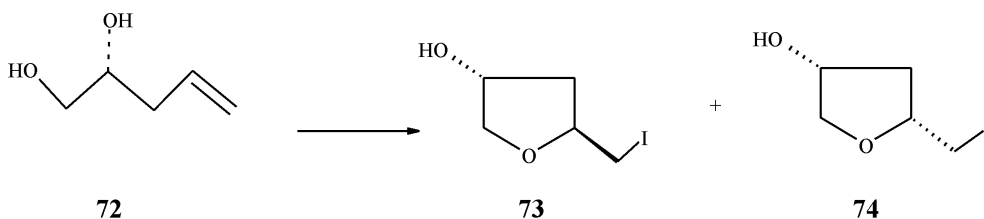


Схема 28

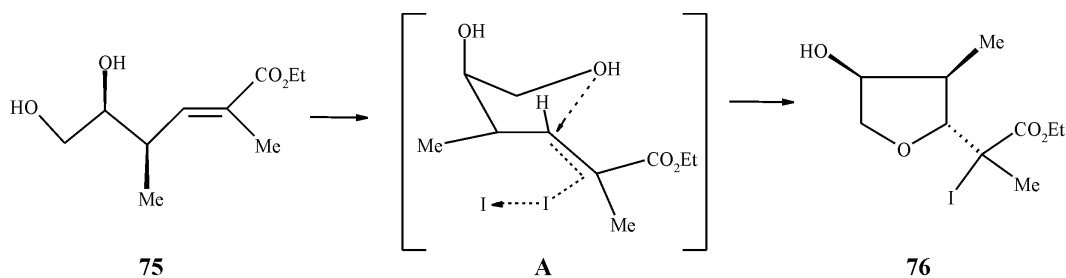
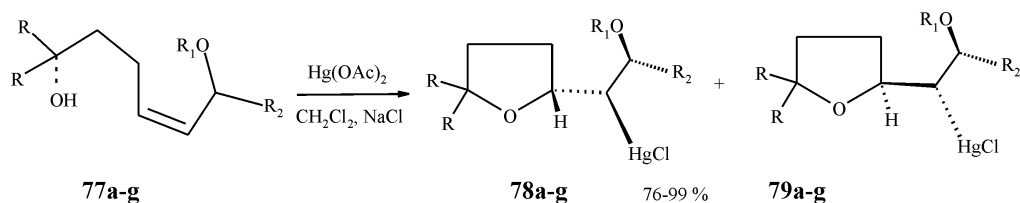
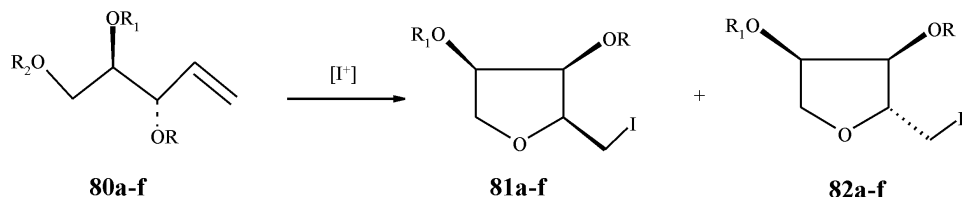


Схема 29



a R = R₁ = H, R₂ = Me (син/анти 2,5:1); b R = H, R₁ = TBDPS, R₂ = Me (син/анти 7:1);
 c R = H, R₁ = TBDPS, R₂ = *n*-Pr (син/анти 7:1); d R = H, R₁ = TBDPS, R₂ = Ph (син/анти 6:1);
 e R = H, R₁ = TBDMS, R₂ = Me (син/анти 6:1); f R = H, R₁ = BOM, R₂ = Me (син/анти 4,5:1)
 g R = R₂ = Me, R₁ = TDBPS, (син/анти 3:1),
 где TBDPS – *трет*-бутилдифенилсилил; BOM – бензилоксиметил;
 TBDMS – *трет*-бутилдиметилсилил.

Схема 30



a R = Bn, R₁ = R₂ = H; b R = TBDPS, R₁ = R₂ = H; c R = R₂ = Bn, R₁ = H;
 d R = Bn, R₁ = H, R₂ = TBDPS; e R = R₁ = R₂ = Bn; f R = R₂ = Bn, R₁ = TBDPS,
 где Bn – бензил, TBDPS – *трет*-бутилдифенилсилил

Схема 31

Циклизация 77a-g при помощи ацетата ртути в CH₂Cl₂ приводит к преимущественному образованию 1,3-син-диастереоизомерных THF 78a-g. Найдено, что стереоселективность реакции увеличивается при замене растворителя CH₂Cl₂ на MeCN. В этих условиях соотношение 78b:79b увеличивается с 7:1 в дихлорометане до 19:1 в ацетонитриле.

Одним из факторов высокой селективности при образовании производных THF, по мнению авторов, является структура переходного состояния реакции, в стабилизации которого аллильные кислородсодержащие заместители в ненасыщенных спиртах имеют решающее значение.

Стереоконтролирующий эффект отдалённых групп использован в синтезе полиэфирных макроциклических антибиотиков [56-58].

Контроль селективности в реакциях ЭГЦ 4-пентен-1,2,3-триолов и 5-гексен-1,2,3,4-тетраолов

Йодоциклизация замещенных 4-пентен-1,2,3-триолов протекает как экзо-процесс и для 80a-f приводит к образованию производных THF 81a-f и 82a-f с высокой хемо-, регио- и стереоселективностью (схема 31) [10, 59-61]. В реакции йодоциклизации принимают участие как первичные спирты 80a,b, так и их бензильные и трет-бутилфенилсилильные эфиры 80c-f. Как следует из табл. 3, более высокие значения по соотношению цис/транс изомеров достигаются при использовании в качестве электрофила йода и проведении реакции в условиях кинетического контроля (см. графы 1 и 6).

Таблица 3

Йодоциклизация триолов 81a-d

№ п/п	Триол	Электрофил	Условия реакции	Соотношение 81/82, %	Выход, %
1	80c	I ₂	NaHCO ₃ , MeCN, 0°C, 40 мин	77:23	86
2	80c ¹⁾	I(Col) ₂ ⁺ ClO ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂ , 20°C, 3 ч	43:57	57
3	80c	NIS	CH ₂ Cl ₂ , -78- +20°C, 8 сут.	80:20	64
4	80c	NIS	C ₆ H ₆ , 20°C, 21 сут.	71:29 ²⁾	62
5	80d	I ₂	NaHCO ₃ , MeCN, 0°C, 18 ч	73:27 ³⁾	65
6	80a	I ₂	NaHCO ₃ , MeCN, 0°C, 45 мин	86:14	91
7	80a	I ₂	MeCN, 0°C, 3 ч	63:37	38
8	80b	I ₂	NaHCO ₃ , CH ₃ CN, 0°C, 2 ч	60:40	46

Примечания:

1) Col – коллидин;

2) дополнительно образуются 81e и 82e (73:27, выход – 36%);

3) дополнительно образуются 81f и 82f (23:77, выход – 21%);

Таблица 4

Йодоциклизация триолов 83а-с

№ п/п	Триол	Продолжительность реакции, мин	Соотношение 84/85, %	Выход, %
1	83с ¹⁾	30	92:8	81
2	83а ¹⁾	30	91:9	95
3	83а ²⁾	120	85:15	61
4	83b ¹⁾	20	84:16	99

Примечания:

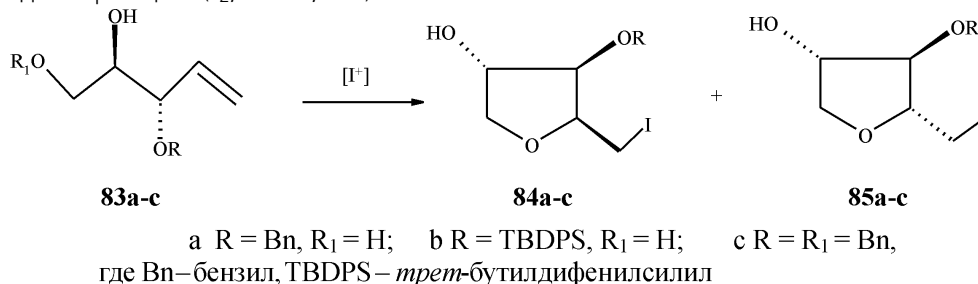
¹⁾Условия проведения реакции: (I₂, NaHCO₃, MeCN, 0°C);²⁾Условия проведения реакции: (I₂, MeCN, 0°C).

Схема 32

Преимущественное образование *цис*-2,3-замещенных THF 84а-с связано с влиянием алкоксильных групп (OR) в аллильном положении ненасыщенных спиртов 80а-с. Введение объёмистой трет-бутилдифенилсилильной группы в аллильное положение спиртов незначительно снижает выход *цис*-изомеров (табл. 3, графа 8), однако не приводит к обращению соотношения диастереомеров.

Диастереомерные спирты 83а-с при йодировании дают изомерные THF 84а-с и 85а-с с высокой 2,3-*цис*-селективностью и хорошими выходами (см. табл. 4, п. 1, 2, 4) (схема 32).

При проведении реакции в отсутствие основания (термодинамический контроль) селективность реакции и выходы продуктов 84 и 85 снижаются (табл. 4, п. 3) и одновременно увеличивается продолжительность реакции. Введение объёмной трет-бутилдифенилсилильной группы в аллильное положение 83b незначительно увеличивает содержание *транс*-изомера 85b (табл. 4, п. 4) в

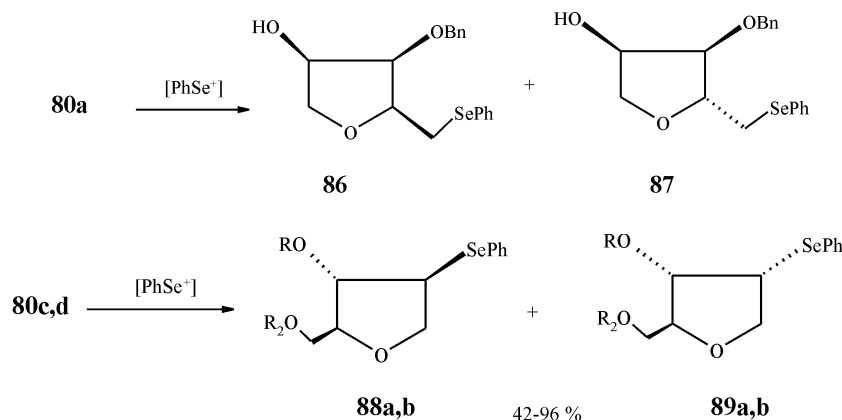
смеси, но не инвертирует соотношение стереоизомеров [59, 60].

Селеноциклизация триола 80а N-фенилселенофталимидом (N-PSP) в присутствии камфорульфокислоты приводит к образованию изомерных THF 86 и 87 с практически количественным выходом и соотношением изомеров 30:70 (схема 33) [10].

Стереоселективность реакции увеличивается при использовании для проведения циклизации фенилселенотрифлата (PST) в присутствии изопропилэтиламина (соотношение 86/87 как 10:90).

В отличие от 80а, триолы 80с,д реагируют с N-PSP и PST с образованием продуктов 5-эндо-циклизации 88а,б и 89а,б с низкой стереоселективностью (схема 34).

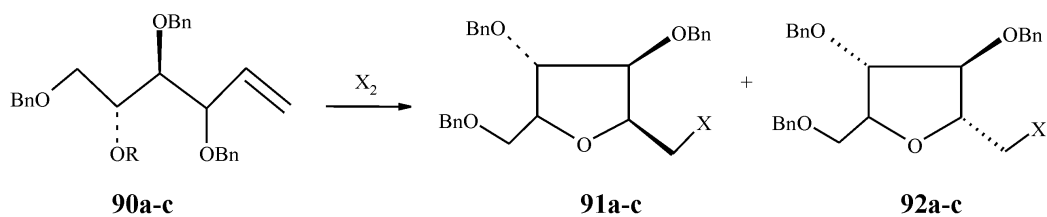
Спирты 83b,с в результате реакции в аналогичных условиях превращаются также в продукты 5-эндо-циклизации с умеренными выходами и низкой стереоселективностью [10].



а R = R₂ = Bn (**88а/89а** = 50:50); б R = Bn, R₂ = TBDPS (**88б/89б** = 56:44),

где TBDPS – трет-бутилдифенилсилил.

Схема 34



- a R = H, X_2 = NBS (цис/транс = 89:11), 90%; Br_2 (цис/транс = 88:12), 50%; NIS (цис/транс = 89:11), 90%;
 Hg(OAc)₂ (цис/транс = 86:14), 82%; Hg(OCOCF₃)₂ (цис/транс = 93:7), 84%;
 PhSeCl (цис/транс = 35:65), 70%; N-фенилселенофталимидил (цис/транс = 69:31), 90%;
 Hg(OSOCF₃)₂ (цис/транс = 54:46), 90%; PhSeCl, K₂CO₃ (цис/транс = 47:53), 80%;
 PhSeCl, триэтиламин (цис/транс = 55:45), 40%; PhHgOCOCF₃ (цис/транс = 92:8), 55%;
 b R = Bn, X_2 = NBS, DMSO/H₂O (цис/транс = 87:13), 74%; Br_2 , CCl₄ (цис/транс = 90:10), 60%;
 c R = 2,6-дихлоробензил, X_2 = Br_2 , CH₂Cl₂ (цис/транс = 96:4), 90%; Br_2 , MeCN (цис/транс = 93:7), 90%

Схема 35

Таким образом, йодосодержащие электрофильные реагенты всегда приводят к образованию продуктов 5-экзо-циклизации независимо от природы заместителей в углеродной цепи субстратов. В зависимости от наличия заместителей при первичной спиртовой группе селеносодержащие электрофилы дают продукты 5-экзо или 5-эндо-циклизации. Если атом водорода в первичной гидроксильной группе в триолах замещен на алкильные или силильные остатки, йодо- и селеноциклизации направляются по 5-экзо или 5-эндо пути.

Бензиловые эфиры тетраолов 90a-c при действии на них различной природы электрофилов превращаются в смесь цис-2,3-91a-c и транс-2,3-92a-c THF с преимущественным образованием цис-изомеров (схема 35). Низкая стереоселективность образования цис-91a-c наблюдается при использовании селеносодержащих реагентов.

Замена О-бензильной группы в аллильном положении спиртов на метильную, как это имеет место в гексентриоле 93a,b, приводит к потере стереоселективности при образовании производных THF 94a,b и 95a,b в результате их взаимодействия с NBS и Hg(CO₂CF₃)₂ (схема 36) [28, 29].

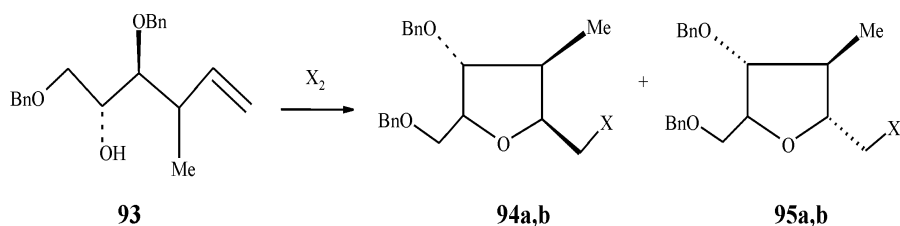
Высокая цис-2,3-селективность образования производных 91a-c объясняется направляющим действием окисбензильной группы, находящейся в аллильном положении соответствующих ненасыщенных спиртов. Присоединение электрофила к двойной связи происходит в положении син- по отношению к аллильному заместителю.

Введение объёмистого заместителя (2,6-дихлоробензильного) к атому кислорода, на который замыкается кольцо 90с, снижает возможность для эквilibрирования групп в переходном состоянии при образовании производных тетрагидрофурана, что согласно Барлетту [16, 17], приводит к преимущественному образованию цис-2,5-замещенного THF 91с.

Высокая 1,2-цис-селективность образования производных α-D-глюкопиранозы 97a наблюдается в реакции меркуроциклизации гептенолов 96a (схема 37) [62, 63].

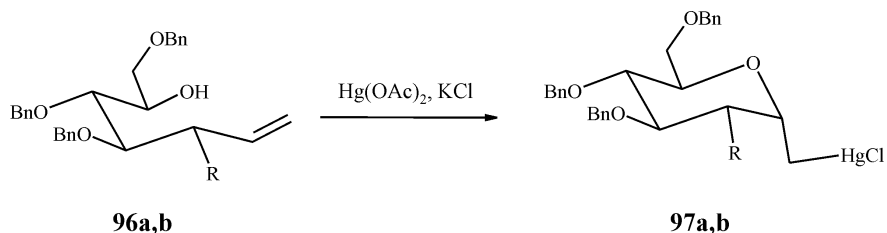
Аминобензильная группа в аллильном положении 96b оказывает, аналогично как и О-Вп группа, 1,2-цис-ориентирующее действие при образовании продуктов циклизации 97b [64].

Направляющее действие О-Вп группы при С₂ атоме 1-(2',3',4',6'-тетра-О-бензил-α-D-глюкопира-



- a X = Br (цис/транс = 33:67), 93 %; b X = HgBr (цис/транс = 53:47), 75 %; X_2 = Br_2 , HgBr₂

Схема 36



- a R = OBn, 98 %; b R = NHBn, 77 %

Схема 37

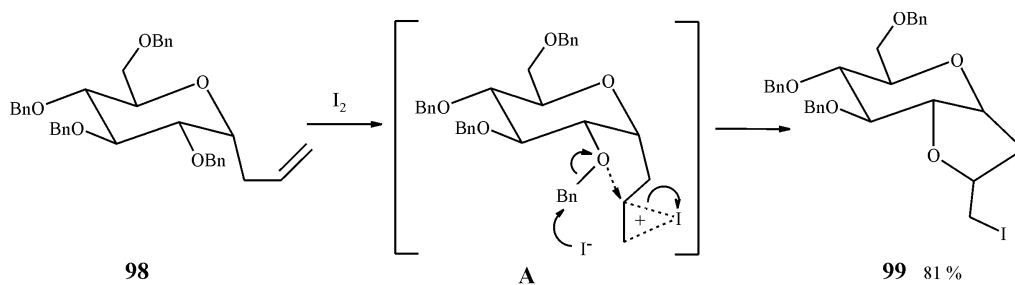


Схема 38

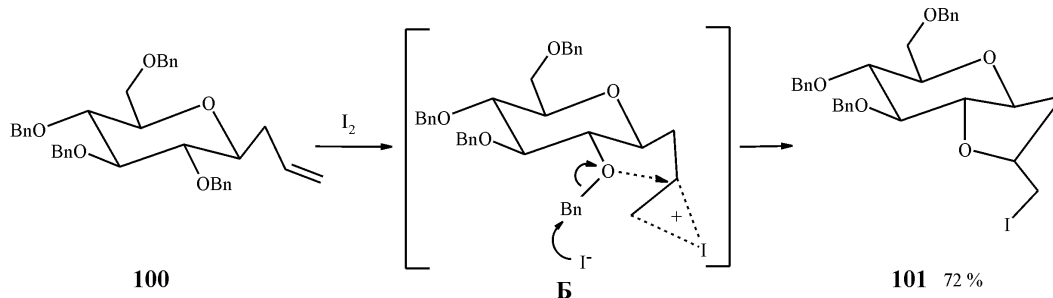


Схема 39

нозил)-2-пропена 98 (схема 38) и его β -аномера 100 (схема 39) обнаружено в реакции их йодоциклизации, которая приводит к образованию циклических йодэфиров 99 и 101 [65].

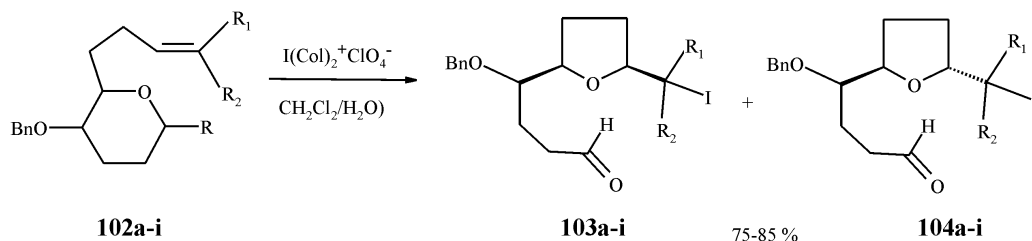
Стереоселективное образование этих продуктов объясняется участием атома кислорода O-Bn группы в стабилизации йодоний-катионов А и Б с последующим отщеплением бензильной группы в процессе реакции. Реакции ЭГЦ успешно использованы в стереоспецифических синтезах α - и β -сочленённых дисахаридов — аналогов нейраминной кислоты [66, 67].

Йодирование C_6 -алкенилзамещенных пиранозидов 102a-i приводит к образованию цис- и транс-2,5-ТНФ 103a-i и 104a-i (схема 40) [68]. Электронная природа заместителя R в агликоне ($R=OEt$ или $OSCH_2CF_3$) не влияет на стереоселективность образования ТНФ 103a,b и 104a,b (цис/транс = 1,5:1). Решающее влияние на соотношение образующихся изомеров ТНФ оказывает объём агликона. Наличие в молекулах 102e,g,i объёмистой тритильной группы делает реакцию циклизации цис-сте-

реоспецифической или высоко цис-стереоселективной. Стереопределяющий эффект тритильной группы использован и в синтезе соединений, содержащих бис-ТНФ ядра, которые являются строительными блоками для синтеза полиэфирных антибиотиков [69].

Стереоселективность реакции увеличивается при переходе от Z-изомеров (например, 102g, цис/транс = 8:1) к E-изомерам (например, 102h, цис/транс = 20:1). Этот результат, по мнению авторов [68], можно объяснить образованием раннего переходного состояния реакции, аналогично галогеноциклизации 5-алкоксиалкенов [36, 42]. Следует отметить, что как α -, так и β -аномеры (например, 102g, 102h) показывают высокую цис-2,5-стереоселективность.

Стереоселективность йодоциклизации C_6 -аллилированных пиранозидов 102d,e увеличивается при введении в аллильное положение O-Bn группы [70]. В этих случаях соединения 102d,e с R конфигурацией заместителей у аллильного атома углерода дают исключительно цис-2,5-замещен-



где Col- коллидин;

a $R = \alpha-OEt$, $R_1 = R_2 = H$; цис/транс = 1,5:1; b $R = \alpha-OCH_2CF_3$, $R_1 = R_2 = H$; цис/транс = 1,5:1;
 c $R = OMe$, $R_1 = R_2 = H$; цис/транс = 1:1; d $R = \alpha-OBu-t$, $R_1 = R_2 = H$; цис/транс = 3,5:1;
 e $R = \alpha/\beta-OTr$, $R_1 = R_2 = H$; только цис; f $R = -OBu-t$, $R_1 = Pr$, $R_2 = H$; цис/транс = 1:1,5;
 g $R = \alpha/\beta-OTr$, $R_1 = Pr$, $R_2 = H$; цис/транс = 8:1; h $R = \alpha-OBu-t$, $R_1 = H$, $R_2 = Pr$; цис/транс = 3,5:1;
 i $R = \alpha/\beta-OTr$, $R_1 = H$, $R_2 = Pr$; цис/транс = 20:1

Схема 40

Таблица 5

Галогеноциклизация 109a в присутствии спиртов ¹⁾

№ п/п	Электрофил (E ⁺)	R	X	Соотношение (d:e/f:g)	Выход, %
1	NBS	Me	Br	74:8/18:0	95
2	I(Col) ₂ ⁺ ClO ₄ ⁻	Me	I	85:3/12:0	86
3	I(Col) ₂ ⁺ ClO ₄ ⁻	Bn	I	90/10 ²⁾	74
4	I(Col) ₂ ⁺ ClO ₄ ⁻	MeOCH ₂ CH ₂	I	86:2/11:1	90

Примечание:

¹⁾ Col - коллидин;²⁾ приведено соотношение (d+e)/(f+g).

ные THF с выходом 83%, а с S конфигурацией — смесь цис/транс изомеров для 3-оксibenзилпроизводного 103d, 104d с соотношением 40:60 (выход — 89%) и для 103e, 104e — 60:40 (выход — 83%).

В отличие от C₆-аллилированных пиранозных соединений 102a-e йодоциклизация ациклических оксibenзилзамещенных тетраолов 105 и 107 протекает менее стереоселективно с образованием смеси цис/транс-изомерных THF (65:35 для 106 и 20:80 для 108, схема 41).

Такое отличие в уровнях стереоселективности йодоциклизации 102a-e и ациклических соединений 105, 107 позволило авторам высказать мнение, что соотношение образующихся производных THF контролируется не только цис-направ-

ляющим эффектом O-Bn группы в аллильном положении, но зависит также от стабильности THF-оксониевого катиона, образующегося в переходном состоянии реакции [70].

Стереоселективно протекает галогеноциклизация ненасыщенных ацеталей 109a-c (схема 42).

Из схемы и табл. 5 следует, что при галогенировании 109a из четырёх возможных стереоизомеров 110d-g образуется преимущественно первый изомер 110d, что по мнению авторов связано с более выгодным образованием бициклического оксониевого интермедиата А по сравнению с интермедиатом Б [71].

При действии йода в качестве электрофила образуется продукт присоединения йода по двойной связи. Образование продуктов смешанного присоединения йода и алкоксианиона наблюдается в реакции йодоциклизации 109b йодоколлидинперхлоратом. Из табл. 5 видно, что I(Col)₂⁺ClO₄⁻ обеспечивает более высокую стереоселективность образования циклических 8-звенных ацеталей 110a по сравнению с NBS.

В случае йодоциклизации 109c реакция протекает через относительно стабильное переходное бициклическое состояние В и приводит к образованию смеси стереоизомеров десятизвенных ацеталей с преимущественным образованием 110с.

В зависимости от условий проведения реакции и природы электрофила выходы варьируют от 72 до 80% (схема 44) [71].

Недавно показана возможность участия атома кислорода изоксазолинового цикла ненасыщенных изоксазолинов в реакции йодоциклизации, которая приводит к стереоселективному образо-

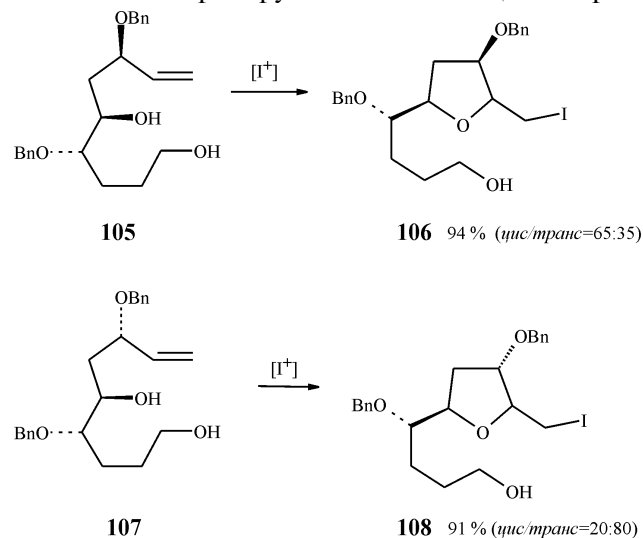
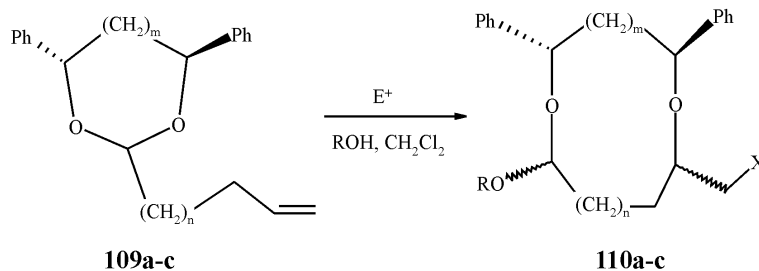


Схема 41



a m = 0, n = 1; b m = 0, n = 2; c m = 1, n = 2,

E⁺ = NBS, I(Col)₂⁺ClO₄⁻, Col - коллидин; R = Me, Bn, Me-O-CH₂-CH₂; X = Br, I;

Схема 42

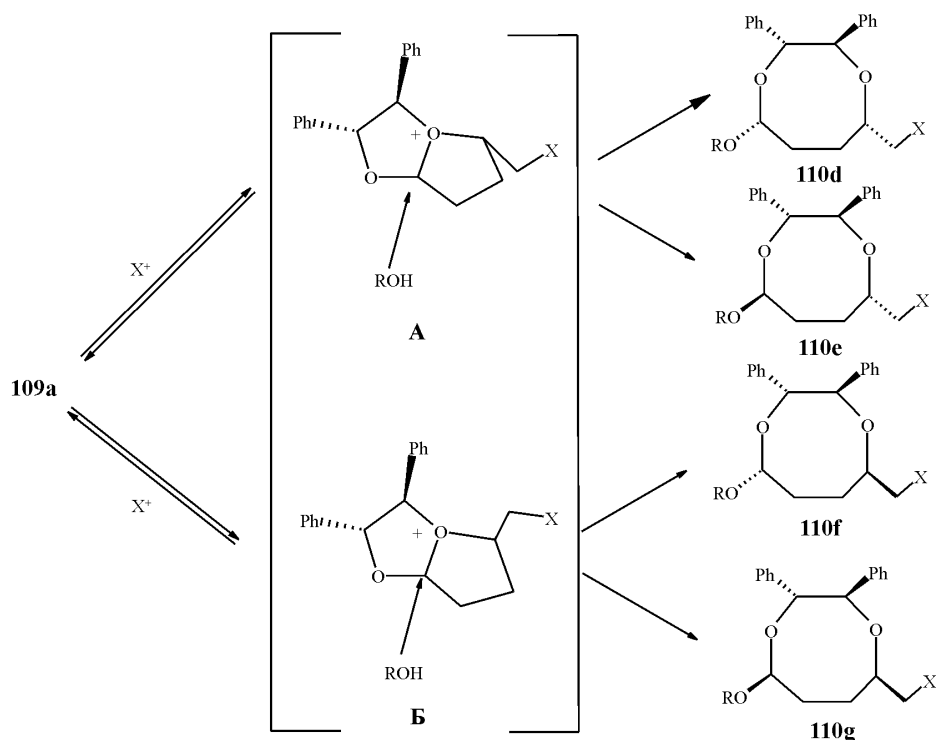


Схема 43

ванию 2-цианометил-3-гидрокси-5-йодометилтетрагидрофуранов [72].

Электрофильные хиральные реагенты в реакциях ЭГЦ ненасыщенных спиртов

Разработка эффективных путей превращения ахиральных исходных соединений в хиральные, энантиоочищенные продукты остаётся важной проблемой органического синтеза. На сегодня известны два основных подхода к асимметрическому синтезу.

В субстрат-контролируемом асимметрическом синтезе ахиральные соединения превращаются в хиральные и энантиоочищенные путём присоединения хирального вспомогательного фрагмента, что позволяет исключить стадию диастереоселективного превращения. В дальнейшем дополнительный хиральный фрагмент может быть элиминирован.

В реагент-контролируемом асимметрическом синтезе хиральный энантиоочищенный реагент селективно способствует превращению ахиральной мо-

лекулы субстрата в хиральный, энантиообогащенный продукт.

В реагент-контролируемых реакциях ЭГЦ чаще всего используются хиральные селеносодержащие реагенты, в молекулах которых имеются, например, фрагменты бинафталины, орто-замещенных бензолов, ферrocена, производных камфоры. Реакции этого типа рассмотрены в обзорах [8, 73] и работах [74–76].

Энантиоселективное образование продуктов селеногетероциклизации объясняется взаимодействием атомов селена с гетероатомами (O, N, S) в хиральном электрофильном реагенте, а в результате сближения асимметрического атома в реагенте и реакционного центра в переходном состоянии реакции возникает асимметрическая индукция [8], приводящая к стереоконтролю продуктов реакции.

Проявления асимметрической индукции можно ожидать и в реакциях галогеноциклизации ненасыщенных соединений при использовании в качестве электрофилов комплексов галогенов с

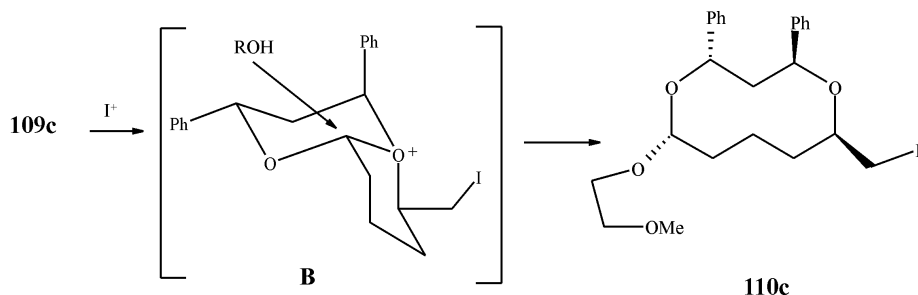
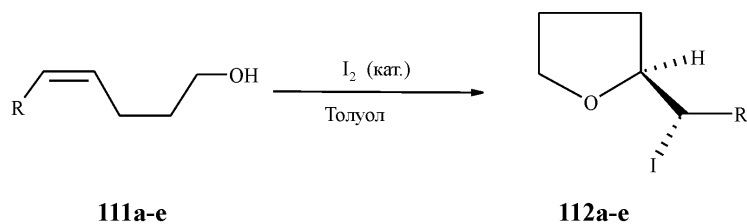
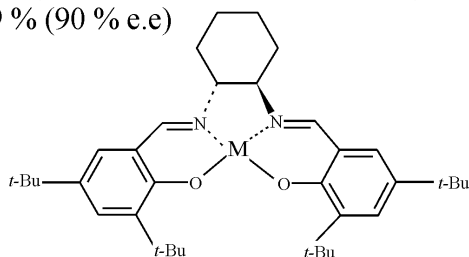


Схема 44



- a R = (CH₂)₂-Ph, 94 % (86 % e.e); b R = (CH₂)₃-Ph, 94 % (84 % e.e);
 c R = Pr, 85 % (85 % e.e); d R = *i*-Pr, 83 % (73 % e.e);
 e R = (CH₂)₃-O-Tr, 89 % (90 % e.e)

**113a-e**

- a M = Co(II); b M = FeCl; c M = MnCl; d M = CrCl, e M = TiCl₂

Схема 45

оптически активными и пространственно затруднёнными аминами [14, 77-82]. В реакциях с такого рода электрофильными реагентами (из галогенов и хиральных аминов) можно добиться высоких уровней стереоселективности. Например, стереоселективно протекает реагент-контролируемая лактонизация ненасыщенных кислот комплексом I⁺ с О-ацил- и О-арил-дигидрохинолином [83], цинхонином и его четвертичными солями [84, 85].

Циклизация 4-пентен-1-ола и 4-пентеновой кислоты с помощью бис(2-(*-*)ментилпиридин)бром-

нитрифта приводит к образованию циклических продуктов с энантиомерным избытком соответственно 2,4% и 4,8% [86].

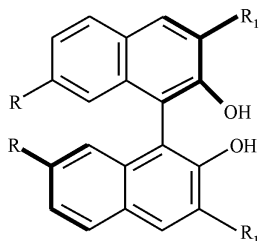
Лучшие результаты реагент-контролируемого асимметрического синтеза достигаются в случае применения каталитических количеств хиральных электрофильных реагентов.

С хорошей энантиоселективностью протекает реагент-контролируемая йодоциклизация пентенолов 111a-e при использовании каталитических количеств комплексов салена 113a-e [87].

Особенно эффективен комплекс (R,R)-салена с кобальтом (R,R)-сален-Co(II) 113a, который приводит к образованию 2-замещенных THF 112a-e с энантиомерным избытком до 90% (схема 45) [87].

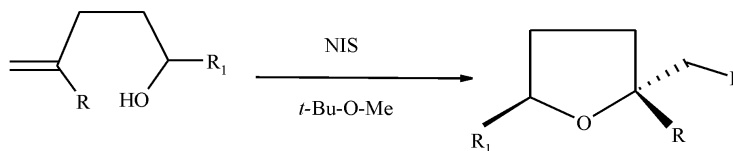
Йодоциклизация 111a NIS в трет-бутиловом эфире и в присутствии хирального комплекса (R)-бинол / Ti(O-*i*-Pr)₄ 114a приводит к образованию тетрагидрофурана 112a с энантиомерным избытком 65% [88, 89] (схема 46).

Введение заместителя в α-положение пентен-4-ола 115a несколько уменьшает стереоселективность образования замещенного THF 116a, а наличие заместителей в 4-ом положении спиртов 115b,c приводит к её значительному снижению (схема 47) [88].

**114a-e**

- a R = R₁ = H; b R = H, R₁ = Br;
 c R = OMe, R₁ = H; d R = Ph, R₁ = H;
 e R = Br, R₁ = H

Схема 46



- a R = H, R₁ = Ph (52 % e.e); b R = Et, R₁ = H (20 % e.e) c R = Ph, R₁ = H (34 % e.e)

Схема 47

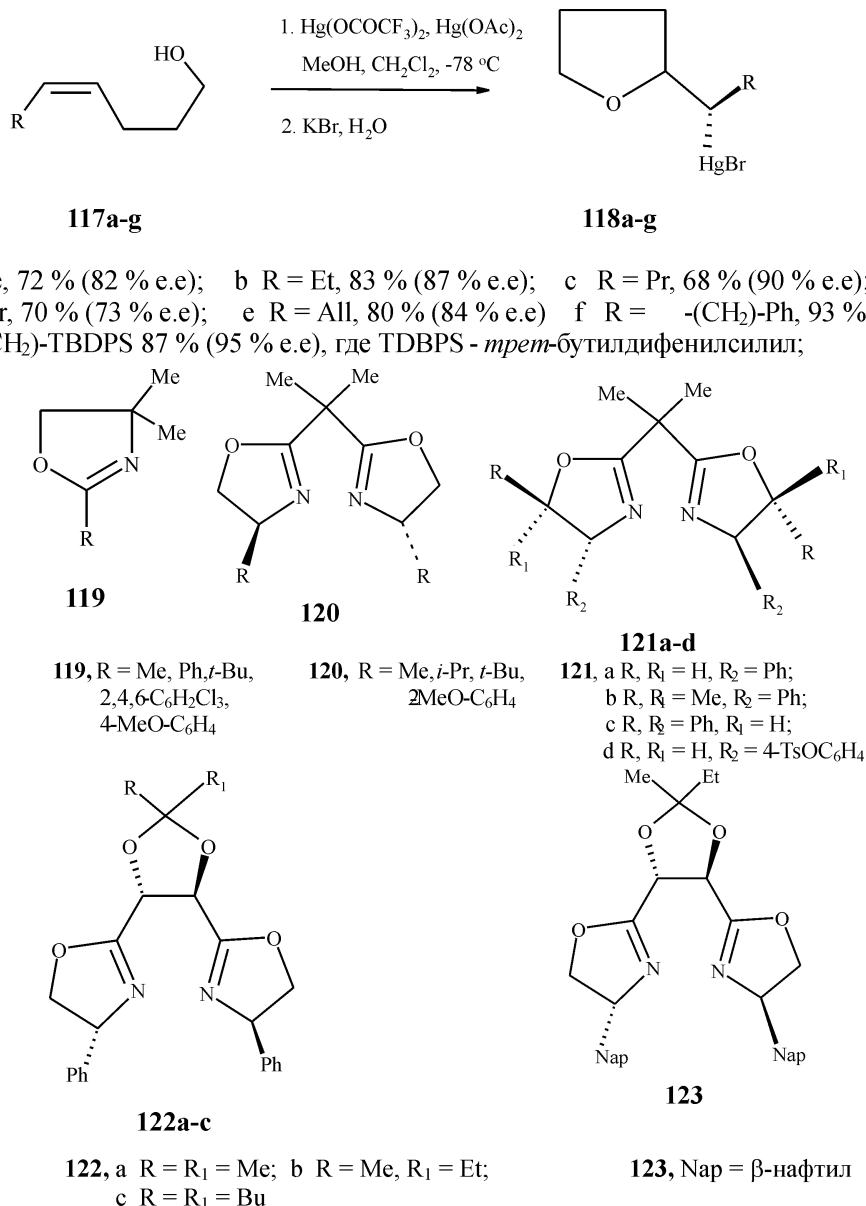


Схема 48

Хорошо изучена меркуроциклизация γ -гидрокси-*Z*-пентенолов 117a-g комплексами $Hg(OCOCF_3)_2$ с оксазолином 119 и бис-оксазолином 119-123 (схема 48) [90, 91].

Энантиоселективность образования производных THF 118a-g при использовании комплексов бисоксазолинов 120-122 не очень высокая, максимум 65% е.е. при меркурировании комплексом 121a. Более высокий уровень энантиоселективности (до 82% е.е.) получен при использовании комплекса 122b в меркуроциклизации спирта 117f.

Однако самая высокая энантиоселективность в реакции меркуроциклизации пентенолов 117a-g достигнута авторами при использовании каталитических количеств комплекса 4-(2-нафтил)-бис-оксазолидина- $Hg(II)$ 123 [91]. В этом случае энантиоселективность образования 2-монозамещенных THF 118a-g достигает 95% е.е.

Из изложенного выше следует, что стереохимический результат реакций электрофильной внутримолекулярной циклизации зависит от влияния многих факторов, преимущественное значение которых иногда определить достаточно сложно. Все же, исходя из анализа представленных данных, можно считать установленным, что превалирующим фактором, определяющим регио- и стереохимию циклообразования в реакциях ЭГЦ ненасыщенных спиртов, является их структура, а именно электронное и стерическое влияние заместителей, их расположение в углеродной цепочке относительно реакционного центра. Этот фактор находит своё отражение в конформационном состоянии субстратов, т.е. их конформационных заселённостях. Соотношение регио- и стереоизомеров определяется как заселённостью активных конформаций субстратов, так и скоростями их превращений.

Выводы

1. Региоселективность реакции ЭГЦ 4-пентенолов прежде всего определяется природой и положением заместителей в углеродной цепи ненасыщенных спиртов. Наличие терминальных алкильных заместителей у кратной связи способствует протеканию реакции по эндо-пути.

2. К основным факторам, контролирующим стереоселективность реакций ЭГЦ 4-пентенолов, следует отнести следующие:

а) механизм реакции циклообразования, предусматривающий транс-схему присоединения электрофильного реагента и спиртового гидроксильного к двойной углерод-углеродной связи при образовании гетероциклов;

б) наличие групп OR ($R = H, Alk$, силил) и NHR ($R = SO_2CF_3, COCF_3, SO_2Me, SO_2N(Me)_2$ и др.) в аллильном положении углеродной цепи 4-пентенолов;

в) наличие заместителей в аллильном положении ненасыщенных спиртов, которые находятся вне фрагмента углеродной цепи, подвергающейся циклизации;

г) наличие легкоуходящих групп у атома кислорода алкоксила (кинетический и термодинамический контроль);

д) ион-парное состояние реагентов, полярность реакционной среды, структура переходного состояния и, в целом, особенности механизма реакций циклообразования;

е) использование для проведения реакций ЭГЦ хиральных электрофильных реагентов.

Литература

1. Станинец В.И., Шилов Е.А. // Усп. хим. — 1971. — Т. 40, №3. — С. 491-512.
2. Ламт А. // ХГС. — 1975. — №3. — С. 7-24.
3. Геваза Ю.И., Станинец В.И. // ХГС. — 1982. — №11. — С. 1443-1463.
4. Бартлетт П. Стереоконтроль в реакциях циклизации. Современные направления в органическом синтезе. — М.: Мир, 1986. — С. 256-268.
5. Cardillo G., Orena M. // Tetrahedron. — 1990. — Vol. 46, №10. — P. 3321-3408.
6. Геваза Ю.И., Станинец В.И., Зефилов Н.С. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов. — К.: Наукова думка, 1990. — 155 с.
7. Harmange C.J., Figadere B. // Tetrahedron: Asymmetry. — 1993. — Vol. 4, №8. — P. 1711-1754.
8. Petragnani N., Stefani H.A., Valduga C.J. // Tetrahedron. — 2001. — Vol. 57, №8. — P. 1411-1448.
9. Baldwin E.J. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1976. — №38. — P. 734-736.
10. Bravo F., Castillon S. // Eur. J. Org. Chem. — 2001. — №3. — P. 507-516.
11. Barks J.M., Knight D.W., Seamam C.J., Weingarten G.G. // Tetrahedron Lett. — 1994. — Vol. 35, №39. — P. 7259-7262.
12. Berthe B., Outurquin F., Paulmier C.H. // Tetrahedron Lett. — 1997. — Vol. 38, №8. — P. 1393-1396.
13. Galatsis P., Millan S.D., Nechala P., Ferguson G. // J. Org. Chem. — 1994. — Vol. 59, №22. — P. 6643-6651.
14. Evans R.D., Magee J.W., Schauble J.H. // Synthesis. — 1988. — №11. — P. 862-868.
15. Galatsis P., Parks D.J. // Tetrahedron Lett. — 1994. — Vol. 35, №36. — P. 6611-6614.
16. Bartlett P.A., Myerson J. // J. Am. Chem. Soc. — 1978. — Vol. 100, №12. — P. 3950-3952.
17. Rychnovsky S.D., Bartlett P.A. // J. Am. Chem. Soc. — 1981. — Vol. 103, №13. — P. 3963-3964.
18. Kim S.W., Choi M.S., Park G. et al. // Bull. Korean Chem. Soc. — 2001. — Vol. 22, №6. — P. 626-628.
19. Marek J., Lefrancois J.-M., Normant J.-F. // Tetrahedron Lett. — 1992. — Vol. 33, №13. — P. 1747-1748.
20. Macritchie J.A., Pekman T.M., Silcock A., Willis C.L. // Tetrahedron Lett. — 1998. — Vol. 39, №40. — P. 7415-7418.
21. Tamaru Y., Kawamura S., Uoshida Z. // Tetrahedron Lett. — 1985. — Vol. 26, №24. — P. 2885-2888.
22. Tamaru Y., Hojo M., Kawamura S. et al. // J. Org. Chem. — 1987. — Vol. 52, №18. — P. 4062-4072.
23. Freeman F., Robarge K.D. // Carbohydrate Res. — 1985. — Vol. 137. — P. 89-92.
25. Nicotra F., Panza L., Ronchetti F., Toma L. // Tetrahedron Lett. — 1984. — Vol. 25, №51. — P. 5937-5938.
26. Inoue H., Murata S. // Heterocycles. — 1997. — Vol. 45, №2. — P. 847-851.
27. Lancelin J.M., Pouguet J.R., Sinay P. // Carbohydrate Res. — 1985. — Vol. 136. — P. 369-372.
28. Nicotra F., Perego R., Ronchetti F. et al. // Gazz. chim. Ital. — 1984. — Vol. 114, №4. — P. 193-196.
29. Reitz A.B., Norley S.O., Maryanoff B.E. // Tetrahedron Lett. — 1985. — Vol. 26, №33. — P. 3915-3918.
30. Reitz A.B., Norley S.O., Maryanoff B.E. et al. // J. Org. Chem. — 1987. — Vol. 52, №19. — P. 4191-4202.
31. Chamberlin A.R., Mulholland R. L., Kahn J.S.D., Hehre W.J. // J. Am. Chem. Soc. — 1987. — Vol. 109, №3. — P. 672-677.
32. Kane P.D., Mann J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. — 1984. — №4. — P. 657-660.
33. Freeman F., Robarge K.D. // Tetrahedron Lett. — 1985. — Vol. 26, №16. — P. 1943-1946.
34. Paquet F., Sinay P. // Tetrahedron Lett. — 1984. — Vol. 25, №29. — P. 3071-3074.
35. Williams D.R., White F.H. // Tetrahedron Lett. — 1985. — Vol. 26, №21. — P. 2529-2532.
36. Martin D.D., Marcos J.S., Basabe P. et al. // Synthesis. — 2001. — №7. — P. 1013-1022.
37. Labelle M., Guindon Y. // J. Am. Chem. Soc. — 1989. — Vol. 111, №6. — P. 2204-2210.
38. Guindon Y., Soucy F., Yoakim Ch. et al. // J. Org. Chem. — 2001. — Vol. 66, №26. — P. 8992-8996.
39. Drewes S.E., Njamela O.L., Roos G.H. // Chem. Ber. — 1990. — Bd. 123, №12. — P. 2455-2456.

40. Tamaru Y., Harayama H., Bando T. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1993. — №21. — P. 1601-1602.
41. Tamaru Y., Harayama H., Bando T. et al. // *Liebigs Ann.* — 1996. — №2. — P. 223-234.
42. Mima K., Sato K., Ishihara T. et al. // *J. Fluorine Chem.* — 2002. — Vol. 115, №1. — P. 55-65.
43. Labelle M., Morton H.E., Guindon Y., Springer J.P. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №14. — P. 4533-4540.
44. Bravo P., Ganazzoli F., Resnati G. et al. // *Gazz. chim. Ital.* — 1988. — Vol. 118, №5. — P. 457-461.
45. Bravo P., Resnati G., Viani F., Arnone A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1989. — №4. — P. 839-840.
46. Arnone A., Bravo P., Resnati G., Viani F. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1991. — №5. — P. 1315-1322.
47. Bravo P., Frigerio M., Resnati G. et al. // *Gazz. chim. Ital.* — 1990. — Vol. 120, №4. — P. 275-276.
48. Andrey O., Landais Y. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №52. — P. 8435-8438.
49. Andrey O., Glanzmann C., Landais Y., Parra-Rapado L. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №8. — P. 2835-2854.
50. Gruttadauria M., Noto R. // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — Vol. 40, №18. — P. 8477-8481.
51. Gruttadauria M., Meo P., Noto R. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №49. — P. 14097-14110.
52. Gruttadauria M., Aprile C., Riela S., Noto R. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42, №11. — P. 2213-2215.
53. Diaz Y., Bravo F., Castillon S. // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, №17. — P. 6508-6511.
54. Guindon Y., Yoakim C., Gorys V. et al. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №5. — P. 1166-1178.
55. Garavelas A., Mavropoulos J., Perlmutter P., Westman G. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №3. — P. 463-466.
56. Bratt K., Garavelas A., Perlmutter P., Westman G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №6. — P. 2109-2117.
57. Evans D.A., Dow R.L., Shih T.L. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112, №13. — P. 5290-5313.
58. Evans D.A., Bender S.L., Morris J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №19. — P. 7001-7031.
59. Evans D.A., Kaldor S.W., Jones T.K. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112, №19. — P. 7001-7031.
60. Murata S., Suzuki T. // *Tetrahedron Lett.* — 1987. — Vol. 28, №38. — P. 4415-4416.
61. Bravo F., Diaz Y., Castillon S. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2001. — Vol. 12, №11. — P. 1635-1643.
62. Jana G., Viso A., Diaz Y., Castillon S. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2003. — №1. — P. 209-216.
63. Pougny J.-R., Nassr M.A.M., Sinay P. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1981. — №8. — P. 375-376.
64. Boschetti A., Nicotra F., Panza L., Russo G. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №18. — P. 4181-4185.
65. Carcano M., Nicotra F., Panza L., Russo G. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1989. — №5. — P. 297 - 298.
66. Cipolla L., Lay L., Nicotra F. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №19. — P. 6678-6681.
67. Vlahov J.R., Vlahova P.J., Schmidt R.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №49. — P. 7503-7506.
68. Vlahov J.R., Vlahova P.J., Schmidt R.R. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1993. — Vol. 4, №3. — P. 293-296.
69. Zhang H., Wilson P., Shang W. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36, №5. — P. 649-652.
70. Ruan Z., Wilson P., Mootoo D.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №21. — P. 3619-3622.
71. Seepersaud M., Blumenstein M., Mootoo D.R. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №16. — P. 5711-5724.
72. Fujioka H., Kitagawa H., Nagatomi U., Kita U. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №21. — P. 7309-7315.
73. Kim H.C., Seo M.J., Kim J.K. et al. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 25, №1. — P. 133-135.
74. Wirth T. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №1. — P. 1-28.
75. Tiecco M., Testaferri L., Bagnoli L. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №17. — P. 3241-3245.
76. Back T.G., Moussa Z., Parvez M. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №2. — P. 499-509.
77. Tiecco M., Testaferri L., Santi C. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2000. — Vol. 11, №23. — P. 4645-4650.
78. Neverov A.A., Brown R.S. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №17. — P. 5977-5982.
79. Brunel U., Rousseau G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №17. — P. 5793-5800.
80. Homsy F., Rousseau G. // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, №1. — P. 81-85.
81. Homsy F., Rousseau G. // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — Vol. 40, №8. — P. 1495-1498.
82. Simonot B., Rousseau G. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №1. — P. 4-5.
83. Haas J., Piguel S., Wirth S. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №2. — P. 297-300.
84. Grossman R.B., Trupp R.J. // *Canad. J. Chem.* — 1998. — Vol. 76. — P. 1233-1237.
85. Wang M., Gao L.X., Uye W., Mai W.P. // *Synthetic Commun.* — 2004. — Vol. 34, №6. — P. 1023-1032.
86. Wang M., Gao L.X., Mai W.P. et al. // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69, №8. — P. 2874-2876.
87. Cui X.-L., Brown R.S. // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 65, №18. — P. 5653-5658.
88. Kang S.H., Lee S.B., Park C.M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125, №51. — P. 15748-15749.
89. Kang S.H., Park C.M., Lee S.B., Kim M. // *Synlett.* — 2004. — №7. — P. 1279-1281.
90. Kang S.H., Park C.M., Lee S.B. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 25, №11. — P. 1615-1616.
91. Kang S.H., Kim M., Kang S.U. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2004. — Vol. 43, №45. — P. 6177-6180.
92. Kang S.H., Kim M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125, №16. — P. 4684-4685.

Надійшла до редакції 08.06.2006 р.

УДК 547.484.34:547.791.6

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДИМЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 1-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1H)- 4,5-ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

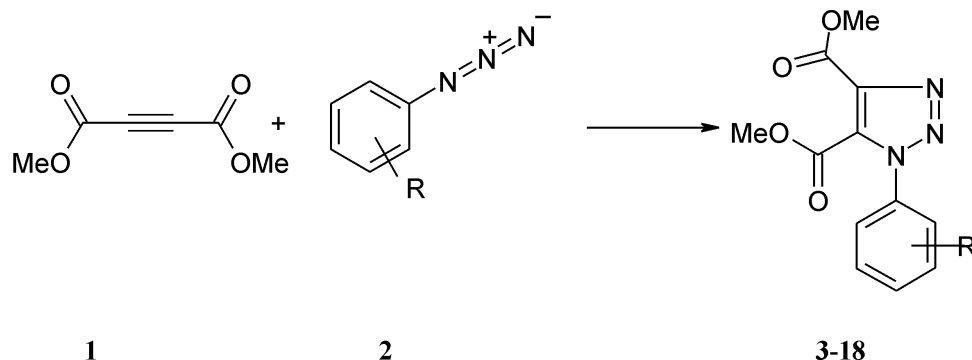
Л.О.Перехода, В.А.Георгіянци, С.В.Плис, С.М.Коваленко, Амжад Абу Шарк

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова: синтез; диметилкові естери 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонів кислот;
антиконвульсанти***Синтезовані диметилкові естери 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонів кислот. Структура підтверджена методом ЯМР-спектроскопії. Досліджені фізико-хімічні та фармакологічні властивості синтезованих речовин.****SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 1-ARYL-1,2,3-TRIAZOL (1H)-4,5-DICARBOXYLATES DIMETHYL ETHERS****L.A.Perekhoda, V.A.Georgiyants, S.V.Plys, S.N.Kovalenko, Amjad Abu Shark****The dimethyl esters of 1-aryl-1,2,3-triazol (1H)-4,5-dicarboxylates have been synthesized. The structure has been confirmed by the NMR-spectroscopy method. The physical, chemical and pharmacological properties of the substances synthesized are being discussed.****СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИМЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 1-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1H)-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ****Л.А.Перехода, В.А.Георгиянц, С.В.Плис, С.Н.Коваленко, Амжад Абу Шарк****Синтезированы диметилловые эфиры 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонів кислот. Структура подтверждена методом ЯМР-спектроскопии. Исследованы физико-химические и фармакологические свойства синтезированных соединений.**

Результати досліджень вітчизняних та закордонних учених свідчать, що серед похідних триазолу знайдені сполуки, що виявляють широкий спектр дії — від антимікробної та протигрибкової [1-5] до нейротропної [6], протисудомної [7, 8] та синергізму з амфетаминами [9]. Слід зазначити, що більшість робіт присвячена дослідженню похідних 1,2,4-триазолу і лише невелика частка похідних 1,2,3-триазолу. З огляду на це, спираючись на публікації з розробки методів синтезу, вивчення хімічних та біологічних властивостей, ми вважаємо за доцільне подальше вивчення похідних 1,2,3-триазолу. Синтезовані раніше бензиламід та аніліди 1-(заміщений бензил)-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонів кислот та 1-арил-1,2,3-три-

азол(1H)-4,5-дикарбонів кислот в дослідях на тваринах продемонстрували помірні протисудомні властивості [10-12]. Отримані результати дозволили зробити висновки щодо подальших досліджень у цьому ряду сполук.

Зважаючи на вищенаведене, ми визначили за мету нашого дослідження поширення кола похідних 1,2,3-триазолу шляхом синтезу диметилів естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонів кислот. Як вихідні речовини нами були обрані арилазиди (2) та диметилів естер ацетилендикарбонів кислот (1). Синтез цільових речовин диметилів естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонів кислот проводили відповідно до схеми.



1

2

3-18

Схема

Таблиця 1

Характеристики синтезованих речовин

Сполука	R	Вихід, %	Т.пл., °C	Вирах. % N	Брутто-формула	Знайд. % N	R _f
3	H	87	128-130	16,09	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄	16,21	0,64
4	3-Cl	86	116-118	14,21	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₄	14,50	0,65
5	4-Cl	84	134-136	14,21	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₄	14,21	0,48
6	4-OMe	85	93-95	14,45	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄	14,13	0,56
7	4-Br	79	129-131	12,35	C ₁₂ H ₁₀ BrN ₃ O ₄	12,51	0,49
8	3,5-(OMe) ₂	79	101-103	13,08	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₆	13,19	0,53
9	3,4-(OMe) ₂	77	124-126	13,09	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₆	13,29	0,51
10	4-OEt	91	97-99	13,76	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄	13,98	0,56
11	4-Me-3-Cl-	80	136-138	13,57	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₄	13,78	0,56
12	3,4-(Me) ₂	86	104-106	14,53	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₅	14,59	0,57
13	4-CH(Me) ₂	86	84-86	13,83	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄	13,95	0,44
14	2,3-(Me) ₂	79	95-97	14,53	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄	14,25	0,52
15	2-Me-5-Cl	88	117-119	13,59	C ₁₁ H ₈ ClN ₃ O ₄	13,77	0,52
16	2-OMe-5-Me	83	116-118	13,08	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₅	13,30	0,52
17	3,5-(Me) ₂	87	117-119	14,53	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄	14,55	0,56
18	2,4-(OMe) ₂	89	100-102	13,08	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₆	13,10	0,57

Реакцію проводили при 50°C протягом двох діб, у результаті чого цільові продукти (3-18) були отримані з високими виходами (табл. 1). Як розчинник у цій реакції був використаний етилацетат, який після закінчення реакції відганяли на роторному випарювачі. Синтезовані сполуки є білими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення (табл. 1). Їх чистоту доведено хроматографічно, а будову — спектральними методами.

Аналізуючи спектри ПМР синтезованих речовин, можна зробити висновок, що усі вони мають спільні сигнали протонів, обумовлені наявністю складноэфірних груп (синглети на ділянці від 3,60 до 3,90 м.д. та сигнали, характерні для ароматичних протонів — 6,70-7,90 м.д.). Мультиплетність сигналів ароматичних протонів залежить від характеру та положення замісників. Зокрема, для п-заміщених похідних (сполуки 5, 6, 7, 10, 13) характерний прояв сигналу у вигляді симетричного дублету дублетів, що характеризує пари ароматичних протонів у положеннях 2,6 та 3,5 як магнітноквівалентні. Таке розщеплення сигналів ароматичних протонів є очікуваним і відповідає загальним принципам спектроскопії ПМР. Спектри ізомерних сполук 12, 14, 17 характеризуються загальними сигналами протонів, що відповідають метильним замісникам (синглет від 2,30 до 2,40 м.д.) та відрізняються сигналами ароматичних протонів (табл. 2). У спектрі сполуки 17 сигнал протону в положенні 4 має вигляд окремого синглету, тоді як сигнали магнітноквівалентних протонів у положеннях 2 та 6 представлені одним загальним синглетом більшої інтенсивності. У спектрах сполук 12 та 14 сигнали всіх ароматичних протонів не

є магнітноквівалентними та мають вигляд окремих синглетів і дублетів. Аналогічно спектри ізомерних сполук 8, 9, 18 характеризуються загальними сигналами протонів, що відповідають метоксильним замісникам (синглет від 3,70 до 3,80 м.д.) і відрізняються сигналами ароматичних протонів (табл. 2).

З огляду на наведені дані спектроскопія ПМР дозволяє надійно підтвердити всі гідрогеновмісні функціональні групи синтезованих сполук [13].

Синтезовані речовини було піддано розрахунку потенційної фармакологічної активності за програмою PASS. Встановлено, що ця група речовин має вірогідність прояву протисудомної активності (індекс протисудомної активності синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 0,591 до 0,841) [14]. З урахуванням цього проводився фармакологічний скринінг. Гостру токсичність сполук визначали на інтактних білих мишах масою 18-24 г по 5 тварин у серії. Всі сполуки вводили у вигляді 3% водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 внутрішньоочеревинно. Середньосмертельні дози (ЛД₅₀) розраховували за методом Кербера. Всі сполуки є практично нетоксичними (ЛД₅₀=2950-3100). Для вальпроєвої кислоти — ЛД₅₀=670. Вивчення протисудомної дії заявлених сполук проводили на щурах вагою 185-215 г. Всі дослідні тварини були поділені на групи (по 6 щурів у кожній). Щурам першої групи перорально вводили 0,3 мл твіну-80 (контроль), щурам інших груп перорально вводили всі сполуки відповідно у дозах 0,1 ЛД₅₀ у вигляді розчину у твіні-80. Клоніко-тонічні судоми викликалися підшкірним введенням 10%-ного розчину коразолу у дозі 50,0 мг/кг через одну годину після введення препаратів. Протисудомну

Таблиця 2

Спектри ПМР синтезованих речовин

Сполука	2 COOCH ₃	Ar-H	Сигнали протонів інших функціональних груп
3	3,80, 3H, c 3,90, 3H, c	7,60, 5H, c	-
4	3,85, 3H, c 3,90, 3H, c	7,50-7,90, 4H, м	-
5	3,85, 3H, c 3,90, 3H, c	7,60-7,75, 4H, дд	-
6	3,90, 3H, c	7,52, 2H, д (H ³ , H ⁵) 7,15, 2H, д (H ² , H ⁶)	3,80, 6H, c (COOCH ₃ +OCH ₃)
7	3,85, 3H, c 3,95, 3H, c	7,84, 2H, д (H ³ , H ⁵) 7,60, 2H, д (H ² , H ⁶)	
8	3,85, 3H, c 3,90, 3H, c	6,60, 3H, м	3,80, 6H, c (OCH ₃) ₂
9	3,60, 3H, c 3,85, 3H, c	7,20, 2H, д (H ⁵ , H ⁶) 7,50, 1H, c (H ²)	3,70, 6H, c (OCH ₃) ₂
10	3,70, 3H, c 3,80, 3H, c	7,50, 2H, д (H ² , H ⁶) 7,20, 2H, д (H ³ , H ⁵)	4,20, 2H, к, OCH ₂ CH ₃ ; 1,40, 3H, т, OCH ₂ CH ₃
11	3,80, 3H, c 3,90, 3H, c	7,80, 1H, д (H ²) 7,46-7,64, к (H ³ , H ⁶)	2,40, 3H, c, (CH ₃)
12	3,60, 3H, c 3,80, 3H, c	7,40, 1H, c (H ²) 7,30, 1H, д (H ⁵) 7,45, 1H, д (H ⁶)	2,30, 6H, c, (CH ₃) ₂
13	3,80, 3H, c 3,90, 3H, c	7,50-7,65, 4H, дд	1,25, 6H, д, (CH ₃) ₂ CH-) 2,90-3,05, 1H, м, (CH ₃) ₂ CH-
14	3,75, 3H, c 3,95, 3H, c	7,45, 1H, т, (H ⁵) 7,27, 1H, д, (H ⁶) 7,30, 1H, д, (H ⁴)	1,80, 3H, c, (CH ₃) 2,30, 3H, c, (CH ₃)
15	3,75, 3H, c 3,95, 3H, c	7,52, 1H, д, (H ³) 7,65, 1H, д, (H ⁴) 7,74, 1H, c, (H ⁶)	1,90, 3H, c, CH ₃
16	3,80, 3H, c 3,70, 3H, c	7,17, 1H, д, (H ³) 7,33, 1H, д, (H ⁴) 7,48, 1H, c, (H ⁶)	3,40, 3H, c, (OCH ₃) 2,30, 3H, c, (CH ₃)
17	3,80, 3H, c 3,90, 3H, c	7,15, 2H, c, (H ² , H ⁶) 7,25, 1H, c, (H ⁴)	2,30, 6H, c, (CH ₃)
18	3,85, 3H, c 3,95, 3H, c	7,50, 1H, д, (H ⁶) 6,70, 1H, д, (H ⁵) 6,80, 1H, c, (H ³)	3,80, 3H, c, (OCH ₃) 3,70, 3H, c, (OCH ₃)

активність заявлених сполук порівнювали з аналогом за фармакологічною дією — вальпроєвою кислотою, яку вводили аналогічно у дозі 0,1 ЛД₅₀. Всі тварини, за винятком контролю, вижили. Як видно з табл. 3, синтезовані сполуки здатні повністю захищати тварин від загибелі при судомомах, викликаних коразолом, на рівні препарату порівняння.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин зняті на приладі Varian Mercury-VX-200, розчинник — DMSO-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилси-

Література

1. Chu C.H., Hui X.P., Zhang Y. et al. // J. Chin. Chem. Soc. (Taipei) — 2001. — Vol. 48, №1. — P. 121-125.

Таблиця 3

Протисудомна активність диметиліових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот (3-18) та вальпроєвої кислоти

Сполука	Латентний період, с	Сполука	Латентний період, с
Контроль	120,0±9,41	11	583,0±18,18
3	704,0±18,33	12	598,0±24,41
4	625,0±24,41	13	589,2±14,67
5	580,0±20,13	14	624,2±17,90
6	597,0±28,73	15	690,3±15,42
7	604,0±18,33	16	639,5±17,58
8	598,0±24,57	17	704,0±18,05
9	614,0±18,33	18	645,0±70,39
10	596,0±24,41	Вальпроєва кислота	584,6±11,04

лан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.д.). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Величини R_f визначені на пластинках “Силуфол” та “Сорбфіл” у системі розчинників н-бутанол — конц. оцтова кислота — вода (10:40:1), проявник — пари йоду. Речовини наносили на пластинки для хроматографування у вигляді 0,1%-ного розчину в кількості 0,01 мл (10 мкг досліджуваної речовини). Перевірку придатності хроматографічної системи проводили згідно з вимогами ДФУ.

Диметиліовий естер 1-феніл-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти (3)

1,14 г (0,01 Моль) диметиліового естеру ацетилдикарбонової кислоти розчиняють у 10 мл етил-ацетату та додають 1,30 г (0,011 Моль) фенілазиду. Реакційну суміш щільно закривають та витримують погладом 48 годин при 50°C. Після закінчення реакції залишок етилацетату відганяють на ротаторному випарювачі при кімнатній температурі. Олієподібний осад зтирають з діетиліовим ефіром до отримання кристалічного залишку. Осад відфільтровують, промивають 2-3 порціями діетиліового ефіру на фільтрі та висушують.

Сполуки 4-18 отримують аналогічно.

Висновки

1. Взаємодією арилазидів з диметиліовим естером ацетилдикарбонової кислоти був синтезований ряд диметиліових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот.

2. Чистоту синтезованих речовин підтверджували методом тонкошарової хроматографії, а структуру — спектральними методами.

3. Усі синтезовані сполуки захищають тварин при судомомах, викликаних коразолом на рівні вальпроєвої кислоти, крім того є менш токсичними.

2. Chu C.-H., Sun X.-W., Zhang Zi-Yi et al. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 2001. — Vol. 40, №9. — P. 854-856.
3. Genin M.J., Allwine D.A., Anderson D.J. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №5. — P. 953-970.
4. Sun X.W., Chu C.H., Zhang Z.Y. et al. // *Pol. J. Chem.* — 1999. — Vol. 73, №7. — P. 1203-1208.
5. Sun X.-W., Liang H.-T., Zhang Zi-Yi et al. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1999. — Vol. 38, №6. — P. 679-683.
6. Савельев В.Л., Самсонова О.Л., Лезина В.П. // *Хим.-фармац. журн.* — 2003. — Т. 37, №9. — С. 25-29.
7. Kadaba P.K. // *Biomed. Pharmacother.* — 1996. — Vol. 50, №3-4. — P. 163-169.
8. Kadaba P.K., Stevenson P.J., Pnane I., Damani L.A. // *Bioorg. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 4, №2. — P. 165-178.
9. Neves G., Fenner R., Heckler A.P. et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2003. — Vol. 36, №5. — P. 625-629.
10. Георгіяниці В.А., Перехода Л.А., Плис С.В. У зб.: “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики” — Матер. Міжнар. наук. конф., присвяченої 100-річчю створення фармац. фак-ту Запорізького держ. мед. університету. — Запоріжжя, 10-11 березня 2004 р. — Вип. XII, Т. 2. — С. 24-29.
11. Георгіяниці В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. // *Фармац. журн.* — 2004. — №2. — С. 44-47.
12. Георгіяниці В.А., Перехода Л.О., Плис С.В. // *Вісник фармації.* — 2005. — №2 (42). — С. 3-6.
13. Браун Д., Флорйд А., Сейнзбери М. *Спектроскопия органических веществ.* — М.: Мир, 1992. — 300 с.
16. ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html

Надійшла до редакції 08.12.2006 р.

УДК 547.865.541.67

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИНОКСАЛОН-ХИНОКСАЛИНОВОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ В РЯДУ 3-(*p*-R-ФЕНАЦИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОКСАЛИН-2-ОНОВ

Н.Н.Колос, Л.Ю.Коваленко, Т.В.Берёзкина, В.И.Мусатов*

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,
61077, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: kolos@univer.kharkov.ua

* Научно-технологический концерн "Институт Монокристаллов" НАН Украины

Ключевые слова: 6(7)-замещенные-3-(*p*-R-фенацил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны;
3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалины; внутримолекулярная перегруппировка

Оптимизированы условия проведения внутримолекулярной перегруппировки, которая позволяет получать 3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалины с электроноакцепторными заместителями в *o*-фенилендиаминовом фрагменте из соответствующих 3-(*p*-R-фенацил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов.

INVESTIGATION OF QUINOXALON-QUINOXALIN RE-GROUPING IN 3-(*p*-R-PHENACYL)-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOXALIN-2-ONES SERIES

N.N.Kolos, L.Yu.Kovalenko, T.V.Beryozkina, V.I.Musatov

Re-grouping conditions of 3-(*p*-R-phenacyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-ones to 3-aryl-2-methylenecarboxyquinoxalines containing electron withdrawing substituents in *o*-phenylenediamine fragment were optimized.

ДОСЛІДЖЕННЯ ХІНОКСАЛОН-ХІНОКСАЛІНОВОГО ПЕРЕГРУПУВАННЯ В РЯДУ 3-(*p*-R-ФЕНАЦИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНОКСАЛІН-2-ОНІВ

Н.М.Колос, Л.Ю.Коваленко, Т.В.Берьозкіна, В.І.Мусатов

Оптимізовано умови проведення внутрішньомолекулярного перегрупування, що дозволяє одержувати 3-арил-2-метиліденкарбоксихіноксалини з акцепторними замісниками в *o*-фенілендіаміновому фрагменті з відповідних 3-(*p*-R-фенацил)-1,2,3,4-тетрагидрохіноксалин-2-онів.

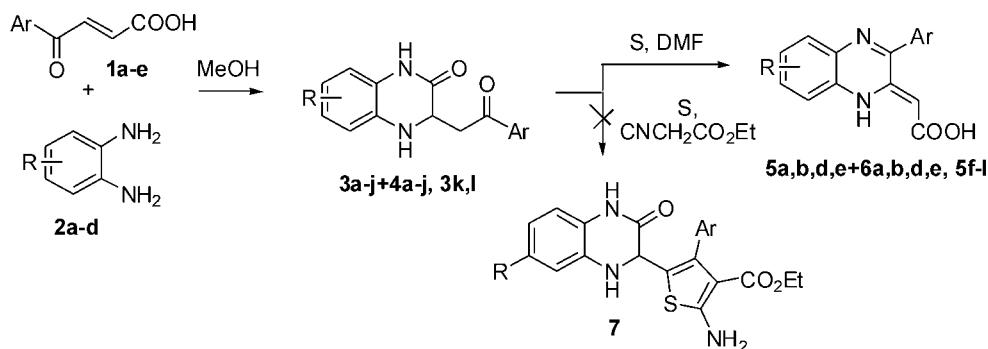
Бензо- и гетероаннелированные производные 3-фенацилпиразин-2-онов являются доступными гетероциклическими соединениями, которые легко получают в реакциях β-ароилакриловых кислот с 1,4-N,N-бинуклеофилами [1, 2]. Наличие в молекулах 3-фенацилпиразин-2-онов нескольких активных реакционных центров позволяет осуществлять химическую модификацию, что делает перспективным изучение новых реакций с их участием. Ранее нами было установлено [3], что нагревание таких продуктов в уксусной кислоте сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой в аннелированные 3-арил-2-метиленкарбоксипиразины. На примере 3-фенацил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-она показано, что в незначительной степени перегруппировка наблюдается и при длительном нагревании в спиртах [4]. Однако в этих экспериментальных условиях продукты перегруппировки не были зафиксированы для пиразин-2-онов с электроноакцепторными заместителями в бензольном ядре либо аннелированных ?-дефицитным гетероциклом.

Исходя из вышесказанного, объектами для последующей функционализации были выбраны 3-(*p*-R-фенацил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны, содержащие акцепторные заместители (нит-

рогруппу либо атом брома) в *o*-фенилендиаминовом фрагменте.

Исходные 3-фенацилхиноксалин-2-оны 3+4 в виде смесей 6-(7)-бром- либо нитроизомеров получены при кипячении β-ароилакриловых кислот 1а-е с диаминами 2а,б в спирте с хорошими выходами (схема 1, табл. 1). Разделить смеси изомеров на индивидуальные продукты с помощью ТСХ, к сожалению, не удалось.

Строение соединений 3 и 4, входящих в состав смесей, согласуется с их спектральными характеристиками. Так, в спектрах ПМР синтезированных продуктов наблюдаются удвоенные сигналы метинового протона и протона вторичной аминоксигналы (а также амидного протона для нитропроизводных), что свидетельствует об образовании смесей 6-(7)-бром- (3а-е+4а-е) и 6-(7)-нитрозамещенных (3ф-ж+4ф-ж) 3-(2-арил-2-оксоэтил)хиноксалин-2-онов. Оценка интегральной интенсивности сигналов указанных групп позволила определить соотношение изомеров. При идентификации изомеров учитывалось электронное влияние заместителя на протоны NH групп, а также тот факт, что сигнал протона амидной группы проявляется в более слабых полях по сравнению с протоном иминогруппы. Так, для 6-нитроизомера 3ф заме-



1a-e: Ar = C₆H₅ (**a**), Ar = 4-CH₃-C₆H₄ (**b**), 2,4-(CH₃)₂-C₆H₃ (**c**), 4-Br-C₆H₄ (**d**), 4-Cl-C₆H₄ (**e**);
2a-d: R = 4-Br (**a**), R = 4-NO₂ (**b**), R = H (**c**), R = 4,5-CH₃ (**d**);
3a-e+4a-e: R = 6-(7)-Br, Ar = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃-C₆H₄ (**b**), 2,4-(CH₃)₂-C₆H₃ (**c**), 4-Br-C₆H₄ (**d**), 4-Cl-C₆H₄ (**e**),
3f-j+4f-j: R = 6-(7)-NO₂, Ar = C₆H₅ (**f**), 4-CH₃-C₆H₄ (**g**), 2,4-(CH₃)₂-C₆H₃ (**h**), 4-Br-C₆H₄ (**i**), 4-Cl-C₆H₄ (**j**),
3k: R = H, Ar = C₆H₅, **3l** R = 6,7-(CH₃)₂, Ar = C₆H₅;
5a,b,d,e+6a,b,d,e, 5f-l: R = 6-(7)-Br, Ar = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃-C₆H₄ (**b**), 4-Br-C₆H₄ (**d**), 4-Cl-C₆H₄ (**e**); **5f,g,i,j:** R = 6-NO₂,
Ar = C₆H₅ (**f**), 4-CH₃-C₆H₄ (**g**), 4-Br-C₆H₄ (**i**), 4-Cl-C₆H₄ (**j**), **5k:** R = H, Ar = C₆H₅;
5l: R = 6,7-(CH₃)₂, Ar = C₆H₅

Схема 1

стител ь находится в прямом полярном сопряжении с NH протоном амидного типа и смещает его в слабое поле ($\delta=10,94$ м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом для 7-нитроизомера **4f** ($\delta=10,70$ м.д.) (табл. 2). По тем же причинам сигнал NH протона иминного типа смещен в более сильные поля для 6-нитроизомера ($\delta=6,63$ м.д.) по сравнению с таковым для 7-нитроизомера ($\delta=6,75$ м.д.). Соотнесение положения сигналов NH протонов для остальных смесей изомеров сделано аналогично.

Соотношение изомеров (по данным ПМР спектров) для 6-(7)-бромзамещенных хиноксалин-2-онов составило 1:1, для 6-(7)-нитропроизводных — 4:1, что обусловлено значительной дифференциацией аминогрупп в диамине **2b** и свидетельствует об участии более нуклеофильной из них в стадии нуклеофильного присоединения по активированной виниленовой связи [5].

С целью модификации замещенных 3-фен-ацилхиноксалин-2-онов нами исследовано их поведение в условиях синтеза Гевальда. Предпола-

Таблица 1

Данные спектров ПМР (DMSO-d₆) смесей 3a-j+4a-j

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.						Содержание изомера, %		Выход, %
	CH ₂		CH H _X (J _{BX})	NH уш. с	NHCO с.	Наром., м.	6-	7-	
	HA (J _{AB})	HB(J _{AX})							
3a+4a	3,40 (17,4)	3,59 (6,6)	4,36 (4,4)	6,18 6,24	10,44	6,65-7,96 (8H)	50	50	75
3b+4b ¹	3,33 (17,4)	3,43 (6,8)	4,35 (4,6)	6,15 6,22	10,42	6,60-7,90 (7H)	50	50	79
3c+4c ¹	3,24 (17,6)	3,48 (6,8)	4,30 (4,8)	6,17 6,23	10,41	6,60-7,75 (6H)	50	50	71
3d+4d	3,27 (17,2)	3,50 (6,4)	4,34 (4,6)	6,18 6,25	10,44	6,66-8,00 (7H)	55	45	40
3e+4e	3,26 (17,2)	3,49 (6,6)	4,35 (4,8)	6,18 6,24	10,44	6,60-8,00 (6H)	50	50	83
3f+4f	3,40 (17,8)	3,60 (6,9)	4,49, 4,63 (4,8)	6,63 6,75	10,70 10,94	7,15-8,00 (8H)	80	20	80
3g+4g ¹	3,36 (17,7)	3,52 (6,6)	4,53, 4,63 (4,6)	6,60 6,65	10,69 10,93	7,20-7,80 (7H)	80	20	75
3h+4h ¹	3,23 (17,0)	3,50 (6,8)	4,44, 4,56 (4,6)	6,62	10,68 10,92	6,90-7,78 (6H)	80	20	73
3i+4i	3,45 (17,7)	3,60 (6,2)	4,50, 4,62 (4,2)	6,65	10,72 10,95	6,96-8,06 (7H)	75	25	76
3j+4j	3,42 (17,2)	3,58 (6,4)	4,49, 4,54 (4,0)	6,65	10,71 10,95	6,94-7,89 (7H)	80	20	79

¹Сигналы протонов метильной группы, 3H, с.: 2,36 (3b+4b); 2,28, 2,27 (3c+4c); 2,35 (3g+4g); 2,29, 2,35 (3h+4h)

Таблица 2

Данные спектров ПМР (DMSO-d₆) смесей 5a-e+6a-e, 5f,g,i,j

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.				Содержание изомера, %		Выход, %
	=CH с.	NH с.	COOH с.	N _{аром.} , м.	6-	7-	
5a+6a	6,80, 6,82	12,04	13,34, 13,47	7,04-7,97 (8H)	30	70	73
5b+6b ¹	6,77, 6,79	12,02	13,30, 13,44	6,98-7,87 (7H)	40	60	70
5d+6d	6,76, 6,78	12,06	13,30, 13,44	6,98-7,96 (7H)	40	60	75
5e+6e	6,76, 6,78	12,06	13,31, 13,44	7,00-7,98 (7H)	50	50	80
5f	6,86	12,29	13,25	7,22 (1H), 7,55 (3H), 7,97 (3H), 8,60 (1H)	100	-	50 ²
5g ¹	6,87	12,14	13,22	7,32 (2H), 7,65 (1H), 7,85 (3H), 7,92 (1H)	100	-	66 ²
5i	6,78	12,16	13,20	7,16 (1H), 7,67 (2H), 7,85 (3H), 8,57 (1H)	100	-	69 ²
5j	6,81, 6,87	12,17	13,22	7,20 (1H), 7,57 (2H), 7,91 (3H), 8,60 (1H)	90	10	55 ²

¹Сигналы протонов метильной группы, 3H, с.: 2,34 (5b+6b); 2,25 (5g);²Выходы приведены в перерасчете на региоизомеры 4f-j, которые испытывают перегруппировку.

галось, что реакционная способность региоизомеров 3 и 4 должна различаться, что позволит получить и выделить изомерные аминотиофены 7, которые являются перспективными полупродуктами для синтеза новых гетероциклов и интересными в плане фармакологических исследований.

При нагревании смесей хиноксалин-2-онов 3a-j+4a-j с циануксусным эфиром и молекулярной серой (реакция Гевальда [6]) в спирте не удалось зафиксировать образование каких либо продуктов взаимодействия. Замена метанола на DMF привела вместо ожидаемых 2-аминотиофенов 7 к выделению 3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалинов 5+6 с хорошими выходами. Аналитическим признаком образования хиноксалинов 5+6 можно считать появление на УФ-спектрограммах двух полос поглощения средней интенсивности при 415-420 нм и 430 нм, положение которых не зависит от наличия и природы заместителей в ароматических ядрах молекулы (для хиноксалонов 3+4 характерна уширенная полоса поглощения, λ_{\max} которой зависит от электронного характера заместителя в о-фенилендиаминовом фрагменте и составляет 316 нм для бром- и 410 нм для нитрозамещенных). Строение соединений ряда 5+6 подтверждено данными спектров ПМР. На спектрограммах проявляются синглеты виниленовых протонов в области 6,8-6,9 м.д., синглеты при 12,0 и 13,2-13,5 м.д. (исчезают при проведении дейтеробмена), а также мультиплеты ароматических протонов, свидетельствующие о сохранении арильного и замещенного о-фенилендиаминового фрагментов (табл. 2). Для смесей бромпроизводных 5a,b,d,e+6a,b,d,e на спектрограммах наблюдалось удвоение сигналов виниленовой и карбоксильной групп, что позволило оценить соотношение изомеров (табл. 2). Как видно из представленных данных, для смесей 6-(7)-бромхиноксалинов на-

блюдается незначительное преобладание 7-изомера, тогда как нитропроизводные 6f,g,i по данным спектров ПМР оказались индивидуальными 6-изомерами. Так, в спектрах указанных соединений наблюдается слабopольный сигнал протона Н-5 ($J=2,4$ Гц), а также дублет протона Н-8, смещенный в область сильного поля ($J=9,4$ Гц), что позволяет отнести их к 6-нитроизомерному ряду. В то же время в спектре ПМР соединения 6j наблюдалась примесь 7-нитроизомера 5j, не превышающая 10%.

Установлено, что реакция проходит и в отсутствии циануксусного эфира, но не наблюдается при нагревании в DMF без серы. Это свидетельствует о том, что в условиях взаимодействия не образуются α -алкилиденнитрилы, являющиеся интермедиатами в синтезе Гевальда [7, 8].

Так как выходы продуктов перегруппировки в DMF в присутствии серы оказались неожиданно высокими, была проведена перегруппировка и для хиноксалин-2-онов 3k,l. Выход продукта 5k в этих условиях составил 87%, хиноксалонон 5l — 86%, тогда как при нагревании в уксусной кислоте выходы не превышали 40% и 32% соответственно [3]. Таким образом, использование данного метода позволило оптимизировать выходы 3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалинов.

Следует отметить перспективность многих производных хиноксалина для создания лекарственных препаратов. Например, кислота 8 выступает антагонистом NMDA рецепторов [9], N-оксиды 9 способны связываться с рецепторами ангиотензина II и могут иметь перспективы при лечении гипертензии [10] (схема 2). Хиноксалины 10 являются антагонистами 5-HT₃ рецепторов и имеют высокий терапевтический потенциал для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих при химиотерапии опухолей [11].

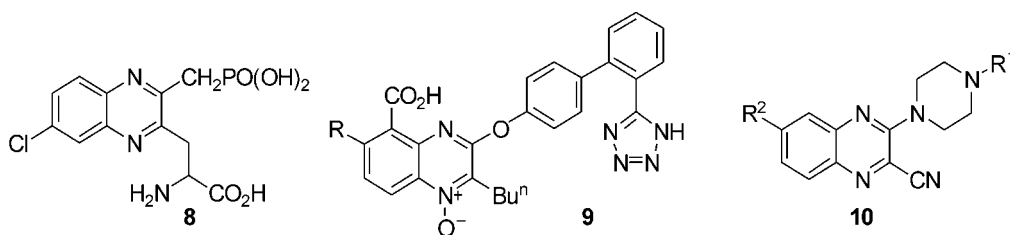


Схема 2

Механизм указанной перегруппировки был предложен нами ранее [3]. Внутримолекулярный характер перегруппировки подтвержден образованием исключительно хиноксалина 5f при нагревании смеси хиноксалонов 3f+4f в указанных экспериментальных условиях в присутствии о-фенилендиамин. На хроматограмме не фиксировались даже следовые количества продукта 5k, образование которого можно ожидать при межмолекулярной перегруппировке. Можно предположить, что при нагревании с серой первой стадией процесса является тиолирование метиленовой группы фенацильного радикала, проходящее, как известно, через енольную форму [12]. Раскрытие амидной связи под воздействием следов влаги приводит к образованию неустойчивой открытоцепной формы А (схема 3). Такие рециклизационные процессы описаны в литературе для 3-бензоилхиноксалин-2-онов, которые в присутствии о-фенилендиамин перегруппируются в 2-фенил-3-(2-бензимидазолил)хиноксалины [13]. Внутримолекулярная циклизация с участием карбонильной и аминогрупп приводит к производному 1,5-бензодиазепина. Трансформация семичленного цикла может включать, по меньшей мере, два пути превращения. Это раскрытие диазепинового цикла с образованием интермедиата В либо внутримолекулярное нуклеофильное замещение, приводящее к напряженному азиридиновому интермедиату С. Дальнейшая циклизация интермедиата В может проходить как внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по активированной ви-

ниленовой связи либо через тионную форму (схема 3, путь 1). Оба процесса сопровождаются элиминированием сероводорода, что приводит к хиноксалинкарбоновым кислотам 5+6. С другой стороны, интермедиат С легко раскрывается с образованием хиноксалина D, существующего в термодинамически стабильной енаминной форме (путь 2).

Мы считаем, что перегруппировка проходит по пути 1, так как этот механизм хорошо согласуется с результатами, полученными нами ранее [3]. Значительное повышение выхода продуктов перегруппировки объясняется ускорением рециклизационных процессов (образование интермедиата В и его трансформация) при введении в молекулы хиноксалин-2-онов легко уходящей меркаптогруппы.

Приведенный механизм свидетельствует о том, что из 6-нитро(бром)изомера должен образовываться 3-арил-7-нитро(бром)метиленкарбоксихиноксалин. Образование 6-нитроизомеров связано с тем, что в перегруппировку вступает преимущественно минорный 7-изомер, в котором нуклеофильность аминогруппы в интермедиате А достаточна для последующей циклизации в диазепиновый цикл. Этим, а также большей термодинамической стабильностью хиноксалонов 3f-j+4f-j и объясняются существенно меньшие выходы 6-нитрохиноксалинкарбоновых кислот.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H измерены на приборе “Varian Mercury VX-200” (200 МГц) в растворах DMSO- d_6 и CDCl_3 , внутренний стандарт — ТМС.

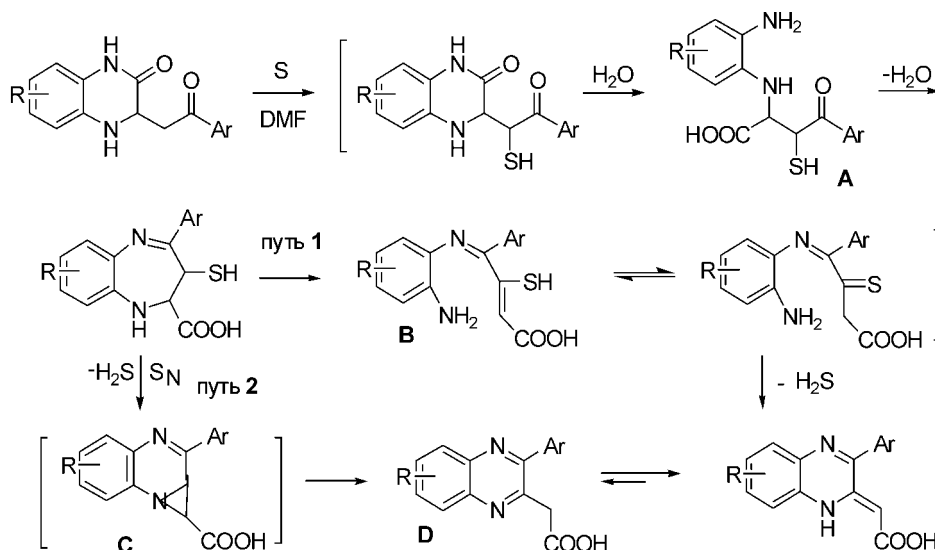


Схема 3

Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали при помощи ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе толуол-этилацетат (1:1), проявитель — пары йода.

6(7)-Бром-3-фенацил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны (3a+4a). К раствору 0,53 г (3 ммоль) кислоты 1a в 10 мл этанола прибавляют 0,56 г (3 ммоль) диамина 2a и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, кристаллизуют из этанола и получают 0,76 г (75%) смеси региоизомеров 3a+4a.

Смеси региоизомеров 3b-j+4b-j получены аналогично.

6(7)-Бром-2-метиленкарбоксии-3-фенил-1,2-дигидрохиноксалины (5a+6a). К раствору 0,032 г (1 ммоль) серы в 10 мл DMF прибавляют 0,35 г (1 ммоль) 6(7)-бром-3-фенацилхиноксалин-2-онов (3a+4a), 0,1 мл (1 ммоль) этилового эфира циануксусной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре горячим этанолом и сушат на воздухе. Выход — 0,25 г (73%). Выход не меняется при проведении реакции без этилового эфира циануксусной кислоты.

Смеси региоизомеров 5b-e+6b-e получены аналогично.

Соединения 5f-j получены в отсутствие цианоацетата. После выделения основных продуктов 5f-j маточный раствор разбавляют этанолом, выделяя смеси региоизомерных исходных хиноксалонов 3f-j+4f-j (контроль по ТСХ). На хроматограммах также фиксируются следовые количества минорных 7-нитроизомеров 6f-j.

Соединение 5f. Т.пл. — 341°C (из DMF). Найдено, %: N — 13,63. $C_{16}H_{11}N_3O_4$. Вычислено, %: N — 13,59.

Соединение 5g. Т.пл. — 330°C (из DMF). Найдено, %: N — 13,05. $C_{17}H_{13}N_3O_4$. Вычислено, %: N — 13,00.

Соединение 5i. Т.пл. — 328°C (из DMF). Найдено, %: N — 10,85. $C_{16}H_{10}BrN_3O_4$. Вычислено, %: N — 10,83.

Соединение 5j. Т.пл. — 325°C (из DMF). Найдено, %: N — 12,28. $C_{16}H_{10}ClN_3O_4$. Вычислено, %: N — 12,23.

2-Метилденкарбоксии-3-фенил-1,2-дигидрохиноксалин (5k). Раствор 0,032 г (1 ммоль) серы, 0,27 г (1 ммоль) хиноксалин-2-она 3k в 10 мл DMF кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячим этанолом и сушат на воздухе. Получают 0,23 г (87%) соединения 5k с Т.пл. — 240-241° (Т.пл. — 240°C [3]).

Соединение 5l получено аналогично с выходом 86%. Т.пл. — 269-270°C (Т.пл. — 270°C (из EtOH) [3]).

Выводы

1. Реакцией β-ароилакриловых кислот с 4-бром- и 4-нитро-о-фенилендиаминами в этаноле получены 3-(п-R-фенацил)-тетрагидрохиноксалин-2-оны в виде смесей 6(7)-изомеров. Установлено, что региоизомерные 6(7)-бромпроизводные образуются примерно в равных соотношениях, тогда как для нитропроизводных преобладает 6-изомер.

2. Показано, что 3-(п-R-фенацил)-тетрагидрохиноксалин-2-оны, в том числе и содержащие электроноакцепторные заместители в о-фенилендиаминовом фрагменте, в присутствии серы в кипящем DMF перегруппировываются с высокими выходами в 3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалины.

3. Предложен возможный механизм перегруппировки. Выделение 6-нитрозамещенных хиноксалинкарбоновых кислот свидетельствует о том, что перегруппировку испытывает минорный 7-нитроизомер.

Литература

1. Андрейчиков Ю.С., Питиримова С.Г., Сараяева Р.Ф. и др. // ХГС. — 1978. — №3. — С. 407-410.
2. Колос Н.Н., Тищенко А.А., Орлов В.Д. и др. // ХГС. — 2001. — №10. — С. 1407-1414.
3. Колос Н.Н., Березкина Т.В., Орлов В.Д. // ЖОФХ. — 2003. — Т. 1, №1-2. — С. 31-34.
4. Колос Н.Н., Березкина Т.В., Орлов В.Д. // Вісник ХНУ. — 2003. — №573, Вип. 9 (32). — С. 85-87.
5. Desenko S.M., Chebanov V.A., Kolos N.N., Orlov V.D. *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles* / Ed. V.G.Kartsev. — M.: IBS Press, 2002. — Vol. 1. — P. 48-74.
6. Гевальд К. // ХГС. — 1976. — №10. — С. 1299-1320.
7. Gewald K., Bennet S., Schindler R., Schafer H. // J. Pract. Chem. — 1995. — Bd. 337. — P. 442-445.
8. Unferferth K. // Pharmazie. — 1990. — Bd. 45. — P. 545-549.
9. Baudy R.B., Greenblatt L.P., Jirkovsky I.L. et al. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36, №3. — P. 331-342.
10. Kim K.S., Qian L., Bird J.E. et al. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36, №16. — P. 233-2342.
11. Monge A., Palop J.A., Del Castillo J.C. et al. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36, №19. — P. 2745-2750.
12. *Общая органическая химия* / Под ред. Д.Бартона и У.Д.Оллиса. — Т. 5. Соединения фосфора и серы. — М.: Химия, 1983. — С. 160-161.
13. Мамедов В.А., Калинин А.А., Губайдуллин А.Т. и др. // Известия РАН. Серия химическая. — 2004. — №1. — С. 159-169.

Надійшла до редакції 12.12.2006 р.

УДК 547.586+548.737

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭКЗО- И ЭНДО-ИЗОМЕРОВ 5-НОРБОРНЕН-2-ДИЭТИЛФОСФОНАТА И 5-НОРБОРНЕН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЙОДОМ И РЕАГЕНТОМ F-TEDA-BF₄

Л.Ф.Лурье, Г.В.Шевченко, Ю.А.Сергучев, М.В.Пономаренко,
Э.Б.Русанов, А.Н.Чернега

Институт органической химии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail:serg@mail.kar.net.

Ключевые слова: норборнен-диэтилфосфонаты; йодлактонизация; фторциклизация

Реакцией изомерных 5-норборнен-2-диэтилфосфонатов с йодом в растворе йодистого калия получены моно- и диiodопроизводные норборненового ряда. Взаимодействием рацемических смесей 5-норборнен-2-диэтилфосфонатов и 5-норборнен-2-карбоновой кислоты с F-TEDA-BF₄ получен ряд фторированных норборненовых производных. Установлены маршруты превращения изомеров.

THE INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF EXO- AND ENDO-ISOMERS OF 5-NORBORNEN-2-DIETHYLPHOSPHANATE AND 5-NORBORNEN-2-CARBOXYLIC ACID WITH IODINE AND F-TEDA-BF₄
L.F.Lourie, G.V.Shevchenko, Yu.A.Serguchev, M.V.Ponomarenko, E.B.Rusanov, A.N.Chernega
The reaction of the isomeric 5-norbornene-2-diethylphosphanates cyclization with iodine in the potassium iodide solution leads to the formation of mono- and diiodine-derivatives of the norbornene series. A series of fluorinated norbornane derivatives have been synthesized by the interaction of the racemates of 5-norbornen-2-diethylphosphanate and 5-norbornen-2-carboxylic acid with F-TEDA-BF₄. The routes of the isomers' transformations have been determined.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ЕКЗО- ТА ЕНДО-ІЗОМЕРІВ 5-НОРБОРНЕН-2-ДІЕТИЛФОСФОНАТУ ТА 5-НОРБОРНЕН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ З ЙОДОМ ТА РЕАГЕНТОМ F-TEDA-BF₄
Л.Ф.Лур'є, Г.В.Шевченко, Ю.О.Сергучов, М.В.Пономаренко, Е.Б.Русанов, О.М.Чернега
Реакція циклізації ізомерних 5-норборнен-2-діетилфосфонатів з йодом у розчині йодистого калію приводить до моно- та діiodопохідних норборненового ряду. Взаємодією рацемічних сумішей 5-норборнен-2-діетилфосфонатів та 5-норборнен-2-карбонової кислоти з F-TEDA-BF₄ синтезовано ряд фторовмісних норборненових похідних. Встановлено маршрути перетворення ізомерів.

Удобным одностадийным синтезом лактонов, многие из которых проявляют биологическую активность, является электрофильная циклизация ненасыщенных карбоновых кислот [1]. Важным является разработка способов получения фторированных лактонов, поскольку по строению они подобны обладающим биологически активными свойствами фторированным углеводам [2]. Биоактивностью обладают природные лактоны изокумарины [3] и их фосфорные аналоги — фосфоризокумарины [4]. Мы полагали перспективным исследовать электрофильную циклизацию эндо- и экзо- изомеров 5-норборнен-2-диэтилфосфоната и 5-норборнен-2-карбоновой кислоты, вследствие их структурной близости к природным соединениям терпенового ряда. Рацемические смеси этих субстратов обычно получают при синтезе этих субстратов реакцией Дильса-Альдера циклопентадиена с винилфосфонатом [5] и акриловой

кислотой [6]. В качестве реагентов использовали слабоэлектрофильный йод и мягкий электрофильный фторирующий реагент 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат), известный как F-TEDA-BF₄ [7, 8].

Известно, что йодциклизация ненасыщенных фосфатов и фосфонатов [9-12] и карбоновых кислот [1, 13] гибкого линейного строения протекает селективно с образованием 5-ти и 6-тичленных циклических соединений. Однако при йодировании смеси эндо- и экзо-5-норборнен-2-карбоновых кислот йодциклизации подвергаются только эндо-изомеры кислоты, на чем основан метод выделения чистой эндо-5-норборнен-2-карбоновой кислоты из её йодлактона [14-16]. Поэтому дополнительный интерес вызывает выяснение возможности фторциклизации рацемической смеси 5-норборнен-2-диэтилфосфонатов, а также 5-норборнен-экзо-2-карбоновой кислоты при действии

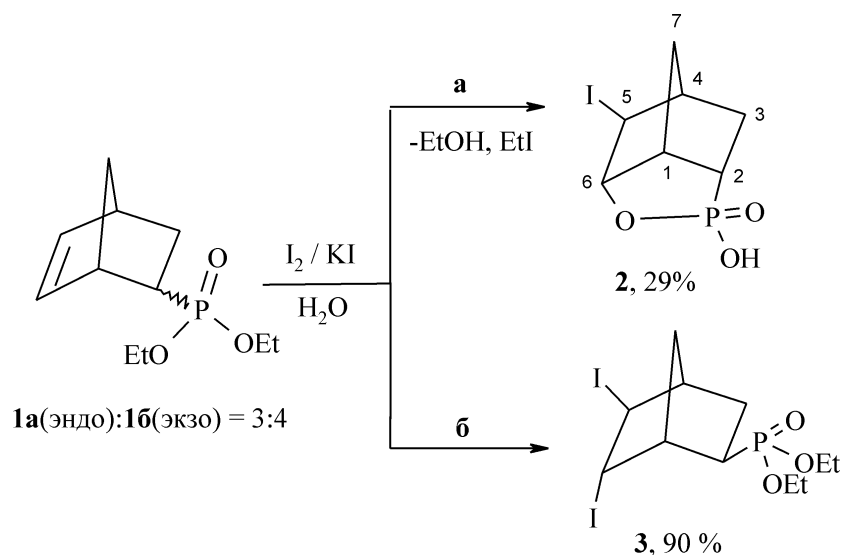


Схема 1

F-TEDA-BF₄, поскольку фторциклизация 5-норборнен-эндо-2-карбоновой кислоты была исследована нами ранее [17].

Соотношение эндо- (1а) и экзо- (1б) изомеров 5-норборнен-2-диэтилфосфонатов, равное 3:4, определяли по интегральной интенсивности сигналов протонов при узловых атомах углерода 1-Н ($\delta = 3,09$ м.д. и 3,02 м.д. соответственно).

Реакция смеси изомеров 1а,б с элементарным йодом в водном растворе йодистого калия при комнатной температуре протекает согласно схеме 1.

Продукты 2 и 3 выделены из реакционной среды методом колоночной хроматографии, а их выходы на схеме 1 даны в расчете на превращения соответствующих изомеров. Соединение 2 является продуктом йодциклизации 5-норборнен-эндо-2-диэтилфосфоната (путь а). Его структура одно-

значно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа и представлена на рис. 1.

Общий вид молекулы соединения 2 приведен на рис.1. Основные геометрические параметры данной молекулы не выходят за пределы известных значений [18]. В кристалле соединения 2 за счет весьма прочных [19] межмолекулярных водородных связей O(3)-H(3O) \cdots O(2)#1 с параметрами O(3)-H(3O) 0,84(1), O(3) \cdots O(2) 2,520(12) Å, O(3)H(3O)O(2) 161(2)° (символом #1 обозначен атом кислорода, связанный с базисными атомами преобразованием симметрии $x+1/2, -y+1/2, -z$) наблюдается образование бесконечных цепочек, направленных вдоль кристаллографической оси а (рис. 2).

Строение соединения 3 установлено спектральными данными и элементарным анализом, который указывает на наличие в молекуле двух атомов йода.

Отсутствие расщепления сигнала атома углерода 6-С в ¹³С ЯМР спектре соединения 3 указывает на экзо-расположение диэтилфосфонатной группы и свидетельствует об образовании диiodида 3 из 5-норборнен-экзо-2-диэтилфосфоната (путь б).

Первой стадией реакции йода с фосфонатами 1а,б является образование йодоний ионных интермедиатов И-1 согласно обычно принятому механизму йодирования ненасыщенных соединений [10, 11, 20] (схема 2). Образующийся на первой стадии йодоний катион И-1 с эндо-положением диэтилфосфонатной группы циклизуется с образованием промежуточного фосфоний йодида И-2, как это установлено ¹³С и ³¹Р ЯМР методом при изучении механизма йодциклизации 4-пентенилдиалкилфосфонатов в хлороформе [10]. Далее промежуточный фосфоний йодид И-2 при взаимодействии с водой превращается в кислоту 2 в отличие от йодциклизации 4-пентенилдиалкилфосфонатов в хлороформе, где продуктами реакции являются 2-алкокси-2-оксо-6-(йодометил)-1,2-оксафосфоринаны.

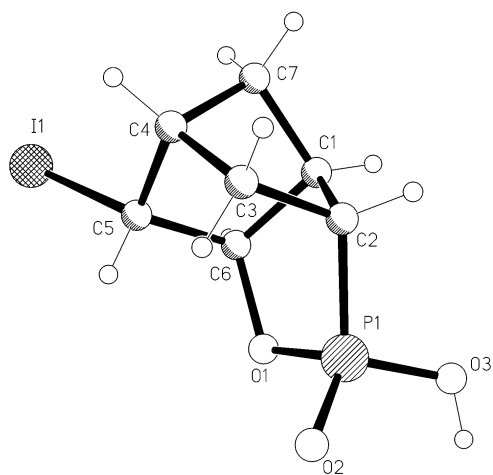


Рис. 1. Молекулярная структура соединения 2 и ее основные геометрические параметры: C(5)-I(1) 2,150(10), O(1)-P(1) 1,590(9), O(2)-P(1) 1,480(8), O(3)-P(1) 1,532(9), C(6)-O(1) 1,477(13), C(2)-P(1) 1,780(10) Å; C(1)-C(7)-C(4) 96,6(9), O(2)-P(1)-O(3) 113,4(5), O(2)P(1)O(1) 110,7(5), O(3)P(1)O(1) 108,4(6), O(2)P(1)C(2) 119,2(5), O(3)P(1)C(2) 106,9(5), O(1)P(1)C(2) 96,6(4)°.

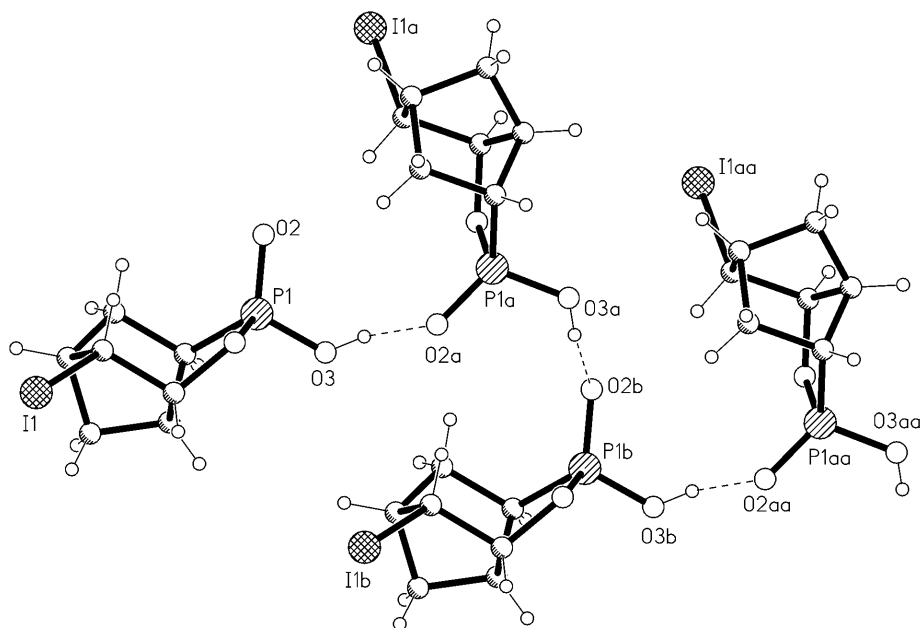


Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки соединения 2 с цепочками водородных связей (пунктир), направленными вдоль кристаллографической оси а.

Фторирование рацемической смеси экзо- и эндо-5-норборнен-2-диэтилфосфонатов проводили при действии F-TEDA-BF₄ в воде.

Реакция протекает неселективно с образованием смеси перегруппированных продуктов, что предполагает карбокатионный механизм реакции [17] (см. схему 5). Из реакционной смеси были выделены в индивидуальном состоянии шесть соединений колоночной хроматографией на силикагеле (схема 3).

Сигналы ¹⁹F в ЯМР спектрах 4, 5, 6, 7, 8 и 9, равные соответственно -208,2, -203,5, -200,9, -204,4, -200,1 и -204,0 м.д., характерны для атома фтора у мостикового углерода и близки к литературным

значениям [17, 21, 22]. Наличие в реакционной смеси только перегруппированных продуктов объясняется, по-видимому, высокой склонностью норборнильного катиона к изомеризации [23, 24].

Продуктами превращения фосфоната 1а по маршруту а, на что указывает экзо-положение диэтилфосфонатной группы, являются соединения 4 и 5.

При перегруппировке экзо-фосфоната 1б по пути б фосфонатная группа оказывается в удобном для циклизации эндо-положении, однако из-за низкой нуклеофильности фосфонатной группы образование циклического продукта б происходит с более низким выходом, чем непредельного со-

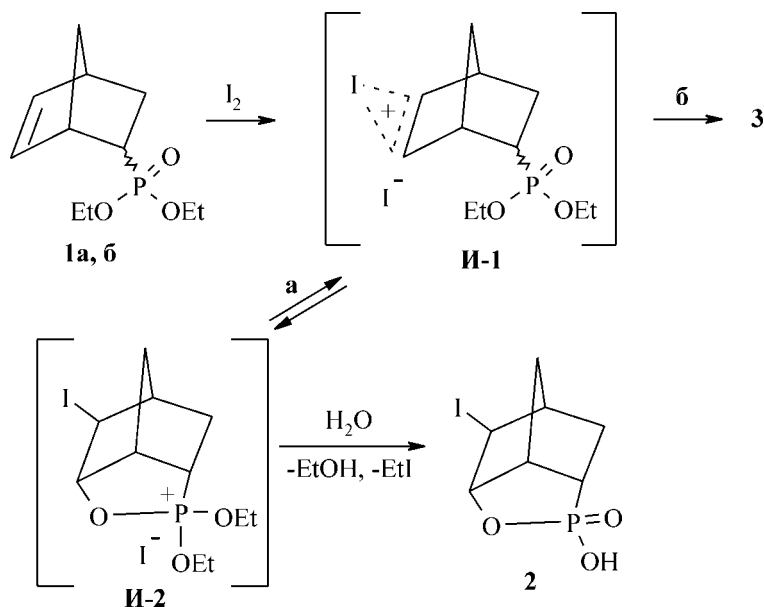


Схема 2

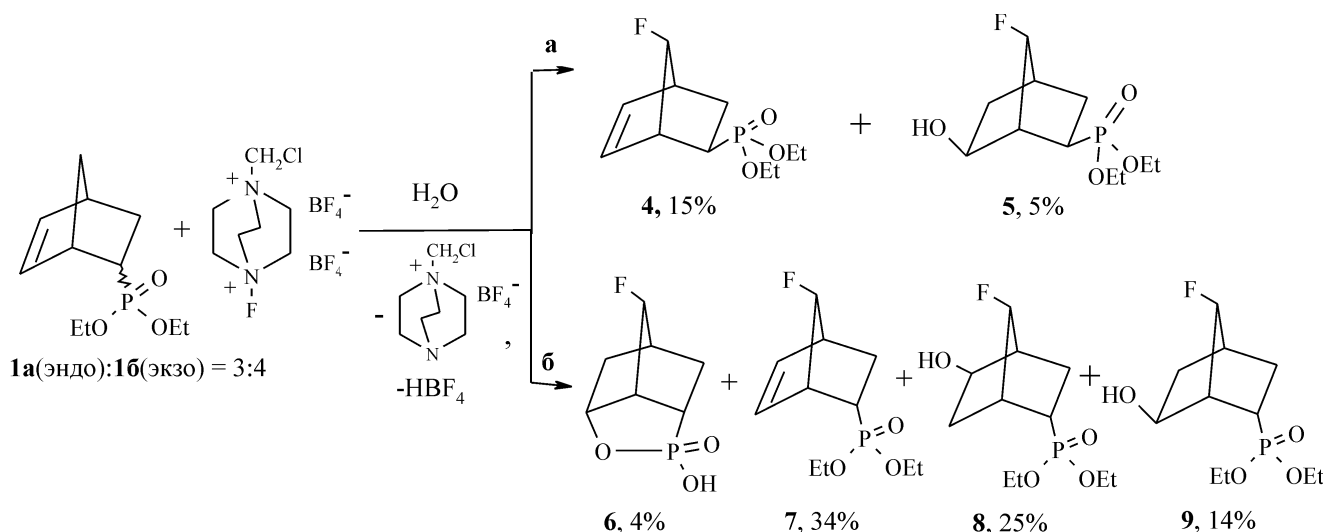


Схема 3

единения 7 и продуктов смешанного присоединения атома фтора и гидроксила соединения 8 и 9. Циклическое строение соединения 6 подтверждается слабопольным сигналом ПМР-спектра протона при углеводе 6-С ($\delta = 4,75$ м.д.), связанным с атомом кислорода.

В ПМР-спектрах продуктов 4 и 7 присутствуют сигналы протонов при двойной связи ($\delta_{\text{H}}=6,09$ и $\delta_{\text{H}}=6,15$ м.д.). Сравнение химических сдвигов сигналов протонов у атома углерода, связанного с диэтилфосфонатной группой, и более сложное расщепление сигнала в ЯМР-спектре ^{19}F соединения 7 указывают на экзо-расположение диэтилфосфонатной группы в продукте 5 и эндо-расположении ее в соединении 7.

ПМР-спектр продуктов 5, 8, 9 содержит сигнал протона -ОН-группы, связанный с норборненовой структурой (шир. синглет при 2,4 м.д.). Отсутствие расщепления сигнала атома углерода, связанного с ОН-группой в 8 ($\delta_{\text{C}}=74,5$ м.д.), указывает на расположение гидроксильной группы у

5-С. Характер расщепления сигналов обоих узловых углеродов 1-С и 4-С ($^2J_{\text{CF}}=18,1$ и $^2J_{\text{CF}}=13,8$ Гц соответственно) указывает на расположение атома фтора в мостике, а диэтилфосфонатной группы в эндо-положении ($^2J_{\text{C1P}}=2,2$ Гц, $^3J_{\text{C4P}}=4,3$ Гц для соединения 8, $^2J_{\text{C1P}}=1,9$ Гц, $^3J_{\text{C4P}}=4,2$ Гц для соединения 7 в отличие от $^2J_{\text{C1P}}=0$, $^3J_{\text{C4P}}=2,5$ Гц для 4), что также подтверждается расщеплением 6-го углеродного атома на фосфоре ($^3J_{\text{CP}}=3,8$ Гц для соединения 8, $^3J_{\text{CP}}=4,6$ Гц для соединения 7 в отличие от $^3J_{\text{CP}}=0$ для 4).

Реакция смеси эндо- (10a) и экзо- (10б) изомеров 5-норборнен-2-карбоновых кислот (10a:10б = 1:2) с F-TEDA-BF₄ в ацетонитриле протекает с образованием продуктов фторирования обоих изомеров (схема 4), которые были выделены колоночной хроматографией в индивидуальном состоянии, а их выходы на схеме 4 даны в расчете на превращение соответствующих изомеров.

Превращение эндо-кислоты 10a протекает по маршруту а с образованием γ -фторлактона 11 и

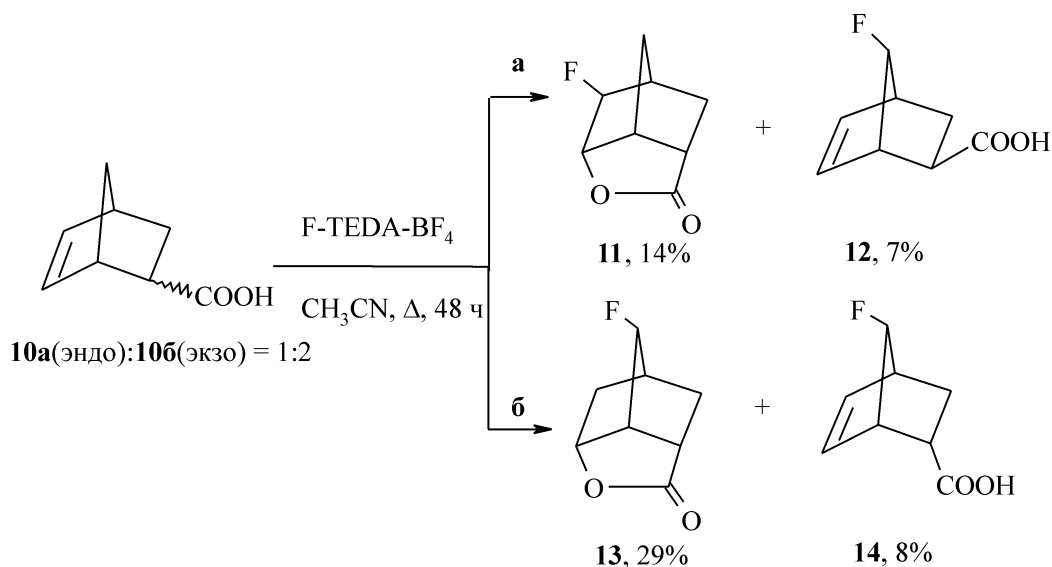


Схема 4

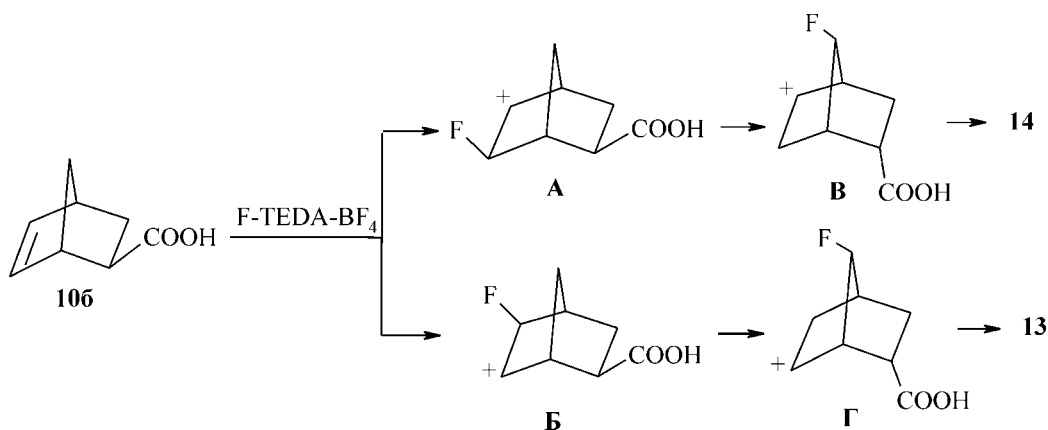


Схема 5

ненасыщенной кислоты 12, строение которых установлено нами ранее [17]. Образование же перегруппированных γ -фторлактона 13 и ненасыщенной кислоты 14 осуществляется по маршруту б из экзо-кислоты 106. Кроме соединений 11-14 образуется трудноразделимая смесь продуктов смешанного присоединения фтора и ацетонитрила, аналогичных описанным ранее в работе [17].

Структура соединения 13 подтверждается ^{13}C ЯМР-спектром, в котором сигнал атома 6-С проявляется в виде синглета в отличие от дублета сигнала 6-С соединения 11, где этот сигнал расщепляется на фторе у 5-С с $^2J_{\text{CF}} = 28,1$ Гц. Сравнение химических сдвигов сигналов протонов у С-2 атома для 12 и 13 ($\delta_{\text{H}} = 2,27$ и $2,97$ м.д. соответственно) и более сложное расщепление сигнала атома фтора в соединении 12 по сравнению с 14 указывает на эндо-расположение карбоксильной группы в последнем.

В работах [17,21] полагают, что фторирование норборненовых соединений при действии F-TEDA-BF₄ протекает через открытые карбокатионные интермедиаты, поэтому образование соединений 13 и 14 можно объяснить схемой 5.

Образующиеся первичные открытые фторкарбокатионы А и Б перегруппировываются в карбокатионы В и Г, из которых карбокатион В в результате отщепления протона превращается в соединение 14, а карбокатион Г — в перегруппированный γ -фторлактон 13.

Экспериментальная часть

^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P ЯМР-спектры сняты на приборе Varian VXR-300 при 299,9, 75,3 и 121,4 МГц соответственно с TMS, CCl_3F в качестве внутренних стандартов. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254. Кристаллы соединения 2 выращены из этилацетата путем естественного его упаривания.

Йодирование рацемической смеси 5-норборнен-2-диэтилфосфонатов (1а,б)

К раствору 3 г (0,13 Моль) смеси фосфонатов 1а,б в 5 мл метанола прибавляли раствор 6,62 г (0,52М Моль) I_2 и 12,95 г KI в 65 мл воды. Перемешивали в течение 24 часов в темноте. Обрабаты-

вали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ для удаления избытка йода, экстрагировали продукты хлористым метиленом (3x50 мл), объединенные экстракты промывали водой, сушили над сульфатом натрия. Полученное после удаления растворителя желтое масло разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (эфир : гексан = 7 : 1).

Эндо-5-йодонорборнан-2,6-фосфолат (2): желтые кристаллы, выход — 29%, Т.пл. — 201-202 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,83 (дм, 1H, 7- $\text{H}_{\text{син}}$), $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Гц), 1,90-2,17 (м, 3H, 2-Н, 3- $\text{H}_{\text{экзо}}$, 3- $\text{H}_{\text{эндо}}$), 2,35 (дм, 1H, 7- $\text{H}_{\text{анти}}$), $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Гц), 2,66 (м, 1H, 4-Н), 3,19 (тм, 1H, 1-Н, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Гц), 3,88 (д, 1H, 5-Н, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Гц), 5,03 (дд, 1H, 6-Н, $^3J_{\text{HR}} = 23,7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Гц), 8,65 (шир. с, OH). ^{31}P ЯМР (CDCl_3) δ : 54,2 (м). ^{13}C ЯМР (DMSO) δ : 28,2 (д, 2-С, $^2J_{\text{CP}} = 127,2$ Гц), 30,5 (с, 7-С), 34,1 (с, 5-С), 37,7 (д, 3-С, $^2J_{\text{CP}} = 13,4$ Гц), 46,6 (д, 1-С, $^2J_{\text{CP}} = 6,5$ Гц), 46,6 (с, 4-С), 87,6 (д, 6-С, $^3J_{\text{CP}} = 9,1$ Гц). МС, m/z (%): 173 (96) $[\text{M} - \text{J}]^+$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_5]^+$, 77 (34), 65 (38) $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$, 39 (41). Найдено, %: I — 42,1; P — 10,2. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{IO}_3\text{P}$. Вычислено, %: I — 42,30; P — 10,32.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 2 проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\lambda\text{CuK}\alpha$ —излучение, графитовый монохроматор, $\omega/2\theta$ сканирование, $\theta_{\text{макс}} 69,85^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 8$, $0 \leq k \leq 14$, $0 \leq l \leq 29$). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации кристалла соединения 2 с линейными размерами $0,20 \times 0,32 \times 0,44$ мм было использовано 22 рефлекса с $24,95 < \theta < 29,85^\circ$. Всего было собрано 1960 отражений, 1840 из которых являются независимыми (R-фактор усреднения 0,052). Кристаллы соединения 2 ромбические, $a = 6,872$ (2), $b = 11,708$ (3), $c = 24,075$ (5), $V = 1937,1$ (7) \AA^3 , $Z = 8$, $d_{\text{выч}} 2,051$ г/см³, $\mu 27,31$ мм⁻¹, F(000) 1144, пространственная группа Pbc_a. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении для неводородных атомов с использованием программ SHELXS97 и SHELXL97 [25, 26]. В уточнении использовано 1154 отражений с

$I > 2\sigma$ (I) (113 уточняемых параметров, число отражений на параметр 10,2, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0,1364)^2 + 0,997\text{P}]$, где $\text{P} = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$, отношение максимально-(среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле — 0,024(0,002). Была включена поправка на аномальное рассеяние. Для получения более корректных данных была введена коррекция на поглощение DELABS ($T_{\text{мин}} 0,019$ $T_{\text{макс}} 0,371$). Все атомы водорода были посажены геометрически и включены в расчет с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами; только атом Н(3О), участвующий в образовании межмолекулярной водородной связи, был уточнен изотропно. Окончательные значения факторов расходимости $\text{R1(F)} = 0,072$ и $\text{Rw(F}^2) = 0,201$, $\text{GOF} = 1,059$. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения составляет 1,23 и -1,63 е/А³. Полный набор рентгеноструктурных данных задепонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 613371).

Экзо-5,эндо-6-дийодонорборнан-экзо-2-диэтилфосфонат (3): желтые кристаллы, выход — 90%, Т.пл. — 43–44 °С. ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ : 1,33 (т, 3Н, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,2$ Гц), 1,34 (т, 3Н, CH_3 , $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,2$ Гц), 1,77–2,15 (м, 3Н, 2-Н, 3-Н_{экзо}, 3-Н_{эндо}), 1,95 (дм, 1Н, АВ, 7-Н_{син}, $^2\text{J}_{\text{HH}} = 11,1$ Гц), 2,11 (дм, 1Н, АВ, 7-Н_{анти}, $^2\text{J}_{\text{HH}} = 11,1$ Гц), 2,49 (м, 1Н, 4-Н), 2,73 (дм, 1Н, 1-Н, $^3\text{J}_{\text{HR}} = 9,3$ Гц), 4,03 (м, 1Н, 6-Н_{эндо}), 4,55 (м, 1Н, 5-Н_{экзо}). ³¹Р ЯМР (CDCl_3) δ : 29,2 (м). ¹³С ЯМР (CD_3COCD_3) δ : 16,8 (с, CH_3), 16,9 (с, CH_3), 30,5 (д, 3-С, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 5,4$ Гц), 33,6 (с, 7-С), 37,5 (д, 2-С, $^1\text{J}_{\text{CR}} = 119,1$ Гц), 38,6 (с, 5-С или 6-С), 40,7 (с, 5-С или 6-С), 47,2 (д, 4-С, $^3\text{J}_{\text{CR}} = 5,9$ Гц), 50,3 (с, 1-С), 62,3 (с, OCH_2). МС, m/z (%): 358 (100) $[\text{M} - \text{J}]^+$, 165 (70) $[\text{CH}_2=\text{CHP}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2]^+$, 109 (96) $[(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]^+$, 91 (98) $[\text{C}_7\text{H}_5]^+$, 66 (38) $[\text{C}_5\text{H}_6]^+$. Найдено, %: I — 52,0; Р — 6,4. $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: I — 52,43; Р — 6,39.

Фторирование рацемической смеси 5-норборнен-2-этилфосфонатов (1а,б)

К раствору 2,3 г (0,01 Моль) смеси фосфонатов 1а,б в 50 мл воды прибавляли 3,9 г (0,011 Моль) F-TEDA-BF₄ и перемешивали при комнатной температуре в течение 50 часов. Продукты экстрагировали хлороформом (4х25 мл), сушили над Na₂SO₄. Полученную после удаления растворителя смесь разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (ацетонитрил : хлористый метилен = 10 : 1).

Анти-7-фторнорборнан-экзо-2-диэтилфосфонат (4): бесцветное масло, выход — 15%. ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ : 1,23–1,31 (м, 7Н, 3-Н_{эндо}, 2СН₃), 1,43–1,56 (м, 1Н, 3-Н_{экзо}), 1,86–2,00 (м, 1Н, 2-Н), 2,97 (м, 1Н, 4-Н), 3,05 (м, 1Н, 1-Н), 4,06 (м, 4Н, 2ОСН₂), 5,00 (д, 1Н, 7-Н, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 59,7$ Гц), 6,09 (м, 2Н, 5-Н, 6-Н). ¹⁹Ф ЯМР (CDCl_3) δ : -208,2 (д, CFH, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 59,7$ Гц). ³¹Р ЯМР (CDCl_3) δ : 32,6 (м). ¹³С ЯМР (CDCl_3) δ : 16,7 (с, CH_3), 16,8 (с, CH), 23,4

(дд, 3-С, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 5,6$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 2,1$ Гц), 32,8 (дд, 2-С, $^1\text{J}_{\text{CR}} = 142,7$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 4,9$ Гц), 45,0 (дд, 4-С, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 15,8$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CR}} = 2,5$ Гц), 46,5 (д, 1-С, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 17,3$ Гц), 62,2 (д, ОСН₂, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 7,8$ Гц), 62,2 (д, ОСН₂, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 7,5$ Гц), 102,3 (д, 7-С, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 198,1$ Гц), 132,5 (с, 5-С или 6-С), 132,1 (с, 5-С или 6-С).

Анти-7-фтор-экзо-6-гидроксинорборнан-экзо-2-диэтилфосфонат (5): бесцветное масло, выход — 5%. ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ : 1,25 (м, 6Н, 2СН₃), 1,43–2,07 (м, 5Н, 2-Н, 3-Н, 5-Н), 2,42 (м, 1Н, 4-Н), 2,51 (дм, 1Н, 1-Н, $^3\text{J}_{\text{HR}} = 9,8$ Гц), 2,83 (шир. с., 1Н, ОН), 3,79 (дм, 1Н, 6-Н, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,9$ Гц), 4,05 (м, 4Н, 2ОСН₂), 5,20 (д, 1Н, 7-Н, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 56,1$ Гц). ¹⁹Ф ЯМР (CDCl_3) δ : -203,5 (д, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 56,1$ Гц). ³¹Р ЯМР (CDCl_3) δ : 31,3 (м).

Анти-7-фторнорборнан-2,6-фосфолан (6): белые кристаллы, выход — 4%, Т.пл. > 200 °С. ¹Н ЯМР (DMSO) δ : 1,49 (дм, 1Н, 5-Н_{эндо}, $^2\text{J}_{\text{HH}} = 14,9$ Гц), 1,67–2,25 (м, 4Н, 2-Н, 3-Н_{экзо}, 3-Н_{эндо}, 5-Н_{экзо}), 2,29 (м, 1Н, 4-Н), 3,03 (м, 1Н, 1-Н), 4,76 (дм, 1Н, 6-Н, $^3\text{J}_{\text{HR}} = 24,9$ Гц, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,8$ Гц), 5,17 (дм, 1Н, 5-Н, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 57,6$ Гц). ¹⁹Ф ЯМР (DMSO) δ : -200,9 (д, CFH, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 57,6$ Гц). ³¹Р ЯМР (DMSO) δ : 48,5 (м). ¹³С ЯМР (DMSO) δ : 25,5 (дд, 3-С, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 7,2$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 2,9$ Гц), 27,6 (дд, 2-С, $^1\text{J}_{\text{CR}} = 128,7$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 6,7$ Гц), 35,7 (д, 5-С, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 2,2$ Гц), 38,0 (д, 4-С, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 11,7$ Гц), 47,3 (дд, 1-С, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 17,9$ Гц, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 5,4$ Гц), 77,6 (д, 6-С, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 11,6$ Гц), 99,3 (дд, 7-С, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 191,3$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CR}} = 18,4$ Гц).

Анти-7-фтор-5-норборнен-эндо-2-диэтилфосфонат (7): бесцветное масло, выход — 34%. ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ : 1,25–1,42 (м, 7Н, 3-Н_{эндо}, 2СН₃), 1,98–2,10 (м, 1Н, 3-Н_{экзо}), 2,24–2,37 (м, 1Н, 2-Н), 3,01 (шир. с, 1Н, 4-Н), 3,23 (шир. с, 1Н, 1-Н), 3,99–4,12 (м, 4Н, 2ОСН₂), 4,58 (д, 1Н, 7-Н, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 59,7$ Гц), 6,15 (м, 2Н, 5-Н, 6-Н). ¹⁹Ф ЯМР (CDCl_3) δ : -204,4 (дм, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 59,7$ Гц). ³¹Р ЯМР (CDCl_3) δ : 31,1 (м). ¹³С ЯМР (CDCl_3) δ : 16,4 (м, 2СН₃), 24,4 (м, 3-С), 30,7 (дд, 2-С, $^1\text{J}_{\text{CR}} = 160,7$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 4,3$ Гц), 45,0 (дд, 4-С, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 17,0$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CR}} = 4,2$ Гц), 47,0 (дд, 1-С, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 18,4$ Гц, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 1,9$ Гц), 61,4 (д, ОСН₂, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 6,4$ Гц), 61,6 (д, ОСН₂, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 6,4$ Гц), 103,8 (дд, 7-С, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 204,9$ Гц, $^4\text{J}_{\text{CR}} = 24,5$ Гц), 128,7 (д, 6-С, $^3\text{J}_{\text{CR}} = 4,6$ Гц), 131,7 (с, 5-С). МС, m/z (%): 248 (41) $[\text{M}]^+$, 137 (30) $[\text{P}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2]^+$, 111 (52) $[\text{M} - \text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2]^+$, 109 (100) $[(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]^+$, 91 (85) $[\text{C}_7\text{H}_5]^+$, 65 (27) $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$.

Анти-7-фтор-экзо-5-гидроксинорборнан-эндо-2-диэтилфосфонат (8): бесцветное масло, выход — 25%. ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ : 1,24–1,44 (м, 7Н, 3-Н_{эндо}, 2СН₃), 1,66–1,84 (м, 2Н, 3-Н_{экзо}, 6-Н_{эндо}), 1,90–2,14 (м, 1Н, 2-Н), 2,36 (м, 1Н, 1-Н), 2,41 (шир. с, ОН), 2,59 (м, 1Н, 4-Н), 2,77 (дм, 1Н, 6-Н_{экзо}, $^2\text{J}_{\text{HH}} = 14,1$ Гц, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,6$ Гц), 3,87 (дд, 1Н, 5-Н, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,3$ Гц, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 2,2$ Гц), 4,06 (м, 4Н, 2ОСН₂), 4,81 (д, 1Н, 7-Н, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 56,1$ Гц). ¹⁹Ф ЯМР (CDCl_3) δ : -200,1 (д, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 56,1$ Гц). ³¹Р ЯМР (CDCl_3) δ : 29,6 (м). ¹³С ЯМР (CDCl_3) δ : 16,4 (м, 2СН₃), 22,4 (дд, 3-С, $^2\text{J}_{\text{CR}} = 10,5$ Гц, $^3\text{J}_{\text{CF}} =$

3,3 Гц), 30,4 (дд, 2-С, $^1J_{CP} = 155,6$ Гц, $^3J_{CF} = 6,5$ Гц), 35,7 (д, 6-С, $^3J_{CP} = 3,8$ Гц), 40,8 (дд, 1-С, $^2J_{CF} = 18,1$ Гц, $^2J_{CP} = 2,2$ Гц), 45,7 (дд, 4-С, $^2J_{CF} = 13,8$ Гц, $^3J_{CP} = 4,3$ Гц), 61,5 (д, OCH_2 , $^2J_{CP} = 6,0$ Гц), 61,9 (д, OCH_2 , $^2J_{CP} = 6,0$ НГц), 74,5 (с, 5-С), 99,9 (дд, 7-С, $^1J_{CF} = 195,6$ Гц, $^4J_{CP} = 27,1$ Гц).

Анти-7-фтор-экзо-6-гидроксинорборнан-эндо-2-диэтилфосфонат (9): бесцветное масло, выход — 14%. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,25 (м, 6H, $2CH_3$), 1,43-2,07 (м, 5H, 2-Н, 3-Н, 5-Н), 2,42 (м, 1H, 4-Н), 2,57 (м, 1H, 1-Н), 2,83 (шир. с., 1H, OH), 3,84 (м, 1H, 6-Н), 4,05 (м, 4H, $2OCH_2$), 5,20 (д, 1H, 7-Н, $^2J_{HF} = 56,1$ Гц). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ : -204,0 (д, $^2J_{FH} = 56,1$ Гц). ^{31}P ЯМР ($CDCl_3$) δ : 31,3 (м).

Анти-7-фторнорборнан-2,6-карболактон (13): белые кристаллы, выход — 29%, Т.пл. — 183-184 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,63-1,74 (м, 2H, 3-Н_{эндо}, 5-Н_{эндо}), 1,98 (ддм, $^2J_{HH} = 12,5$ Гц, $^3J_{HH} = 10,8$ Гц, 3-Н_{экзо}), 2,27 (м, 1H, 5-Н_{экзо}), 2,44 (шир. с., 1H, 4-Н), 2,53 (ддм, 1H, 2-Н, $^3J_{HH} = 10,8$ Гц, $^3J_{HH} = 5,1$ Гц), 3,17 (тм, 1H, 1-Н, $^3J_{HH} = 3J_{HH} = 5,1$), 4,97 (дд, 1H, 6-Н, $^3J_{HH} = 7,7$ Гц, $^3J_{HH} = 5,1$ Гц), 5,03 (дм, 1H, 7-Н, $^2J_{HF} = 56,1$ Гц). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ : -204,1 (д, CHF, $^2J_{FH} = 56,7$ Гц). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ : 28,8 (д, 3-С, $^3J_{CF} = 6,7$ Гц), 34,1 (д, 5-С, $^3J_{CF} = 2,9$ Гц), 36,0 (д, 2-С, $^3J_{CF} = 7,3$ Гц), 38,9 (д, 4-С, $^2J_{CF} = 16,1$ Гц), 48,4 (д, 1-С, $^2J_{CF} = 19,2$ Гц),

80,1 (6-С), 98,5 (д, 7-С, $^1J_{CF} = 193,1$ Гц), 179,3 (8-С). МС, m/z (%): 156 (38) $[M]^+$, 128 (61) $[M - CO]^+$, 112 (13) $[M - CO_2]^+$, 97 (31), 79 (91), 66 (100) $[M - CO_2 - CFH=CH_2]^+$.

Анти-7-фтор-5-норборнен-эндо-2-карбоновая кислота (14): белые кристаллы, выход — 8%, Т. пл. — 72-74 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,45 (д, 1H, 3-Н_{эндо}, $^2J_{HH} = 12,9$ Гц, $^4J_{HF} = 7,8$ Гц, $^3J_{HH} = 4,5$ Гц), 1,93 (д, 1H, 3-Н_{экзо}, $^2J_{HH} = 12,9$ Гц, $^3J_{HH} = 8,7$ Гц, $^3J_{HH} = 3,6$ Гц), 2,97 (дм, 1H, 2-Н, $^3J_{HH} = 8,7$ Гц), 3,00 (шир. с., 1H, 4-Н), 3,33 (шир. с., 1H, 1-Н), 4,60 (д, 1H, 7-Н, $^2J_{HF} = 59,2$ Гц), 6,12 (м, 1H, 6-Н), 6,21 (м, 1H, 5-Н), 11,00 (шир. с., 1H, COOH). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ : -203,1 (дм, CHF, $^2J_{FH} = 59,2$ Гц). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ : 25,4 (д, 3-С, $^3J_{CF} = 3,7$ Гц), 38,7 (д, 2-С, $^3J_{CF} = 4,8$ Гц), 45,6 (д, 4-С, $^2J_{CF} = 16,1$ Гц), 48,2 (д, 1-С, $^2J_{CF} = 18,2$ Гц), 103,1 (д, 7-С, $^1J_{CF} = 203,0$ Гц), 128,2 (с, 5-С или 6-С), 133,3 (с, 5-С или 6-С), 179,0 (с, 8-С).

Выводы

Определены маршруты и продукты реакции йодирования и фторирования экзо- и эндо-изомеров 5-норборнен-2-диэтилфосфоната и реакции рацемической смеси экзо- и эндо-изомеров 5-норборнен-2-карбоновой кислоты с F-TEDA-BF₄. Рассмотрены механизмы реакций.

Литература

1. Геваза Ю.И., Станинец В.И., Зефиоров Н.С. — К.: Наукова думка, 1990. — С. 156.
2. Albert M., Dax K., Orther J. // *Tetrahedron*. — 1998. — Vol. 54. — P. 4839-4848.
3. Powers J.C., Asgian J.L., Ekici O.D., James K.E. // *Chem. Rev.* — 2002. — Vol. 102. — P. 4639-4645.
4. Engel R. *Handbook of Organophosphorus Chem.* — New York: Marcel Dekker, 1992. — P. 11.
5. Pat. 2611784 US. — 1952. — C.A. 9355 c. — 1953.
6. Roberts J.D., Trumbull E.R., Bennett W., Armstrong R. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 72. — P. 3116-3124.
7. Stavber S., Sotler-Pecan T., Zupan M. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* — 1996. — Vol. 69. — P. 169-175.
8. Sankar Lal G. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58. — P. 2791-2796.
9. Bartlett P.A., Jernstedt K.K. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1977. — Vol. 99. — P. 4829-4830.
10. Zhao Y.-F., Yan S.-J. // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 50. — P. 2136-2140.
11. Peng A.-Y., Ding Y.-X. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 7. — P. 1119-1121.
12. Quin L.D. *A Guide to Organophosphorus Chem.* — New York: John Wiley & Sons, 2000. — P. 11.
13. Royer A.C., Mebane R.C., Swafford A.M. // *Synlett*. — 1993. — P. 899-900.
14. Van Tamelen E.E., Shamma M. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1954. — Vol. 76. — P. 2315-2317.
15. Berson J.A., Ben-Efraim D.A. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 81. — P. 4083-4087.
16. Ver Nooy C.D., Rondestvert C.S. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1955. — Vol. 77. — P. 3583-3586.
17. Lourie L.F., Serguchev Yu.A., Shevchenko G.V. et al. // *J. Fluorine Chem.* — 2006. — Vol. 127. — P. 377-385.
18. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2.* — 1987. — №12. — P. S1-S19.
19. Kuleshova L.N., Zorkii P.M. // *Acta Crystallogr.* — 1987. — Vol. B39, №7. — P. 1363-1366.
20. Быховская О.В., Аладжева Н.М., Любанов Д.И. и др. // *ЖОХ.* — 2001. — Т. 21. — С. 393-400.
21. Zupan M., Skulj P., Stavber S. // *Tetrahedron*. — 2001. — Vol. 57. — P. 10027-10031.
22. Druehlinger M.L., Shellhamer D.F., Chapman R.D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* — 1997. — P. 787-794.
23. Kirmse W. // *Acc. Chem. Res.* — 1986. — P. 36-41.
24. Brunelle P., Sorensen T.S., Taeschler C. // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66. — P. 7294-7302.
25. Sheldrick G.M. *SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structure.* — University of Gottingen, Germany, 1997.
26. Sheldrick G.M. *SHELXL97. Program for the Refinement of crystal Structures.* — University of Gottingen, Germany, 1997.

Надійшла до редакції 30.08.2006 р.

УДК 547.386 + 547.79 + 547.556.8

ОБРАЗОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И 3-АМИНО-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ В РЕАКЦИЯХ N-АЦИЛТИОМОЧЕВИН С ДИНУКЛЕОФИЛАМИ

Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицкий, В.В.Коваленко, В.А.Михайлов, А.Ф.Попов, В.Б.Рыбаков*, В.А.Савелова**, Н.А.Таран

Институт физико-органической химии и углехимии им. Литвиненко, 83114, г. Донецк, ул. Р.Люксембург, 70. E-mail: v_mikhailov@yahoo.com.

* Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

** Белгородский государственный университет

Ключевые слова: 3-амино-1,2,4-триазолы; 3-амино-1,2,4-оксадиазолы; N-ацилтиомочевины; гидразины; гидроксилламин

Изучены новые реакции замещенных ацилтиомочевин с динуклеофилами: гидразином, фенилгидразином и гидроксилламином. Установлено строение образующихся продуктов — 3-ариламино-1,2,4-триазолов, 1-фенил-3-ариламино-1,2,4-триазолов, 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов.

THE FORMATION OF THE SUBSTITUTED 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOLES AND 3-AMINO-1,2,4-OXA-DIAZOLES IN THE REACTIONS OF ACYLTHIOUREAS WITH DINUCLEOPHILES

L.G.Boboshko, M.Yu.Zubritskiy, V.V.Kovalenko, V.A.Mikhailov, A.F.Popov, V.B.Rybakov, V.A.Savvelova, N.A.Taran

New reactions of the substituted acylthioureas with dinucleophiles such as hydrazine, phenylhydrazine and hydroxylamine have been studied. The structures of the products of 3-arylamin-1,2,4-triazoles, 1-phenyl-3-arylamin-1,2,4-triazoles and 3-arylamin-1,2,4-oxadiazoles have been determined.

УТВОРЕННЯ ЗАМІЩЕНИХ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ ТА 3-АМІНО-1,2,4-ОКСАДІАЗОЛІВ У РЕАКЦІЯХ N-АЦИЛТІОСЕЧОВИН З ДИНУКЛЕОФІЛАМИ

Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицький, В.В.Коваленко, В.О.Михайлов, А.Ф.Попов, В.Б.Рибаков, В.А.Савьолова, Н.А.Таран

Вивчені нові реакції заміщених ацилтіосечовин з динуклеофілами: гідразином, фенілгідразином та гідроксилламіном. Встановлена будова продуктів 3-ариламіно-1,2,4-триазолів, 1-феніл-3-ариламіно-1,2,4-триазолів, 3-ариламіно-1,2,4-оксадіазолів.

Гетероциклические системы 1,2,4-триазола и 1,2,4-оксадиазола и их аминокпроизводные представляют значительный интерес как источники новых биологически активных соединений. Простейший 3-амино-1,2,4-триазол известен как гербицид, токсичный для теплокровных [1]. 3-(Диалкил)амино-1,2,4-триазолы проявляют активность как антагонисты рецепторов, связанных с регуляцией уровня кортикотропина [2, 3]. Ариламинопредельные 1,2,4-триазолов и 1,2,4-оксадиазолов изостерны [4] к проявляющим разнообразную биологическую активность ариламино-производным пиразола [5], имидазола [6], оксазола [7], тиазола [8], 1,2,4-тиадиазола [9], 1,3,4-тиадиазола [10] и 1,2,3-триазола [11]. Логично было бы ожидать проявления активности в ряду соответствующих ариламинопредельных 1,2,4-триазола и -1,2,4-оксадиазола. О биологической активности 3-арил-амино-1,2,4-триазолов и 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов известно немного [12-14]. Скудость

имеющихся данных, возможно, обусловлена синтетическими трудностями в получении 3-арил-аминопредельных 1,2,4-триазола и 1,2,4-оксадиазола и их склонностью к трансформациям под действием света или в присутствии достаточно сильных нуклеофилов [15]. N-Арилирование экзотрициклического атома азота в 3-амино-1,2,4-триазоле описано лишь для активированных галоген-хиназолинов [13]. Более надежным представляется замыкание кольца азоло для предшественника, уже содержащего нужный фрагмент ариламина. Для создания цикла 1,2,4-оксадиазола обычно используются реакции амидоксимов с ацилгалогенидами (или их эквивалентами) [16]; аналогичные реакции амидразонов с карбонильными соединениями используются для замыкания кольца 1,2,4-триазола [17]. Другие достаточно общие подходы включают щелочную циклизацию ацилтиосемикарбазидов [18-20], реакции гидразинов с ацилированными иминоэфирами [21]. Однако,

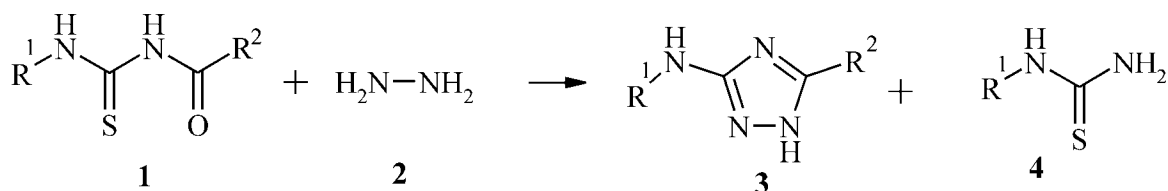


Схема 1

эти реакции непригодны для получения 3-арил-аминопроизводных. 3-Амино-, 3-алкил- и 3-диалкиламино-1,2,4-триазолы были получены из ацилзамещенных S-метилтиурониевых солей [2, 3, 22] и близких по строению бензтриазолил-формамидинов [23] в реакции с гидразином и его производными. Пока неясно, можно ли таким путем получить 3-ариламинотриазолы, поскольку в литературе приведен только отрицательный пример [23]. Реакция Айнхорна-Бруннера была с успехом применена для синтеза 1,2,4-триазолов из ациламидов [24] и их тиоаналогов [25]. Тиоамиды обычно более активны в этой реакции, чем их кислородные аналоги и реагируют не только с гидразином, но и с гидроксиламином. Можно было бы предположить, что ацилтиомочевинны будут эффективными предшественниками для получения 3-аминопроизводных 1,2,4-триазола и 1,2,4-оксадиазола. Имеющиеся результаты скорее противоречат этому предположению. Так, ранее было показано, что алкилзамещенные ароилтиомочевинны не склонны реагировать с гидразином и гидроксиламином [25].

Целью настоящей работы было выяснить, можно ли ввести ацилтиомочевинны в реакции с гидразинами и гидроксиламином и можно ли получить циклические продукты в этих реакциях.

Результаты и их обсуждение

Реакция N-арил-N'-ацилтиомочевин с гидразином

При кипячении растворов N-арил-N'-ароилтиомочевин 1 с гидразином выделяются газообразные продукты (вероятно, сероводород), исходная тиомочевина полностью расходуется (по данным ВЭЖХ). Основными продуктами реакции являются 3-ариламино-5-арил-1,2,4-триазолы 3 и арилтиомочевинны 4 (схема 1, табл. 1). Строение тиомочевин 4 установлено сравнением времен удерживания с известными образцами, полученными по известным методикам [26], и в одном случае (см. экспериментальную часть) результатами масс, ^1H ЯМР спектроскопии, сопоставлением температуры плавления с литературной. Состав продуктов 3 установлен на основании результатов элементного анализа (табл. 2) и масс-спектропии, их

строение как триазолов предложено на основании результатов ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии (табл. 3, 4). Интерпретация спектров ЯМР этих соединений часто затруднена вследствие обычной для 1,2,4-триазолов прототропии (равновесия между 1H и 2H формами) и обсуждается позже. С целью однозначного определения строения продуктов для 3-(6'-метилпирид-2'-иламино)-5-фенил-1,2,4-триазола 3х было предпринято рентгеноструктурное исследование. Результаты анализа, подтверждающие указанную структуру, депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 272092).

Реакцию бензоилтиомочевин 1 можно проводить в различных растворителях, но наибольшее содержание триазола в реакционной смеси наблюдается при нагревании в диоксане (табл. 5). В дальнейшем все препаративные опыты проводились в этом растворителе. Для выяснения стехиометрии реакцию проводили при различном соотношении реагентов; результаты приведены в табл. 6. Полная конверсия достигается уже при небольшом избытке гидразина. Вероятно, стехиометрия реакции близка к 1:1, и лишь небольшая часть гидразина уносится выделяющимся сероводородом (на стенках холодильника в небольшом количестве оседает желтый твердый налет, исчезающий спустя несколько часов). Препаративные опыты проводились при полутора-двукратном избытке гидразина. Методики выделения и очистки образующихся 3-амино-1,2,4-триазолов описаны в экспериментальной части, выход продуктов варьирует от 10 до 80% (табл. 1). Варьирование структуры N-замещенных-N'-ацилтиомочевин показало, что реакцию можно провести с различными ацилпроизводными (производными бензойной, уксусной, пиросульфовой кислот), несущими арильный, гетероарильный или гетероаралкильный заместители у второго атома азота (в последнем случае выходы 3-аминотриазолов существенно снижаются). Процесс совместим с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в обоих бензольных кольцах и с различными функциональными заместителями (ОН, СООН).

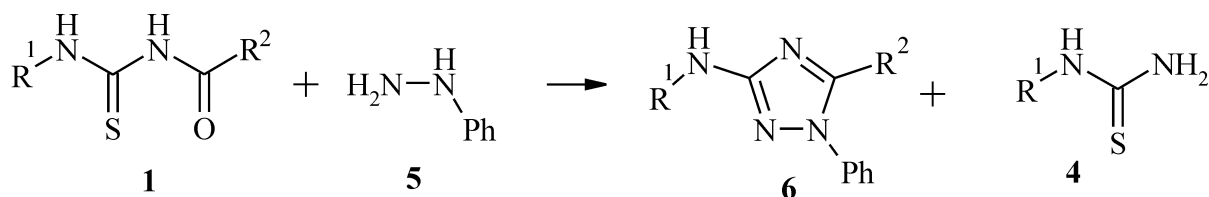


Схема 2

Таблица 1

Содержание в реакционной массе и выходы синтезированных азолов

Продукт	R ¹	R ²	Содержание в реакц. массе, %	Выход азолов, %
За	4-Me-C ₆ H ₄	Me	33%	2%
Зб	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	72%	19%
Зв	2,5-(Me) 2-C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	50%	13%
Зг	2,5-(Me) 2-C ₆ H ₃	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	-	31%
Зд	3,4-(Me) 2-C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	63%	22%
Зе	2-Me-5-Cl-C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	66%	42%
Зж	4-Me-3-Cl-C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	80%	54%
Зз	2-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	67%	44%
Зи	3-COOH-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	68%	33%
Зк	4-OH-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	24%	9%
Зл	4-N(C ₂ H ₅) ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	52%	11%
Зм	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	67%	34%
Зн	2-Фурфурил	C ₆ H ₅	22%	10%
Зо	Нафтил-1	C ₆ H ₅	51%	42%
Зп	2-C ₄ H ₃ N ₂	3-Me-C ₆ H ₄	60%	60%
Зр	3-C ₅ H ₄ N	C ₆ H ₅	86%	50%
Зс	2-C ₅ H ₄ N	C ₆ H ₅	68%	38%
Зт	2-C ₅ H ₄ N	4-Me-C ₆ H ₄	-	55%
Зу	6-Me-C ₅ H ₃ N	C ₆ H ₅	80%	76%
бс	2-C ₅ H ₄ N	C ₆ H ₅	-	79%
бц	5-Me-C ₅ H ₃ N	C ₆ H ₅	-	78%
бч	2-C ₅ H ₄ N	4-Cl-C ₆ H ₄	-	59%
бш	2-C ₅ H ₄ N	2-Фурфурил	-	76%
бщ	2-C ₅ H ₄ N	Me	-	77%
бя	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	96%	58%
8и	3-COOH-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	66%	37%
8р	3-C ₅ H ₄ N	C ₆ H ₅	91%	38%
8ь	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	83%	56%
8ъ	3-НО-4-СООН-С ₆ Н ₃	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	89%	45%
8э	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	82% ^А	33% ^А
			82% ^В	62% ^В
8ю	3-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	81% ^А	17% ^А
			93% ^В	33% ^В
8я	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	-	56%

1) 1,2,4-Триазолы, незамещенные по циклическому атому азота, могут отвечать 1Н-, 2Н- и 4Н-таутомерам. В растворе 3-амино-1,2,4-триазолы (с заместителями, отличными от 2-пиридила) могут существовать в виде смеси 1Н- и 2Н-таутомеров. Вклад 4Н-формы незначителен.

А - реакцию проводили по методу А (в ДМФА).

В - реакцию проводили по методу В (в 1,4-диоксане).

Реакция N-арил-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином

Аналогичным образом при тех же оптимальных условиях происходит взаимодействие N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином. Данный реагент — более слабый нуклеофил и более слабое основание, чем гидразин. По-видимому, из-за этого область определения реакции ограничивается наиболее реакционноспособными исходными ацилтиомочевинами: нитрофенил- и пи-

ридилпроизводными. При этом селективно образуются 1-фенил-3-R¹-амино-5-R²-1,2,4-триазолы. Результаты элементного анализа, масс, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии (табл. 2, 3, 4) для всех веществ находятся в хорошем соответствии с предложенными структурами. Для полного выяснения строения продуктов взаимодействия принято рентгеноструктурное исследование 3-(пирид-2-иламино)-1,5-дифенил-1,2,4-триазола бс, которое подтвердило сделанные выводы

Таблица 2

Результаты элементного анализа полученных соединений

№	Брутто-формула	Вычислено, %				Найдено, %			
		C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
3а	C ₁₀ H ₁₂ N ₄	63,8	6,4	29,8	-	63,6	6,5	30,1	-
3б	C ₁₅ H ₁₄ N ₄	72,0	5,6	22,4	-	71,9	5,6	22,1	-
3в	C ₁₆ H ₁₆ N ₄	72,7	6,1	21,2	-	72,6	6,2	21,3	-
3г	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂	66,7	6,2	17,3	-	66,6	6,0	17,2	-
3д	C ₁₆ H ₁₆ N ₄	72,7	6,1	21,2	-	72,5	6,0	21,4	-
3е	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄	63,3	4,6	19,7	12,5	63,2	4,5	19,7	12,5
3ж	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄	63,3	4,6	19,7	12,5	63,3	4,6	19,6	12,5
3з	C ₁₄ H ₁₁ FN ₄	-	-	22,0	-	-	-	21,8	-
3и	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	64,3	4,3	20,0	-	64,3	4,2	19,9	-
3к	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O	66,7	4,8	22,2	-	66,5	4,5	21,9	-
3л	C ₁₈ H ₂₁ N ₅	70,3	6,9	22,8	-	70,2	6,9	22,9	-
3м	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ O ₂	59,8	3,9	24,9	-	59,8	3,8	24,9	-
3н	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	65,0	5,0	23,3	-	64,8	5,2	23,5	-
3о	C ₁₈ H ₁₄ N ₄	75,5	4,9	19,6	-	75,7	5,2	19,5	-
3п	C ₁₃ H ₁₂ N ₆	61,9	4,8	33,3	-	61,7	4,8	33,5	-
3р	C ₁₃ H ₁₁ N ₅	65,8	4,7	29,5	-	66,0	4,8	29,5	-
3с	C ₁₃ H ₁₁ N ₅	65,8	4,7	29,5	-	65,8	4,8	29,4	-
3т	C ₁₄ H ₁₃ N ₅	66,9	5,2	27,9	-	66,7	5,4	27,9	-
3у	C ₁₄ H ₁₃ N ₅	66,9	5,2	27,9	-	66,8	5,4	28,1	-
6с	C ₁₉ H ₁₅ N ₅	72,8	4,8	22,4	-	73,0	5,0	22,4	-
6ц	C ₂₀ H ₁₇ N ₅	73,4	5,2	21,4	-	73,4	5,1	21,5	-
6ч	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₅	65,6	4,1	20,1	10,2	65,4	4,4	20,1	10,1
6ш	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O	67,3	4,3	23,1	-	67,1	4,5	23,2	-
6щ	C ₁₄ H ₁₃ N ₅	66,9	5,2	27,9	-	66,8	5,2	28,0	-
6я	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₂	67,2	4,2	19,6	-	67,2	4,2	19,7	-
8и	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃	64,1	3,9	14,9	-	64,1	3,8	14,9	-
8р	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O	65,5	4,2	23,5	-	65,5	4,0	23,4	-
8ь	C ₉ H ₈ N ₄ O ₃	49,1	3,7	25,4	-	49,2	3,7	25,5	-
8ъ	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₆	57,1	4,2	11,8	-	57,1	4,2	11,7	-
8э	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO	54,9	3,0	13,7	23,2	54,8	3,0	13,7	23,1
8ю	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	71,7	5,2	16,7	-	71,6	5,2	16,7	-
8я	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₃	59,6	3,6	19,9	-	59,6	3,6	19,9	-

(CCDC 272094 в Кембриджском банке структурных данных).

Реакция N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином приводит к образованию соответствующих тиомочевин и производных 3-амино-1,2,4-оксадиазола (см. схему 3). Строение полученных продуктов подтверждено результатами элементного анализа, ПМР-, ИК-, масс-спектрографии; полученные данные представлены в табл. 2, 3. Структура одного соединения — 3-(3-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола была подтверждена рентгеноструктурным исследованием. На ход реакции существенное влияние оказывают условия проведения. Взаимодействие происходит медленно, поэтому для его полного завершения необходимо брать большой избыток реагента. При подборе растворителя были испробованы ацето-

нитрил, метанол, диметилформамид, этиленгликоль, 1,4-диоксан и смесь 1,4-диоксана и уксусной кислоты (табл. 7). Дальнейшие опыты проводили в кипящем 1,4-диоксане или диметилформамиде, так как именно в них наблюдались наибольшие выходы оксадиазолов. Длительность кипячения, необходимая для полного завершения реакции, определялась в каждом конкретном случае по убыли исходной ацилтиомочевины. В процессе выделяется молекулярная сера, и слышен слабый запах сероводорода. От структуры субстрата значительно зависит состав реакционной массы. Реакцию можно осуществить с N-гетероарил- и N-фенил-N'-ацилтиомочевинами, содержащими донорные, акцепторные и некоторые функциональные заместители. Введение акцепторного заместителя в аминоксильный фрагмент ароилтио-

Таблица 3

¹H ЯМР, ИК-, масс-спектры синтезированных азолов

Продукт	Химический сдвиг, м.д.			Наиболее интенсивные полосы в ИК-спектре, см ⁻¹	m/e
	Ароматические протоны	NH-амино-группы	NH-триазольного цикла		
1	2	3	4	5	6
3а	2,2 (с., 3H-CH ₃), 2,3 (с., 3H-CH ₃), 6,95 (д., 2H), 7,4 (д., 2H)	8,6 (с., 1H)	12,5 (ш.с., 1H)	820, 1060, 1420, 1550 (оч. с.), 1630, 3320*	188
3б	2,25 (с., 3H-CH ₃), 6,95 (д., 2H), 7,4 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-HO)	8,8 (ш.с., 1H)	12,2 (ш.с., 0,35H) 13,4 (ш.с., 0,65H)	1550 (оч. с.), 1600, 3320*	250
3в	2,25 (с., 3H-CH ₃), 2,35 (с., 3H-CH ₃), 6,6 (ш.д., 1H), 6,95 (д., 1H), 7,4 (ш.с., 3H-H ₂ M+п), 7,8 (с., 1H), 8,0 (д., 2H-HO)	8,15 (ш.с., 0,5H)	12,0 (ш.с., 0,6H) 13,6 (ш.с., 0,5H)	730, 1060, 1450, 1550, 1640 (оч.с.), 2920-3430*	264
3г	2,25 (с., 3H-CH ₃), 2,35 (с., 3H-CH ₃), 3,85 (с., 3H-OMe), 3,90 (с., 3H-OMe), 6,65 (ш.с., 1H); 7,0 (ш.с., 2H); 7,3 (ш.с., 1H); 7,6 (с., 2H); 7,85 (ш.д., 1,4 H)	8,2 (с., 0,75 H)	2,05 (с., 0,5H) 13,4 (с., 0,75 H)	1753, 861, 1025, 1146, 1185, 1239, 1260, 1511 (оч. с.), 1533, 1550 (оч. с.), 1598, 2760-3435*	324
3д	2,2 (с., 3H-CH ₃), 2,25 (с., 3H-CH ₃), 6,92 (д., 1H), 7,34 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-HO)	8,8 (ш.д., 1 H)	12,2 (ш.с., 0,45H) 13,5 (ш.с., 0,65H)	1390, 1450, 1580-1610 (оч. с.), 3080-3270*	264
3е	2,25 (с., 3H-CH ₃), 6,75 (ш.с., 1H), 7,1 (д., 1H), 7,4 (ш.с., 3H-H ₂ M+п), 7,75 (ш.с., 1H), 8,0 (д., 2H-HO)	8,2 (ш.д., 1H)	12,0 (ш.с., 0,4H) 13,8 (ш.с., 0,6H)	990, 1130, 1405, 1550 (оч. с.), 1580, 3080-3450*	284
3ж	2,25 (с., 3H-CH ₃), 7,05 (д., 1H), 7,4 (м., 4H), 7,75 (ш.д., 1H), 8,0 (д., 2H-HO)	9,2 (с., 1H)	13,8 (ш.с., 1H)	695, 742, 988, 1044, 1400, 1486, 1538 (оч. с.), 1594 (оч. с.), 2920-3290*	284
3з	6,8 (ш.с., 1H); 7,1 (ш.с., 2H), 7,4 (м., 3H-H ₂ M+п), 8,0 (ш.с., 2,5 H), 8,35 (д.тр., 1H)	9,1 (с., 0,5H)	12,0 (с., 0,5 H); 13,7 (с., 0,5H)	697, 748, 1253, 1460, 1495, 1553 (оч. с.), 1625, 2932-3435*	254
3и	7,3 (тр., 1H), 7,4 (м., 4H), 7,8 (д., 1H), 8,0 (д., 2H-HO), 8,3 (с., 1H)	9,3 (с., 1H)	12,4 (ш.с., 1H)	701, 748, 1259, 1297, 1461, 1528, 1556, 1600, 1694 (оч.с.), 3287*	280
3к	6,6 (д., 2H), 7,4 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-HO)	8,5 (с., 1H-OH)	8,7 (с., 1H), 12,0 (ш.с., 1H)	1233, 1449-1462, 1510 (оч.с.), 1562 (оч.с.), 3323*	268
3л	1,1 (тр., 6H-CH ₃), 3,3 (кв., 4H-CH ₂), 6,6 (д., 2H), 7,4 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-HO)	8,5 (ш.д., 1H)	12,1 (с., 0,5H) 13,4 (с., 0,5H)	-	307
3м	7,4 (м., 4H), 7,5 (д., 1H), 7,8 (д., 1H), 8,0 (д., 2H-HO), 8,75 (с., 1H)	9,7 (с., 1H)	13,7 (с., 1H)	697, 744, 1346, 1525-1553 (оч.с.), 2850-3292*	281
3н	4,4 (д., 2H-CH ₂), 6,2 (с., 2H), 6,9 (ш.с., 1H), 7,3 (м., 3,5 H-H ₂ M+п), 8,0 (д., 2H-HO)	12,0 (ш.с., 1H)	13,2 (ш.с., 0,4H)	733, 1342, 1443, 1618-1635 (оч.с.), 3026-3436*	240
3о	7,4 (м., 7H), 7,8 (с., 1H), 8,0 (д., 2H), 8,2 (с., 1H), 8,3 (д., 1H)	8,6 (с., 0,5H) 9,35 (ш.с., 0,5 H)	12,1 (с., 0,5 H) 13,7 (с., 0,5 H)	696, 741, 786, 1402-1552 (оч.с.), 3283*	286
3п	2,41 (с., 3H-CH ₃), 6,95 (ш.тр., 1H), 7,10 (д., 1H), 7,3 (тр., 1H), 7,8 (д., 2H), 8,6 (д., 2H)	11,10 (с., 1H)	12,95 (с., 1H)	747, 797, 1435-1454, 1569, 1628 (оч.с.), 3059-3401*	268
3р	7,2 (м., 1H-H ₅), 7,4 (м., 3H-H ₄ M+п), 8 (м., 4H), 8,7 (с., 1H)	9,3 (с., 0,8H) 9,6 (с., 0,3H)	13,6 (с., 0,8H) 12,6 (с., 0,3H)	698, 742, 1417, 1543 (оч.с.), 2762-3435*	237
3с	6,85 (тр., 1H), 7,10 (ш.с., 1H), 7,4 (м., 3H-H ₂ M+п), 7,65 (тр., 1H), 8,0 (д., 2H-HO), 8,20 (д., 1H)	10,8 (с., 1H)	13,2 (с., 1H)	730, 772 1151, 1433, 1483, 1556 (оч.с.), 1623(оч.с.), 3063-3251*	237
3т	2,4 (с., 1H-CH ₃), 6,85 (тр., 1H), 7,0 (д., 1H), 7,2 (д., 2H), 7,65 (тр., 1H), 7,9 (д., 2H-HO), 8,25 (д., 1H)	10,75 (с., 1H)	12,90 (с., 1H)	772, 1436, 1483, 1558 (оч.с.), 1621(оч.с.), 3113-3435*	251
3у	2,5 (с., 3H-CH ₃), 6,65 (д., 1H), 6,85 (ш.д., 1H), 7,4 (м., 3H-H ₂ M+п), 7,48 (тр., 1H), 8,0 (д., 2H-HO)	10,65 (с., 1H)	12,76 (с., 1H)	693, 719, 780, 1452 (оч.с.), 1567 (оч.с.), 1624 (оч.с.), 3079-3277*	251
6с	6,8 (тр., 1H), 7,4 (м., 10H-2 Ph), 7,65 (тр., 1H), 8 (д., 1H), 8,2 (д., 1H)	9,75 (с., 1H)	-	697, 775, 1335, 1442 (оч.с.), 1540-1567 (оч.с.), 1598-1613 (оч.с.), 2852-3436*	313
6ц	2,25 (с., 3H-CH ₃), 7,4 (м., 11H), 7,9 (д., 1H), 8,1 (с., 1H)	9,6 (с., 1H)	-	695, 746, 824, 1029, 1334, 1389, 1447, 1486, 1544 (оч.с.), 1563 (оч.с.), 1612, 2921-3435*	327
6ч	6,8 (тр., 1H), 7,4 (м., 9H-2 Ph), 7,6 (тр., 1H), 8,0 (д., 1H), 8,2 (с., 1H)	9,7 (с., 1H)	-	694, 751, 775, 1335, 1442 (оч.с.), 1476, 1538-1566 (оч.с.), 1599 (оч.с.), 2977*	347

Продолжение табл. 3

бш	6,6 (м., 2H), 6,85 (тр., 1H), 7,6 (м., 7H), 8,0 (д., 1H), 8,2 (с., 1H)	10,0 (с., 1H)	-	746, 772, 996, 1332, 1440 (оч.с.), 1511, 1539 (оч.с.), 1559 (оч.с.), 1601, 2859-3232*	303
бщ	2,5 (с., 3H-CH ₃), 6,8 (тр., 1H), 7,5 (тр., 1H), 7,6 (м., 5H-Ph), 8 (д., 1H), 8,3 (д., 1H)	9,8 (с., 1H)	-	-	251
бя	7,05 (тр., 1H), 7,45 (м., 10H-2 Ph), 7,7 (тр., 1H), 8,2 (д., 1H), 8,55 (д., 1H)	10,10 (с., 1H)	-	-	
8и	7,35 (тр., 1H), 7,6 (м., 4H), 7,75 (д., 1H), 8,1 (м., 3H), 12,5 (ш.с., 1H-COOH)	10 (с., 1H)	-	682, 738, 1236, 1287, 1361, 1449, 1573 (оч.с.), 1693, 1626-3423*	281
8р	7,3 (м., 1H), 7,6 (м., 3H-Нм+п), 7,9 (д., 1H), 8,1 (д., 3H), 8,6 (ш.с., 1H)	10,1 (с., 1H)	-	694, 741, 1351, 1429 (оч.с.), 1558 (оч.с.), 2808-3436*	238
8ь	2,55 (с., 3H-CH ₃), 7,2 (тр., 1H), 7,8 (тр., 1H), 8,2 (д., 2H)	10,05 (с., 1H)	-	735, 1283, 1352 (оч.с.), 1446, 1501 (оч.с.), 1590 (оч.с.), 3342	220
8ъ	6,8 (д., 1H), 6,9 (с., 1H), 7,10 (д., 1H), 7,5 (с., 1H), 7,65 (тр., 2H)	9,8 (с., 1H)	-	756, 1025, 1139, 1327, 1360, 1428 (оч.с.), 1558 (оч.с.), 1586, 3271*	357
8э	6,9 (с., 1H), 7,5 (м., 5H), 8,0 (д., 2H-Н _о)	10,3 (с., 1H)	-	666, 683, 838, 1116, 1336, 1449, 1528, 1571-1588 (оч.с.), 3412	306
8ю	6,70 (д., 1H), 7,15 (тр., 1H), 7,3 (м., 3H), 7,6 (м., 2H), 8,0 (д., 2H)	9,8 (с., 1H)	-	736, 1275, 1343, 1451, 1567-1608 (оч.с.), 1683, 3075-3436*	251
8я	7,2 (тр., 1H), 7,65 (м., 3H-Нм+п), 7,8 (тр., 1H), 8,15 (д., 2H-Н _о), 8,25 (д., 1H), 8,3 (д., 1H)	10,3 (с., 1H)	-	735, 1283, 1352, 1446, 1501 (оч.с.), 1590-1610 (оч.с.), 3342, 3450	282

* - область интенсивных колебаний

мочевина **1** приводит к увеличению содержания 3-аминооксадиазолов в реакционной массе. Реакция имеет достаточно общий характер, но есть существенные ограничения. В случае высокодонорных арилалкильных заместителей реакция протекает преимущественно по пути деструкции исходной молекулы ацилтиомочевины. N-Пиридин-2-ил-N'-ацилтиомочевины в реакции с гидроксиламином дают иные продукты [27].

Региоселективность протекания реакций N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином и гидроксиламином указывает, что продукты циклизации здесь образуются вследствие первич-

ной атаки нуклеофила на тиокарбонильную группу с последующим замыканием гетероцикла. Можно предположить, что если первичная атака происходит на карбонильную группу, то продуктом взаимодействия является соответствующая арил (гетарил)тиомочевина (см. схему 4).

Спектры ЯМР. В спектрах ПМР 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов **3** и 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-оксадиазолов **8** сигналы протонов фенильного заместителя в положении 5 наблюдаются в виде двух мультиплетов: мультиплета орто-протонов в области 8,0 м.д. и мультиплета мета-и пара-протонов в области 7,4 м.д. Вероятно, плоская структура фрагмента “фенил-триазол” и “фенил-оксадиазол”, реализуемая в твердом состоянии, сохраняется в растворе. При этом орто-протоны фенила попадают в зону действия кольцевого тока р-системы триазола, и их сигналы смещены в слабое поле. Фенильные заместители в 3-ариламино-1,5-дифенил-1,2,4-триазилах **6** не могут находиться в одной плоскости с кольцом триазола вследствие стерических препятствий, и все протоны фенилов дают единый мультиплет в области 7,4 м.д. NH-Протоны триазольного цикла 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов **3** при

Таблица 4

¹³C ЯМР спектры синтезированных азолов

Продукт	Химический сдвиг, м.д.
За	11,9; 20,2; 115,7; 127,2; 128,9; 139,8; 151,2; 159,8
Зс	110,4; 115,9; 125,5; 128,5; 131,7; 138,0; 147,2; 151,7; 153,1; 157,7
Зу	23,8; 107,6; 114,4; 125,8; 127,9; 131,7; 137,5; 152,8; 155,5
6с	109,8; 115,7; 125,6; 128,7; 130,0; 137,8; 147,9; 151,8; 153,9; 157,0

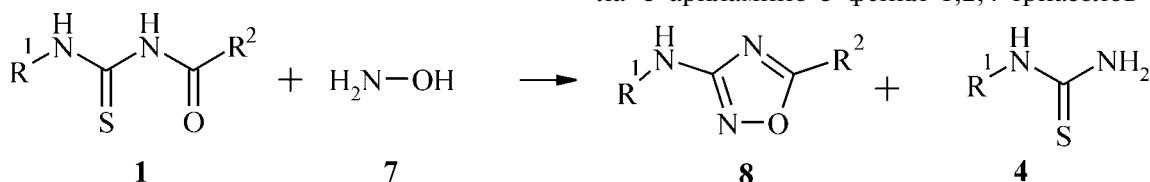


Схема 3

Предложенная здесь схема является лишь объяснением наблюдающихся закономерностей и не может считаться доказанной.

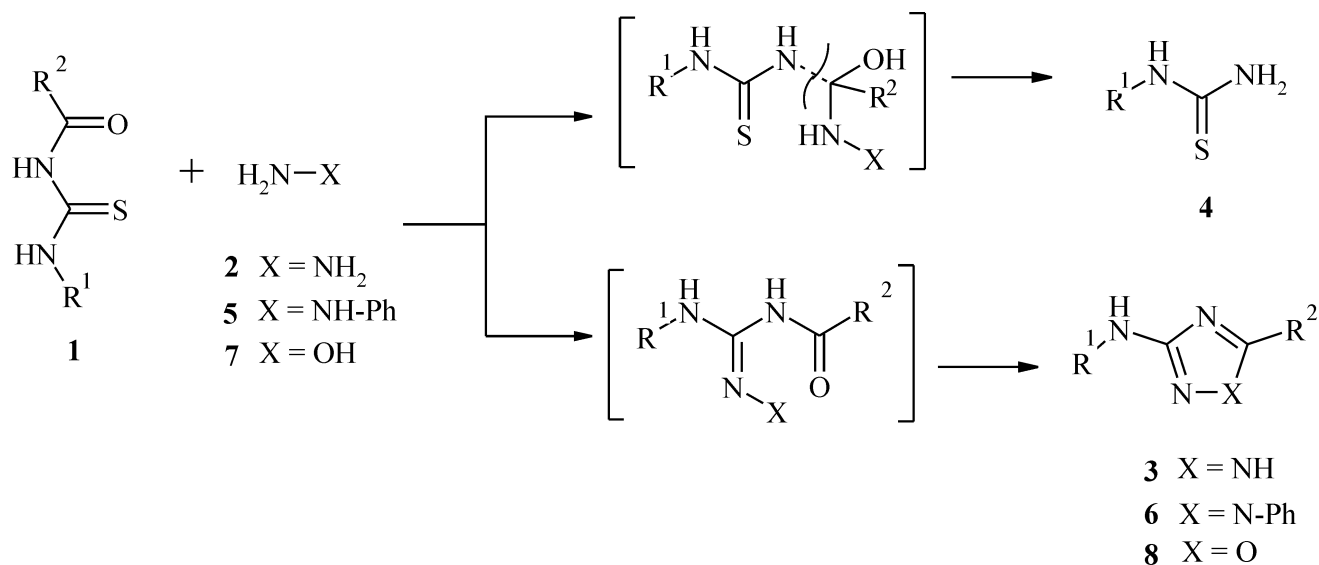


Схема 4

комнатной температуре в растворе в диметилсульфоксиде дают два сигнала в области 13 м.д.; при повышении температуры сигналы NH-протонов сближаются и коалесцируют. NH-Протоны 3-аминогруппы дают два сигнала в области 9 м.д. и также коалесцируют при повышении температуры. Вероятно, это является следствием известной склонности 1,2,4-триазолов существовать в виде смеси 1Н и 2Н таутомеров (вклад 4Н формы незначителен [28, 29]); по этой же причине сигналы протонов ариламино-фрагмента 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов 3 плохо разрешены. В пирид-2-иламино-1,2,4-триазилах 3 п, с-х 2Н

форма фиксирована за счет внутримолекулярной водородной связи с атомом азота пиридинового кольца. NH протоны оксадиазолов 8и-я резонируют в области 9-10 м.д., положение сигналов протонов фениламинового фрагмента определяется в основном влиянием заместителей.

Атомы углерода триазольного цикла в триазилах 3 резонируют в области 150 м.д., что соответствует типичным значениям [30].

Другие спектры. Все изученные соединения дают достаточно долго живущий молекулярный ион в условиях электронного удара (табл. 3). В ИК-спектрах 3-ариламино-5-фенил-1,2,4-триазолов 3 активны полосы, характерные для триазолов; эти полосы не настолько сильны, чтобы их можно было уверенно использовать для идентификации этих соединений.

Экспериментальная часть

Анализ состава реакционных масс и контроль чистоты продуктов проводили на жидкостном хроматографе ГПЦ (подвижная фаза — ацетонитрил:вода, 7:3, фосфорная кислота до pH=3 и додецилсульфат натрия, концентрация 0,1%; неподвижная фаза Separon C18, колонка 150x3 мм, размер зерна 5 мкм; детектор-фотоколориметр LCD 2567, фильтр с максимумом пропускания 254 нм).

Таблица 5
Содержание триазолов 3 а, б, в, е, м в реакционных массах при проведении реакции с гидразин-гидратом в различных растворителях

Исходная ацилтиомочевина 1	Содержание триазолов 3 в реакционных массах			
	метанол	этанол	ацетонитрил	1,4-диоксан
1а	-	6%	27%	33%
1б	19%	19%	17%	67%
1в	5%	-	17%	42%
1е	17%	-	7%	59%
1м	-	-	25%	80%

Таблица 6
Содержание исходной N-3-нитроафенил-N'-бензоилтиомочевины 1м, образующихся N-нитрофенилтиомочевины 4 м и 3-(3-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-триазила 3 м в реакции с гидразин-гидратом при различных соотношениях реагентов

Содержание в реакционной массе	Соотношение исходных реагентов						
	1:1	1:1.5	1:1.75	1:2	1:2.25	1:3	1:4
Исходной тиомочевины 1 м	53%	менее 1%	менее 1%	менее 1%	менее 1%	менее 1%	менее 1%
Тиомочевины 4 м	8%	17%	15%	18%	25%	48%	56%
Триазила 3м	35%	75%	77%	68%	62%	41%	30%

Таблица 7

Содержание исходной N-(2-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевины 1 я, образующихся N-2-нитрофенилтиомочевины 4 я и 3-(2-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола 8 я в реакции с гидроксиламином в различных растворителях

Растворитель	Время нагрева	Содержание веществ в реакционной массе		
		Исходное вещество 1я	Тиомочевина 4 я	Оксадиазол 8 я
Ацетонитрил	2 ч	82%	1%	15%
Метанол	2 ч	56%	38%	4%
ДМФА	5 мин	< 1%	33%	37%
Этиленгликоль ¹	3 ч	< 1%	13%	< 1%
1,4-Диоксан	2 ч	< 1%	5%	84%
1,4-Диоксан и уксусная к-та	3 ч	92%	5%	2%

¹ В реакционной массе в основном содержатся продукты неуставленного строения

Спектры ЯМР записывали в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-d₆) и смеси DMSO-d₆ с четыреххлористым углеродом на спектрометре Gemini 200, напряженность поля 1,4 Тл (200,14 МГц для протонов), внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры записывали на спектрофотометре Perkin-Elmer BS. Масс-спектры записывали на спектрометре Finnigan (EI при 70 eV).

Растворители перед использованием перегоняли.

Подбор условий проведения реакции N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидразином 2

Для нахождения оптимальных условий проведения реакции варьировали растворители и соотношение исходных реагентов. Время проведения реакции подбирали в каждом конкретном случае, исходя из полноты конверсии исходной N-замещенной-N'-ацилтиомочевины.

Варьирование растворителя

В колбы поместили по 0,2 г исходной N-замещенной-N'-ацилтиомочевины 1, прилили 1 мл растворителя, перемешали. К раствору добавили гидразин-гидрат 2 в таком количестве, чтобы соотношение тиомочевина : гидразин было равно 1:2 (0,055-0,075 мл). Реакционную массу кипятили 5 минут, за это время исходные тиомочевины растворялись полностью, масса становилась гомогенной или из неё выпадал осадок. В любом случае анализу подвергали усредненную пробу. Данные анализа приведены в табл. 4.

Варьирование соотношения исходных реагентов

В колбы поместили по 0,2 г исходной N-(3-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевины 1м и 1 мл 1,4-диоксана, в каждый прилили гидразин-гидрат 2 в таком объеме, чтобы соотношения реагентов были 1:1; 1:1.5; 1:1.75; 1:2; 1:2.25; 1:3; 1:4. Реакционную массу кипятили 5 минут, при этом достигается максимальная конверсия исходной бензоилтиомочевины. Результаты анализа представлены в табл. 5.

Реакции N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином 5 проводили в таких же условиях, как и реакции N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидразином 2.

Подбор условий проведения реакции N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином 7

Варьирование растворителя

К раствору N-(2-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевины 1я (0,3 г, $9,97 \times 10^{-4}$ Моль) в 2 мл растворителя прилили свежеприготовленный раствор гидроксиламина солянокислого (0,2 г, $28,74 \times 10^{-4}$ Моль) и едкого натра (0,1 г, $27,78 \times 10^{-4}$ Моль) в воде (0,5 мл). Среда раствора — нейтральная. В случаях диметилформамида и этиленгликоля к раствору исходной бензоилтиомочевины присыпали только гидроксиламин солянокислый (0,2 г, $28,74 \times 10^{-4}$ Моль). Реакционную массу кипятили, анализу подвергали усредненную пробу. Данные анализа приведены в табл. 6.

Время проведения реакции (и соотношение реагентов для реакций N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином в 1,4-диоксане) подбирали в каждом конкретном случае, исходя из полноты конверсии исходной N-замещенной-N'-ацилтиомочевины. В среднем для полного протекания реакций в 1,4-диоксане необходимо соотношение реагентов ацилтиомочевин : гидроксил-амин : едкий натр 1:15:12 и 20 часов кипячения; для реакций в диметилформамиде — 1 : 2 и 1 ч.

Реакция N-(2-метил-5-хлорфенил)-N'-бензоилтиомочевины 1е с гидразин-гидратом 2 (типичный синтез)

Раствор N-(2-метил-5-хлорфенил)-N'-бензоилтиомочевины (9 г, 0,03 Моль) и гидразин-гидрата (2,9 мл, 0,06 Моль) в 1,4-диоксане (46 мл) нагревали 1 час. После охлаждения реакционную смесь разбавили водой (400 мл), выпавший сырой продукт промыли водой. Он содержит, по данным ВЭЖХ, 66% 3-(2-метил-5-хлорфенил)-5-фенил-1,2,4-триазола и 27% 2-метил-5-хлорфенилтиомочевины. Сырой продукт промыли горячим этанолом (2х24 мл) и ацетонитрилом (30 мл), остаток высушили до постоянного веса. Он содержит хроматографически гомогенный 3-(2-метил-5-хлорфениламино)-5-фенил-1,2,4-триазол 1е (3,6 г; 0,0126 Моль), выход — 42%. Образец для элементного анализа перекристаллизовали из этанола.

Для остальных полученных триазолов методику очистки подбирали индивидуально.

Из реакционной массы N-(2-пиридил)-N'-бензоилтиомочевины с гидразин-гидратом выделили оба продукта: 3-(2-пиридил)-5-фенил-1,2,4-триазол 3с и N-2-пиридилтиомочевину 4с.

Выделение тиомочевины 4. Фильтрат, получившийся после удаления сырого продукта из разбавленной водой реакционной массы, упарили на водяной бане. Выпавший осадок перекристаллизовали из 1,4-диоксана и этанола. Он содержит N-2-пиридилтиомочевину 4с.

Масс-спектр: m/e 153 (M^+).

ИК: 586, 638, 772, 1060, 1153, 1237 1336, 1484, 1542, 1597 (оч. сильная), 3236 (оч. сильная).

ПМР: 6,9 (тр., 1H), 7,2 (д., 1H), 7,6 (тр., 1H), 8,2 (д., 1H), 8,6 (ш.с., 1H), 10,4 (ш.с., 1H), 10,6 (ш.с., 1H).

Т. пл. — 147°C, по данным работы [26] Т. пл. — 145-147°C.

Реакция N-(2-пиридил)-N'-(2-фурил)-тиомочевины 1ш с фенилгидразином 5 (типичный синтез)

К раствору N-(2-пиридил)-N'-(2-фурил)-тиомочевины (7,4 г, 0,03 Моль) в 1,4-диоксане (37 мл) прибавили фенилгидразин (6 мл, 0,06 Моль) и кипятили 3 ч, при этом из реакционной массы выпадает осадок. После охлаждения смесь профильтровали, осадок промыли горячей водой (3x50 мл), остаток высушили до постоянного веса. Он содержит хроматографически гомогенный 1-фенил-3-(2-пиридил)-5-(2-фурил)-1,2,4-триазол 6ш (7 г; 0,023 Моль), выход — 76%. Образец для элементного анализа перекристаллизовали из этанола.

Для остальных полученных триазолов методику очистки подбирали индивидуально.

Реакция N-(3,5-дихлорфенил)-N'-бензоилтиомочевины 1э с гидроксиламином 7 (типичный синтез)

Метод А. Раствор N-(3,5-дихлорфенил)-N'-бензоилтиомочевины (4 г, 0,012 Моль) и гидроксил-амина солянокислого (1,2 г, 0,025 Моль) в диметилформамиде (8 мл) кипятили 30 минут. При остывании из реакционной массы выпадают неорганические вещества. Реакционную массу профильтровали, фильтрат разбавили водой (15 мл). Выпавший сырой продукт промыли водой, перекристаллизовали в этаноле (10 мл), осадок высу-

шили. Он содержит хроматографически гомогенный 3-(3,5-дихлорфениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол 8э (1,3 г; 0,0042 Моль); выход — 33%.

Метод В. 3 г (0,249 Моль) гидроксил-амина солянокислого растворили в 5 мл воды, осторожно прибавили 1,4 г (0,231 Моль) гидроксида натрия. N-(3,5-дихлорфенил)-N'-бензоилтиомочевину (2,8 г, 0,009 Моль) растворили в 1,4-диоксане (12 мл), добавили свежеприготовленный раствор гидроксил-амина в воде. Смесь кипятили 9 ч. Прилили столько же раствора гидроксил-амина и кипятили еще 7 ч. По данным ВЭЖХ, в реакционной массе остается менее 1% исходной бензоилтиомочевины. В сумме соотношение реагентов N-(3,5-дихлорфенил)-N'-бензоилтиомочевина : гидроксил-амин солянокислый : гидроксид натрия 1:15:12. Реакционную массу разбавили водой (200 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли водой. Сырой продукт экстрагировали горячей водой. В остатке содержится 3-(3,5-дихлорфениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола 8э (1,8 г, 0,0056 Моль, выход — 62%, содержание основного вещества — 95%). Образец для элементного анализа перекристаллизовали 2 раза из этанола и 2 раза из ацетонитрила.

Продукты, полученные по методу А и методу Б имеют одинаковые температуры плавления, спектры ПМР и времена удерживания.

Для остальных полученных оксадиазолов методика очистки подбиралась индивидуально.

Выводы

1. N-замещенные-N'-ацилтиомочевины реагируют с гидразином, образуя замещенные 3-амино-1,2,4-триазолы и N-замещенные тиомочевины. В данную реакцию вступают производные карбоновых кислот ароматического, гетероциклического и алифатического ряда; производные арил-, аралкил-, гетероариламинов.

2. Реакция N-замещенных-N'-ацилтиомочевин с фенилгидразином протекает гладко только с наиболее активными ацилмочевинами и приводит к селективному образованию 1-фенил-3-амино-1,2,4-триазолов.

3. Реакция N-арил-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином приводит к образованию 3-амино-1,2,4-оксадиазолов.

Литература

1. Hashimoto F., Sugimoto Ch., Hayashi H. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — №38. — P. 2532.
2. Chen Ch., Dagnino R., Huang Ch.Q. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — №19. — P. 3165-3168.
3. Lowe R.F., Nelson J., Dang T.N. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №5. — P. 1540-1549.
4. Patani G.A., LaVoie E.J. // *Chem. Rev.* — 1996. — Vol. 96, №8. — P. 3147-3176.
5. Tang J., Shewchuk L.M., Sato H. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — №18. — P. 2985-2988.
6. Munk S.A., Harcourt D.A., Arasasingham P.N. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, №1. — P. 18-23.
7. Murali Dhar T.G., Shen Z., Guo J. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — №45. — P. 2127-2130.
8. Holla B.S., Malini K.V., Rao B.S. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 38, Is. 3. — P. 313-318.
9. Pan K., Scott M.K., Lee D.H.S. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, №2. — P. 185-192.
10. Demirbas N., Karaoglu S.A., Demirbas A. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39, Is. 10. — P. 793-804.
11. Biagi G., Calderone V., Giorgi I. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, Is. 7-8. — P. 715-720.

12. Demirayak S., Benkli K., Guven K. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35, Is. 11. — P. 1037-1040.
13. Pierce A.C., Haar E., Binch H.M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №4. — P. 1278-1281.
14. Lin R., Connolly P.J., Huang S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, Is. 13. — P. 4208-4211.
15. Buscemi S., Pace A., Frenna V. et al. // *Heterocycles*. — 2002. — Vol. 57, №5. — P. 811-823.
16. Buscemi S., Pace A., Piccionello A.P. et al. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, Is. 8. — P. 3288-3291.
17. Larsen S.D., Di Paolo B.A. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №21. — P. 3341-3344.
18. Tehranchian S., Akbarzadeh T., Fazeli M.R. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, Is. 4. — P. 1023-1025.
19. Turan-Zitouni G., Kaplancikli Z.A., Yildiz M.T. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40, Is. 6. — P. 607-613.
20. Theoclitou M.-E., Delaet N.G.J., Robinson L.A. // *J. Comb. Chem.* — 2002. — Vol. 4, №4. — P. 315-319.
21. Kim D.-K., Kim J., Park H.-J. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, Is. 11. — P. 2013-2020.
22. Yu Y., Ostresh J.M., Houghten R.M. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №42. — P. 7841-784.
23. Makara G.M., Ma Y., Margarida L. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №10. — P. 1751-1754.
24. Jagerovich N., Hernandez-Folgado L., Alkorta I. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P. 2939-2942.
25. Whitfield L.L., Papadopoulos E.P. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1981. — №18. — P. 1197.
26. Rasmussen C.R., Villani F.J., Weaner L.E. et al. // *Synthesis*. — 1988. — P. 456-459.
27. Rybakov V.B., Boboshko L.G., Burakov N.I. et al. // *Crystallogr. Rep.* — 2003. — Vol. 48, №4. — P. 576-582.
28. Reiter J., Pongo L., Lucovits I. // *Monatsh. Chem.* — 1988. — Vol. 119. — P. 341-348.
29. Sorescu D.C., Bennett C.M., Thompson D.L. // *J. Phys. Chem. A*. — 1998. — Vol. 102, №50. — P. 10348-10357.
30. Dvortsak P., Reiter J., Somorai T., Sohar P. // *Magn. Res. Chem.* — 1985. — Vol. 23, №3. — P. 194-197.

Надійшла до редакції 14.09.2006 р.

УДК 547.587.51:547.556.8:547.775

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ КУМАРИНОВ И ИХ 2-ИМИНОАНАЛОГОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ ГИДРАЗИНА

А.В.Борисов, С.В.Русанова, С.Н.Коваленко, С.В.Власов

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: kosn@ic.kharkov.ua; borisov@onet.com.ua

Ключевые слова: кумарин; гидразингидрат; салициальдазин; бензопирано[2,3-с]пиразол-3-он; гидразоны

Изучено взаимодействие 3-гетерилзамещенных и 3-карбоксамидкумаринов с гидразингидратом. Показано что результатом реакции являются соответствующие продукты де-струкции кумаринового цикла: салициальдазин и фрагмент гидразида метиленактивной кислоты. В случае 2-иминокумаринов реакция проходит по второму положению пиранового цикла. При продолжительном нагревании гидразонов с хорошими выходами были выде-лены бензопирано[2,3-с]пиразол-3-оны.

THE INTERACTION OF 3-SUBSTITUTED COUMARINS AND THEIR 2-IMINOANALOGUES WITH HYDRAZINE DERIVATIVES

A.V.Borisov, S.V.Rusanova, S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov

The interaction of 3-hetarylsubstituted coumarin and coumarin-3-carboxamide with hydrazine hydrate has been studied. It has been revealed that these reactions resulted in salicialdazine and methyleneactive acid hydrazides due to the coumarin ring destruction. In the case of 2-iminocoumarine the same reaction affects the second position of the benzopyran ring. Benzopyrano[2,3-c]pyrazol-3-ones have been isolated in good yields after continuous refluxing of the corresponding hydrazones.

ВЗАЄМОДІЯ 3-ЗАМІЩЕНИХ КУМАРИНІВ ТА ЇХ 2-ІМІНОАНАЛОГІВ З ПОХІДНИМИ ГІДРАЗИНІВ

О.В.Борисов, С.В.Русанова, С.М.Коваленко, С.В.Власов

Вивчено взаємодію 3-гетарилзамішених та 3-карбоксамідкумаринів з гидразингидратом. Виявлено, що в результаті реакції утворюються відповідні продукти деструкції кумарино-вого циклу салициальдазин та фрагмент гидразида метиленактивної кислоти. У випадку 2-імінокумаринів реакція перебігає по другому положенню піранового циклу. При довго-тривалому нагріванні гидразонів з добрими виходами були виділені бензопірано[2,3-с] піразол-3-они.

В продолжении работ по изучению реакцион-ной способности производных кумаринов, кото-рые ведутся на кафедре органической химии НФаУ в последние годы, нами изучено взаимодействие кумаринов и 2-иминокумаринов с гидразингидра-том и его производными. Продукты данной реак-ции представляют несомненный интерес, так как проявляют антибактериальную, противотуберку-лезную, инсектицидную активность [1, 3, 4], а также используются в качестве красителей [2].

Реакция кумаринов с производными гидрази-нов вызывает интерес с точки зрения изучения реакционной способности этих производных, со-держащих несколько электрофильных центров. Несмотря на то, что в литературе к вопросу взаи-модействия производных кумарина с гидразинами обращались неоднократно, накопленные сведе-ния имеют противоречивый характер. Поэтому, опираясь на литературные данные, нами были проведены дополнительные исследования реак-ций 3-замещенных кумаринов с производными гидразина.

Так, ранее было описано, что кумарин, 3-фе-нилкумарин, 3-арилкумарин, 3-ацетилкумарин и 3-карбэтоксикумарин при взаимодействии с гид-разингидратом образуют салициальдазины [3-5, 6, 7]. Исследование же механизма реакции взаи-модействия кумарина с гидразингидратом автора-ми [8] показало, что присоединение гидразина может происходить как в положение 2, так и в положение 4 и приводит к раскрытию пирано-нового цикла с образованием гидразона салици-лового альдегида и остатка — гидразида малено-вой кислоты. При этом реакцию проводили на холоду в этаноле в течение 1 часа.

Согласно другим сведениям реакция 3-карб-этоксикумарина с гидразином приводит к образо-ванию гидразида кумарин-3-карбоновой кисло-ты, хотя данная реакция проводилась в более жестких условиях [9].

При проведении подобного эксперимента на-ми в результате непродолжительного нагревания 3-карбоксамид кумарина 1 с небольшим избыт-ком гидразингидрата был выделен салициальда-

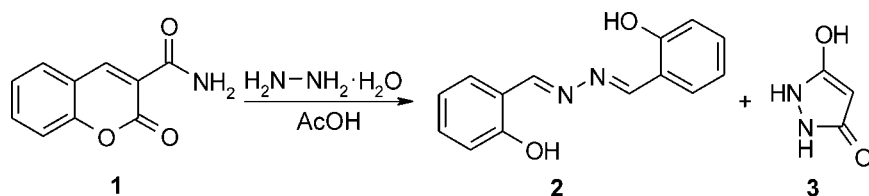


Схема 1

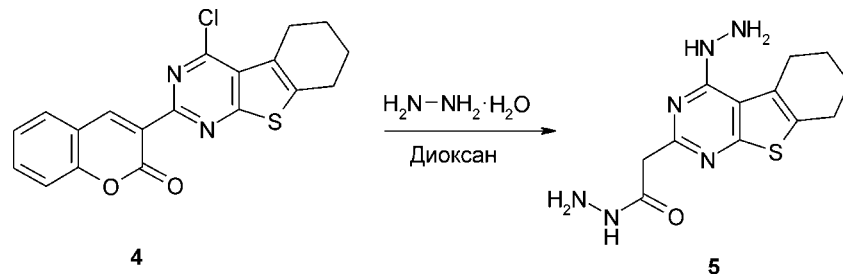


Схема 2

зин 2 (схема 1), строение которого было установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа (рис. 1), а после дополнительного упаривания маточного раствора досуха был выделен пиразолон 3, полученный встречным синтезом из малонового эфира и гидразингидрата кипячением в уксусной кислоте.

Похожие результаты были получены и при обработке 3-(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)кумарина 4 2-3-х кратным избытком гидразингидрата в безводном диоксане (схема 2). В данном случае мы наблюдали образование нерастворимого продукта, который был идентифицирован по данным ПМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии как 2-(4-гидразино-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)этаногидразид 5.

Таким образом, на основании полученных экспериментальных данных можно сделать вывод о том, что молекула гидразина атакует положение 4 кумарина, за счет второй молекулы гидразина раскрывается лактонный цикл, а затем элиминируется фрагмент метиленактивной кислоты, что соответствует механизму, предложенному авторами [8].

Противоречивы также данные, касающиеся строения продуктов взаимодействия гидразинов с 2-иминокумаринами. В работе [10] иминогруппа пассивна к действию различных гидразинов, и реакция идет по аминокрононовому фрагменту с образованием соответствующего аминопиразола.

В других работах [11-13] реакция 2-иминокумарин-3-карбоксамидов 6 с гидразингидратом в кислой среде проходит по положению 2 гетероцикла с образованием 2-гидразонкумарин-3-карбоксамидов 7 (схема 3), что является, на наш взгляд, более типичной реакцией для взаимодействия 2-иминокумаринов с замещенными гидразинами [14].

При попытке воспроизвести методику нами было выделено два продукта реакции: продукт омыления иминогруппы 1 и гидразон бискумарин-3-карбоксамид 8, имеющие одинаковое количество сигналов протонов в ПМР спектрах, однако, различающиеся по химическим сдвигам (схема 3). Моногидразона 2-иминокумарина, описанного авторами [14], нами зафиксировано не было. Данные рентгеноструктурного анализа (рис. 2) одного из выделенных продуктов свидетельствуют об образовании кумарин-3-карбоксамид 1, структура второго продукта 8 была установлена на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В литературе имеются сведения о структуре соединения 2 [17] и 1 [18], однако их точность невысока, особенно в определении положения и геометрических характеристик связей с участием атомов водорода.

Молекула 2 в структуре занимает частное положение в центре симметрии и находится в транс-конфигурации относительно центральной связи

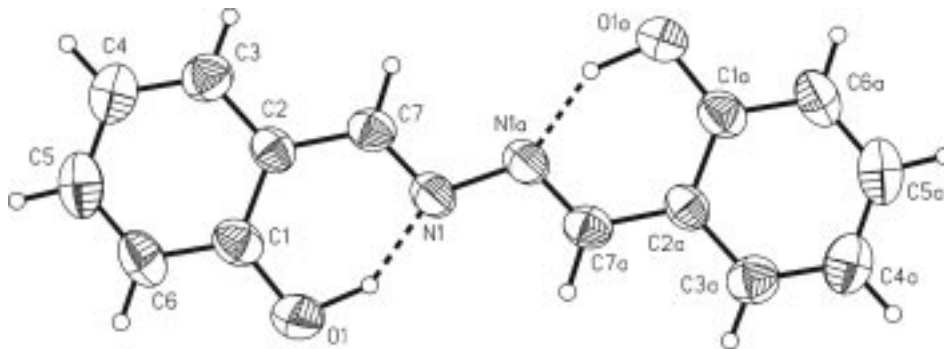


Рис. 1. Нумерация атомов и эллипсоиды тепловых колебаний в структуре 2.

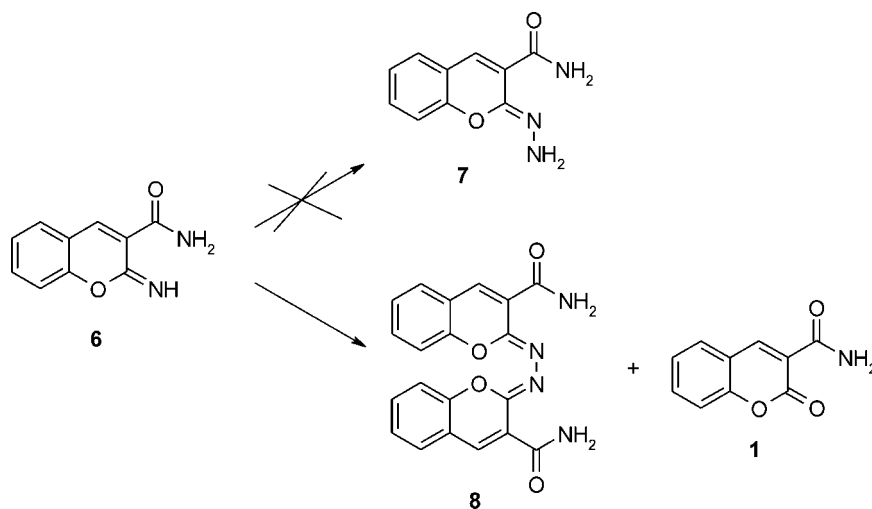


Схема 3

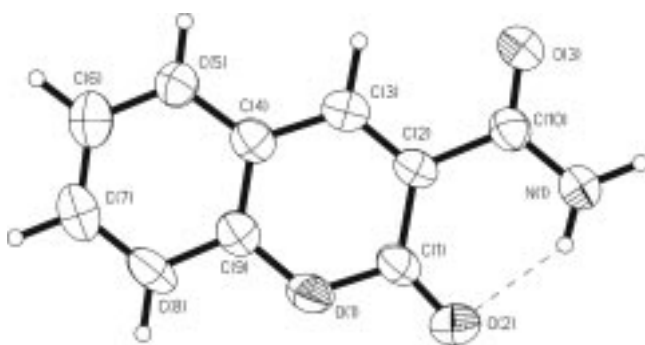


Рис. 2. Нумерация атомов и эллипсоиды тепловых колебаний в структуре 1.

N(1)-N(1a). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что молекула 2,2'-азиноди-2-гидрокситолуола плоская с точностью 0,008Е. Помимо сопряжения связей планарность молекулы дополнительно стабилизируется прочной внутримолекулярной водородной связью O(1)-H(1) \cdots N(1) длиной 1,60(2)Е (расстояние O(1) \cdots N(1) 2,617(2)Е, угол O(1)-H(1)-N(1) 148(2)).

В молекуле 1 кумариновый фрагмент молекулы является плоским с точностью 0,006Е. Карбамидная группа незначительно отклоняется от плоскости кумаринового фрагмента: атом C10 — на 0,021, N1 — на 0,131Е. Такое отклонение, по-видимому, обусловлено стерическими затруднениями атома H₂N, образующего внутримолекулярную водородную связь с атомом O₂ (длина связи H₂N \cdots O₂ 2,02(1)Е, расстояние N1 \cdots O₂ 2,757(2)Е, угол N1-H₂N-O₂ 141(1)), замыкающую шестичленный цикл в молекуле. Второй водородный

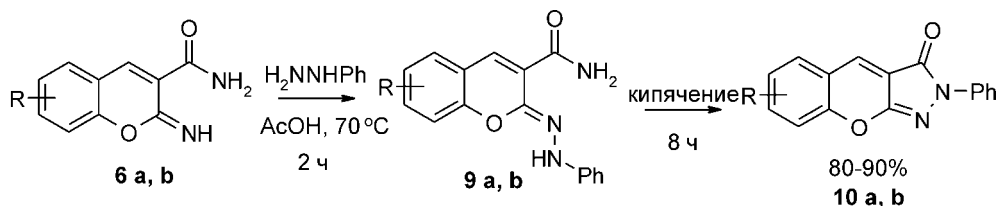
атом аминогруппы H₁N образует межмолекулярную водородную связь с атомом кислорода, симметричным атому O₃ (длина связи 1,93(1)Е, расстояние N1 \cdots O₃^{-1-x,1-y,1-z} 2,917(2)Е, угол N1-H₁N-O₃^{-1-x,1-y,1-z} 175(1)). За счет последней водородной связи в кристаллической структуре образуются centrosymmetric пары молекул, практически лежащие в одной плоскости.

При реакции 2-иминокумаринов 6 а, б с эквивалентным количеством фенилгидразина в мягких условиях нами получены соответствующие фенилгидразоны 9 а, б [14], однако при более продолжительном нагревании последних наблюдалось образование нового продукта, а спустя 8 часов кипячения был выделены чистые продукты структуры 10 а, б с отличными выходами (схема 4).

Впервые соединения этого класса были выделены авторами [14, 15] как побочные продукты. Нами предложен одnoreакторный способ синтеза производных бензопирано[2,3-с]пирозол-3-онов 10 с высокими выходами.

Экспериментальная часть

Все растворители и реагенты получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Контроль реакции и индивидуальность получаемых соединений контролировали методами тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV254 5 смx15 см, а также с помощью HPLC на Shimadzu 10-AV (колонка Luna-C18, Phenomenex, 25 см x 4,6 мм), УФ детектора 215-254 nm и LC-MS Shimadzu 10-AV LC с автосамплиром, Gilson-215, масс-спектрометра



R: a = H, b = 8-MeO

Схема 4

API 150EX, УФ-детектора 215-254 nm, ELS, колонки Luna-C18, Phenomenex, 5 смх2 мм). ИК-спектры записаны на "Specord M80" в таблетках KBr. Спектры ^1H NMR — на Varian WXR-200 (199,98 МГц) спектрометре в $\text{DMSO}-d_6$ или CDCl_3 с использованием TMS в качестве внутреннего стандарта.

Рентгеноструктурное исследование соединений 1, 2 проведено на четырехкружном автоматическом дифрактометре "Siemens P3/PC" ($\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0,71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор). Измерение интенсивностей рентгеновских отражений выполнено методом $2\theta/\theta$ -сканирования в интервале углов $7 < 2\theta < 55^\circ$ для 2 и $5 < 2\theta < 60^\circ$ для 1. Расшифровка и уточнение структуры выполнены с использованием комплекса программ SHELX-97; для изготовления иллюстраций использован комплекс SHELXTL-PLUS [14].

Амид 2-иминокумарин-3 карбоновой кислоты (6)

4,3 г (0,05 Моль) амида циануксусной кислоты при нагревании растворяют в 20 мл пропанола-2 и добавляют 5,2 мл (0,05 Моль) салицилового альдегида. В теплый раствор ($40-45^\circ\text{C}$) добавляют очищенный пиперидин (2-3 капли). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом. По ТСХ он идентичен ранее полученному ($R_f = 10\%$, элюэнт этилацетат : гексан, 1:2). Выход — 90%.

Амид кумарин-3-карбоновой кислоты (1)

2 г (0,01 Моль) продукта (6) при нагревании до 70°C растворяют в 15 мл ДМФА и добавляют 2-3 мл 1N раствора HCl, выдерживают при этой температуре в течение 2 часов. В охлажденный раствор добавляют 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой. Выход — 84%, $T_{\text{пл.}} = 277-78^\circ\text{C}$ (ДМФА), $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_3$, УФ-спектр (этанол), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 294 (1,02), 331 (0,78). ИК-спектр (KBr) (ν , cm^{-1}): 3391, 3145 ($\text{NH}_{\text{амид}}$), 2927 (CH), 1720 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$), 1679 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактон}}$), 1603 ($\text{C}=\text{C}$), 1248 (C-O). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 7,30 (м, 2H, H-8, 6), 7,67 (т, 1H, H-7), 7,65 (с, 1H, NH_2), 7,87 (д, 1H, H-5), 8,07 (с, 1H, NH_2), 8,85 (с, 1H, H-4).

(1E)-2-Гидроксibenзилиденгидразон 2-гидроксибензальдегида (2)

В 10 мл уксусной кислоты вносят 0,28 г (0,0055 Моль) гидразингидрата и 0,95 г (0,005 Моль) (2) нагревают при перемешивании до 70°C , выдерживают при этой температуре в течение 2 часов. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и спиртом. Выход — 72%, $T_{\text{пл.}} = 216-18^\circ\text{C}$ (метанол), $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, УФ-спектр (этанол), λ_{max} ($\lg \epsilon$): 218 (1,47), 294 (1,54), 357 (1,49) нм. Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CCl}_4$): 6,85-6,97 (м, 4H, H-5,5',6,6'), 7,28 (т, 2H, H-4,4'), 7,50 (д, 2H, H-3,3'), 8,87 (с, 2H, CH), 11,11 (с, 2H, OH). Упариванием маточника досуха с последующей кристаллизацией из воды выделен (3) 0,15 г LC/MS [$\text{M}+\text{H}^+$] = 101(0,9).

(4-Гидразино-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)-уксусной кислоты гидразид (5)

К суспензии 0,26 г (0,0007 Моль) 3-(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]-пирими-

дин-2-ил) кумарина (4) добавляли 0,1 г (0,0021 Моль) 50% гидразингидрата, при этом наблюдали растворение осадка. Смесь перемешивали при нагревании (50°C) до выпадения обильного белого осадка. После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали пропанолом-2. Выход — 67%, $T_{\text{пл.}} = 233-34$ (диоксан); $\text{M} = 292,36$, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}$, LC/MS [$\text{M}+\text{H}^+$] = 293(0,7). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 1,65-1,83 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,8 (4H, с, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,52 (2H, с, CH_2); 4,5 (2H, с, NH_2); 6,80 (2H, с, NH_2); 7,89 (1H, с, NH); 9,12 (1H, с, NH);

Бис-гидразонокумарин-3-карбоксамида (8)

Растворяли 0,1 г (0,002 Моль) гидразингидрата в уксусной кислоте (10 мл) при 40°C . К раствору добавляли 0,38 г (0,002 Моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамида и перемешивали 30 мин при этой температуре. Выпадает мелкодисперсный осадок. Добавляли 5 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход — 61%, $T_{\text{пл.}} > 300$ (диоксан). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 7,10-7,30 (м, 4H, H-8, 6), 7,50 (т, 2H, H-7), 7,65 (д, 2H, H-5) 7,80 (с, 2H, NH^b), 8,05 (с, 2H, H-4), 8,85 (с, 2H, NH^a).

2-Гидразонокумарин-3-карбоксамида (9 а, б)

Растворяли 0,24 г (0,0022 Моль) фенилгидразина в уксусной кислоте (10 мл) при нагревании. К горячему раствору 70°C добавляли 0,38 г (0,002 Моль) соответствующего 2-иминокумарин-3-карбоксамида (6) и перемешивали 30 мин при этой температуре. По охлаждению выпадал осадок. Добавляли 5 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили.

(9 а) Выход — 73%, $T_{\text{пл.}} = 151-53$, (ДМФА). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 6,74 (т, 1H, Ar-H-4), 7,06 (д, 2H, Ar-H-2'6'), 7,11-7,35 (м, 4H, 6, 8, 3', 5'Ar-H), 7,45 (д, 1H, 5), 7,54 (т, 1H, 7), 7,79 (с, 1H, 4), 7,88 (с, 1H, NH^b), 8,48 (с, 1H, NH^a), 9,54 (с, 1H, NH).

(9 б) Выход — 56%, $T_{\text{пл.}} = 140-42$, (ДМФА). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 3,91(3H, с, OCH_3), 6,77 (т, 1H, Ar-H-4), 7,00-7,29 (м, 7H, 5, 6, 7, 3', 5', 2'6'), 7,78 (м, 1H, 4), 7,90 (м, 1H, NH^b), 8,50 (с, 1H, NH^a), 8,81 (с, 1H, NH).

Бензопирано[2,3-с]пирозол-3-оны (10 а, б).

Растворяли 0,24 г (0,0022 Моль) фенилгидразина в уксусной кислоте (15 мл) при нагревании, добавляли 0,38 г (0,002 Моль) соответствующего 2-иминокумарин-3-карбоксамида 6 и кипятили в течение 4-8 ч ($R_f = 90\%$, контроль ТСХ этилацетат:гексан 1:1). По охлаждению выпадал осадок темно-красного вещества. Добавляли 5 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали метанолом и водой, высушивали.

(10 а) Выход — 82%, $T_{\text{пл.}} = 231-233$, (диоксан). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 7,18 (т, 1H, Ar-H-4), 7,52-7,33 (м, 3H, 8H, Ar-H-3',5'), 7,61 (д, 1H, 5H), 7,79 (т, 1H, 7H), 7,96 (д, 3H, 6H, Ar-H-2'6'), 8,71 (с, 1H, 4H).

(10 б) Выход — 89%, $T_{\text{пл.}} = 243-245$, (диоксан). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 7,18 (т, 1H, Ar-H-4),

7,32–7,57 (м, 5H, 5,7,6, Ar-H-3',5'), 7,97 (д, 2H, Ar-H-2'6'), 8,69 (с, 1H, 4H).

Рентгеноструктурное исследование соединений 1 и 2

Рентгеноструктурное исследование соединения 2 проведено на четырехкружном автоматическом дифрактометре “Siemens P3/PC” ($\lambda(\text{MoK}\alpha)=0,71073\text{E}$, графитовый монохроматор). Измерение интенсивностей рентгеновских отражений выполнено методом $2\theta/\theta$ -сканирования в интервале углов $7<2\theta<55^\circ$ для 12 и $5<2\theta<60^\circ$ для 1. Расшифровка и уточнение структуры выполнены с использованием комплекса программ SHELX-97 [16], а для изготовления иллюстраций использован комплекс SHELXTL-PLUS. Кристаллы 2 моноклинные, пр.гр. $P2_1/n$, $M_r=240,26$, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, $a=8,5953(16)$, $b=6,3563(15)$, $c=11,911(3)\text{E}$, $\beta=107,891(17)^\circ$, $V=619,3(2)\text{E}^3$, $Z=2$, $d_{\text{выч}}=1,288\text{ г/см}^3$, $F_{000}=252$, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0,088\text{ мм}^{-1}$, всего измерено 1383 отражений, из которых 1303 ненулевых неэквивалентных ($R_{\text{int}}=0,0589$) и 602 наблюдаемых с $I>2\sigma(I)$. Показатели достоверности структуры: $R=0,0376$, $wR_2=0,0565$ по наблюдаемым и $R=0,0779$, $wR_2=0,0616$ по всем отражениям. Кристаллы 1 моноклинные, пр.гр. $P2_1/c$, $M_r=189,17$, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_3$, $a=$

$=4,8093(13)$, $b=14,549(3)$, $c=12,482(3)\text{E}$, $\beta=95,68(2)^\circ$, $V=869,1(4)\text{E}^3$, $Z=4$, $d_{\text{выч}}=1,446\text{ г/см}^3$, $F_{000}=392$, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0,109\text{ мм}^{-1}$, всего измерено 2615 отражений, из которых 2513 ненулевых неэквивалентных ($R_{\text{int}}=0,0157$) и 909 наблюдаемых с $I>2\sigma(I)$. Показатели достоверности структуры: $R=0,0271$, $wR=0,0396$ по наблюдаемым и $R=0,0730$, $wR=0,0491$ по всем отражениям.

Выводы

Изучено взаимодействие 3-замещенных кумаринов 1, 4 и их 2-иминоаналогов 6 с гидразинами. Показано что при взаимодействии 3-замещенных кумаринов 1, 4 с гидразингидратом реакция приводит к раскрытию пиранонового цикла и образованию салицилальдазина 2 и гидразидов метиленактивных кислот или продуктов их циклизации. В случае 2-иминокумарин-3-карбоксамидов 6 а, б реакция идет по второму положению 2-иминокумарина, в зависимости от условий могут быть выделены как гидразоны 2-иминокумарина 8, 9 а, б, так и бензопирано[2,3-с]пиразол-3-оны 10 а, б. Данная реакция сопровождается образованием продукта гидролиза кумарин-3-карбоксамидов 1.

Литература

1. El-Sayed A.M., Ghattas A.-B.A.G., El-Wassimy M.T., Abd Allah O.A. // *Il Farmaco*. — 1999. — Vol. 54, №1. — P. 56-63.
2. Rajagopal R., Shenoy V.U., Padmanabhan S. et al. // *Dyes and Pigments*. — 1990. — Vol. 13, №3. — P. 167-175.
3. Marini-Bettolo G.B., Casinovi C.G., De Albuquerque I.L. // *Gazz. Chem. Ital.* — 1963. — Vol. 93. — P. 345-348.
4. Islam A.M., Bedair A.H., El-Maghraby A.A. et al. // *Ind. J. Chem., Sect. B*. — 1982. — Vol. 21B, №5. — P. 487-489.
5. Hishmat O.H., Khalil K.M.A., El-Naem S.E., Abdel Rahman A.H. // *Egypt. J. Chem.* — 1987. — Vol. 30, №2. — P. 171-177.
6. Allen C.F.H., Magder E.W. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1969. — Vol. 6, №3. — P. 349-360.
7. Baker W., Haksar C.N., McOmie J.F.W. // *J. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 1. — P. 170-173.
8. Islam A.M., Aly F.M., El-Sharief A.M.S. // *Egypt. J. Chem.* — 1983. — Vol. 26, №3. — P. 233-239.
9. Fujino H., Eguchi M., Goya S. // *J. Pharm. Soc. Japan*. — 1990. — Vol. 110, №2. — P. 155-158.
10. Gohar Abdel-Kerim M.N., Abdel-Latif F.F., El-Ktatny M.S. // *Ind. J. Chem., Sect. B*. — 1987. — Vol. 26B, №3. — P. 274-276.
11. Houben J., Pfankuch E. // *Chem. Ber.* — 1926. — Vol. 59, №7. — P. 1594-1605.
12. Reynolds G.A., Van Allan J.A., Petropoulos C.C. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1970. — Vol. 7, №5. — P. 1061-1069.
13. O'Callaghan C.N. // *J. Chem. Soc.* — 1971. — Vol. 2. — P. 207-210.
14. Горобец Н.Ю., Ермолаев С.А., Силин А.В., Никитченко В.М. // *Вестник Харьковского нац у-та*. — 2002. — №573, хим. секция 9 (32). — С. 62-77.
15. O'Callaghan C.N. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* — 1980. — №6. — P. 1335-1337.
16. Sheldrick G.M. // *SHELXTL PLUS. PC version. Siemens Analytical X-Ray Instruments, Inc., Madison. Wisconsin*. — 1989. — P. 366.
17. Xue-Xiang Xu, Xiao-Zeng You, Zhen-Fan Sun, Xin Wang // *Acta Crystallogr. Sect. C*. — 1994. — Vol. 50. — P. 1169-1171.
18. Cavaco I., Pessoa J.C., Duarte M.T. // *Chem. Communications*. — 1996. — Vol. 22. — P. 1365.

Надійшла до редакції 08.12.2006 р.

УДК 547.587.51:577.15/17

КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 2-ОКСО-2Н-ПИРАНО[2,3-с]ПИРИДИН- 3-N-АРИЛКАРБОКСАМІДІВ

І.О.Журавель, О.М.Свечнікова, С.М.Губарь

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

Ключові слова: піридоксаль; 2Н-пірано[2,3-с]піридині; кислотно-основна рівновага

Досліджені кислотно-основні властивості заміщених 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів, обчислені pK_{aBH}^+ спряжених кислот у двох системах розчинників при 25°C. Проведено кореляційний аналіз, одержано рівняння зв'язку pK_{aBH}^+ з константами Гамета та визначено реакційний параметр ρ .

THE ACID-BASIC PROPERTIES OF THE SUBSTITUTED OF 2-OXO-2H-PYRANO[2,3-c]PYRIDIN-3-N-ARYLCARBOXAMIDES

I.A.Zhuravel', Ye.N.Svechnikova, S.N.Gubar'

The acid-basic properties of the substituted of 2-oxo-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-3-N-arylcarboxamides have been studied and pK_{aBH}^+ of the conjugated acids in two systems of solvents at 25°C have been calculated. The correlation analysis has been conducted, the equation of the connection of pK_{aBH}^+ with the Hammet constants has been obtained and the reaction parameter ρ has been determined.

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСО-2Н-ПИРАНО[2,3-с]ПИРИДИН-3-N-АРИЛКАРБОКСАМИДОВ

И.А.Журавель, Е.Н.Свечникова, С.Н.Губарь

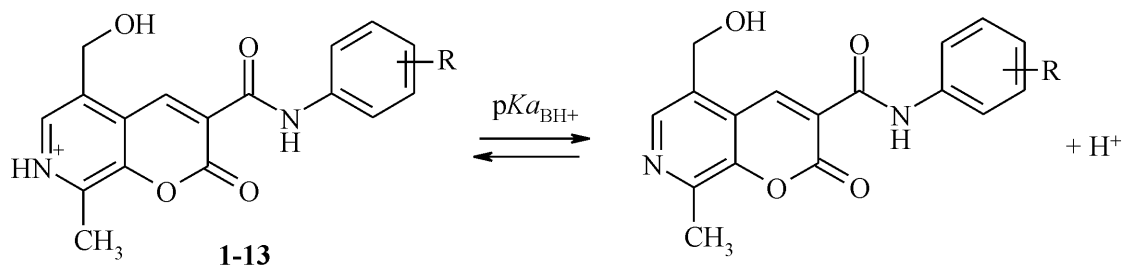
Изучены кислотно-основные свойства замещенных 2-оксо-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-N-арилкарбоксамидов, рассчитаны pK_{aBH}^+ сопряженных кислот в двух системах растворителей при 25°C. Проведен корреляционный анализ, получено уравнение связи pK_{aBH}^+ с константами Гаммета и определен реакционный параметр ρ .

Раніше нами було запропоновано метод синтезу 5-гідроксиметил-8-метил-2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів, що полягає у взаємодії піридоксалу гідрохлориду з заміщеними амідами ціанооцтової кислоти з подальшим гідролізом утворених 2-імінопохідних [1-3].

Для дослідження реакційної здатності заміщених 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів 1-13 нами вивчено кислотно-основні властивості цих сполук у рівновісній суміші (схема).

Константи іонізації визначали методом потенціометричного титрування в бінарних розчинниках етанол — вода (50 мольних % етанолу) [4] і діоксан — вода (60 об'ємних % діоксану) при 25°C (табл.).

Використання системи розчинників діоксан — вода зумовлено обмеженою розчинністю деяких сполук даного ряду. Протонування відбувається по гетероциклічному атому нітрогену (відсутність другої точки перегину на експериментальних кривих титрування). Одержані дані свідчать про те, що похідні 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів — слабкі основи. Їх основність залежить від природи та положення замісника в арильному фрагменті. Збільшення електроноакцепторних властивостей замісника призводить до зменшення електронної густини на реакційному центрі (атом нітрогену гетероциклічного фрагменту) і, закономірно, зменшує основність (pK_{aBH}^+



Схема

Таблиця

Константи іонізації pK_{aH}^+ кислот, спряжених із заміщеними 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксамідами в різних системах розчинників при 25°C

Сполука	R	Система розчинників	
		етанол-вода	діоксан-вода
1	H	2,78 ± 0,04	2,79±0,05
2	2-Cl	2,54 ± 0,07	2,56±0,02
3	3-Cl	2,31 ± 0,05	2,36±0,05
4	4-Cl	2,50 ± 0,05	2,51±0,04
5	2-Me	2,95 ± 0,06	3,00±0,03
6	3-Me	2,86 ± 0,05	2,88±0,02
7	4-Me	2,91 ± 0,04	3,06±0,06
8	3-OMe	2,66 ± 0,02	2,63±0,03
9	4-OMe	3,10 ± 0,03	3,06±0,03
10	2-OEt	3,20 ± 0,05	3,22±0,04
11	2-Me-3-F	-	3,70±0,03
12	2-Me-4-F	-	3,69±0,06
13	3-Cl-4-F	-	3,63±0,05

спряжених кислот зменшується). Донорні замісники спричиняють зворотний ефект.

Кількісну оцінку впливу замісників в арильно-му фрагменті молекули 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксамідів проводили в межах принципу ЛВЕ (лінійності вільних енергій) за рівнянням Гамета для м-, п- і о-замісників окремо.

Розчинник: етанол — вода

м-, п-замісники:

$$pK_{\text{aH}}^+ = (2,77 \pm 0,03) - (1,17 \pm 0,13) \cdot \sigma \quad (1)$$

$$n = 7, s = 3,16 \cdot 10^{-2}, r = 0,994$$

о-замісники:

$$pK_{\text{aH}}^+ = (2,77 \pm 0,03) - (1,16 \pm 0,11) \cdot \sigma \quad (2)$$

$$n = 4, s = 2,15 \cdot 10^{-2}, r = 0,998$$

Практичне співпадіння параметрів кореляційних рівнянь (1) і (2) дало змогу одержати єдине кореляційне рівняння з надійними статистичними характеристиками, яке описує кислотно-основні властивості сполук даного ряду з м-, п- і о-замісниками в арильному фрагменті молекули:

Розчинник: етанол — вода

$$pK_{\text{aH}}^+ = (2,77 \pm 0,02) - (1,16 \pm 0,10) \cdot \sigma \quad (3)$$

$$n = 10, s = 2,81 \cdot 10^{-2}, r = 0,995$$

Незначна величина реакційної константи ρ ($\rho = 1,16$) свідчить про незначну чутливість реакційного центру до впливу замісників арильного фрагмента. Це пов'язано із значним віддаленням замісників від реакційного центру. Оскільки pK_{aH}^+ для сполук із о-замісниками також описується рівнянням (3), можна говорити про відсутність стеричних ускладнень у таких молекулах.

Спроба провести кореляцію pK_{aH}^+ всіх сполук з м-, п-замісниками при титруванні в системі діоксан — вода не дала позитивного результату: статистичні параметри одержаного рівняння (4) статистично незначущі.

Розчинник: діоксан — вода

м-, п-замісники:

$$pK_{\text{aH}}^+ = (3,04 \pm 0,38) - (3,04 \pm 1,63) \cdot \sigma \quad (4)$$

$$n = 10, s = 0,52, r = 0,112$$

На графіку залежності $pK_{\text{aH}}^+ - f(\sigma)$ значення для сполук із бінарними замісниками (11-13) суттєво відхиляються від лінійної залежності. Даний факт можна пояснити сферичними ускладненнями внаслідок присутності двох замісників і порушенням компланарності молекули. На користь такого твердження свідчить близькість значень pK_{aH}^+ для сполук 11-13, незважаючи на значну різницю в $\Sigma\sigma$ -констант: для сполуки 11 $\Sigma\sigma$ становить -1,08, для сполуки 12 — $\Sigma\sigma = 0,167$, для 13 — $\Sigma\sigma = 0,435$.

Виключення речовин 11-13 із кореляції веде до значного покращення статистичних характеристик, а кореляційне рівняння (5) є статистично достовірним.

Розчинник: діоксан — вода

м-, п-замісники:

$$pK_{\text{aH}}^+ = (2,79 \pm 0,03) - (1,19 \pm 0,16) \cdot \sigma \quad (5)$$

$$n = 7, s = 3,96 \cdot 10^{-2}, r = 0,990$$

Сполуки із о-замісниками в арильному фрагменті молекули також добре описуються за рівнянням Гамета із надійними статистичними характеристиками:

Розчинник: діоксан — вода

о-замісники:

$$pK_{\text{aH}}^+ = (2,80 \pm 0,02) - (1,18 \pm 0,06) \cdot \sigma \quad (6)$$

$$n = 4, s = 1,21 \cdot 10^{-2}, r = 0,995$$

Близькість параметрів рівнянь (5) і (6) свідчить про схожий механізм передачі електронних ефектів замісників, що надає змогу одержати єдине рівняння для всіх типів монозаміщених 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксамідів.

Розчинник: діоксан — вода

м-, п- і о-замісники:

$$pK_{\text{aH}}^+ = (2,79 \pm 0,02) - (1,19 \pm 0,10) \cdot \sigma \quad (7)$$

$$n = 10, s = 3,21 \cdot 10^{-2}, r = 0,994$$

Кореляційні параметри рівняння (7) статистично значущі. Одержані дані свідчать про невисоку чутливість реакційного центру до впливу замісників ($\rho = 1,19$).

На увагу заслуговує практично повне співпадіння (в межах похибки експерименту) для обох систем розчинників, що має важливе практичне значення — надає можливість визначення основ-

ності сполук даного ряду в будь-якій з цих систем в залежності від розчинності сполуки.

Експериментальна частина

5-Гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксаміди 1-13 було одержано взаємодією піридоксалу гідрохлориду з N-арилціаноацетамидами згідно з методикою [1].

Дослідження кислотно-основних рівноваг проводили за методикою [5]. Як титрант використовували 0,01 М розчин НСІ. Концентрація розчинів у точці напівнейтралізації становила 0,005 моль/л. Потенціометричне титрування здійснювали на іонометрі І-130 з використанням скляного (ЕСП-43-074) і хлоросрібного (ЕВЛ-1) електродів при 25°C. Для кожної речовини проводили три титрування.

Для підготовки суміші розчинників використовували бідистилят, звільнений від CO₂, свіжо-перегнаний етанол і діоксан.

Оцінку точності одержаних результатів здійснювали методами математичної статистики [6].

Висновки

Досліджені кислотно-основні властивості заміщених 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксамідів, обчислені pK_{aH}^{+} спряжених кислот, одержано рівняння зв'язку pK_{aH}^{+} з константами Гамета та визначено реакційний параметр ρ . Проведені дослідження свідчать про те, що похідні 2-оксо-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-Н-арилкарбоксамідів — слабкі основи, здатні утворювати сольові форми по гетероциклічному атому нітрогену.

Література

1. Журавель І.О. // Збірник наукових статей "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики". — 2004. — Вип. XII, Т. II. — С. 29-34.
2. Пат. Росии. — RU 2261251 C2, C07D 491/052 / И.А.Журавель, А.В.Иващенко, С.Н.Коваленко и др. — Заявл.: 20.08.2003 №2003125344/04. Оpubл.: 27.09.2005. — Бюл. №27. — 16 с.
3. Журавель И.А., Коваленко С.Н., Иващенко А.В. и др. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вып. 1 (9). — С. 6-11.
4. Таблицы констант скорости и равновесия гетеролитических органических реакций: В 6-и т. Т.1(1). — М.: Тарту: Изд-во ТГУ, 1975. — 1021 с.
5. Альберт А., Серженс Е. Константы ионизации кислот и оснований. — М.: Химия, 1964. — С. 48.
6. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. — М.: Высш. школа, 1988. — С. 173-174.

Надійшла до редакції 14.03.2007 р.

УДК 543.42.062:535.24:615.214.24:547:821

ВИЗНАЧЕННЯ ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ У КРОВІ МЕТОДОМ РЕАКЦІЙНОЇ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Г.П.Петюнін, Ісам Насер

Харківська медична академія післядипломної освіти,
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58. E-mail: petyunin48@mail.ru

Ключові слова: вальпроєва кислота; реакційна ВЕРХ; токсикологічне визначення

Здійснена взаємодія вальпроєвої кислоти з 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарином і розроблено її визначення у крові методом реакційної вискоєфективної рідинної хроматографії. Вивчений вплив різних методів депротеїнізації на вивільнення вальпроєвої кислоти та оптимізовані умови пробопідготовки.

DETERMINATION OF THE VALPROIC ACID IN BLOOD BY THE REACTION HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD

G.P.Petyunin, Isam Naser

The interaction of the valproic acid with 3-(2'-bromoacetyl)-7-methoxycoumarin has been carried out and its determination in blood by the reaction high performance liquid chromatography method has been developed. The influence of various methods of deproteinization on the yields of the valproic acid has been studied and the conditions of the sample preparing has been optimized.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ МЕТОДОМ РЕАКЦИОННОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Г.П.Петюнин, Исам Насер

Осуществлено взаимодействие вальпроевой кислоты с 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарином и разработано ее определение в крови методом реакционной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Изучено влияние различных методов депротеинизации на выходы вальпроевой кислоты и оптимизированы условия пробоподготовки.

Вальпроєва кислота є одним з найважливіших протиепілептичних засобів, що знаходить широке застосування у медичній практиці [1, 2]. Для терапевтичного моніторингу запропоновано декілька методів її визначення у крові [3-10]. Однак, судово-токсикологічне визначення має свої особливості, обумовлені морфологією трупної крові, що потребує вивчення методів пробопідготовки. Так, на вихід речовин великий вплив має метод депротеїнізації. Окрім того, пряме визначення вальпроєвої кислоти методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) неможливе.

Тому було цікаво розробити методику реакційної ВЕРХ, що допускає використання спектрофотометричного і флуориметричного детекторів.

У зв'язку з вищевикладеним мета даної роботи полягала у вивченні варіантів пробопідготовки крові, включаючи вибір умов депротеїнізації, пошук оптимальних умов взаємодії вальпроєвої кислоти з 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарином і розробку на основі отриманих даних методики визначення вальпроєвої кислоти у крові методом ВЕРХ.

Проведене попереднє дослідження методом газорідинної хроматографії (ГРХ) показало, що ви-

вільнення вальпроєвої кислоти з крові залежить від типу речовини, яка використовувалась для депротеїнізації проби (табл. 1).

Найкращі результати були отримані при використанні ацетонітрилу, що слід вважати позитивним моментом, враховуючи подальше застосування ВЕРХ у якості кінцевої аналітичної операції. Інші осаджувачі призводили до значних втрат вальпроєвої кислоти при депротеїнізації.

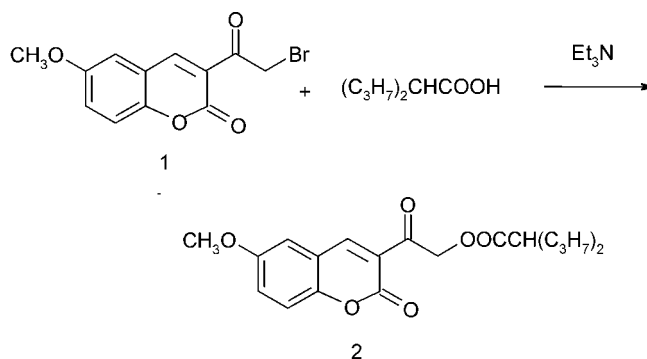
Як реагент для дериватизації вальпроєвої кислоти був використаний люб'язно наданий кафедрою органічної хімії НФаУ 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарин (1) [11]. Взаємодія останнього з вальпроєвою кислотою у присутності триетиламіну приводить до утворення відповідного ефіру вальпроєвої кислоти (2) (схема).

Вивчення умов взаємодії, а також продуктів реакції проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ). При хроматографуванні реакційних сумішей було виявлено по 2 добре розділених та флуоресціюючих при УФ-світлі плями: перші жовтого кольору, які відповідають реагенту -3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарину (1); інші жовто-зеленого кольору, що відповідають продукту його взаємодії з вальпроєвою кислотою (2) (табл. 2).

Таблиця 1

Результати визначення вальпроєвої кислоти методом ГРХ після її ізолювання з крові різними методами

Осаджувач білка	Введено, мг	Знайдено, мг	Вихід, %
1М розчин трихлороцтової кислоти	3,5	0,084	2,4
Фосфорно-вольфрамова кислота	3,5	0,935	26,9
Етанол	3,5	1,078	30,8
Ацетонітрил	3,5	2,231	63,7
10% розчин хлорводневої кислоти	3,5	0,118	3,4



Схема

Експериментально отримані результати залежності відгуків кумаринового похідного вальпроєвої кислоти за площами піків від концентрації вальпроєвої кислоти наведені в табл. 4.

При цьому методом лінійного регресійного аналізу (методом найменших квадратів) було одержано лінійну залежність в усьому діапазоні концентрацій, що вивчались, виражену рівнянням:

$$S = a + bC,$$

де: $a = 0,1037$;

$b = 0,1329$ ($r = 0,9989$; $S_y = 0,2298$)

$$C = (S - 0,1037)/0,1329, \quad (1)$$

де: C — концентрація (мкг/мл);

S — площа піку.

Лінійність побудованого графіка спостерігається в інтервалі концентрацій вальпроєвої кислоти у крові від 10 до 1000 мкг/мл, відносна помилка середнього результату — $\pm 2,35\%$. Метод був визначений з межею чутливості 1 мкг/мл у крові.

Експериментальна частина

Підготовка крові до експерименту. До 200,0 г трупної крові додавали 0,1400 г вальпроєвої кислоти, ретельно перемішували і поміщали на добу до холодильника.

Ізолювання вальпроєвої кислоти із крові. Підготовану кров (5 мл) вмішували у центрифужну пробірку і для висадження білків додавали 5 мл ацетонітрилу (або насиченого розчину фосфорно-вольфрамової кислоти, або 1 М розчину трихлороцтової кислоти, або 96% етанолу, або 10% роз-

Таблиця 3

Залежність оптичної густини розчину продукту взаємодії вальпроєвої кислоти з 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарином від температури та часу перебігу реакції

Т °С	Час, хв								
	Оптична густина, А								
	10	20	30	40	50	60	70	80	90
30	0,135	0,147	0,159	0,161	0,163	0,165	0,167	0,169	0,169
60	0,148	0,166	0,169	0,169	-	-	-	-	-

Таблиця 4

Результати кількісного аналізу вальпроєвої кислоти у розчинах методом ВЕРХ

Вміст вальпроєвої кислоти (мкг/мл)	Площа піку (середнє з трьох визначень)	Знайдено вальпроєвої кислоти		Метрологічні характеристики
		мкг/мл	%	
10	1,2559	8,667	86,67	$\bar{X}=99,92$ $CKO=2,35\%$ $\Delta\bar{X}=6,04$ $S=5,750$ $\bar{X}\pm\Delta\bar{X}=99,92\pm6,04$
50	6,773	50,172	100,34	
100	13,746	102,630	102,63	
250	33,261	249,434	99,77	
500	66,359	498,445	99,69	
1000	133,122	1000,68	100,07	

чину хлороводневої кислоти). Вміст пробірки перемішували, залишали стояти на 10 хв і потім центрифугували протягом 5 хв при швидкості 5000 об/хв. Для очистки цільових компонентів від найбільш гідрофобних сполук (ліпідів) після відділення надосадової рідини проводили екстракцію гексаном. Для чого до надосадової рідини додавали гексан у співвідношенні 1:5 (за об'ємом), струшували протягом 5 хв, після розділення шарів верхній гексановий шар відкидали, а нижній вміщували у пробірку з позначкою і доводили до об'єму 5,0 мл і досліджували методом ГРХ для визначення виходу вальпроєвої кислоти. Операцію проводили тричі.

Окрім того, ізолювання вальпроєвої кислоти проводили з сухої суміші крові з натрію сульфатом за методами [12, 13]. В останньому випадку в якості екстрагентів застосовували 50 мл хлороформу, діетилового ефіру та етанолу. Після екстракції проби упарювали до об'єму 5,0 мл і досліджували також методом ГРХ.

Вивчення взаємодії вальпроєвої кислоти з 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарином. Розчини вальпроєвої кислоти і 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарину змішували у співвідношенні 1:1 і витримували у термостаті при температурі 30 або 60°C. Кожні 10 хв відбирали по 20 мкл реакційних розчинів і наносили на лінію старту пластинок Сорбфіл. Паралельно наносили 10 мкл розчину 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарину. Хроматографування проводили у трьох системах розчинників (табл. 2). Після хроматографування пластинки висушували і переглядали в УФ-світлі. Далі зони сорбенту з пластинок, що відповідають флуоресцюючим плямам отриманого ефіру вальпроєвої кислоти, зішкрібали, кількісно переносили у флакон, куди додавали 5,00 мл етанолу, ретельно струшували. Через 10 хв визначали оптичну густину одержаних розчинів при максимумі поглинання продукту реакції 296 нм на спектрофотометрі СФ-46. Залежність оптичної густини розчинів продукту реакції від температури і часу перебігу взаємодії надана у табл. 3.

Приготування розчинів для дослідження

1. Приготування розчину вальпроєвої кислоти. Наважку 0,1400 г вальпроєвої кислоти вміщували

до мірної колби місткістю 10,0 мл, розчиняли у 5 мл ацетонітрилу і доводили об'єм до позначки ацетонітрилом (концентрація розчину вальпроєвої кислоти складає 0,001 моль/л).

2. Приготування розчину 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарину. 0,329 г 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарину вміщували до мірної колби місткістю 10,0 мл, розчиняли у 5 мл ацетонітрилу, додавали 0,1160 г триетиламіну і доводили об'єм до позначки ацетонітрилом (концентрація розчину 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарину складає 0,0011 моль/л).

Умови проведення ВЕРХ. Дослідження проводили на рідинному хроматографі "Міліхром А-02" при наступних умовах: колонка 0,2x75 мм з оберненою фазою ProntoSIL-120-5-C18AQ і з розміром часток 5 мкм; елюенти: А-(0,2М LiClO₄ — 0,005М HClO₄), В — ацетонітрил; елюювання градієнтне від 5% В до 100% В за 40 хв. Швидкість рухомої фази — 100 мкл/хв. Температура термостату колонки — 40°C. УФ-детектування за довжини хвилі 300 нм.

Визначення вальпроєвої кислоти проводили методом встановлення градуовальної залежності відгуків кумаринового похідного вальпроєвої кислоти за площами піків від концентрації вальпроєвої кислоти.

Методика побудови градуовального графіка. До 1 мл відповідного градуовального розчину вальпроєвої кислоти додавали 1 мл розчину 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарину і витримували суміш у термостаті при 60°C протягом 30 хв. Потім 20 мкл суміші вводили у рідинний хроматограф (табл. 4).

Приготування розчинів вальпроєвої кислоти для градування з концентраціями 10; 50; 100; 250; 500; 1000 мкг/мл.

10 мг (точна наважка) вальпроєвої кислоти вміщували у мірну колбу місткістю 10,0 мл, розчиняли у ацетонітрилі і доводили до позначки ацетонітрилом (вихідний розчин).

0,1 мл; 0,5 мл; 1 мл; 2,5 мл; 5 мл вихідного розчину вміщували у мірні колби місткістю 10,0 мл і доводили до мітки ацетонітрилом.

Методика проведення визначення вальпроєвої кислоти у крові трупа методом ВЕРХ. 5 мл крові

вміщували у центрифужну пробірку, до неї додавали 5 мл ацетонітрилу. Вміст пробірки перемішували, залишали стояти на 10 хв, потім центрифугували протягом 5 хв при 5000 об/хв. Надосадову рідину вміщували у ділильну лійку, до неї додавали 25 мл гексану, струшували протягом 5 хв. Після розділення шарів нижній шар фільтрували і доводили ацетонітрилом до об'єму 5,0 мл. Верхній гексановий шар відкидали.

Потім відбирали 1 мл досліджуваного розчину, додавали 1 мл розчину 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарину і витримували суміш у термостаті при 60°C протягом 30 хв. Потім 20 мкл суміші вводили у хроматограф. За отриманими величинами S (площами піків ефірів вальпроєвої кисло-

ти) проводили відповідні розрахунки С (концентрації вальпроєвої кислоти у крові в мкг/мл) за формулою 1.

Коефіцієнт варіації (CV%) методики складає 10%.

Висновки

1. Вивчено методом ГРХ вплив різних депро-теїнізаторів на виходи вальпроєвої кислоти з трупної крові та оптимізовані умови пробопідготовки.

2. Вивчено за допомогою методів ТШХ та УФ-спектроскопії умови взаємодії вальпроєвої кислоти з 3-(2'-бромацетил)-7-метоксикумарином.

3. Розроблено методику визначення вальпроєвої кислоти у трупній крові методом реакційної ВЕРХ.

Література

1. Зенков Л.Р. // *Русс. мед. журн.* — 2000. — №10. — С. 411-417.
2. Chez M.G., Hammer M.S., Loeffel M. et al. // *J. Child. Neurol.* — 2005. — №14. — P. 239-242.
3. Eva Olvecka // *Grant PRIF UK.* — 2002. — Vol. 5. — P. 277.
4. Manuela C., Monica B., Erica C. et al. // *J. Chromatogr. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* — 2003. — Vol. 15 (828). — P. 113-117.
5. Kishore P., Rajani K.V., Satyanarayana V. et al. // *Pharmacie.* — 2003. — Vol. 58 (6). — P. 378-380.
6. Ramakrishna N.V., Vishwottam KN., Santosh M. et al. // *Analytical Toxicol.* — 2005. — Vol. 24, №8. — P. 685-690.
7. Speed D.J., Dickson S.J., Cairns E.R. et al. // *J. Mass. Spectrom.* — 2000. — Vol. 35, №6. — P. 698-704.
8. Lin W., Kelly A.R. // *Rapid commun. mass spectrum.* — 2005. — Vol. 19 (14). — P. 1970-1978.
9. Jorg Leis H., Windischhofer W., Rechberger GN. et al. // *Analytical Biochemistry and Mass Spectrometry.* — 2002. — Vol. 24 (5). — P. 631-635.
10. Zhong Y., Jiao Z., Yu Y. // *Biomed. Chromatogr.* — 2006. — Vol. 20 (4). — P. 319-326.
11. Irina O. Zhuravel., Sergiy M. Kovalenko., Sergiy V. Vlasov and Valentin P. Chernykh // *Molecules.* — 2005. — №10. — P. 444-456.
12. Болотов В.В., Тернінко І.І. // *Фізіологічно активні речовини.* — 2002. — №2 (34). — С. 45-48.
13. Клисєнко М.А., Калинина А.А., Новикова К.Ф. и др. *Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде.* — М.: Колос, 1992. — 567 с.

Надійшла до редакції 13.03.2006 р.

ЗМІСТ

ПОХІДНІ ОКСАЗОЛІДИНУ У СИНТЕЗАХ С-ГЕТЕРИЛ- ТА С-ГЛІЦИДИЛ- α -АМІНОКИСЛОТ Ю.В.Танчук, В.П.Кухар, В.Ю.Танчук	3
КОНТРОЛЬ РЕГИО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТИ В РЕАКЦИЯХ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НЕНАСЫЩЕННЫХ СПИРТОВ Ю.И.Геваза, В.И.Станинец	25
СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДИМЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 1-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1Н)-4,5-ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ Л.О.Перехода, В.А.Георгіянц, С.В.Плис, С.М.Коваленко, Амжад Абу Шарк	45
ИССЛЕДОВАНИЕ ХИНОКСАЛОН-ХИНОКСАЛИНОВОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ В РЯДУ 3-(п-Р-ФЕНАЦИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОКСАЛИН-2-ОНОВ Н.Н.Колос, Л.Ю.Коваленко, Т.В.Берёзкина, В.И.Мусатов	49
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭКЗО- И ЭНДО-ИЗОМЕРОВ 5-НОРБОРНЕН-2-ДИЭТИЛФОСФОНАТА И 5-НОРБОРНЕН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЙОДОМ И РЕАГЕНТОМ F-ТЕДА-BF ₄ Л.Ф.Лурье, Г.В.Шевченко, Ю.А.Сергучев, М.В.Пономаренко, Э.Б.Русанов, А.Н.Чернега	54
ОБРАЗОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И 3-АМИНО-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ В РЕАКЦИЯХ N-АЦИЛТИОМОЧЕВИН С ДИНУКЛЕОФИЛАМИ Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицкий, В.В.Коваленко, В.А.Михайлов, А.Ф.Попов, В.Б.Рыбаков, В.А.Савелова, Н.А.Таран	61
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ КУМАРИНОВ И ИХ 2-ИМИНОАНАЛОГОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ ГИДРАЗИНА А.В.Борисов, С.В.Русанова, С.Н.Коваленко, С.В.Власов	71
КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 2-ОКСО-2Н-ПІРАНО[2,3-с]ПІРИДИН-3-Н-АРИЛКАРБОКСАМІДІВ І.О.Журавель, О.М.Свечнікова, С.М.Губарь	76
ВИЗНАЧЕННЯ ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ У КРОВІ МЕТОДОМ РЕАКЦІЙНОЇ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ Г.П.Петюнін, Ісам Насер	79

CONTENTS

OXAZOLIDINE DERIVATIVES IN THE SYNTHESIS OF C-HETERYL AND C-GLYCOSYL α -AMINO ACIDS Yu.V.Tanchuk, V.P.Kukhar, V.Yu.Tanchuk	3
THE WAYS FOR CONTROLLING OF REGIO- AND STEREOSELECTIVITY IN ELECTRO-PHILIC HETEROCYCLIZATION REACTIONS OF UNSATURATED ALCOHOLS Yu.I.Gevaza, V.I.Staninets	25
SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPETIES OF 1-ARYL-1,2,3-TRIAZOL(1H)-4,5-DICARBOXYLATES DIMETHYL ETHERS L.A.Perekhoda, V.A.Georgiyants, S.V.Plys, S.N.Kovalenko, Amjad Abu Shark	45
INVESTIGATION OF QUINOXALON-QUINOXALIN RE-GROUPING IN 3-(p-R-PHENACYL)-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOXALIN-2-ONES SERIES N.N.Kolos, L.Yu.Kovalenko, T.V.Beryozkina, V.I.Musatov	49
THE INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF EXO- AND ENDO-ISOMERS OF 5-NORBORNEN-2-DIETHYLPHOSPHANATE AND 5-NORBORNEN-2-CARBOXYLIC ACID WITH IODINE AND F-TEDA-BF ₄ L.F.Lourie, G.V.Shevchenko, Yu.A.Serguchev, M.V.Ponomarenko, E.B.Rusanov, A.N.Chernega	54
THE FORMATION OF THE SUBSTITUTED 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOLES AND 3-AMINO-1,2,4-OXADIAZOLES IN THE REACTIONS OF ACYLTHIOUREAS WITH DINUCLEOPHILES L.G.Boboshko, M.Yu.Zubritskiy, V.V.Kovalenko, V.A.Mikhailov, A.F.Popov, V.B.Rybakov, V.A.Savyelova, N.A.Taran	61
THE INTERACTION OF 3-SUBSTITUTED COUMARINS AND THEIR 2-IMINOANALOGUES WITH HYDRAZINE DERIVATIVES A.V.Borisov, S.V.Rusanova, S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov	71
THE ACID-BASIC PROPERTIES OF THE SUBSTITUTED OF 2-OXO-2H-PYRANO[2,3-c]PYRIDIN-3-N-ARYLCARBOXAMIDES I.A.Zhuravel', Ye.N.Svechnikova, S.N.Gubar'	76
DETERMINATION OF THE VALPROIC ACID IN BLOOD BY THE REACTION HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD G.P.Petyunin, Isam Naser	79