УДК 547.792.9 + 547.859 + 547.874 + 547.789.6

КОНДЕНСОВАНІ 1,2,4-ТРИАЗОЛИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА ПЕРЕГРУПУВАННЯ ДІМРОТА

П.В.Савицький, Р.І.Васькевич, В.І.Станінець, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: vaskevich@ioch.kiev.ua

Ключові слова: 1,2,4-триазоли; синтез; властивості; перегрупування Дімрота

В огляді проаналізовані, систематизовані та узагальнені методи синтезу і перегрупування Дімрота конденсованих похідних 1,2,4-триазолу.

CONDENSED 1,2,4-TRIAZOLE: METHODS OF SYNTHESIS AND DIMROT REARRANGEMENT
P.V.Savitsky, R.I.Vas'kevich, V.I.Staninets, M.V.Vovk
The methods for the synthesis and Dimrot rearrangement of condensed 1,2,4-triazole derivatives have been analyzed and summarized in the review.

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛЫ: МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ПЕРЕГРУППИРОВКА ДИМРОТА
П.В.Савицький, Р.И.Васькевич, В.И.Станинец, М.В.Вовк
В обзоре проанализированы, систематизированы и обобщены методы синтеза и перегруппировка Димрота конденсированных производных 1,2,4-триазола.

Конденсовані гетероциклічні системи, які містять 1,2,4-триазольне ядро мають багату синтетичну історію і характеризуються наявністю широкого набору методів одержання. Починаючи з роботи, яка датується початком XX сторіччя [1], щороку публікуються десятки наукових праць і патентів, присвячених синтезу, застосуванню, фізичним, хімічним та біологічним властивостям сполук з конденсованим 1,2,4-триазольним ядром. Найбільш відомим їх представником є препарат із транквілізуючою дією тразодон [2]. Серед даних сполук знайдені інгібітори інтерлейкінів Т-хелперів [3], а також речовини, що проявляють аналгетичну, протизапальну [4, 5], противірусну [6], антибактеріальну [7-13], антитоксоплазматичну [14], протипухлинну [6, 15], гіпотензивну [16, 17] та серцево-судинну [17, 18] дію. Таким чином, широкий спектр біологічнної активності конденсованих триазолів стимулював подальший розвиток хімії цих систем, що раніше вже знайшло відображення в оглядових статтях [19-21]. З урахуванням того, що впродовж останніх двох десятиліть нагромадився об'ємний масив публікацій по синтезу такого типу сполук, видавалось доцільним здійснити їх систематизацію та узагальнення.

Аналіз багатогранності методів, які застосовуються для одержання конденсованих 1,2,4-триазолів (так званих s-триазолопохідних), свідчить, що найбільш поширеною та універсальною є група методів, які базуються на використанні похідних гідразиноазинів та гідразиноазолів.

Як реагенти для формування s-триазольного циклу найбільш часто застосовують карбонові кислоти та їх похідні, ортоетери, сірковуглець, ціаногалогеніди, фосгенімінієві солі та органічні гетерокумулени.

Наслідком циклізації гетарилгідразинів під дією перерахованих реагентів є триазоло[*4,3-x*]гетероцикли ***A***, причому для тих із них, в яких триазольне кільце анельоване до шестичленного гетероядра, існує можливість реалізації перегрупування Дімрота (схема 1), в результаті якої відбувається ізомеризація гетероциклічної системи з утворенням похідних [*1,5-x*] ряду ***B***. Вказане перегрупування в залежності від структури вихідних триазоло[*4,3-x*]похідних ***A*** може каталізуватися як основами, так і кислотами, а також здійснюватися під дією високих температур. Це, в свою чергу, може спричиняти суттєві затруднення при цільовому одержанні [*4,3-x*]похідних, але в той же час створює додатковий препаративний варіант для сполук [1,5-*x*]-ряду.

Для висвітлення синтетичних підходів до гетероциклічних сполук з анельованим 1,2,4-триазольним ядром на основі гетарилгідразинів нами подані як методи отримання триазоло[*4,3-x*] гетероциклів, так і особливості перегрупування Дімрота в їх ряду, причому методи класифіковані по характеру циклізуючого реагента. Особлива увага приділена виявленню впливу на процеси циклоконденсації замісників в гетероароматичному кільці гідразинопохідних, а також особ-

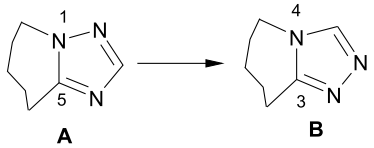
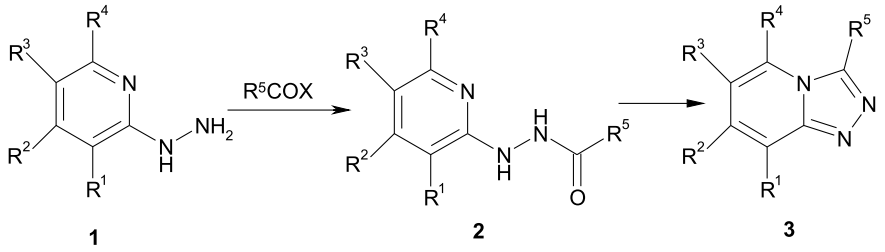


Схема 1



R^1-R^4=H, Alk, Ar, CO_2H, Hal;
R^5=H, Alk, Ar, Het, $CONAlk_2$, AlkC(O)NH;
X=OH, Hal, $R^5C(O)O$

Схема 2

ливостям будови використаних для циклізації реагентів.

1. 1,2,4-Триазоло[4,3-*a*]піридини

Сполуки даного типу, що містять різноманітні замісники (R^1-R^4), легко одержуються з гідразинів **1** під дією карбонових кислот та їх похідних (ангідридів, галогеноангідридів, естерів) (схема 2). Проміжні ацилпохідні **2** піддавали циклізації за допомогою хлорокису фосфору [22], тіонілхлориду [23], фенолу [24], тетраацетату свинцю [25], а також високої температури [26].

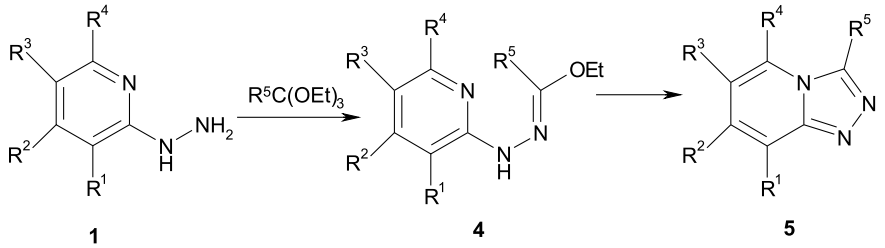
Дія карбонових кислот та їх галогеноангідридів на ацилпохідні **2** також може приводити до продуктів циклізації **3**, хоча і вимагає більш жорстких умов, ніж при одержанні самих ацилпохідних [27]. Окрім цього, циклізація вихідних α-гідразинопохідних **1** може здійснюватися і без виділення проміжних продуктів і використання додаткових циклізуючих реагентів [4, 28-36].

Стійкість проміжних сполук **2** значно зростає при збільшенні розміру замісника R^5, а також у випадку об'ємних замісників в піридиновому фрагменті субстратів **1**.

Циклізація піридинілгідразинів **1** за допомогою ортоетерів має ряд особливостей, що вимагає детальнішого пояснення, оскільки при цьому утворюються реакційноздатні алкоксиметиліденпохідні **4**, які, на відміну від більш стійких ацилпохідних **2,** легко циклізуються до конденсованих сполук **5** (схема 3).

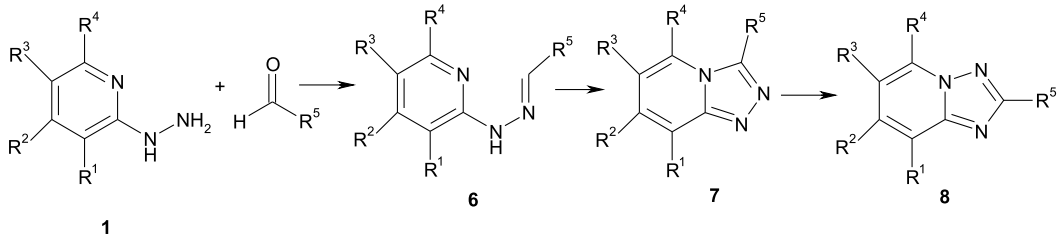
Застосування ортоетерів дозволяє проводити такі циклоконденсації в близькому до нейтрального середовищі. Сліди вільної кислоти, яка при цьому утворюється, легко нейтралізуються додаванням до реакційного середовища слабких основ, оскільки ортоетери на відміну від інших кислотних реагентів, стійкі до лужного гідролізу. Нейтральне середовище, в свою чергу, перешкоджає проходженню перегрупування Дімрота і дозволяє отримувати схильні до нього сполуки **5**. В тих випадках, коли останні стійкі до дії карбонових кислот, їх синтез можна здійснити додаванням кислоти в реакційне середовище, що в ряді випадків приводить до значного збільшення виходів. Важливо зазначити, що ефективність ортоетерів як циклізуючих реагентів значно зростає при зменшенні основності атома азоту гідразинопіридину. В той же час циклізація ускладнюється при збільшенні довжини замісника R^5 в самому ортоетері. Тому серед них практичне застосування знаходять тільки естери мурашиної, оцтової і пропіонових кислот.

Автори [29] стверджують, що 1,2,4-триазоло [4,3-*a*]піридини та їх похідні, які не містять електроноакцепторних замісників або анельованого до піридинового кільця гетероароматичного ядра, отримувати з використанням ортоетерів недоцільно. За їх даними відмінність у виходах сполук **3** і **5**, одержаних із 2-гідразинопіридину та його моно- і диметилпохідних **1** із застосуванням ортоетерів і відповідних їм карбонових кислот, складає приблизно 20% (схеми 2 і 3). Разом з тим у літературі [32, 4, 37-46] наводиться велика кількість прикладів одержання різноманітних 1,2,4триазоло [4,3-*a*]піридинів з використанням ортоетерів.



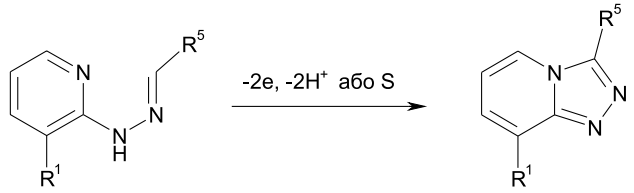
R^1-R^4=H, Me;
R^5=H, Me, Et

Схема 3



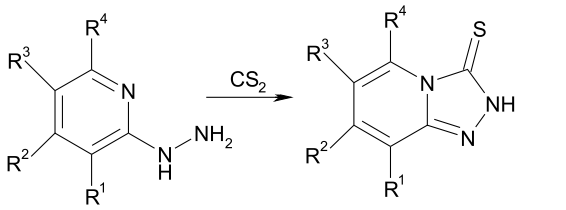
R^5=Alk (або залишок альдози), Ar, Het

Схема 4



R^5= Ar, Het

Схема 5



R^1-R^4=H, CH_3;
R^1=Cl, NH_2, SO_2R^5; R^2-R^4=H; R^5=NH_2, $NHCH(CH_3)_2$, N O

Схема 6

Для синтезу 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридинів часто використовується конденсація гідразинів **1** з альдегідами, що приводить до утворення гідразонів **6**, які можуть бути одержані і альтернативними методами [47-49]. Самі гідразони **6** є відносно стійкими продуктами, які при взаємодії з окисниками, а також при фото- і електрохімічному окисненні циклізуються з утворенням конденсованих похідних 1,2,4-триазолу **7**. Суттєвою перевагою такого методу є можливість проведення реакції в умовах, які перешкоджають перегрупуванню Дімрота сполук **7** в їх ізомери **8** [50, 51] (схема 4).

1,2,4-Триазоло[4,3-а]піридини **7** із різними замісниками в піридиновому ядрі були синтезовані з гідразонів **6** при дії тетраацетату свинцю [25, 48, 49, 52], ацетату ртуті [52, 53], хлоридів заліза (III) [54] та міді (II) [55], брому [47, 56, 57], нітробензолу [54] та йодобензолдіацетату [48, 58]. Окрім цього описано одержання сполук **7** з використанням електрохімічних методів [59, 60] та окисненням гідразонів **6** елементною сіркою [61] (схема 5).

Для синтезу 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3-тіонів **9** [29, 62-64] досить зручною виявилася циклоконденсація гідразинів **1** з сірковуглецем у присутності триетиламіну, яка приводить до цільових продуктів із виходами 40-90% (схема 6).

Використання бромоціану як циклоконденсуючого реагента дозволяє одержувати з виходами до 80% 3-аміно-1,2,4-триазолопіридин **11** із гідразинопіридину **1** через проміжний ціаногідразин **10**, який легко піддається внутрішньомолекулярній циклізації [27-29, 65-74] (схема 7).

Нагрівання гідразиноізохіноліну **1** із фосгенімінієвими солями **12** в киплячому хлороформі

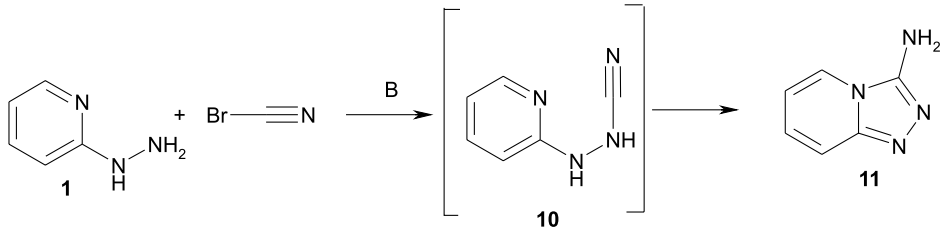
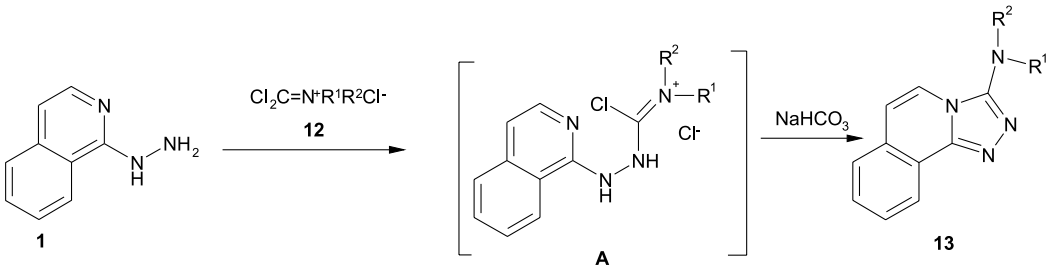


Схема 7



R^1,R^2 = Alk, Het

Схема 8

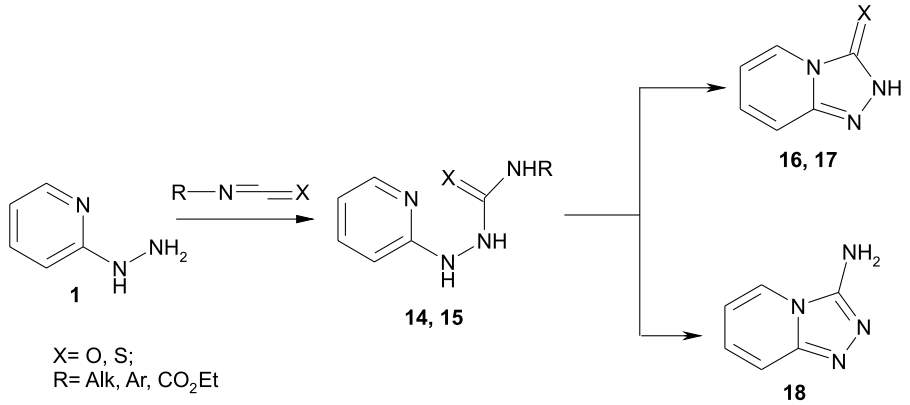


Схема 9

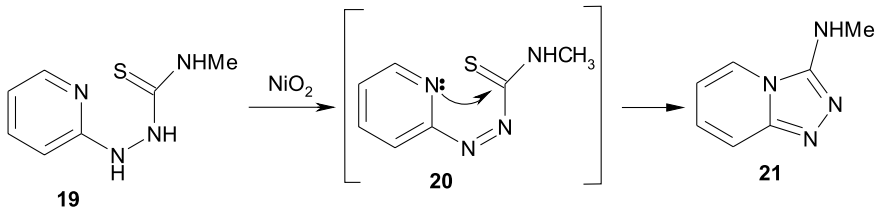


Схема 10

або дихлорометані та подальша обробка реакційної суміші бікарбонатом натрію приводить до 3-амінозаміщених триазолопіридинів **13** з практично кількісним виходом, оскільки такі умови виключають можливість протікання перегрупування Дімрота та інших побічних реакцій [75, 76] (схема 8).

Для синтезу 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридин-3-онів **16** або тіонів **17** із 2-гідразинопіридинів **1** у ролі модифікуючих агентів використовувалися відповідно ізоціанати [77] або ізотіоціанати [24] (схема 9). Початковими продуктами цієї взаємодії є семі-**14** або тіосемікарбазиди **15,** які під дією хлорокису фосфору [73, 77-79], дициклогексилкарбодіміду [80] або реагента Мукаями [74] були перетворені на 3-аміноазолопохідні **18**.

Тіосемікарбазид **19** під дією пероксиду нікелю перетворюється на нестійкий тіокарбазон **20**, який в реакційних умовах зразу ж циклізується до 3-амінотриазолопіридину **21** [81] (схема 10).

У свою чергу, тіосемікарбазид **22** при взаємодії з бромом утворює піридинотіотриазин **23**, який елімінує сірку і утворює триазолопіридин **24** з виходом 21% [82] (схема 11).

Встановлено, що 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридини, які містять у положеннях 6 і 8 сильноелектроноакцепторні нітрогрупи, відносно легко перегруповуються в кислому середовищі до 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піридинів. При відсутності акцепторних замісників подібний процес здійснюється тільки в жорстких умовах та з незначним виходом [32, 36, 65].

У лужному середовищі сполуки **25** також піддаються перегрупуванню Дімрота з утворенням 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піридинів **28** (схема 12) [36, 65]. Найбільш ймовірно, що реакція ініціюється

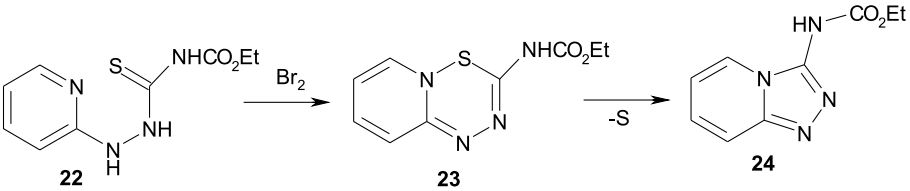


Схема 11

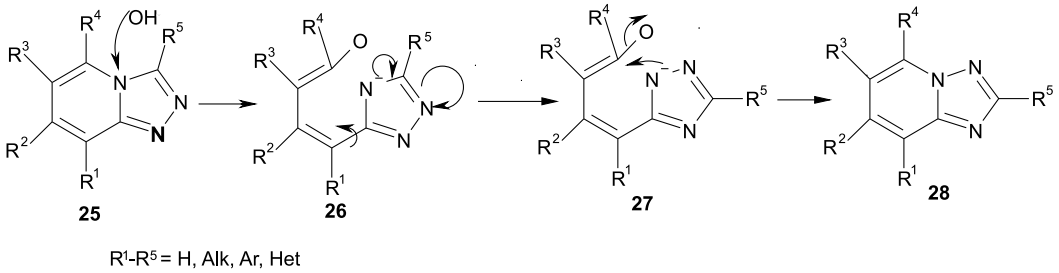
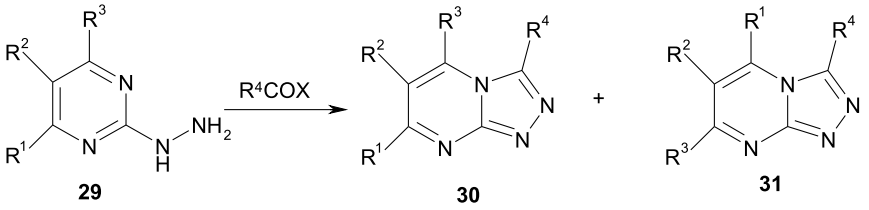


Схема 12



R^1-R^3 = H, Alk, Ar, CN, NH_2, OH;
R^4 = H, Alk, Ar;
X = OH, AlkO, ArO, Hal, R^4COO

Схема 13

нуклеофільною атакою основи на атом вуглецю в положенні *5*, що приводить до розриву зв'язку N^4-C^5 і утворення інтермедіату **26**. В останньому через вільне обертання триазольного кільця навколо одинарного вуглець-вуглецевого зв'язку замикання в анельовану [1,5-*a*]-систему відбувається по більш нуклеофільному атому азоту N^1 триазольного кільця. Через це конденсовані 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піридини **28** в положенні *5* мають збільшену електронну густину і відповідно більш стійкі до дії нуклеофільних реагентів, а значить у цілому більш термодинамічно стабільні.

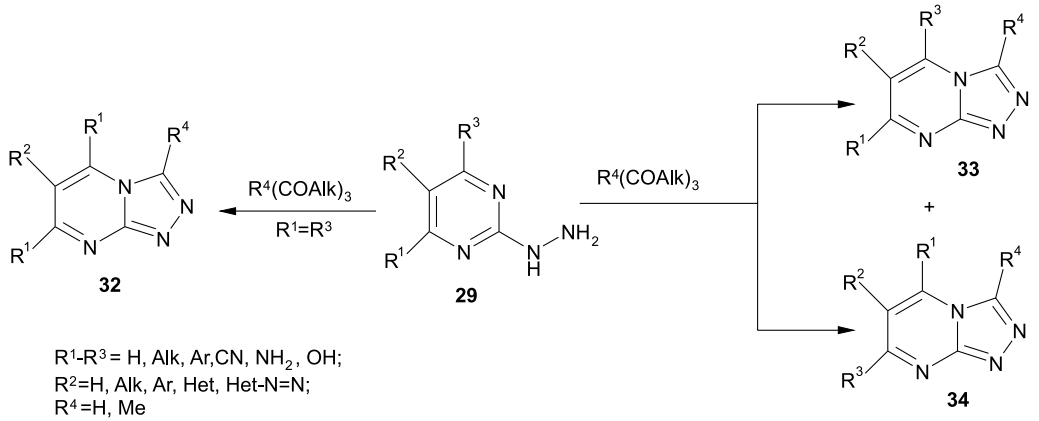
2. 1,2,4-Триазоло[4,3-*a*]піримідини

Триазоло[4,3-*a*]піримідини практично не одержують за допомогою кислотних реагентів, оскільки вони порівняно з іншими похідними 1,2,4-триазолу найлегше зазнають перегрупування Дімрота в кислому середовищі (схема 13). Крім того їх синтез пов'язаний з деякими труднощами, обумовленими структурою вихідних гідразинопіримідинів **29,** які містять у гетерокільці придатних до циклізації два атоми азоту. При їх симетричності ($R^1 = R^3$), а також при уникненні перегрупування Дімрота утворюється тільки один продукт [83-85]. При використанні несиметрично заміщених вихідних **29** ($R^1 \neq R^3$) одночасно можуть утворюватися ізомерні сполуки **30**, **31**, співвідношення яких залежить як від структури субстрату, так і реагента, що наглядно продемонстровано прикладами циклізації гідразинів **29** під дією карбонових кислот [86-90], відповідних їм естерів [91-93], хлороангідридів [25, 87, 91, 94] та ангідридів [87].

Знайдено, що на регіохімію циклізації найбільший вплив чинить оксогрупа в положеннях 4 і 6 піримідинового ядра, яка збільшує селективність утворення продуктів анелювання по ближньому до неї атому азоту, а також підвищує їх стійкість у кислих умовах, які сприяють перегрупуванню Дімрота.

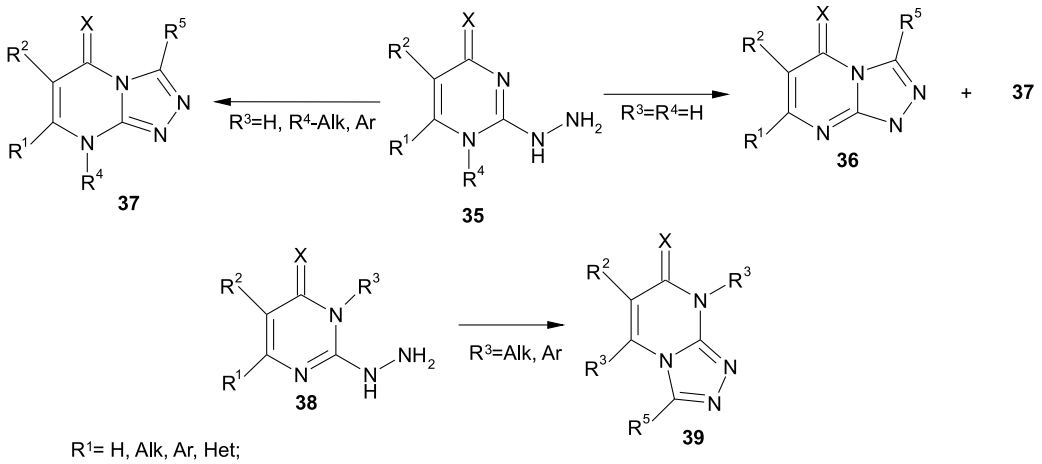
Для одержання низки 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідинів ефективним є використання ортоетерів аліфатичних кислот, які практично виключають перебіг перегрупування Дімрота і забезпечують вищі виходи продуктів циклізації. Таким чином, із 2-гідразинопіримідину та його симетрично заміщених аналогів **29** синтезовані конденсовані похідні 1,2,4-триазолу **32** [83, 95-98]. Використання гідразинів несиметрично заміщених піримідинів найчастіше приводить до суміші ізомерних продуктів циклізації **33**, **34** [96, 99] або в деяких випадках до одного з них [93, 100-102] (схема 14).

Піримідогідразини **35** і **38** з оксо- або іміногрупою у положенні 4 і заміщеним атомом N^1 при взаємодії з ортоетерами перетворюються на один тип продуктів – **36** або **39** [92, 103-111]. У той же час у випадку гідразинопохідних **35** з двома незаміщеними атомами азоту селективність циклізації спостерігається досить рідко [112-115], і утворюється суміш двох ізомерних продуктів **36**, **37** [86, 91, 92, 110, 116] (схема 15).



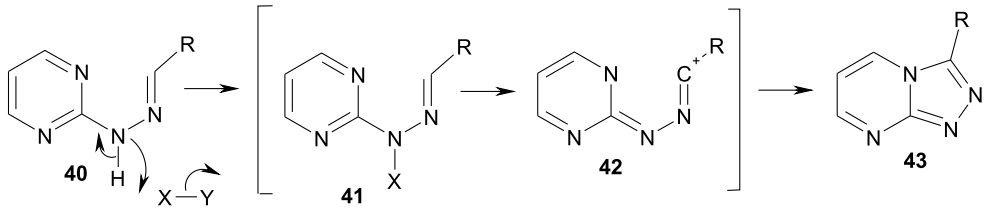
R^1-R^3 = H, Alk, Ar,CN, NH_2, OH;
R^2=H, Alk, Ar, Het, Het-N=N;
R^4 =H, Me

Схема 14



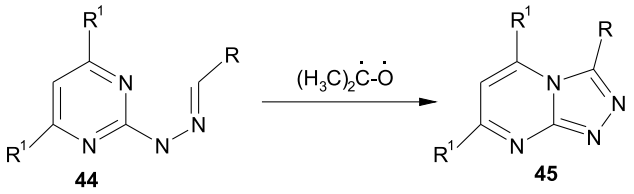
R^1= H, Alk, Ar, Het;
R^2= H, Alk, CN;
X= OH, NH

Схема 15



R= Alk (або залишок альдози), Ar, Het;
XY= $Pb(OAc)_4$, $Hg(OAc)_2$, $PhI(OAc)_2$, $FeCl_3$

Схема 16



R = 2,6-$Cl_2C_6H_3$; R^1= H, Me

Схема 17

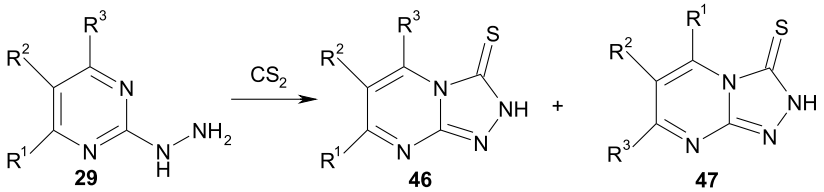
Широке застосування в синтезі 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідинів **43** знайшла окиснювальна циклізація піримідогідразонів **40** під дією тетраацетату свинцю [25, 92, 96, 48, 49, 117-119], хлориду заліза (III) [110, 120-122], хлориду міді (II) [55], брому [47, 123, 124], йодобензолдіацетату [48, 7] або оцтового ангідриду [125], яка реалізується через стадії проміжних продуктів **41-42** (схема 16).

E-Форми 2-бензиліденгідразинопіримідинів **44** при УФ-опроміненні в присутності кисню піддаються фотоокисненню в конденсовані похідні **45** (схема 17), в той час як відповідні *Z*-ізомери неактивні в такій реакції. Встановлено, що застосування ацетону як сенсибілізатора при окисненні гідразонів **44** дозволяє значно збільшити виходи цільових продуктів [118].

Для одержання 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідин-3-тіонів автори робіт [95, 126-128] успішно використали циклоконденсацію гідразинів **29** з сірковуглецем і показали, що у випадку симетричних субстратів ($R^1 = R^3$) має місце утворення сполук **46**, а у випадку несиметричних ($R^1 \neq R^3$) – суміш ізомерів **46** і **47** [25, 129] (схема 18).

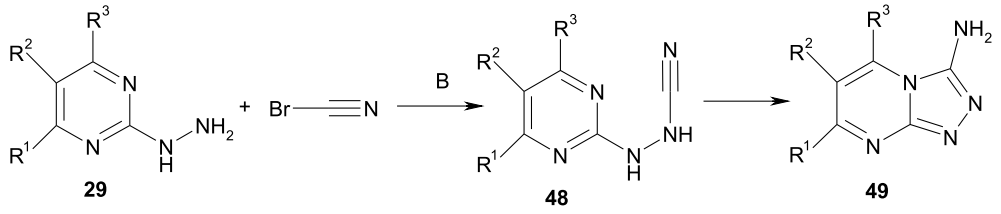
Для похідних 3-аміно-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідину **49**, в тому числі і схильних до перегрупування Дімрота, розроблений метод синтезу [93, 130-133] із використанням бромоціану як циклізуючого реагента (схема 19).

Потужним синтетичним інструментом для отримання різноманітних 3-гідрокси(меркапто)функ-



R^1-R^3=H, Alk;
R^3=OH

Схема 18



R^1-R^3 = H, Alk

Схема 19

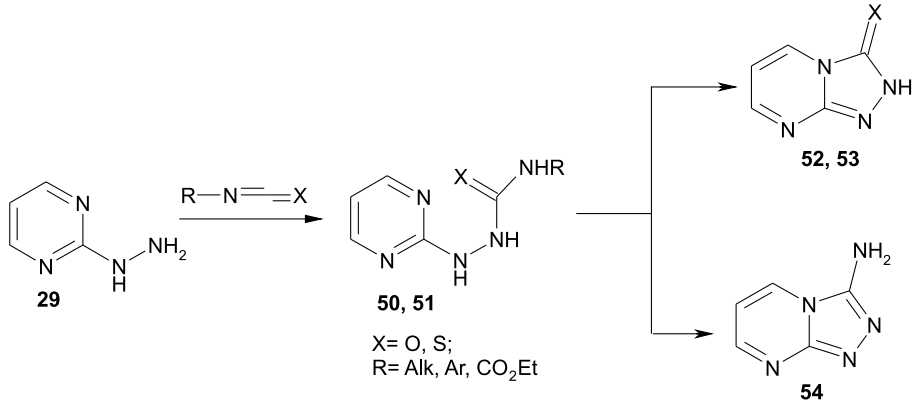
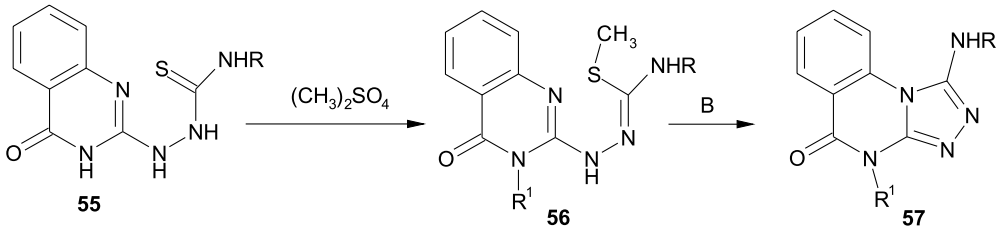


Схема 20

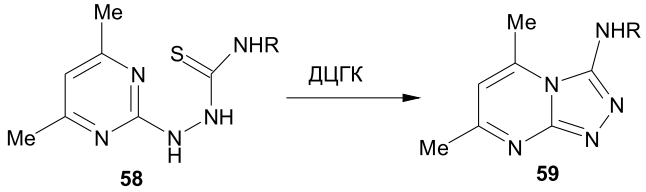


а, R^1=H;
б, R^1 = Me, R= Ph, 4-ClC_6H_4, 4-Me-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4

Схема 21

ціоналізованих 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідинів **52**, **53** (схема 20) є N-піримідиніл(тіо)семікарбазиди **50**, **51**, синтезовані реакцією гідразину **29** із ізо(тіо)ціанатами [92]. Їх 3-аміновмісні аналоги **54** одержані циклізацією тіосемікарбазидів **51** під дією дициклогексилкарбодіміду (ДЦГК) [134-136], метилйодиду в присутності ацетату натрію [137-140] або диметилсульфату [14].

Слід зазначити, що суттєвим недоліком диметилсульфату є його мала вибірковість і тому, окрім цільового атома сірки, частковому алкілюванню піддається атом азоту піримідинового кільця, який не бере участі в циклізації (схема 21). Це приводить до S-метилтіосемікарбазидів **56а,б**, які також можуть циклізуватись під дією основи до відповідних похідних 1,2,4-триазолу **57а,б**.



R= Alk, Ar

Схема 22

Циклоконденсація 1-піримідиніл-4-арилтіосемікарбазидів **58** при дії ДЦГК на теперішній момент є найбільш зручним та універсальним методом конструювання конденсованих 1,2,4-амінотриазолів **59** [134, 136] (схема 22).

Замикання триазольного кільця в тіосемікарбазидах **60** у присутності ДЦГК здійснюється не регіоспецифічно за участю як атома N^1, так і N^3 піримідинового ядра [136] з утворенням суміші триазолопіримідинів **61** і **62** з перевагою останніх (схема 23). При використанні системи метилйодид – ацетат натрію реакція є більш регіоспецифічною і приводить виключно до сполук **61,** що доведено авторами методом рентгеноструктурного аналізу [137-140].

На відміну від піридинових аналогів 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідини зазнають легкого перегрупування Дімрота як у лужних [50, 126], так і в кислих умовах (схема 24). Перетворення під дією

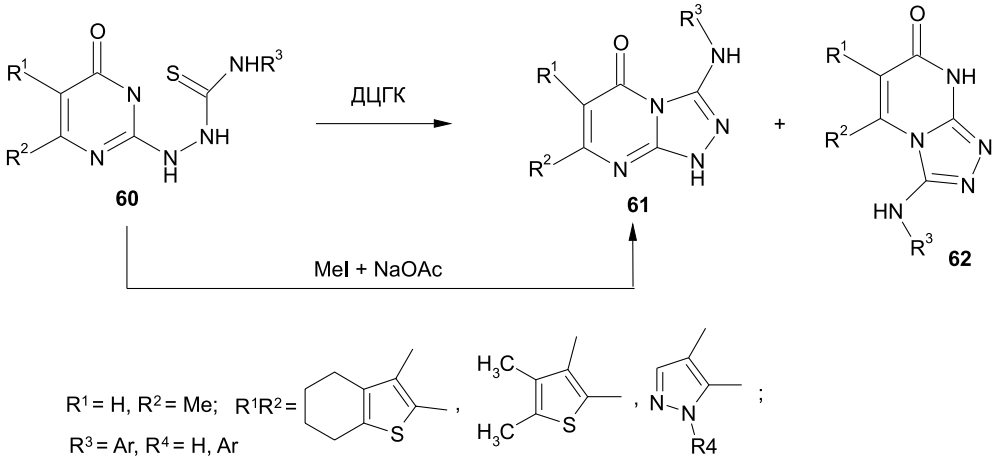


Схема 23

лугів, очевидно, реалізується за механізмом, подібним до 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридинів. Але більша електронодефіцитність піримідинового циклу в порівнянні з піридиновим приводить до збільшення електрофільності атома C^5, що полегшує атаку на нього нуклеофілів і відповідно перебіг реакції в цілому. При температурі 22°С і pH 11 більшість сполук **63** (R^1-R^4 = H, Alk) піддаються перегрупуванню в ізомери **68** з кількісними виходами [96]. На думку авторів [141] кислотний каталіз включає протонування сполук **63** з наступним розкриттям піримідинового циклу і утворенням карбокатіону **65**, який знаходиться в рівновазі з таутомерною формою **66**. Послідовна внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака карбокатіонного центру атомом азоту N^1 триазольного кільця відновлює піримідинове ядро, а заключне депротонування приводить до 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **68**.

Існує також гіпотеза про участь у процесах циклізації проміжних сполук типу **69**, які утворюються в результаті взаємодії катіонів **65**, **66** з присутньою в реакційному середовищі водою [96].

В літературі [130, 131, 142] описана можливість реалізації термічного перегрупування Дімрота 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідинів, в якій ключовими є цвіттер-іонні інтермедіати, що утворюються при температурі вищій за температуру плавлення вихідних триазолопіримідинів **63** (схема 25).

Наявність у сполуках **63** електронодонорних замісників, незалежно від типу каталізу, приводить до уповільнення перегрупування в порівнянні з незаміщеним аналогом (R^1-R^4 = H) [96, 143]. Введення алкільних замісників (R^4) у триазольне кільце супроводжується значно меншим зниженням швидкості перегрупування в порівнянні з такими ж замісниками (R^1-R^3) в піримідиновому ядрі [96].

Електроноакцепторні замісники в триазольному ядрі сприяють проходженню перегрупування [96], а введення карбонільної групи в положення *5* або *7* триазоло[4,3-*a*]піримідинової системи, в залежності від структури вихідних сполук **74**, **75,** або значно утруднює, або повністю виключає можливість його перебігу (схема 26). Так, сполуки **74** [116, 136-140, 142] не зазнають перегрупування в кислих і лужних умовах, але при нагріванні перетворюються в ізомери **75**. Сполука **75a** повністю перегруповується тільки при довготри-

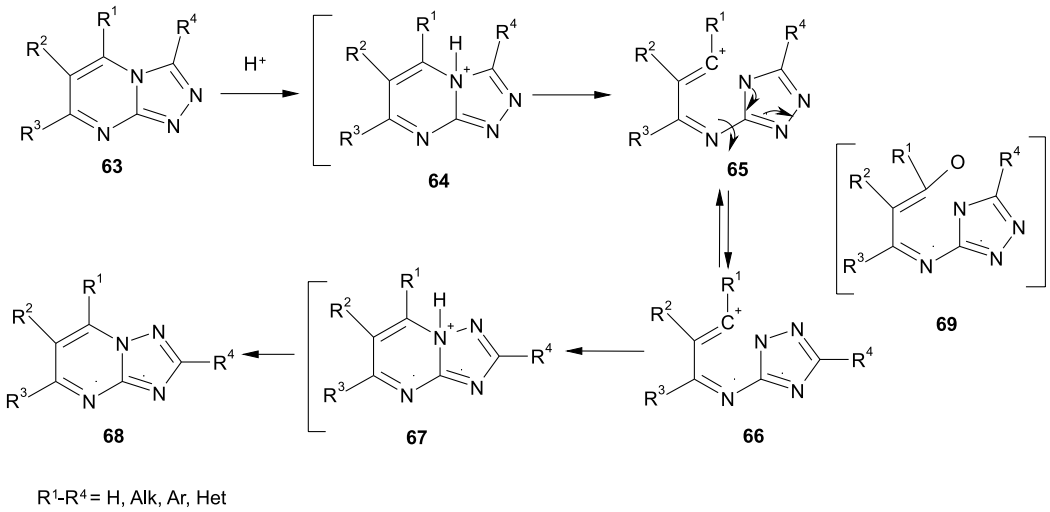


Схема 24

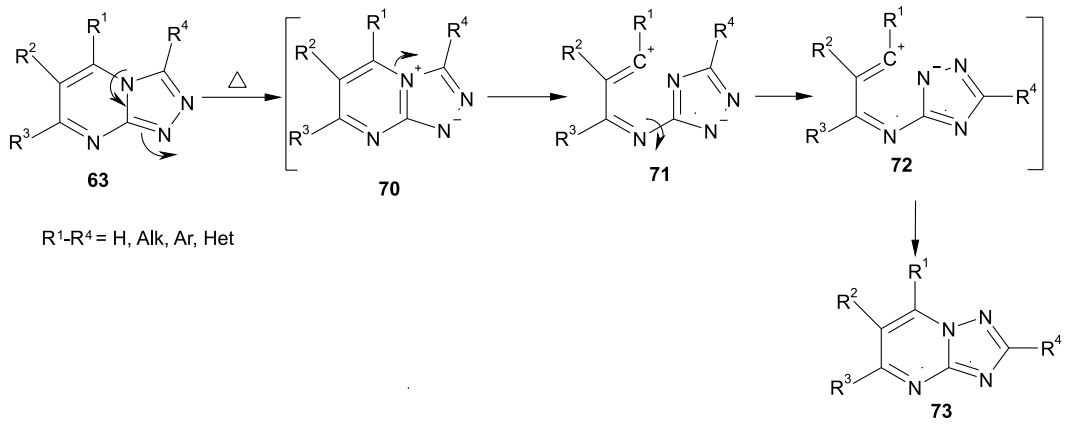


Схема 25

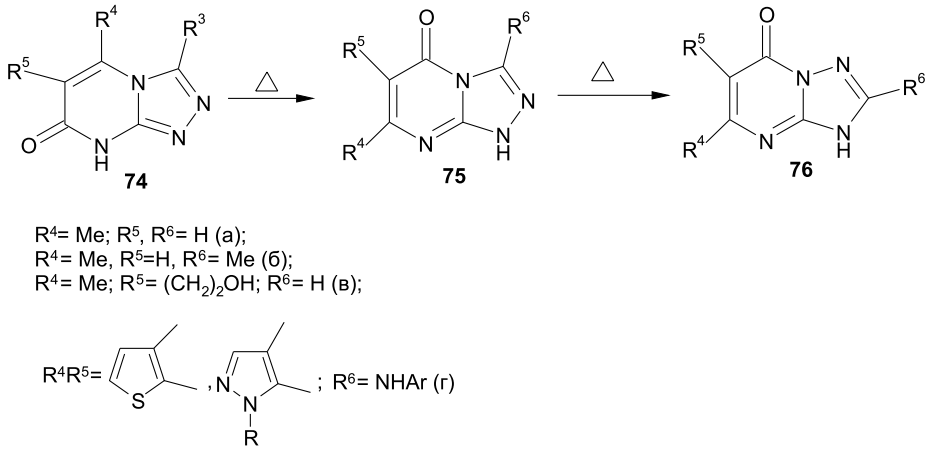
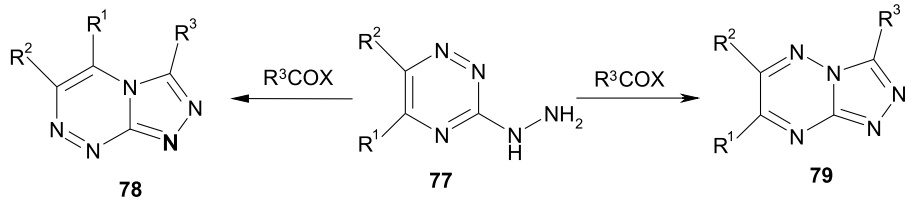


Схема 26

валому кип'ятінні в мурашиній кислоті [91, 116]. Її 6-(2-гідроксіетил)похідна **75б** в даних умовах піддається тільки формілюванню по 2-гідроксіетильній групі [90]. Сполука **75в** не змінюється при кип'ятінні в мурашиній і оцтовій кислотах, але її перегрупування в сполуку **76в** вдається провести в суміші оцтової і соляної кислот [91]. Відомі й інші приклади стійкості сполук типу **75** до такого роду перетворень [144]. Так, термічне перегрупування Дімрота триазолопіримідинів **75г** здійснюється при їх нагріванні вище температури плавлення [142].

3. 1,2,4-Триазоло[4,3-*b*]-і [3,4-*c*][1,2,4] триазини

Загальний спосіб синтезу таких типів ізомерних конденсованих систем як **78** і **79** полягає у внутрішньомолекулярній конденсації 3-гідразино-1,2,4-триазинів **77** з кислотними реагентами, яка може реалізовуватися як за участю N^2, так і N^4 атомів триазинового ядра (схема 27). У випадку гідразино-1,2,4-триазинів **77а**, які містять алкільні [145], арильні [146-148] і гетарильні [149, 150] замісники в триазиновому ядрі, циклізація відбувається виключно по атому N^2 з утворенням



R^1, R^2= H, Alk, Ar, Het (а);
R^1+R^2= залишок π-донорного гетероциклу (б);
R^1+R^2= залишок π-акцепторного гетероциклу (в);
R^3=H, Alk, Ar, CO_2Alk;
X=OH, Hal, R^3COO

Схема 27

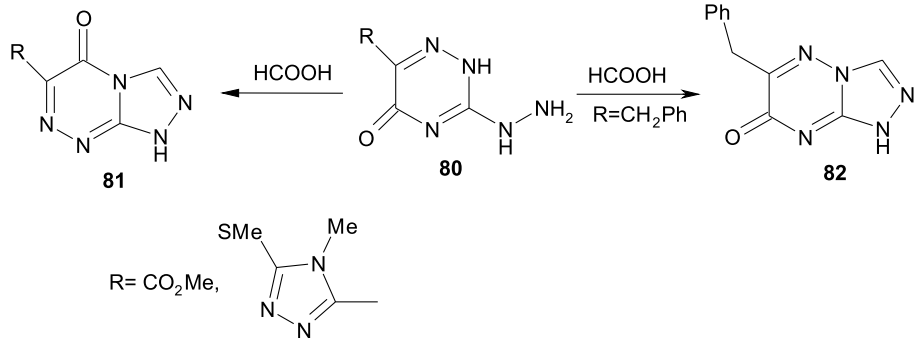


Схема 28

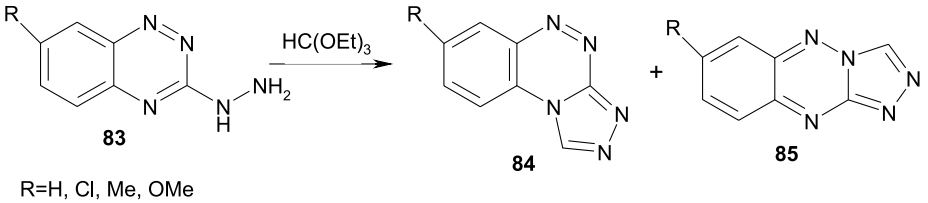


Схема 29

сполук типу **78а**. Для циклізацій гідразинопохідних **77б**, які містять анельований до триазинового ядра π-донорний гетероцикл, описані приклади утворення як [4,3-*b*]- **78б** [151, 152], так і [3,4-*c*]-продуктів **79б** [153], одначе докази структури отриманих сполук наведені тільки для ряду [4,3-*b*]-похідних **78б** [152]. Результати робіт, в яких продуктам циклізації приписується будова 1,2,4-триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазинів **78б**, були повністю спростовані [154, 155]. Сполуки **79в**, які мають будову [3,4-*c*]-похідних, однозначно утворюються у випадку гідразинотриазинів **77в** [156, 157] з анельованими до триазольного ядра π-електронодефіцитними гетероциклами.

Застосування похідних гідразину **80**, які містять у положенні 5 оксогрупу, а в положенні 6 електроноакцепторні замісники, приводить до сполук [4,3-*b*]-типу **81** [158]. При наявності в положенні *6* гідразиду **80** електронодонорних замісників відбувається зміна процесу циклізації, наслідком чого є утворення триазолопохідних [3,4-*c*]-типу **82** [159] (схема 28).

Регіохімія формування конденсованих триазолотриазинів у значній мірі залежить і від характеру електрофільного реагенту. Так, триазиногідразини **83** реагують з триетилортоформіатом з переважним (до 86%) утворенням [3,4-*c*]-продуктів **84** (схема 29). При цьому вихід [4,3-*b*]-похідних **85** не перевищує 4% [160].

Як єдині продукти реакції [3,4-*c*]-похідні одержують з відповідних гідразино-N-оксидів [161, 162], а [4,3-*b*]-похідні – з гідразинотриазинів з алкільними і арильними замісниками в гетероциклі [151, 163, 164].

Окиснювальна циклізація триазиногідразону **86а** під дією тіонілхлориду відбувається по атому N^4 і приводить до конденсованої системи **87а** [153]. В той же час окиснення сполуки **86б** хлоридом заліза (III) та **82в** бромом дає ізомерні продукти циклізації по атому N^2 **88б**, **88в** [152] (схема 30).

Для триазолотриазинів типу **87** також описаний прямий метод одержання з відповідного гід-

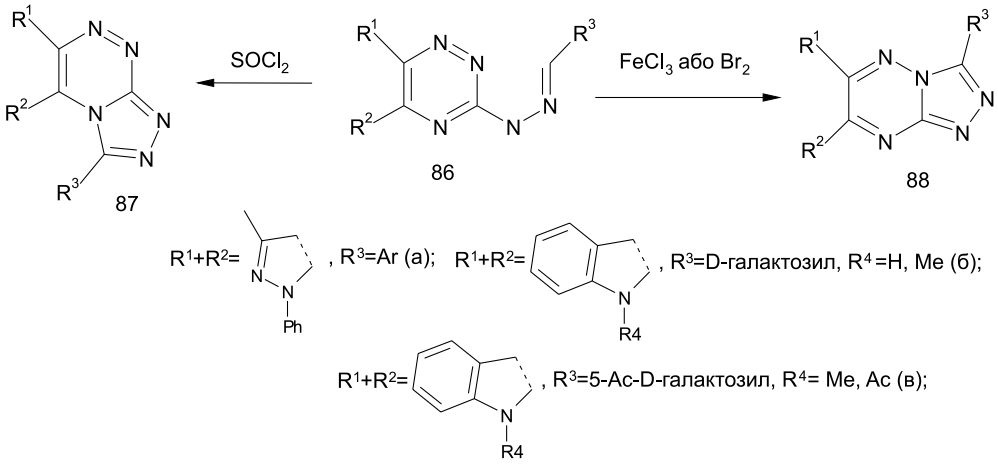
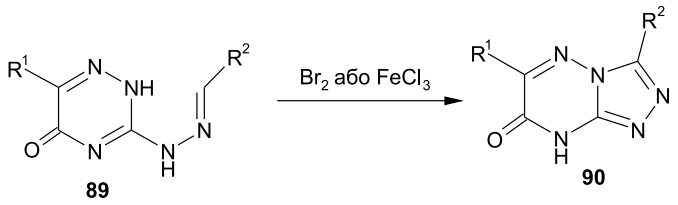


Схема 30



R^1=$CH_2C_6H_5$;
R^2=Ar, Het

Схема 31

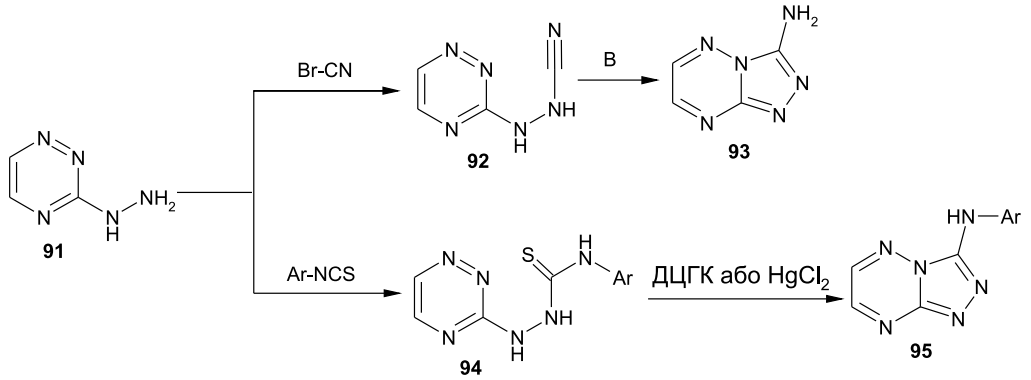


Схема 32

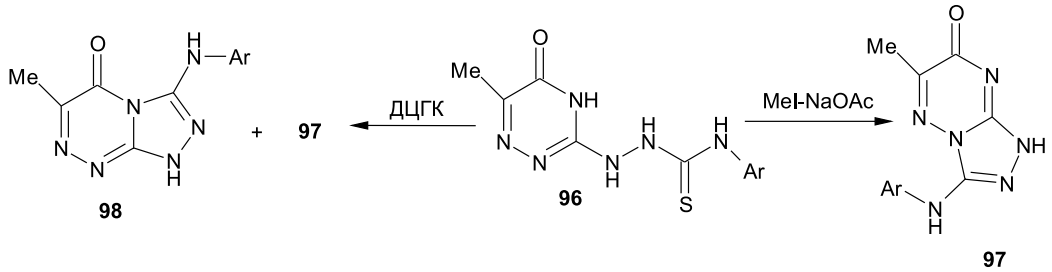
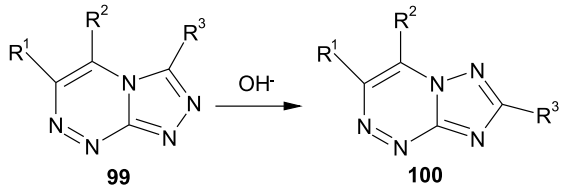


Схема 33



R^1, R^2, R^3 = H, Alk

Схема 34

разину та бензальдегіду в оцтовій кислоті без виділення проміжних гідразонів [165].

У свою чергу, в гідразонах **89** більш нуклеофільним є атом N^2, який бере участь у циклізації під дією брому і хлориду заліза (III), яка приводить до конденсованих похідних **90** [166] (схема 31).

Для синтезу 3-аміно-1,2,4-триазоло[4,3-*b*][1,2,4] триазинів **93** і **95** (схема 32) зручною виявилася циклізація гідразину **91** з бромоціаном [147, 164, 167, 168] чи тіосемікарбазидів **94** під дією ДЦГК або хлориду ртуті [15, 169].

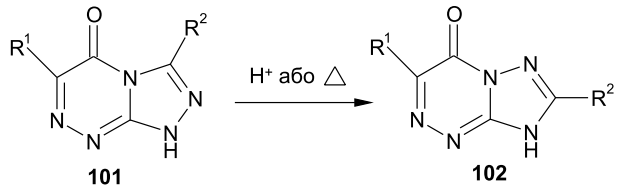
Натомість циклізація тіосемікарбазидів **96** у присутності ДЦГК проходить неселективно з утворенням суміші триазоло[3,4-*c*]триазинів **98** (63-73%) і триазоло[4,3-*b*]триазинів **97** (5-12%). Однак використання системи метилйодид – ацетат натрію приводить виключно до сполук **97** (схема 33), будова яких однозначно доведена методом рентгеноструктурного аналізу [170].

Для синтезу 3-меркапто-1,2,4-триазоло[3,4-*c*] [1,2,4]триазинів автори [156, 162] запропонували циклізацію відповідних гідразинів з сірковуглецем.

1,2,4-Триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазини **99**, які містять алкільні замісники в азиновому та азольному фрагментах молекули, перегруповуються по Дімроту в ізомерні сполуки **100** під дією лугу при кімнатній температурі (схема 34) [145].

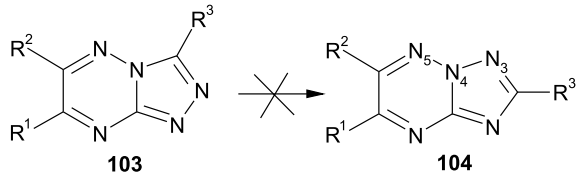
Їх аналоги **101** з карбонільною групою в положенні *5* відносно легко перетворюються на відповідні 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]триазини **102** в присутності кислот або при нагріванні, що суттєво відрізняє їх від 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідинів **75** [142, 158, 170, 171] (схема 35).

1,2,4-Триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазини **103** не піддаються перегрупуванню Дімрота в похідні **104**, що обумовлено енергетичною невигідністю [1,5-*d*]-



R^1 = H, Alk;
R^2 = H, Alk, Ar, NHAr

Схема 35



R^1 - R^3 = H, Alk, Ar, NHAlk

Схема 36

системи через наявність у ній фрагмента зв'язку N^3-N^4-N^5 (схема 36).

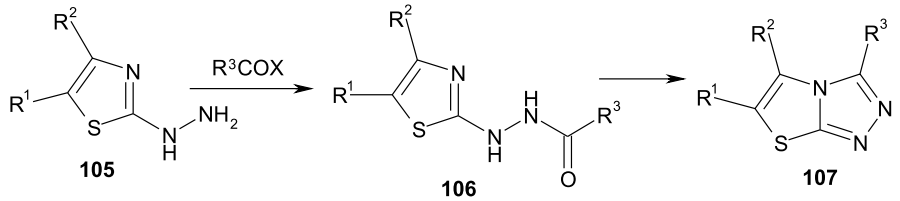
4. Тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазоли

У ролі базових об'єктів для синтезу діазольних систем найчастіше виступають 2-гідразинотіазоли **105.** Встановлено, що електронодонорні замісники в їх структурі і в структурі кислотних реагентів, як правило, сприяють циклізації [172], а електроноакцепторні – перешкоджають такому процесу, приводячи до ацилгідразинопохідних **106** (схема 37). Останні, одначе, можуть бути одержані альтернативними методами [172, 173] і в подальшому перетворені на продукти циклізації **107** під дією хлорокису фосфору [172, 174, 175], поліфосфорної кислоти [173], фенолу [24]. При наявності в сполуках **106** сильноакцепторних замісників (R^3=CF_3) вони не схильні до циклізації [175]. Використання ароматичних і гетероароматичних кислот для формування триазольного циклу ефективне тільки при додаванні таких сильних водовіднімаючих агентів, як $POCl_3$ або PCl_3 [172, 174, 176].

Меншу поширеність як циклізуючі реагенти при анелюванні 1,2,4-триазольного циклу до тіазольного ядра знайшли ортоетери [175, 177, 178] і ціаногалогеніди [172, 179, 180].

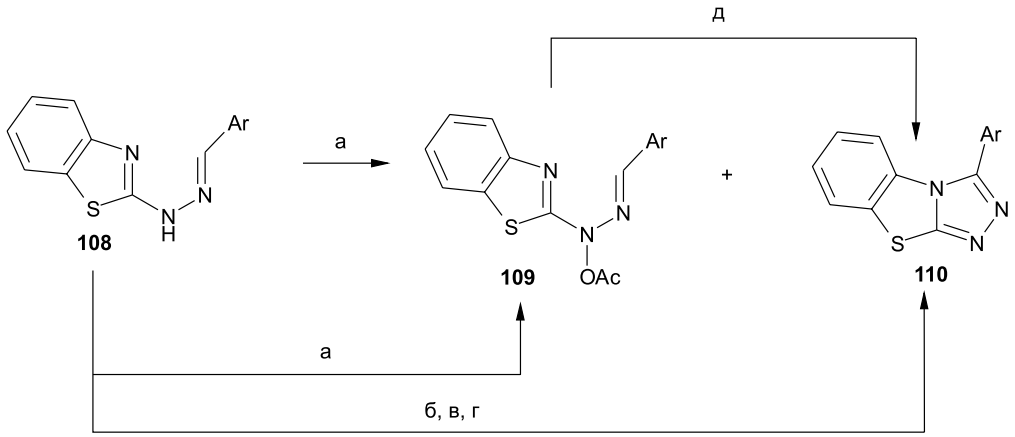
Для синтезу тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолів недоречно застосовувати пряме окиснення відповідних гідразонів тетраацетатом свинцю, оскільки це приводить до продуктів N-ацетоксилювання **109**, а цільові сполуки **110** навіть при оптимальному підборі реакційних умов вдається виділити тільки в залишкових кількостях (схема 38). В той же час при нагріванні сполук **109** у киплячому фенолі можна отримати тіазолотриазоли **110** з виходами 38-59% [181].

Замість тетраацетату свинцю автори [182] запропонували використовувати солі талію, що дозволило одержати сполуки **110** з виходами 90-94%. Змістити процес у бік утворення продуктів ацетоксилювання **109** вдалося тільки у випадку



R^1-R^2 =H, Alk, Ar, AlkCO, $AlkO_2C$;
R^3 = H, Alk, Ar, Het;
X = OH, Hal, R^3COO

Схема 37



$Pb(OAc)_4$, AcOH (а); $Tl(OAc)_3$, AcOH (б); $Tl(NO_3)_3$, Me-C_6H_4-SO_2H (в); $Tl(OAc)_3$, Me-C_6H_4-SO_2H (г); PhOH (д)

Схема 38

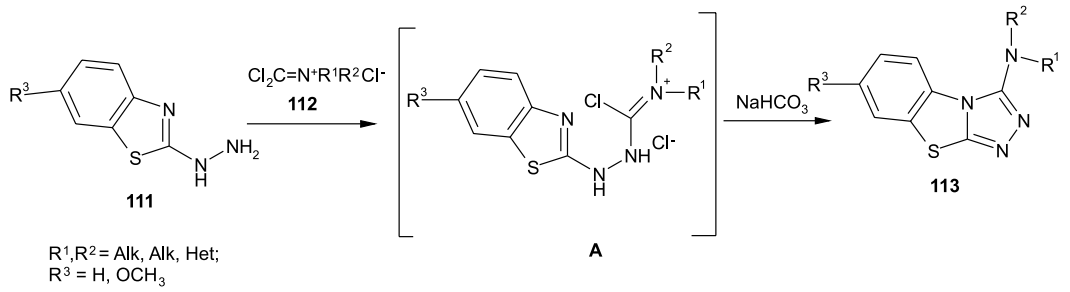


Схема 39

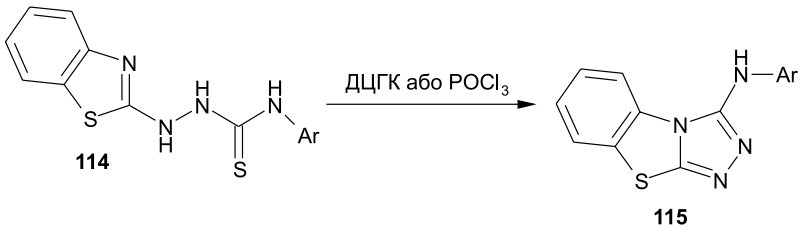


Схема 40

гідразонів **108**, які містять в ароматичному фрагменті сильноакцепторні замісники.

Бром практично не застосовувався як реагент для внутрішньомолекулярної циклізації 2-тіазологідразонів внаслідок низьких виходів проміжних продуктів бромування [183].

Використання сірковуглецю також не знайшло особливого поширення для синтезу тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолів і обмежене тільки роботою [172].

2-Гідразинобензотіазоли **111** в умовах, які виключають перегрупування Дімрота (киплячий дихлорометан або хлороформ), реагують з фосгенімінієвими солями **112** за схемою початкового утворення лінійних інтермедіатів ***A***, які циклізуються в 3-амінозаміщені 1,2,4-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазоли **113** практично з кількісними виходами [75, 76] (схема 39).

Препаративно зручний варіант синтезу 3-амінопохідних 1,2,4-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолу **115** запропонований авторами праць [136, 184], який базується на внутрішньомолекулярній циклоконденсації тіосемікарбазиду **114** під дією $POCl_3$ або ДЦГК (схема 40).

Підсумовуючи матеріал, що стосується хімії 1,2,4-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазольних систем, варто наголосити, що на відміну від 1,2,4-триазолоазинів вони не зазнають перегрупування Дімрота. Причина такого явища полягає у надлишковій π-електронній густині в тіазольному ядрі, а тому перша стадія нуклеофільного приєднання не реалізується.

Висновки

Здійснено аналіз, систематизовані та узагальнені літературні джерела, які стосуються методів синтезу анельованих з піридиновим, піримідиновим, 1,2,4-триазиновим і тіазольним циклами 1,2,4-триазолів та перегрупування Дімрота.

Література

1. *Markwald W., Meyer E. // Berichte. – 1900. – Bd. 2. – S. 1885-1895.*
2. *Sasaki K., Suzuki H., Nakagawa H. // Chem. Pharm. Bull. – 1993. – Vol. 41, №2. – P. 325-328.*
3. *Watanabe Y., Usui H., Kobayashi S. et al. // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 35, №1. – P. 189-194.*
4. *Savini L., Chiasserini L., Pellerano C. et al. // Farmaco. – 2001. – Vol. 56. – P. 939-945.*
5. *Pat. GB 1588166 (1981) // http:// worldwide.espacenet.com.*
6. *Pat. DE1071088 (1959) // C.A. 54: P24808e.*
7. *Prakash Om., Bhardwaj V., Kumar R. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39. – P. 1073-1077.*
8. *Pat. DE 2004713 (1971) // http:// worldwide.espacenet.com.*
9. *Yoshimura Y., Tomimatsu K., Nishimura T. et al. // J. Atibiot. – 1992. – Vol. 45, №5. – P. 721-734.*
10. *Riyadh S.M. // J. Chinese Chem. Soc. – 2005. – Vol. 52. – P. 545-551.*
11. *Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Morgaan A.E.A. // Monatsch. Chem. – 2000. – Vol. 131, №5. – P. 487-500.*
12. *Goswami B.N., Kataky J.C.S., Baruah J.N. // J. Heterocyclic Chem. – 1986. – Vol. 23. – P. 1439-1442.*
13. *Bhat K.S., Holla B.S. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2004. – Vol. 179. – P. 1019-1026.*

14. *El-Tombary A.A., Ismail K.A., Aboulwafa O.M. et al. // Farmaco. – 1999. – Vol. 54. – P. 486-495.*
15. *Labouta I.M., Eshba N.H., Salama H.M. // Monatsch. Chem. – 1988. – Vol. 119, №5. – P. 591-596.*
16. *Pat. DE 3839711 (1989) // C.A. 112:P55902g.*
17. *Pat. US 5387747 (1995) // C.A. 122:P314561p.*
18. *Pat. FR 2549834 (1985) // C.A. 103: P71335u.*
19. *Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А. // ХГС. – 1977. – №2. – С. 147-164.*
20. *Elashry E.S.H., Rashed N. // Adv. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 72. – P. 127-224.*
21. *Shaban M.A.E., Morgaan A.E.A. // Adv. Heterocycl. Chem. – 1999 – Vol. 75. – P. 243-281.*
22. *Pat. GB 1131590 (1968) // http:// worldwide.espacenet.com.*
23. *Reimlinger H., Vandewalle J.J.M., King G.S.D. et al. // Chem. Ber. – 1970. – Jg. 103, №6. – S. 1918-1933.*
24. *Reynolds G.A., Reynolds G.A., VanAllan J.A. // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24, №10. – P. 1478-1486.*
25. *Bower J.D., Doyle F.P. // J. Chem. Soc. – 1957. – Pt. 1. – P. 727-732.*
26. *Ficken G.E., Kendall J.D. // J. Chem. Soc. – 1961. – Pt. 1. – P. 747-748.*
27. *Schneller S.W., Bartholomew D.G. // J. Heterocyclic Chem. – 1978. – Vol. 15 – P. 439-444.*
28. *Kauffmann T., Vogt K., Barck S. et al. // Chem. Ber. – 1966. – Jg. 99, №8. – S. 2593-2599.*
29. *Potts K.T., Burton H.R. // J. Org. Chem. – 1966. – Vol. 31, №1. – P. 251-260.*
30. *Яхонтов Л.Н., Пронина Е.В., Рубцов М.В. // ХГС. – 1970. – №2. – С. 186-190.*
31. *Portnoy S. // J. Heterocyclic Chem. – 1970. – Vol. 7, №3. – P. 703-705.*
32. *Potts K.T., Surapaneni C.R. // J. Heterocyclic Chem. – 1970. – Vol. 7, №5. – P. 1019-1027.*
33. *Casagrande C., Invernizzi A. // Farmaco. – 1972. – Vol. 27. – P. 101-108.*
34. *Moragues J., Vega A., Prieto J. et al. // Farmaco. – 1976. – Vol. 31. – P. 126-132.*
35. *Lancelot J.-C., Laduree D., El Kashef H. et al. // Heterocycles. – 1985. – Vol. 23, №4. – P. 909-911.*
36. *Bouteau B., Lancelot J.-C., Robba M. // J. Heterocyclic Chem. – 1990. – Vol. 27. – P. 1649-1651.*
37. *Moran D.B., Morton G.O., Albright J.D. // J. Heterocyclic Chem. – 1986. – Vol. 23, №4. – P. 1071-1077.*
38. *Castle R.N., Pakray S., Martin G.E. // J. Heterocyclic Chem. – 1991. – Vol. 28. – P. 1997-2003.*
39. *Desos P., Schlewer G., Lugnier C. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 1991. – Vol. 26, №2. – P. 189-196.*
40. *Sasaki K., Castle R.N. // J. Heterocyclic Chem. – 1992. – Vol. 29. – P. 963-965.*
41. *Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N. // J. Heterocyclic Chem. – 1996. – Vol. 33. – P. 923-926.*
42. *Михалев А.И., Коньшин М.Е., Вахрин М.И. // ХГС. – 1997. – №5. – С. 701-705.*
43. *Михалев А.И., Коньшин М.Е., Колла В.Э. и др. // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, №11. – С. 33-34.*
44. *Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N. // J. Heterocyclic Chem. – 1998. – Vol. 35, №6. – P. 1441-1444.*
45. *Li Y., Liang J., Siu T. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 834-836.*
46. *Pat. WO 2010/022076 (2010) // http:// worldwide.espacenet.com.*
47. *Groselj U., Recnik S., Svete Ju. et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002. – Vol. 13, №8. – P. 821-833.*
48. *Music I., Vercek B. // Synth. Commun. – 2001. – Vol. 31, №10. – P. 1511-1519.*
49. *Groselj U., Bevk D., Jakse R. et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2005. – Vol. 16, №17. – P. 2927-2945.*
50. *Spickett R.G.W., Wright S.H.B. // J. Chem. Soc. Sect. C. – 1967. – P. 498-502.*
51. *Daunis J., Jacquier R., Viallefont P. // Bull. Soc. Chim. France. – 1969. – №7. – P. 2492-2501.*
52. *Butler R.N., Johnston S.M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1984. – P. 2109-2116.*
53. *Butler R.N., Johnston S.M. // J. Chem. Soc. Chem. Comm. – 1981. – P. 376-377.*
54. *Naqui S., Srinivasan V.R. // Ind. J. Chem. – 1965. – Vol. 3, №4. – P. 162-168.*
55. *Ciesielski M., Pufky D., Doring M. // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61. – P. 5942-5947.*
56. *Gibson M.S. // Tetrahedron. – 1963. – Vol. 19, №11. – P. 1587-1589.*
57. *Svete Ju., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocyclic Chem. – 1994. – Vol. 31. – P. 1259-1266.*
58. *Sadana A.K., Mirza Y., Aneja K.R. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 38. – P. 533-536.*
59. *Tabaković I., Trkovnik M., Galijaŝ D. // J. Electroanal. Chem. – 1978. – Vol. 86, №1. – P. 241-244.*
60. *Tabakovic I., Crljenak S. // Heterocycles. – 1981. – Vol. 16, №5. – P. 699-702.*
61. *Kramberger L., Lorencak P., Polanc S. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1975. – Vol. 12. – P. 337-342.*

62. *Tarbell D.S., Todd C.W., Paulson M.C. et al. // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70, №4. – P. 1381-1385.*
63. *Мокрушина Г.А., Постовский И.Я., Котовская С.К. // ХГС. – 1977. – №3. – С. 411-413.*
64. *Постовский И.Я., Котовская С.К., Мокрушина Г.А. и др. // Хим.-фарм. журн. – 1980. – Т. 14, №2. – С. 50-54.*
65. *Potts K.T., Burton H.R., Roy S.K. // J. Org. Chem. – 1966. – Vol. 31, №1. – P. 265-273.*
66. *Reimlinger H., Lingier W.R.F., Vandewalle J.J.M. et al. // Chem. Ber. – 1971. – Jg. 104, №12. – S. 3947-3954.*
67. *Potts K.T., Bhattacharyya J. // J. Org. Chem. – 1972. – Vol. 37, №26. – P. 4410-4415.*
68. *Pat. DE 2239892 (1973) // C.A. 78: P136304v.*
69. *Pat. US 3953457 (1976) // C.A. 85: P29564c.*
70. *Ramalingam T., Murty M.S.R., Nageswar Y.V.D. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1990. – Vol. 27, №3. – P. 981-982.*
71. *Pat. WO 2006/135627 (2006) // http:// worldwide.espacenet.com.*
72. *Pat. WO 2007/113226 (2007) // http:// worldwide.espacenet.com.*
73. *Pat. US 2008/161303 (2008) // http:// worldwide.espacenet.com.*
74. *Comas H., Bernardinelli G., Swinnen D. // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, №15. – P. 5553-5558.*
75. *Guillot N., Viehe H.G., Tinant B. et al. // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46, №11. – P. 3897-3908.*
76. *Горелик М.В., Кулешова Н.Д., Аринич Л.В. // ХГС. – 1978. – №3. – С. 403-406.*
77. *Lancelot J.C., Ladurée D., Rault S. et al. // Chem. Pharm. Bull. – 1985. – Vol. 33, №11. – P. 4769-4774.*
78. *Pat. WO 2008/107125 (2008) // http:// worldwide.espacenet.com.*
79. *Pat. EP 2113503 (2009) // http:// worldwide.espacenet.com.*
80. *Bishop B.C., Marley H., McCullough K.J. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1993. – P. 705-714.*
81. *Ogura H., Mineo S. // Heterocycles. – 1980. – Vol. 14, №8. – P. 1125-1126.*
82. *Koren B., Stanovnik B., Tišler M. // Monatsch. Chem. – 1988. – Vol. 119, №1. – P. 83-90.*
83. *Shirakawa K. // Yakugaku Zasshi. – 1959. – Vol. 79. – P. 899-903.*
84. *Paudler W.W., Helmick L.S. // J. Heterocyclic Chem. – 1966. – Vol. 3. – P. 269-271.*
85. *Бокалдере Р.П., Лиепинь А.Я. // ХГС. – 1973. – №3. – С. 423-426.*
86. *Allen C.F.H., Beilfuss H.R., Burness D.M. et al. // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24, №6. – P. 787-793.*
87. *Clark J., Varvounis G., Bakavoli M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1986. – P. 711-719.*
88. *Pugmire R.J., Smith J.C., Grant D.M. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1987. – Vol. 24. – P. 805-809.*
89. *Sauter F., Deinhammer W. // Monatsch. Chem. – 1974. – Vol. 105, №3. – P. 558-562.*
90. *Badawey El-Sayed A.M. // J. Heterocyclic Chem. – 1996. – Vol. 33. – P. 229-233.*
91. *Allen C.F.H., Beilfuss H.R., Burness D.M. et al. // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24, №6. – P. 793-796.*
92. *Allen C.F.H., Reynolds G.A., Tinker J.F. et al. // J. Org. Chem. – 1960. – Vol. 25, №3. – P. 361-366.*
93. *Nagai S.-I., Ueda T., Sugiura S. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1998. – Vol. 35. – P 325-327.*
94. *Hussain S.M., El-Reedy A.M., Hassan Rezk A.M. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1987. – Vol. 24. – P. 1605-1610.*
95. *Williams L.A. // J. Chem. Soc. – 1960. – Pt. 2. – P. 1829-1832.*
96. *Brown D.J., Nagamatsu T. // Ast. J. Chem. – 1977. – Vol. 30. – P. 2515-2525.*
97. *Coppola G.M., Hardtmann G.E., Huegi B.S. // J. Heterocyclic Chem. – 1980. – Vol. 17, №7. – P. 1479-1482.*
98. *Liu K.-C., Chen H.-H. // Heterocycles. – 1984. – Vol. 21, №2. – P. 779-783.*
99. *Shirakawa K. // Yakugaku Zasshi. – 1959. – Vol. 79. – P. 1477-1482.*
100. *Brown D.J., Shinozuka K. // Aust. J. Chem. – 1981. – Vol. 34. – P. 2635-2639.*
101. *Urleb U., Stanovnik B., Stibilj V. et al. // Heterocycles. – 1986. – Vol. 24, №7. – P. 899-1909.*
102. *Wu M.T., MacCoss M., Ikeler T.J. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1990. – Vol. 27. – P. 1559-1563.*
103. *Beckett A.H., Spickett R.G.W., Wright S.H.B. // Tetrahedron. – 1968. – Vol. 24. – P. 2839-2850.*
104. *Bitha P., Hlavka J.J., Lin Y. // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 52, №11. – P. 2220-2223.*
105. *Radwan Sh.M., El-Kashef H.S. // Farmaco. – 1998. – Vol. 53. – P. 113-117.*
106. *Abdel-Rahman A.E., Bakhite E.A., Mohamed O.S. et al. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2000. – Vol. 166. – P. 149-171.*
107. *Moneam M.I.A. // Monatsch. Chem. – 2004. – Vol. 135, №1. – P. 45-53.*
108. *Davoodnia A., Heravi M.M., Golshani E. // J. Chem. Res. – 2007. – №5. – P. 257-258.*

109. *Davoodnia A., Zhiani R., Roshani M. et al. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2007. – Vol. 182, №6. – P. 1219-1224.*
110. *Hamed A.A., Zeid I.F., El-Ganzory H.H. et al. // Monatsch. Chem. – 2008. – Vol. 139, №7. – P. 809-820.*
111. *Davoodnia A., Bakavoli M., Mohseni S. et al. // Monatsch. Chem. – 2008 – Vol. 139, №8. – P. 963-965.*
112. *El-Dean A.M.K. // Monatsch. Chem. – 1998. – Vol. 129, №5. – P. 523-533.*
113. *Ahmed E.Kh., Sensfuss U., Habicher W.D. // J. Heterocyclic Chem. – 1999. – Vol. 36, №5. – P. 1119-1122.*
114. *Moneam M.I.A. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2005. – Vol. 180, №2. – P. 633-646.*
115. *El-Emary T.I., Abdel-Mohsen Sh.A. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2006. – Vol. 181, №11. – P. 2459-2474.*
116. *La Noce T., Giuliani A.M. // Tetrahedron. – 1978. – Vol. 34, №19. – P. 2927-2929.*
117. *Spickett R.G.W., Wright S.H.B. // J. Chem. Soc. Sect. C. – 1967. – P. 498-502.*
118. *Tsujikawa T., Tatsuta M. // Heterocycles. – 1977. – Vol. 6, №4. – P. 423-429.*
119. *Pat. GB 1070243 (1967) // C.A. 67: P100157h.*
120. *Saleh M.A., Abdel-Megeed M.F., Abdo M.A. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 2003. – Vol. 40, №1. – P. 1825-1829.*
121. *Shawali A.S., Hassaneen H.M., Shurrab N.Kh. // J. Chem. Res. – 2008. – №7. – P. 425-428.*
122. *Shawali A.S., Hassaneen H.M., Shurrab N.Kh. // J. Heterocyclic Chem. – 2008. – Vol. 45, №6. – P. 1825-1829.*
123. *Svete Ju., Golic L., Stanovnik B. // J. Heterocyclic Chem. – 1997. – Vol. 34, №4. – P. 1115-1121.*
124. *El-Gazzar A.B.A., Abu-Zied Kh.M., El-Din N.K. // Heteroatom Chem. – 2007. – Vol. 18, №1. – P. 34-43.*
125. *El-Gazzar A.B.A. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2005. – Vol. 180, №1. – P. 283-293.*
126. *Novinson T., Okabe T., Robins R.K. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1975. – Vol. 12, №12. – P. 1187-1190.*
127. *Brown D.J., Dunlap W.C., Grigg G.W. et al. // Aust. J. Chem. – 1978. – Vol. 31. – P. 397-404.*
128. *Brown D.J., Iwai Y. // Aust. J. Chem. – 1979. – Vol. 32. – P. 2727-2733.*
129. *Pat. WO 2004/074270 (2004) // http:// worldwide.espacenet.com.*
130. *Kreutzberger A. // Chem. Ber. – 1966. – Jg. 99, №7. – S. 2237-2245.*
131. *Bee J.A., Rose F.L. // J. Chem. Soc. Sect. C. – 1966. – P. 2031-2038.*
132. *Heravi M.M., Bakherad M., Rahimizadeh M. et al. // Heterocyclic Comm. – 2004. – Vol. 10, №4-5. – P. 335-338.*
133. *Hamed A.A., El-Ashry El-S.H., Zeid I.F. et al. // J. Chem. Res. – 2008. – №6. – P. 334-339.*
134. *Bishop B.C., Marley H., Preston P.N. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1999. – P. 1527-1532.*
135. *Ouf N.H. // Boll. Chim. Farm. – 2004. – Vol. 143, №7. – P. 275-279.*
136. *Васькевич Р.И., Савицкий П.В., Зборовский Ю.Л. и др. // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45, вып. 9. – С. 1399-1402.*
137. *Хрипак С.М., Васькевич Р.И., Зборовский Ю.Л. и др. // ЖОрХ. – 2000. – Т. 36, вып. 3. – С. 448-449.*
138. *Васькевич Р.И., Савицкий П.В., Зборовский Ю.Л. и др. // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42, вып. 9. – С. 1411-1416.*
139. *Васькевич Р.И., Савицкий П.В., Зборовский Ю.Л. и др. // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42, вып. 9. – С. 1417-1422.*
140. *Васькевич Р.И., Бентя А.В., Станинец В.И. // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46, вып. 2. – С. 290-294.*
141. *Künstlinger M., Breitmaier E. // Synthesis. – 1983. – №1. – P. 44-47.*
142. *Савицкий П.В., Васькевич Р.И., Станинец В.И. // Укр. хим. журн. – 2010. – Т. 76, №5. – С. 64-67.*
143. *Reimlinger H., Jacquier R., Daunis J. // Chem. Ber. – 1971. – Jg. 104, №9. – S. 2702-2708.*
144. *Salem M.A.I., Madkour H.M.F., Marzouk M.I. et al. // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2008. – Vol. 183, №10. – P. 2596-2614.*
145. *Daunis J., Lopez H. // J. Org. Chem. – 1977. – Vol. 42, №6. – P. 1022.*
146. *Pat. US 2008/039457 (2008) // http:// worldwide.espacenet.com.*
147. *Trust R.I., Albright J.D., Lovell F.M. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1979. – Vol. 16. – P. 1393-1403.*
148. *Makhlouf A.A., Maklad Y.A. // Arzneimittelforschung. – 2004. – Vol. 54, №1. – P. 42-49.*
149. *Иванов С.Н., Личицкий Б.В., Дудинов А.А. и др. // ХГС. – 2001. – №1. – С. 89-94.*
150. *Краюшкин М.М., Яровенко В.Н., Седишев И.П. и др. // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41, №6. – С. 895-902.*
151. *Shaban M.A.E., Nasr A.Z., Morgaan A.E.A. // Farmaco. – 1999. – Vol. 54. – P. 800-809.*
152. *Shaban M.A.E., Nasr A.Z., Morgaan A.E.A. // Pharmazie. – 2003. – Vol. 58, №12. – P. 860-865.*
153. *Youssef M.S.K., Hassan Kh.M., Atta F.M. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1984. – Vol. 21, №5. – P. 1565-1568.*
154. *El Ashry E.S.H., Rashed N., Hamid H.A. et al. // Z. Naturforsch. B Chem. Sci. – 1997. – Vol. 52, №7. – P. 873-882.*
155. *Rashed N., Hamid H.A., Ramadan El S. et al. // Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids. – 1998. – Vol. 17, №8. – P. 1373-1384.*

156. Sasaki T., Murafa M. // Chem. Ber. – 1969. – Jg. 102, №11. – S. 3818-3823.
157. Szarics E., Riedl Z., Nyikos L. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 41. – P. 445-456.
158. Daunis J., Follet M. // Bull. Soc. Chim. France. – 1975. – №3-4, Pt. 2. – P. 864-870.
159. Eid M.M., Hassan R.H. // Egypt. J. Pharm. Sci. – 1990. – Vol. 31, №1-4. – P. 337-342.
160. Pelaez W.J., Yranzo G.I., Grof C. et al. // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61. – P. 7489-7498.
161. Messmer A., Hajos G., Benko P. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1973. – Vol. 10. – P. 575-578.
162. Pat. EP 1502918 (2005) // http:// worldwide.espacenet.com.
163. Nishigaki S., Ichiba M., Senga K. // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48, №10. – P. 1628-1631.
164. Nagai S.-I., Ueda T., Nagatsu A. et al. // Heterocycles. – 1997. – Vol. 44, №1. – P. 117-120.
165. Abdel-Latif F.F., Shaker R.M., Mahgoub S.A. et al. // J. Heterocyclic Chem. – 1990. – Vol. 26, №3. – P. 769-772.
166. Shawali A.S., Gomha S.M. // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58. – P. 8559-8564.
167. Gray E.J., Stevens M.F.G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1976. – P. 1492-1496.
168. Sasaki T., Ito E. // J. Heterocyclic Chem. – 1981. – Vol. 18, №11. – P. 1353-1356.
169. Pat. WO 2004/074290 (2004) // http:// worldwide.espacenet.com.
170. Васькевич Р.И., Савицкий П.В., Русанов Э.Б. и др. // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46, вып. 11. – С. 1675-1679.
171. Legraverend M., Lhoste J.M., Bisagni E. // Tetrahedron. – 1981. – Vol. 37. – P. 4353-4356.
172. Potts K.T., Husain S. // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 36, №1. – P. 10-13.
173. Khazi I.M., Mahajanshetti C.S. // Monatsch. Chem. – 1995. – Vol. 126, №6-7. – P. 759-766.
174. Усольцева С.В., Андроникова Г.П. // ХГС. – 1994. – №2. – С. 253-255.
175. Мамедов В.А., Валеева В.Н., Антохина Л.А. // ХГС. – 1995. – №3. – С. 406-409.
176. Pat. WO 2008/144767 (2008) // http:// worldwide.espacenet.com.
177. Pat. US 4064261 (1977) // C.A. 86:P5468u.
178. Viviani F., Vors J.P., Gaudry M. et al. // Bull. Soc. Chim. France. – 1993. – Vol. 130, №3. – P. 395-404.
179. Pat. DE 2109577 (1972) // http:// worldwide.espacenet.com.
180. Pat. DE 2250077 (1973) // C.A. 84:P440070m.
181. Butler R.N., O'Sullivan P., Scott F.L. // J. Chem. Soc. Sect. C. – 1971. – P. 2265-2268.
182. Singh O.V., George V. // Synth. Commun. – 1994. – Vol. 24, №18. – P. 2627-2635.
183. Butler R.N., O'Sullivan P., Scott F.L. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1972. – P. 1519-1523.
184. Beyer H., Bulka E. // J. Pract. Chem. – 1965. – Vol. 30, №5-6. – P. 280-294.

Надійшла до редакції 16.11.2012 р.

УДК 547.333+547.82+547.83+547.85

ЕЛЕКТРОФІЛЬНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ ЄНАМІНІВ ТА СПОРІДНЕНИХ РЕАГЕНТІВ

О.В.Кушнір, М.В.Вовк*

Чернівецький національний університет ім. Ю.Федьковича
* Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

Ключові слова: єнаміни; N,N- та N,S-кетенацеталі; циклоконденсації; гетероциклічні сполуки; гетероциклізації; бінуклеофіли; біелектрофіли

В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані, які стосуються гетероциклізацій єнамінів та споріднених реагентів із електрофілами.

ELECTROPHILIC HETEROCYCLIZATIONS OF ENAMINES AND RELATED REAGENTS
O.V.Kushnir, M.V.Vovk
The literature data concerning heterocyclizations of enamines and related reagents with electrophiles have been summarized in the review.

ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ЕНАМИНОВ И РОДСТВЕННЫХ РЕАГЕНТОВ
О.В.Кушнир, М.В.Вовк
В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные, касающиеся гетероциклизаций енаминов и родственных реагентов с электрофилами.

Недивлячись на те, що на сьогоднішній день єнаміни є великим, грунтовно дослідженим типом органічних сполук [1, 2], їх синтетичний потенціал все ще залишається не повністю розкритим. Останнім часом вони викликають неабияку зацікавленість, як легкодоступні базові сполуки для отримання різноманітних типів гетероциклів. Наявність у структурі єнаміну двох нуклеофільних центрів – атома нітрогену і β-карбону – робить їх вельми перспективними реагентами в гетероциклічній хімії. Аналіз літературних джерел засвідчує, що методам синтезу та реакціям ациклічних і циклічних єнамінів з нуклеофільними і частково електрофільними та іншими реагентами присвячені огляди [3, 4], опубліковані на початку 90-х років минулого століття. Оглядові праці, які б у повній мірі охоплювали поведінку первинних і вторинних єнамінів та споріднених сполук (N,N- та N,S-кетенацеталів) із поліфункціональними електрофілами, відсутні. Саме тому видавалось доцільним проаналізувати, систематизувати та узагальнити матеріал, який стосується такого роду гетероциклізацій.

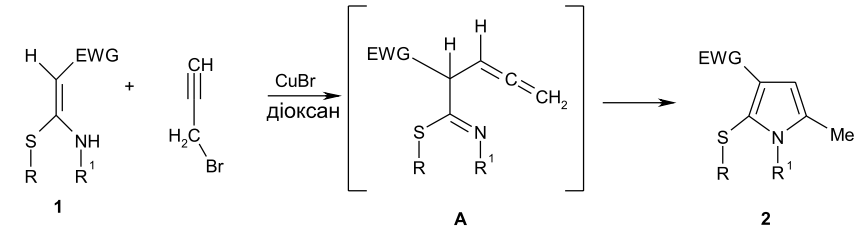
1. Циклізації з функціоналізованими алкіл- та арилгалогенідами

1.1. [3+2]-Циклоконденсації

Ациклічні та циклічні N,S-кетенацеталі **1** взаємодіють з 2-пропінілбромідом у присутності CuBr як каталізатора за схемою С-алкілювання з утворенням інтермедіатів **А**, які в подальшому регіоконтрольовано за участю атома нітрогену циклізуються в заміщені піроли **2** [5] (схема 1).

Регіоспецифічний шлях отримання піроло[1,2-а] ізохінолінів **3** був зреалізований при взаємодії структур єнамінового типу **4** з діетилацеталем бромоацетальдегіду в ДМФА через проміжні продукти **А** та **Б** [6]. За аналогічною схемою були отримані функціоналізовані та 1,2-анельовані піроли, важкодоступні іншими методами [7] (схема 2).

Циклічні кетенаміналі **5** реагують з α-бромокетонами за схемою первинного С-алкілювання



EWG = NO_2, C(O)Me, C(O)Bn, C(O)Ph
RR^1= -$(CH_2)_2$-; R = Me; R^1= Me, Et, *н*-Pr, Bu, Ph, Bn

49-79%

Схема 1

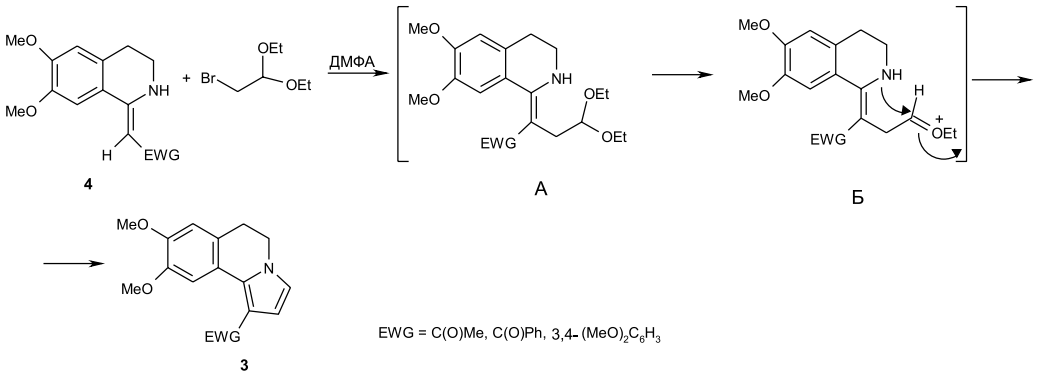


Схема 2

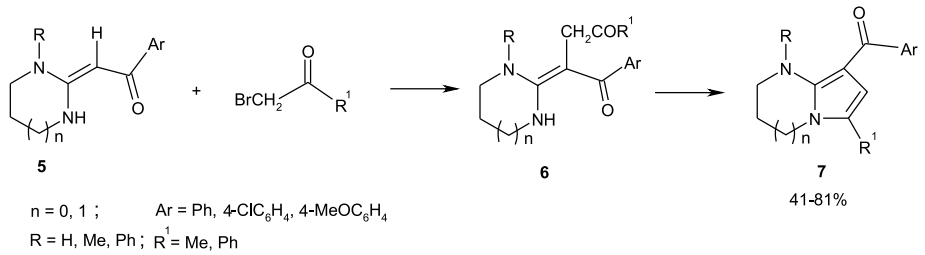


Схема 3

і утворення продуктів **6**, які швидко циклізуються до анельованих 1,3-діазагетероциклами піролів **7** [8, 9] (схема 3).

Автори праці [10] показали, що реакція Чичибабіна єнамінів ряду 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну **8** з 4-бромофенацилбромідом в етанольному розчині в присутності Na_2CO_3 також приводить до похідних піроло[2,1-a]ізохіноліну **9** без фіксації продуктів С-алкілювання (схема 4).

При дослідженні процесу алкілювання гетероциклічних єнамінів **10** естером бромоцтової кислоти виявлено вплив розміру циклу на процес конденсації. Встановлено, що при похідних шести- і семичленних гетероциклічних єнамінах С-алкільований інтермедіат **11** спонтанно циклізується до γ-лактаму **12** з невисокими виходами. У випадку п'ятичленних гетероциклічних єнамінів С-алкілювання вдається провести з високими виходами при застосуванні $(i\text{-Pr})_2NLi$ або NaH, що було успішно використано в синтезі піролізидинів природного походження [11-13] (схема 5).

1.2. [3+3]-Циклоконденсації

Взаємодія N,N-кетенаміналів **13** з 1,3-дигалогеноалканами реалізується як C,N-діалкілювання і дає відповідні імідазо[1,2-a]піридини **14** з виходами 44-64% [14] (схема 6).

Реакція нітроєнаміну **15** з 3-бромопропіонілхлоридом приводить до піридону **16,** який в присутності трифтороцтової кислоти зазнає внутрішньомолекулярної циклізації з елімінуванням метилмеркаптану і утворенням функціоналізованих бензо[a]хінолізин-4-онів **17** з практично кількісними виходами [15] (схема 7).

Цікава закономірність була виявлена при взаємодії циклічних єнамінів **18** із *o*-бромобензилбромідом. Встановлено, що семичленний єнамін реа-

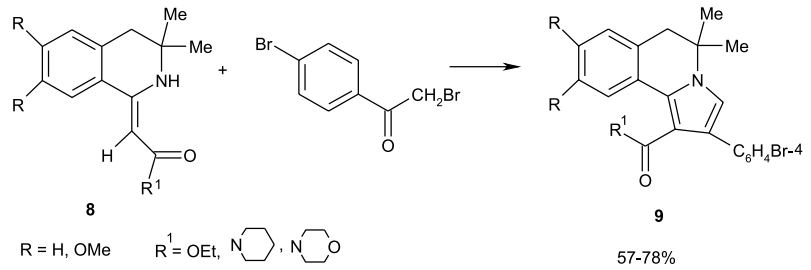


Схема 4

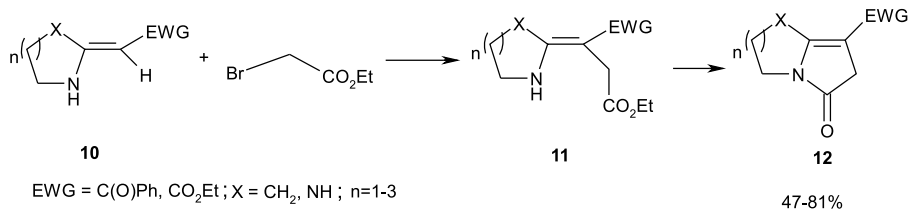


Схема 5

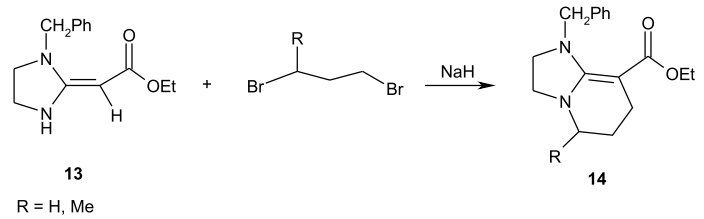


Схема 6

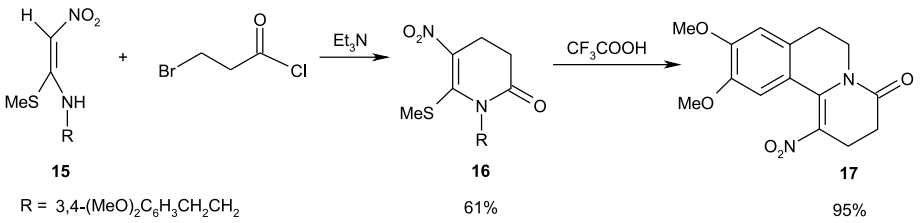


Схема 7

гує в киплячому ацетонітрилі, натомість у випадку п'яти- та шестичленних похідних реакція перебігає в присутності NaH. Внутрішньомолекулярна циклізація утворених при цьому С-бензильованих продуктів **19** відбувається тільки при наявності каталітичних кількостей $Pd(dba)_2$ і приводить до конденсованих гетероциклічних сполук **20** [16] (схема 8).

1.3. [3+4]-Циклоконденсації

Реакції N,N-кетенаміналів **21** з етил 2-(бромометил)бензоатом у киплячому ацетонітрилі дають продукти С-бензилювання **22**, подальше внутрішньомолекулярне ацилювання амінального атома нітрогену яких приводить до імідазоазепінів **23** [17] (схема 9).

2. Циклізації з α,β-ненасиченими сполуками

В останні десятиліття велика увага приділяється реакціям гетероциклічних єнамінів з α,β-ненасиченими сполуками. На теперішній час значна кількість конденсованих нітрогеновмісних гетероциклічних сполук синтезована з використанням саме гетероциклічних єнамінів.

2.1. Взаємодія з електронодефіцитними алкінами

Ациклічні та циклічні єнаміни загальної формули **24** з хоча б однією вторинною аміногрупою схильні до аза-єнової реакції з естерами пропіолової і ацетилендикарбонової кислот. У полярних або протонних розчинниках у присутності NaOEt [18-26], NaH [27-29] або Et_3N [30] вони утворюють адукти Міхаеля **25,** які швидко перетворюються на δ-лактамні конденсовані гетероцикли **26** (оксазоло[3,2-a]піридини, тіазоло[3,2-a]піридини, імідазо[1,2-a]піридини) [18-30] (схема 10).

Досить складні гетероциклічні системи піридо[1,2-a]піразинового, піридо[1,2-a]хіноксалінового, піридо[2,1-c]-1,4-оксазинового, піридо[2,1-c]-1,4-бензоксазинового [31], піридо[2,1-c]тіазинового, піридо[2,1-c]-1,4-бензтіазинового [32] типів **27** були отримані взаємодією відповідних єнамінів з диметилацетилендикарбоксилатом (схема 11).

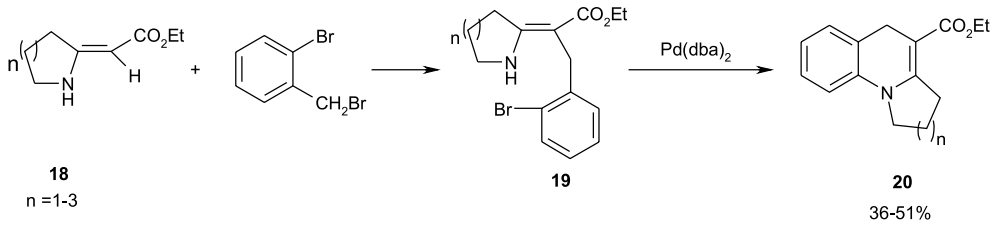


Схема 8

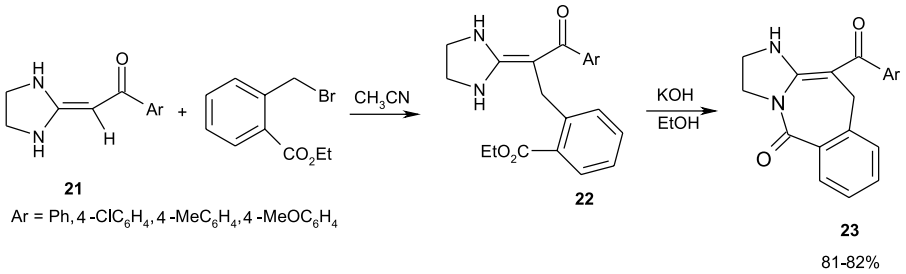
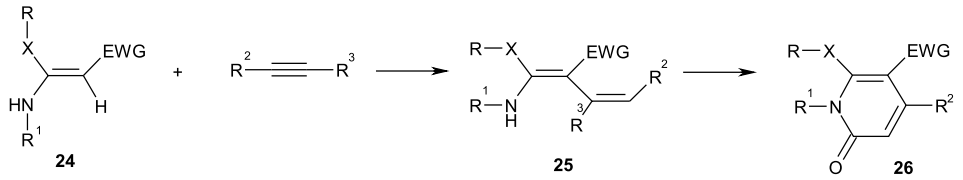


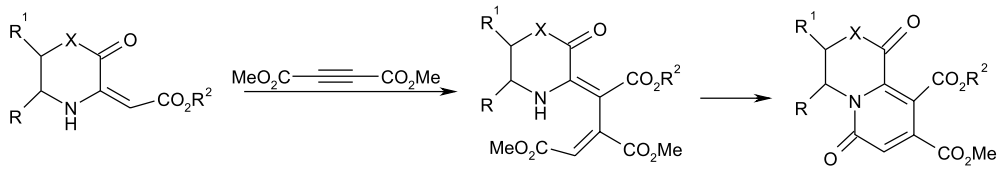
Схема 9



X = CH_2, NH,O,S ; EWG = CN, CO_2Et, C(O)Me ,C(O)Ph

RR^1= -$(CH_2)_{2-4}$- ; R^1= H, Me, Bn, Ph ; R^2= H, CO_2Et ; R^3= CO_2Et ;C(O)–N N

Схема 10

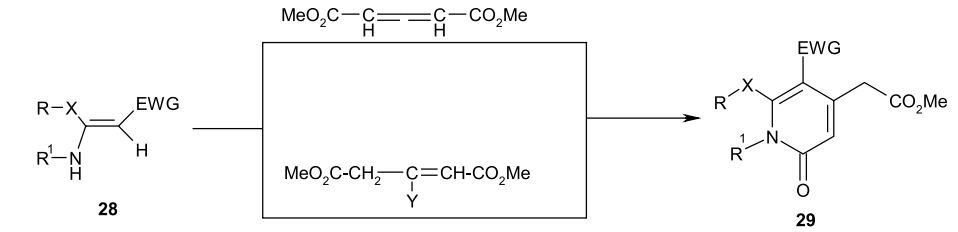


RR^1= -CH=CH-CH=CH- ; R=R^1= H, Cl, Me ; R^2 = Me, Et

X = O,N,S

16-80%

Схема 11

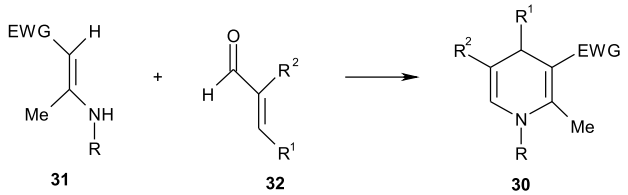


Y = Cl, $OP(OEt)_2$; EWG = C(O)Me, CO_2Me, CO_2Et

X = CH_2 ; RX = $(EtO)_2CMe$, $(EtO)_2CH$, CO_2Me

R R^1= -$(CH_2)_2$- ; R =H ; R^1= H, $(EtO)_2CH$-CH_2-CH_2, C(O)Me, $C(O)NMe_2$, CO_2Me

Схема 12



EWG = C(O)Me, C(O)Ph, CO_2Me, CO_2Et

R = H, Me, Bn, Ph; R^1= H, *n*-Pr, Ar, OH, ONa ; R^2= H, NO_2, CO_2Et

Схема 13

2.2. Реакція з електронодефіцитними аленами та їх попередниками

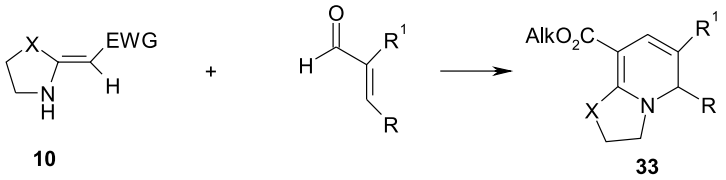
Грунтуючись на ефективних підходах до синтезу α-піридонів реакцією єнамінових естерів з 1,3-дикарбетоксиаленом або його попередниками, Данішевський та співавт. [33-39] запропонували використовувати гетероциклічні єнаміни **28** [34-39] для отримання 2-піридонів **29**, які є ключовими «білдинг-блоками» при дизайні алкалоїдів камтотецину [34-39], лентигінозину, свайнсоніну, кастаносперміну, епілептигінозину [25-29] (схема 12).

2.3. Циклоконденсація з електронодефіцитними алкенами

2.3.1. Взаємодія з α,β-ненасиченими аліфатичними альдегідами і кетонами. Реакція Ганча

Для синтезу 1,2,3,4-тетразаміщених-1,4-дигідропіридинів **30** запропонована циклоконденсація єнамінів **31** з еналями **32,** яка каталізується перхлоратами металів [40] або амінами [41-43] (схема 13).

Реакція циклічних єнамінів **10** із ненасиченими альдегідами є зручним методом утворення тетрагідроіндолізидинів **33** [19, 44, 45] (схема 14).



X = CH_2, NH ; EWG = CO_2Me, CO_2Et

R = H, Me, Ph ; R^1= H, Me ; RR^1 = -$(CH_2)_4$-

27-75%

Схема 14

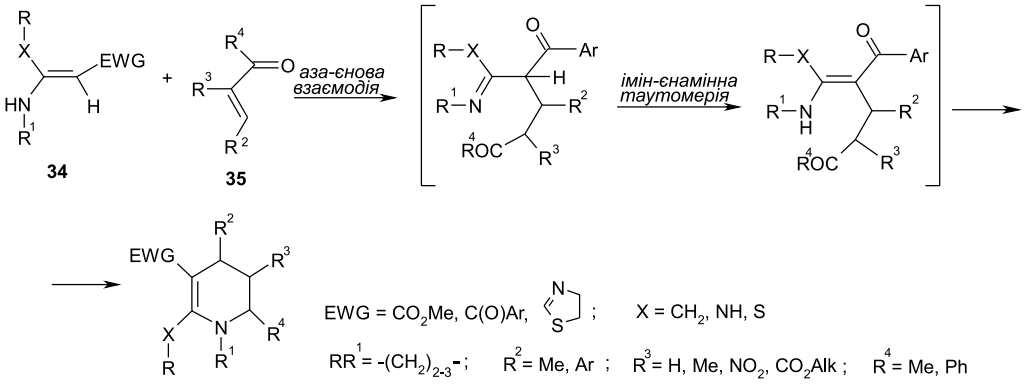


Схема 15

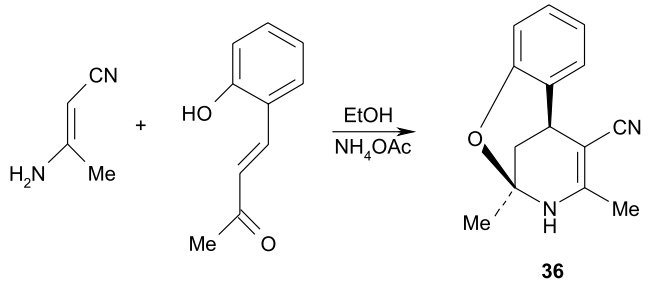


Схема 16

Гетероциклічні кетенаміналі, що містять вторинний атом нітрогену належать до гетероєнових систем, які реагують з єнонами в м'яких умовах. Взаємодія як ациклічних, так і п'яти- та шестичленних кетенаміналів **34** з низкою α,β-ненасичених кетонів **35** проходить через аза-єнову стадію, імін-єнамінову таутомерію, внутрішньомолекулярну циклізацію і приводить відповідно до імідазо[1,2-а]піридинів, піридо[1,2-а]піримідинів [46, 47], функціоналізованих піридинів [25, 48], тіазоло[3,2-а]піридинів [49]. Варто зазначити, що при цьому продукти С-алкілювання вдається виділити тільки при використанні 1,3-дифенілпроп-2-ен-1-ону [48] (схема 15).

При наявності в кетоні арильного залишку з гідроксильною групою взаємодія з єнамінною компонентою супроводжується утворенням дигідропіридину **36** з виходом 43% [50] (схема 16).

Цікавим прикладом каскадних реакцій в твердій фазі є взаємодія первинних або вторинних єнаміноестерів **30** з транс-1,2-дибензоїлетеном, яка приводить до піролів **37**, найбільш вірогідно, через приєднання за Міхаелем та імін-єнамінове перегрупування [51] (схема 17).

Реакція єнаміну **38** з метил 2-(3-хлоробензиліден)ацетилацетатом **39** легко перебігає в бензені і дає суміш ізомерних 3,4,6,7-тетрагідро-2Н-1,4-бензотіазину **40** та 3,4,8,9-тетрагідропіридо[2,1-с]тіазину **41** [52] (схема 18).

Автори [53] запропонували синтез нових дигідропіридинкарбоксилатів **42**, які є аналогами інгібітора глікогенолізу печінки щурів (U6751),

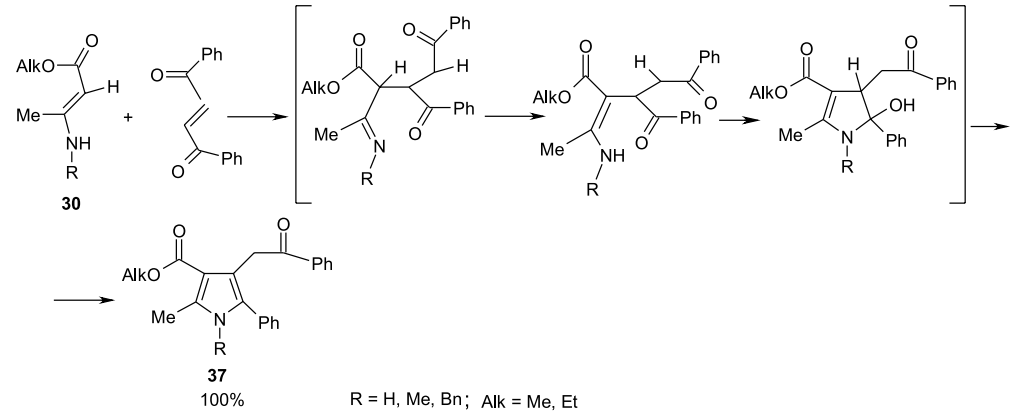


Схема 17

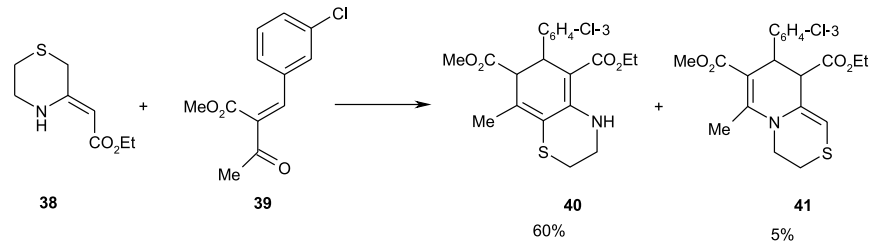


Схема 18

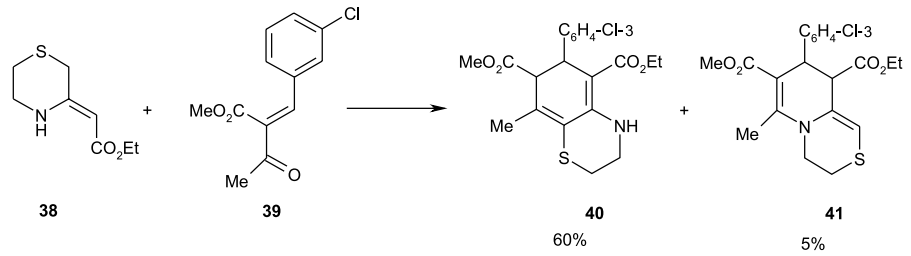


Схема 19

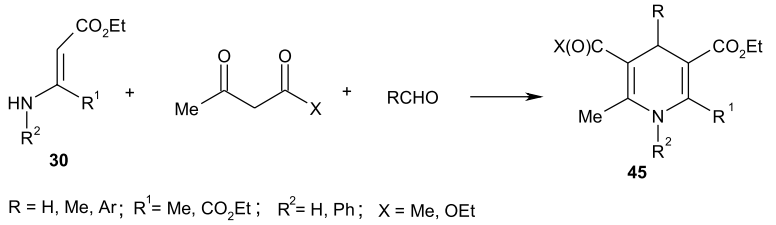


Схема 20

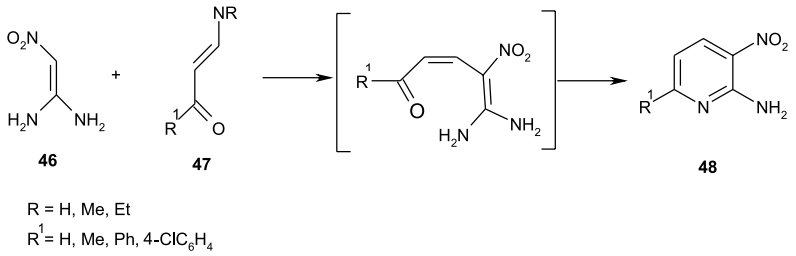


Схема 21

реакцією Ганча метиламінофумаратів **43** з α-карбокси-α,β-ненасиченими кетонами **44** (схема 19).

Реакція Ганча єнамінів **30** із похідними α,β-ненасичених кетонів, отриманих *in situ* із β-дикарбонільних сполук і альдегідів лежить в основі синтезу дигідропохідних піридину **45** [54, 55] (схема 20).

Заміщені нітрокетенаміналі **46** знайшли використання в ролі нуклеофілів у реакції з єнамінонами **47**, яка з високими виходами приводить до 2-аміно-3-нітропіридинів **48**, що є попередниками в синтезі 3-деазаптеридинів [56] (схема 21).

2.3.2. Взаємодія з α,β-ненасиченими циклічними кетонами. Реакція Неніцеску

Реакція Неніцеску єнамінів **49** із заміщеними 1,4-бензохінонами **50** перебігає через проміжні сполуки типу **51**, які перетворюються на цільові індоли **52.** Як правило, її проводять в оцтовій кислоті [57-66], нітрометані [6, 67, 68], метанолі [69-72], ацетоні [73-75], а також у присутності кислот Льюїса [76] (схема 22).

Протиракова активність мітоміцину стимулювала розвиток досліджень у синтезі його аналогів з базовим 2,3-дигідропіроло[1,2-а]індоловим ядром. Автори [77] детально дослідили реакцію Неніцеску різноманітних екзоциклічних єнамінів **18** з 4-монокеталем 3-метоксихінону **53** і отримали низку [1,2-а]анельованих індол-9-карбоксилатів **54** з виходами 59-84% (схема 23).

У ролі біфункціональної електрофільної компоненти в реакції Неніцеску може бути використаний і хінондіімін **55**, який конденсується з єнаміном **49** у хлористому метилені в присутності $BF_3 \times Et_2O$ з утворенням поліфункціональної похідної індолу **56** [78] (схема 24).

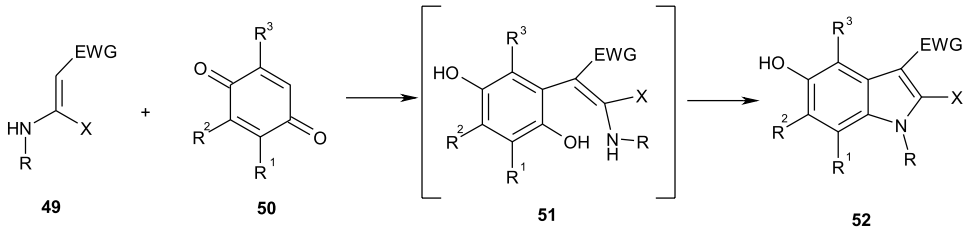


Схема 22

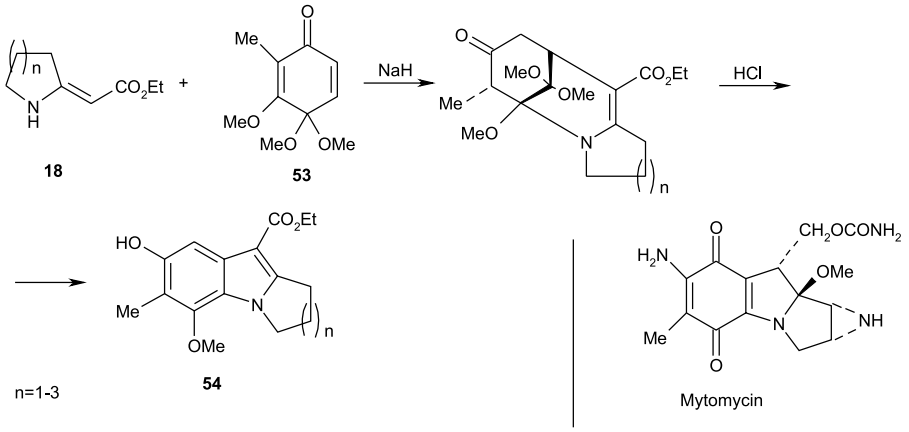


Схема 23

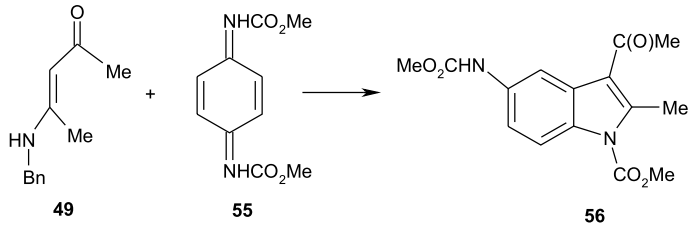


Схема 24

Взаємодія єнамінів **49** з діоксобензотіазолом **57** в умовах реакції Неніцеску приводить до суміші ізомерних фуро[2,3-е]бензотіазолів **58, 59** (в оцтовій кислоті) або піроло[2,3-е]бензотіазолу **60** (в нітрометані) [79] (схема 25).

Згідно з дослідженнями У. Кукландера [80] амінокротонат **49** реагує з діетилнафтохінон-2,3-дикарбоксилатом **61** з утворенням похідних 5-оксо-1,5-дигідробензо[g]індолтрикарбоксилатів **62**, **63** та 5-оксо-1,5-дигідробензо[g]індолдикарбоксилатів **64** (схема 26).

Враховуючи високу антимікробну і антиракову дію заміщених мітоценів, автори [81] розробили спосіб синтезу їх аналогів **65** приєднанням єнаміну **66** до бромохінонів **67** за Міхаелем через утворення проміжних сполук **68а** і **68б** з наступною каталітичною циклізацією в присутності $CuBr_2$ (схема 27).

Реакції циклічних єнамінів **69** із 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном у присутності Et_3N приводять до гексациклічних хінонів **70**, які можна розглядати як потенційні будівельні блоки для барвників та лікарських засобів [82] (схема 28).

α,β-Ненасичені єнони **72,** отримані з циклічних кетонів і бензальдегіду, виявились ефективними єнофілами в реакції з кетенаміналями **71**, яка приводить до частково гідрованих хінолінів [83] або імідазо[1,2-а]хінолінів **73** [46, 48, 84, 85] (схема 29).

Не менш цікаві результати були отримані при використанні в ролі біелектрофілу дифенілциклопропенону, який при взаємодії з N,N-нітрокете-

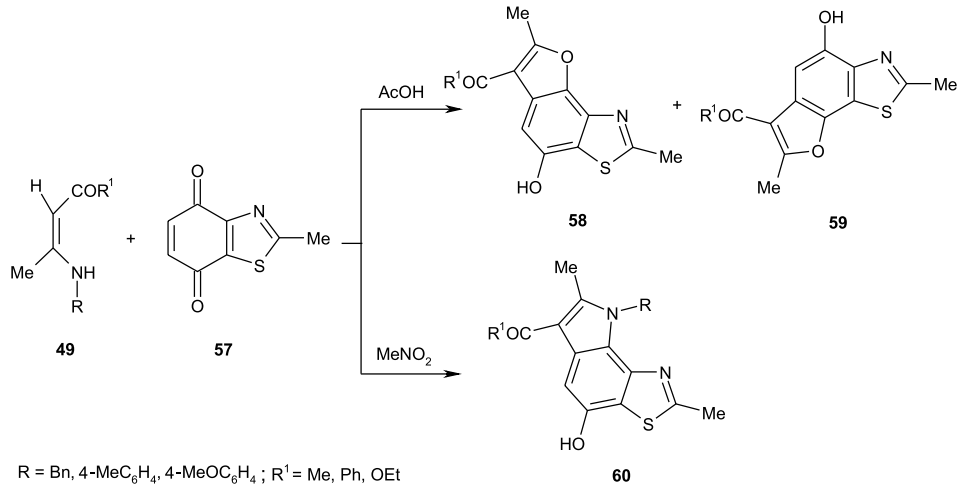


Схема 25

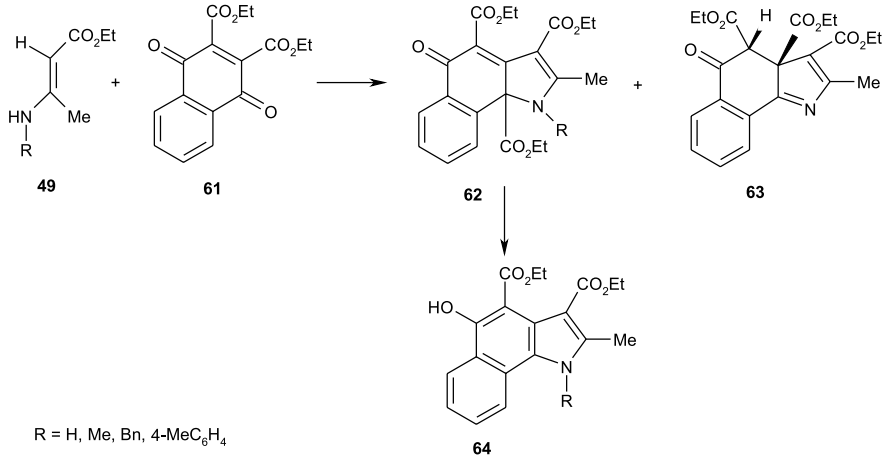


Схема 26

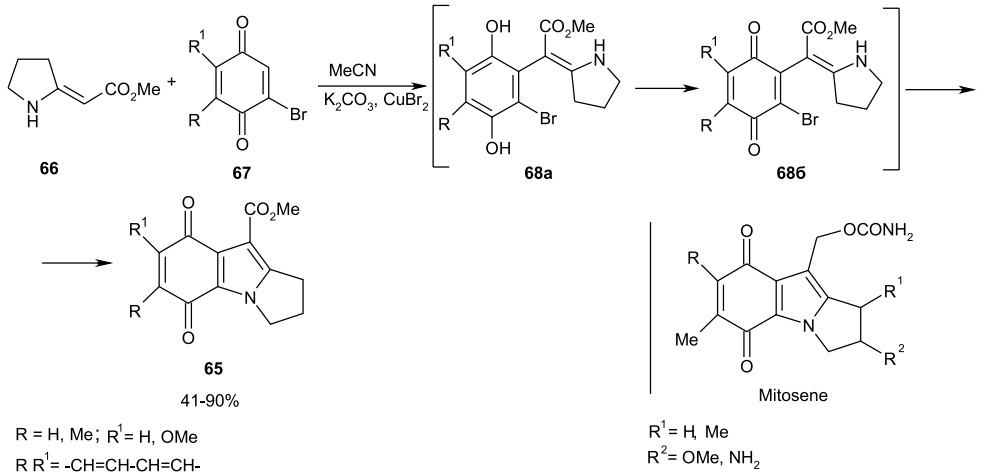


Схема 27

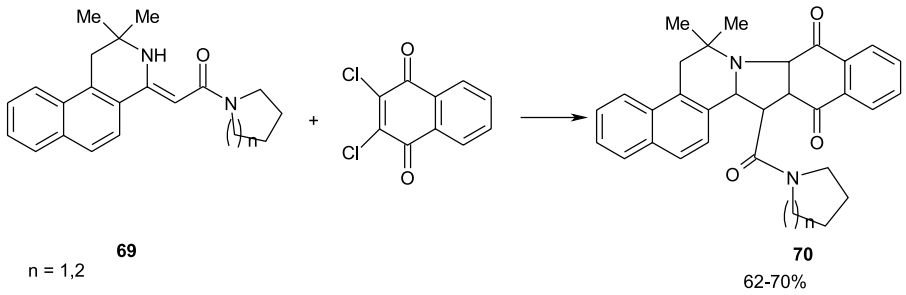


Схема 28

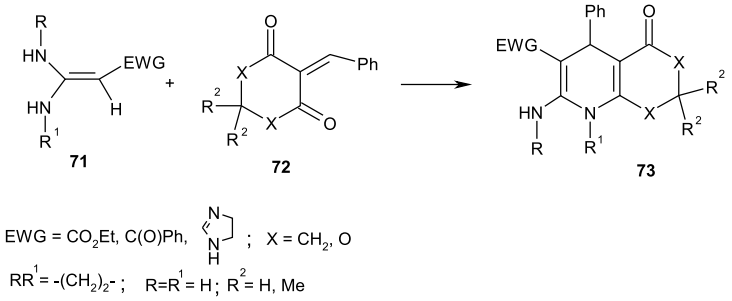


Схема 29

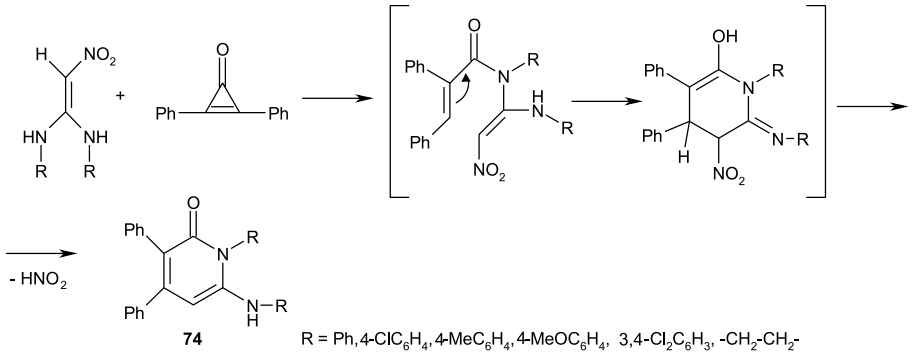


Схема 30

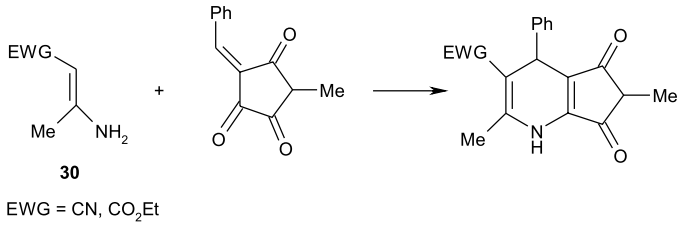


Схема 31

нацеталем у присутності K_2CO_3 при кімнатній температурі утворює 6-аміно-2-піридони **74** з виходами 24-56% [86] (схема 30).

Е.Станкевич та співавт. [87] дослідили взаємодію єнамінів **30** з похідним бензиліденциклопентатріону, результатом якої є формування дигідропіридинового циклу (схема 31).

У патентах [88-91] описана реакція гетероциклічних єнамінів **75** з діоксинонами **76**, яка реалізується через N-вінілювання єнамінного фрагменту з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією до конденсованих піридинонів **77** (схема 32).

2.3.3. Конденсація з α,β-ненасиченими кислотами та їх похідними

Потреба в розширенні β-лактамних антибіотиків, споріднених з цефалоспоринами і пеніцилінами, сприяла використанню тіазолідинацетатів у ролі єнамінових компонент в одностадійному синтезі відповідних біциклічних сполук. Встановлено, що взаємодія тіазолідиналкіліденацетату **78** з пропеновою кислотою в присутності дициклогексилкарбодіміду (ДЦК) приводить до біснорпеніцилінових аналогів **79** [92] (схема 33).

Широка різноманітність похідних α,β-ненасичених карбонових кислот відкриває можливість

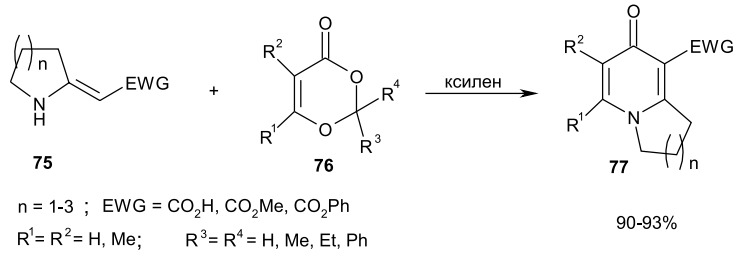


Схема 32

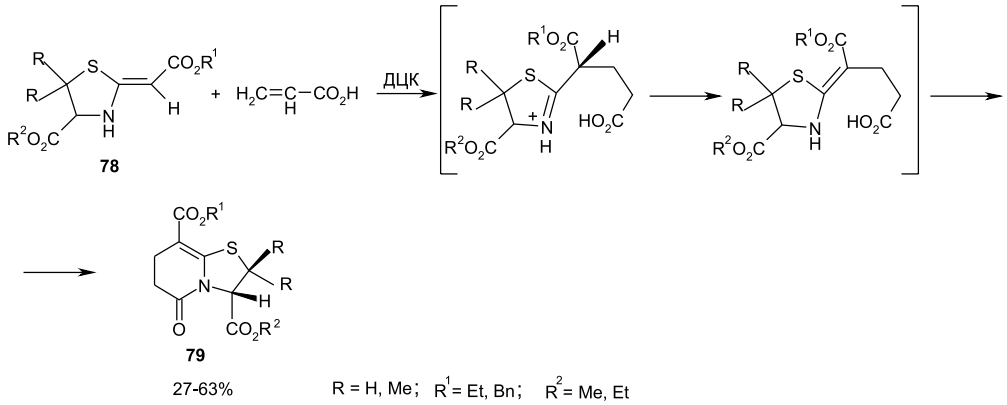
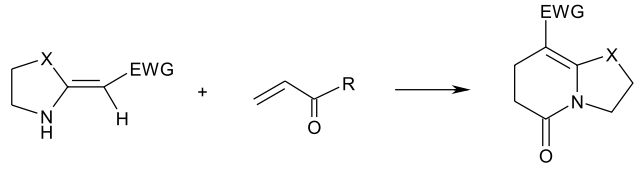


Схема 33

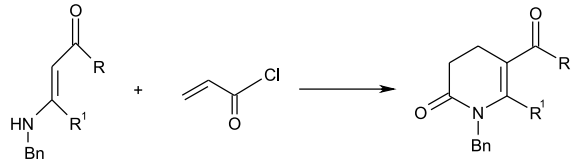


80 **81**

EWG = NO_2, C(O)Me, C(O)Ph, CO_2Et

X = S, NCH_2Ph R = Cl, OMe

Схема 34



30 **82**

R = Me, Ph, OMe ; R^1= H, Me

Схема 35

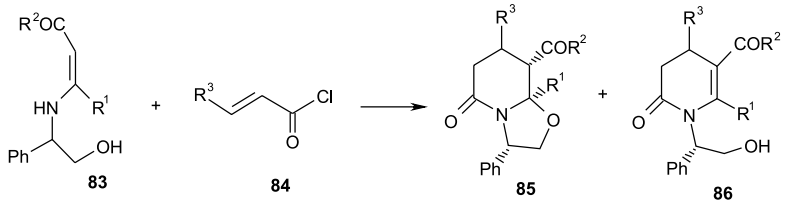
їх використання як біелектрофілів у реакціях з гетероциклічними єнамінами для отримання конденсованих гетероциклічних сполук. Так N,N- та N,S-кетенацеталі **80** взаємодіють з метилакрилатом в етанолі [19, 22, 24, 25] або похідними акрилоїлхлориду в тетрагідрофурані [93-95] в присутності піридину [19, 24] або триетиламіну [96, 97] з утворенням відповідних імідазо[1,2-а]піридинів, тіазоло[3,2-а]піридинів або піридо[2,1-а]-оксазинів **81** (схема 34).

Реакція N-бензил-β-єнамінокарбонільних сполук **30** із акрилоїлхлоридом виявилась ефективною для регіоселективного синтезу δ-лактамів **82** [98-100] (схема 35).

Однак при дослідженні взаємодії β-єнамінокетонів та β-єнаміноестерів **83** з активованими акрилоїлхлоридами **84** було виявлено утворення двох типів гетероциклів – оксазололактамів **85** та 3,4-дигідро-2-піридинонів **86** [101-103] (схема 36).

Автори [104] розробили ефективний метод побудови біциклічних піридинонів **87** конденсацією гетероциклічних кетенацеталів **88** з β-кетоестерами енолтозилату **89** в присутності триетиламіну і створили фокусовану бібліотеку нових сполук, які виявили протипухлинну активність стосовно деяких ракових ліній (схема 37).

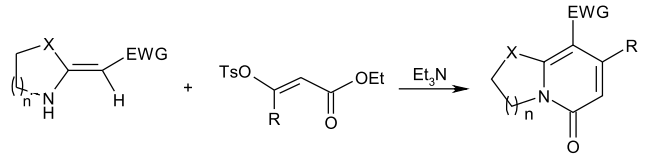
Циклізацією гетероциклічних єнамінів **18** із похідними α,β-ненасичених кислот **90** отримані азабіциклічні сполуки **91**, **92** (n=2,3). Зазначається, що у випадку п'ятичленних гетероциклічних



83 **84** **85** **86**

R^1= H, Me ; R^2= Me, OMe ; R^3= H, Me

Схема 36

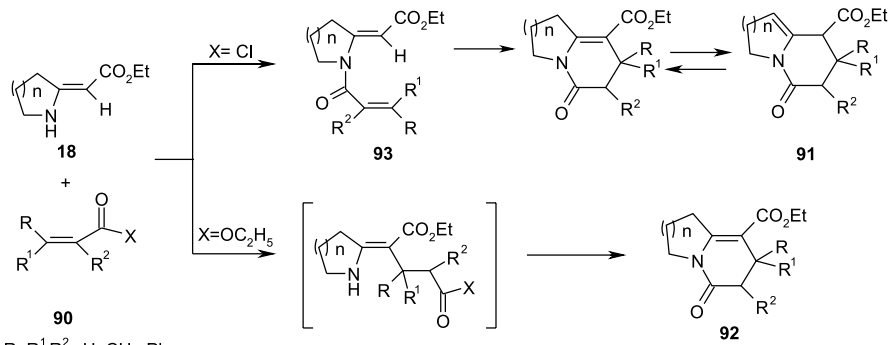


88 **89** **87**

n=1-2 ; EWG = NO_2, C(O)Me, C(O)Ar, CO_2Et 80-95%

X = O, NH ; R = Me, CF_3

Схема 37



18 **93** **91** **90** **92**

R, R^1, R^2= H, CH_3, Ph

n= 1-3

Схема 38

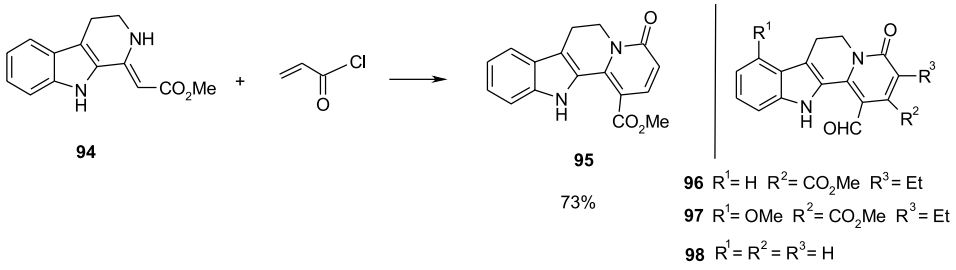


Схема 39

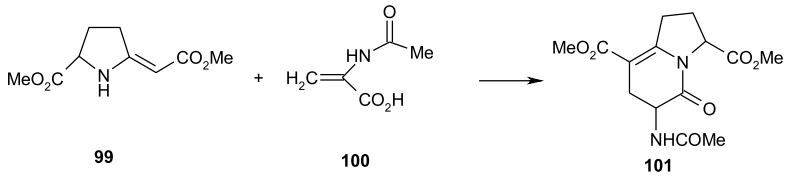


Схема 40

єнамінів реакція зупиняється на стадії N-ацильованих продуктів **93** [27, 28, 105] (схема 38).

Реакція єнаміну **94** з акрилоїлхлоридом у двофазній системі (NaOH – C_6H_6 – *n*-Bu_4NHSO_4) виявилась ефективною для отримання дигідропіридинону **95**, який є попередником індольних алкалоїдів коринантейдаліну **96**, мітрагіналіну **97** та науклефідину **98** [106] (схема 39).

Піролоанельований дигідропіридин **101** був синтезований із виходом 60% методом Капса – взаємодією β-єнаміноестеру **99** з α-ацетиламіноакриловою кислотою **100** [107] (схема 40).

Єнаміни **102** в киплячому етанолі реагують із похідними бензиліденмалонової та акрилової кислот **103** з первинним утворенням аддуктів Міхаеля, які потім циклізуються в піридини **104** [49, 108, 109] (схема 41).

Нещодавно [110] було доведено, що гетероциклічні кетенаміналі **105** взаємодіють з акрилонітрилом у нейтральних умовах з утворенням С-аддуктів **106**, а в сильно основних – N-аддуктів **107.** Подальша внутрішньомолекулярна циклізація спостерігається тільки у випадку проміжного С-аддукту і приводить до дигідропіридинів, конденсованих з 1,3-діазагетероциклами **108** [110] (схема 42).

Простий метод синтезу поліфункціональних конденсованих піридинів **109** був здійснений взаємодією гетероциклічних кетенаміналів **105** з біс (метилтіо)метиленмалононітрилом **110** у киплячому ксилені [111] (схема 43).

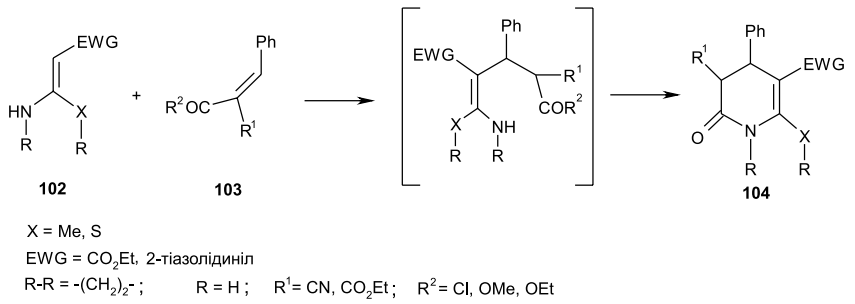


Схема 41

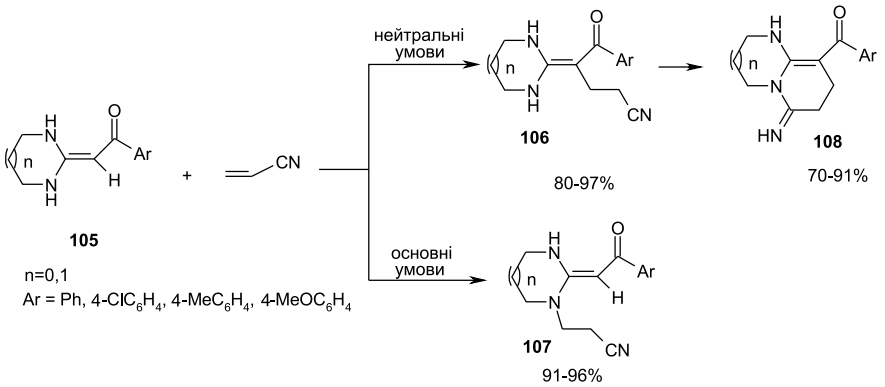
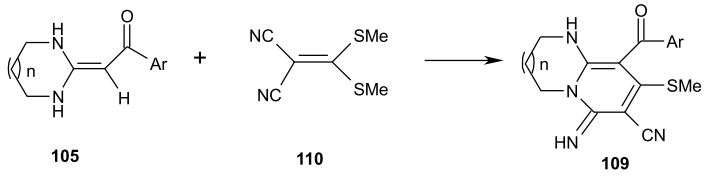
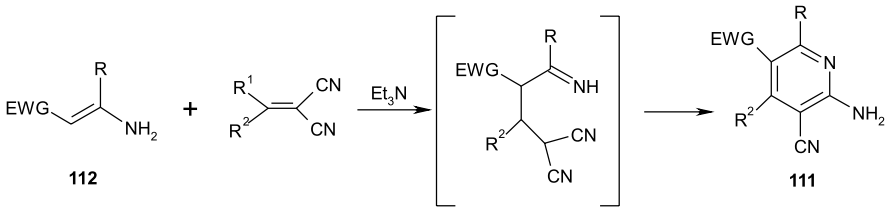


Схема 42



27-100%

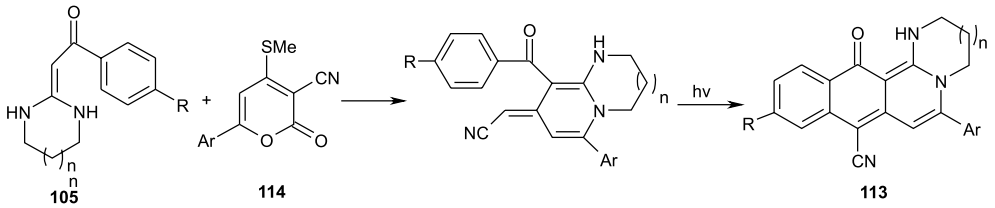
Схема 43



EWG= CN, C(O)Ph
R = Me, Ph, OEt ; R^1= H, CN ; R^2= Ph, CN, 2-тієніл

65-82%

Схема 44



Ar = Ph, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$ 51-66% 41-54%

Схема 45

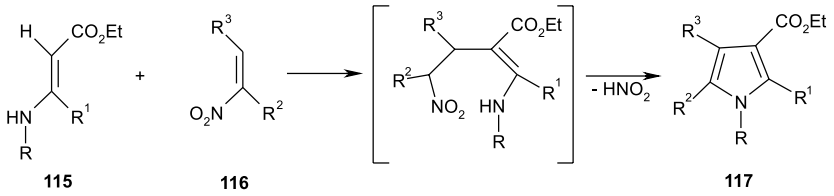
Цікавий синтетичний підхід до поліфункціональних піридинів **111** грунтується на реакції алкіліденмалононітрилу [112] або тетраціаноетилену [113] з єнамінами **112** і перебігає через стадії схильних до циклізації аддуктів Міхаеля (схема 44).

Зручний варіант синтезу нового типу фармакологічно активних діазациклопента[а]антрацен-6(7)-карбонітрилів **113** включає в себе фотоциклізацію продуктів приєднання відповідних 2*H*-піран-2-онів **114** до циклічних аміналів **105** [114] (схема 45).

2.3.4. Реакції з α-нітроалкенами

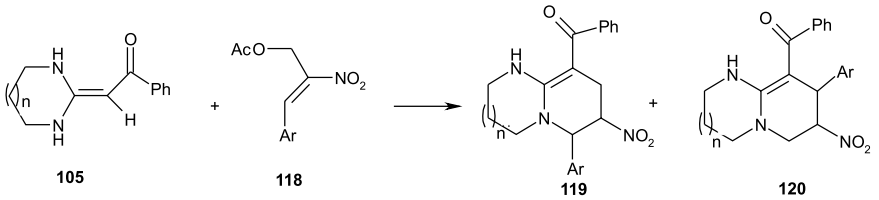
Ациклічні [115] та циклічні [95] єнаміни **115** реагують із нітроалкенами **116** із утворенням аддуктів Міхаеля, які елімінують нітритну кислоту і замикаються в похідні піролу **117** (схема 46).

Натомість взаємодія кетенаміналів **105** з аддуктами Бейліса-Хілмана **118** в присутності кислотних або основних каталізаторів перебігає неселективно і приводить до суміші конденсованих тетрагідропіримідинів **119** і **120** [116] (схема 47).



R = Me, циклопропіл, Het ; R^1= H, Me ; R^2= H, Me, Ph ; R^3= Me, Ph

Схема 46



n = 0-1 Ar = Ph, фуран-2-іл

45-90% 8-30%

Схема 47

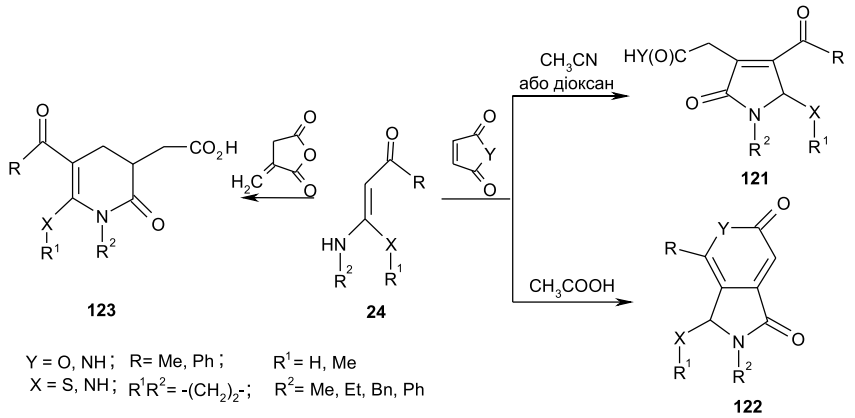


Схема 48

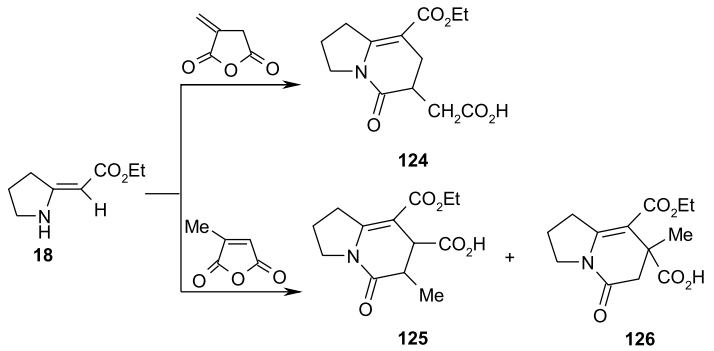


Схема 49

2.3.5. Взаємодія з ангідридами та імідами малеїнової, ітаконової та глутарової кислот

Ациклічні та циклічні S,N- та N,N-кетенацеталі **24** реагують з малеїновим ангідридом або малеїнамідом у киплячому ацетонітрилі або діоксані з утворенням похідних відповідно 3-піролін-2-онів, піроло[2,1-b]тіазолів і піроло[1,2-a]імідазолів **121** з високими виходами [117, 118]. В той же час в оцтовому ангідриді змінюється напрямок реакції в бік заміщених дигідропірано[3,4-c]піролів **122** [117]. Азаанелювання за участю ітаконового ангідриду приводить до 2-оксо-(1,2,3,4-тетрагідропіридин-3-іл)оцтових кислот **123** [119] (схема 48).

Продуктами конденсації етил піролідин-2-іліденацетату **18** з ітаконовим ангідридом є відповідні похідні індолізину **124** [28, 120]. У випадку цитраконового ангідриду утворюються заміщені бензо[a]хінолізинони **125** та **126** [6, 15] (схема 49).

β-Єнаміноестери **127** реагують з цитраконовим або ітаконовим ангідридами в оцтовій кислоті з утворенням відповідно піролінону **128** або дигідропіридинону **129**, які в подальшому при дії каталітичних кількостей хлороводню або камфоросульфонової кислоти (КСК) замикаються в тетрациклічні конденсовані системи **130** і **131** [121] (схема 50).

Анелювання метиліденпіролідину **132** α-метиленглутаровим ангідридом є ключовим елементом семистадійного енантіоспецифічного синтезу інгібітора ферменту ангіотензину (ACE) **133** – A58365A [122] (схема 51).

3. Циклізації на основі дикарбонових кислот та їх попередників

Гетероциклічні єнаміни є поліцентровими бінуклеофілами і гладко реагують з хлорангідри-

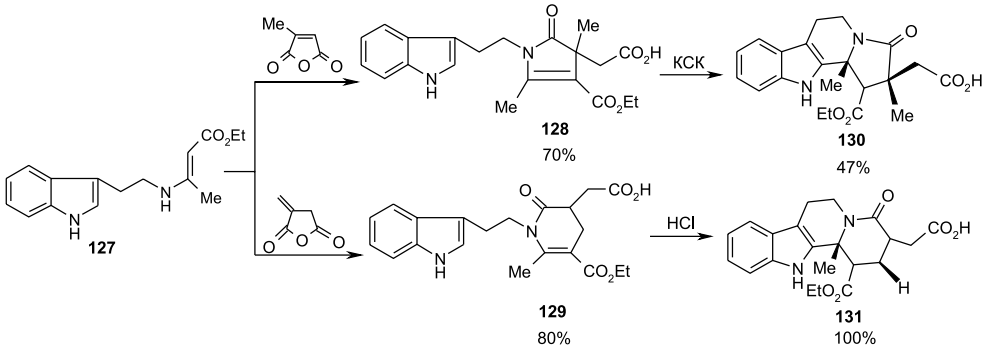


Схема 50

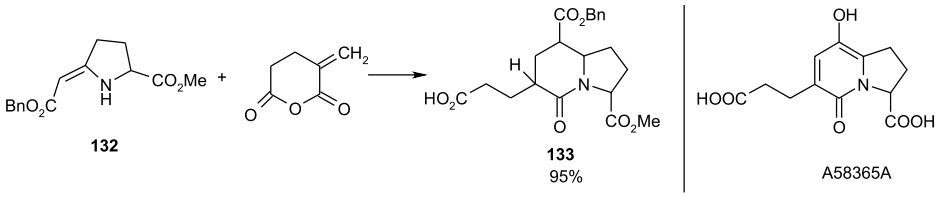


Схема 51

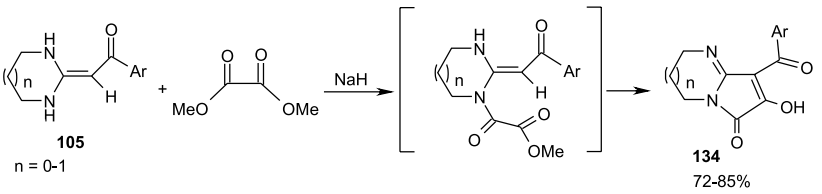


Схема 52

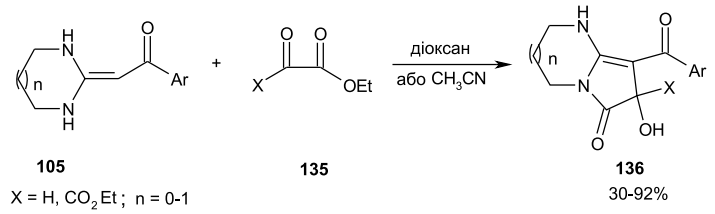


Схема 53

дами та естерами як аліфатичних, так і ароматичних дикарбонових кислот. Зокрема, кетенаміналі **105** взаємодіють з диметилоксалатом при кімнатній температурі в присутності NaH, утворюючи з високими виходами γ-лактами, конденсовані з 1,3-діазагетероциклом **134**. Запропонований авторами [123] механізм реакції включає стадії N-ацилювання та наступної внутрішньомолекулярної конденсації (схема 52).

Взаємодія активованих карбонільних сполук з гетероциклічними кетенаміналями контролюється просторовими параметрами останніх. Зокрема, шестичленні кетенаміналі **105** піддаються циклоконденсації з діетилоксомалонатом або з естерами гліоксилової кислоти **135** з утворенням піроло [1,2-a]піримідинів **136** з високими виходами. Для п'ятичленних N,N-кетенацеталів такі реакції перебігають важче або їх немає взагалі при наявності замісників біля атома нітрогену [124] (схема 53).

Показовим є використання реакції єнамінів **137** з оксалілхлоридом для синтезу алкалоїду еритрину, відомого своїми м'язорелаксантними властивостями [125, 126] (схема 54).

Оксалілхлорид також використовувався у взаємодії з різноманітними єнамінами, похідними ізохіноліну [10], хіноксаліну [127] та тіазину [128, 129], що дало змогу отримати відповідні конденсовані гетероцикли **138** [127] (схема 55).

Порівняно з оксалілхлоридом реакції між ацеталями **1** і малонілхлоридом перебігають швидше і приводять до поліфункціональних 2-піридинонів **139.** У випадку єнамінів з гетероциклічним фрагментом отримують піридини, конденсовані з пірольними, ізохіноліновим, хіноксалі-

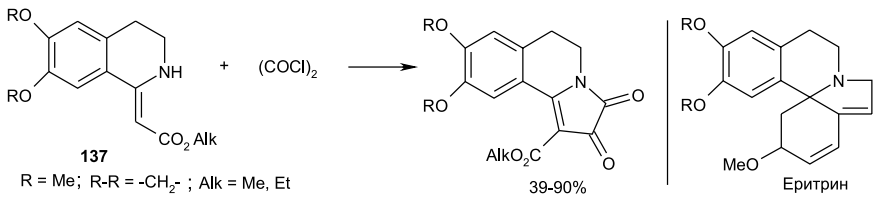


Схема 54

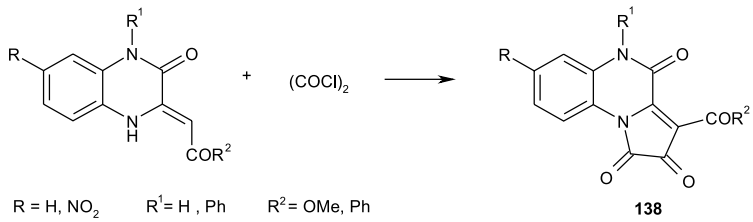


Схема 55

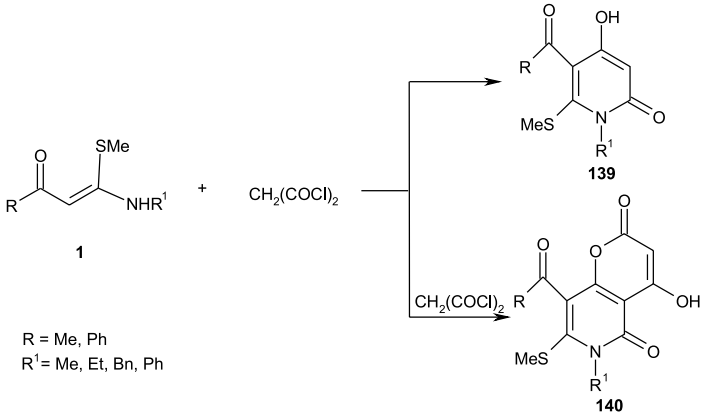


Схема 56

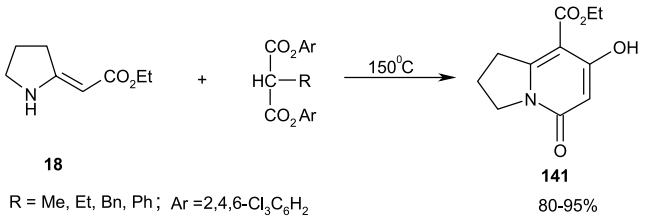


Схема 57

новим та бензоксазиновим ядрами [29, 130-132]. Однак, при надлишку малонілхлориду реакція перебігає з утворенням пірано[3,2-c]піридонів **140** з помірними виходами [133] (схема 56).

Етил піролідин-2-іліденацетат **18** схильний до циклоконденсації з бісарилмалонатами при підвищеній температурі з утворенням 7-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-індолізин-5-онів **141**, які виявили себе ефективними інгібіторами бактерій *Mycobacterium tuberculosis* [134] (схема 57).

Єнаміни **30** ацилюються α-ціанокарбоновими кислотами **142** по β-положенню і дають аддукти **143,** які в подальшому в лужних або кислих умовах перетворюються на відповідні 2-аміно-4-піридони **144** або 2-піридони **145** [135] (схема 58).

Взаємодія єнамінів **146** з фталоїлхлоридом проходить набагато складніше, ніж варто було очікувати. Так, лактоновмісний бензо[d]піридино[1,2-a] азепінон **147** був виділений з помірним виходом при використанні шестичленного гетероциклічного єнаміну. Натомість п'ятичленний гетероциклічний єнамін дає азепінон **148** з низьким виходом [132] (схема 59).

4. Реакції із дироданом та хлорокарбонілсульфонілхлоридом

Реакція β-нітроєнамінів **149** із дироданом супроводжується утворенням β-алкенілізотіоціана-

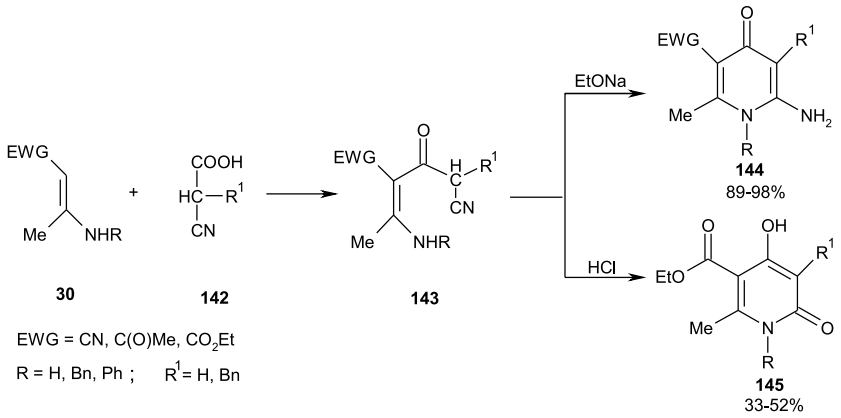


Схема 58

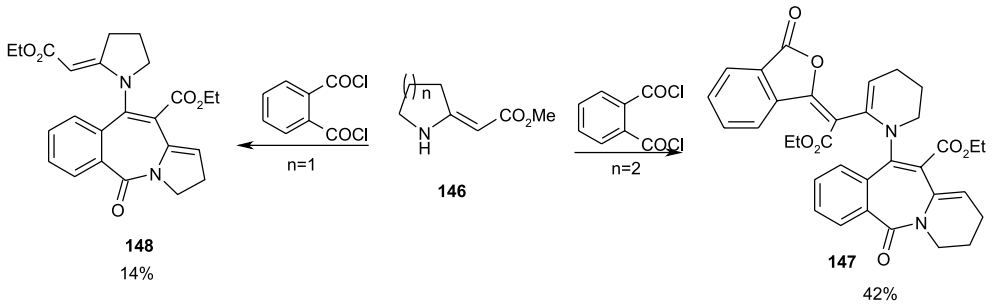


Схема 59

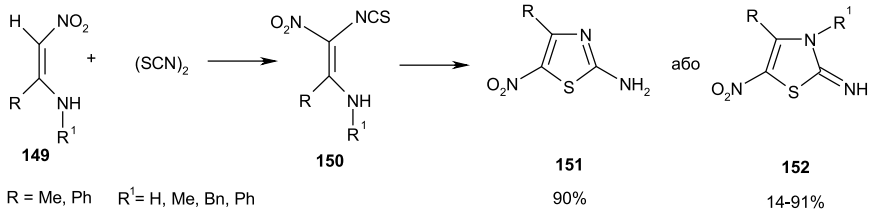


Схема 60

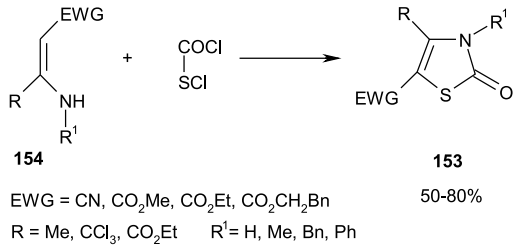


Схема 61

тів **150**, які в залежності від природи замісників циклізуються до 2-аміно- **151** або 2-іміно- **152** тіазолів [136] (схема 60).

Тіазолони **153** з високими виходами отримані в результаті циклоацилювання ациклічних первинних і вторинних єнамінів **154** хлорокарбонілсульфенілхлоридом [137] (схема 61).

5. Циклізації з бензоїлізотіоціанатом та функціоналізованими імінами

Ациклічні N,O-ацеталі [112], ароїл S,N- і N,N-ацеталі [138], β-нітроєнаміни [139] та β-ариламінокротонати **155** [140, 141] реагують з бензоїлізотіоціанатом в етері, тетрагідрофурані або ацетоні з утворенням функціоналізованих піримідинів **156** або їх конденсованих аналогів. Однак у випадку нітрокетен S,N- і N,N-ацеталів продукти первинного приєднання **157** циклізуються до ізотіазолінів **158** [138] (схема 62).

Продуктами циклоацилювання естерів β-аміноакрилатів кислот **159** з трихлорометилкарбонімідодихлоридом **160**, яке проводять у бензені в присутності $CaCO_3$, є естери піримідин-5-карбонових кислот **161** [142] (схема 63).

Цікавим видається спосіб синтезу 3,4-дигідропіримідину з трифторометильними групами в піримідиновому ядрі **162**, який базується на взаємодії високоелектрофільного етоксикарбоніліміну гексафторацетону з нітрилом 3-амінокротонової кислоти в ДМФА в присутності триетиламіну, без виділення проміжних продуктів приєднання [143] (схема 64).

6. Циклоконденсації з 1-хлороалкілізоціанатами

Метод циклоконденсації структур єнамінового типу з 1-хлороалкілізоціанатами виявився ефективним для синтезу низки важкодоступних представників функціонально заміщених дигідропіримідинів. Зокрема, N-метил-2-амінокротонат, N,S-тіокетенацеталі та діалкіл N-анілінофумарати **49** взаємодіють з 1-арил-1-хлоро-2,2,2-трифтороетил-

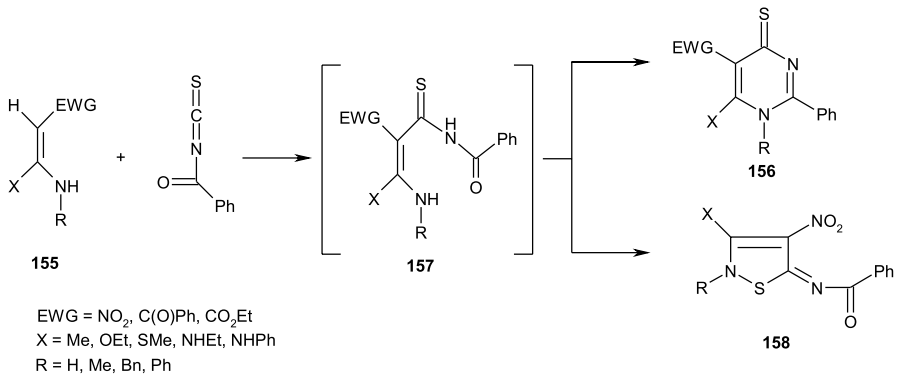


Схема 62

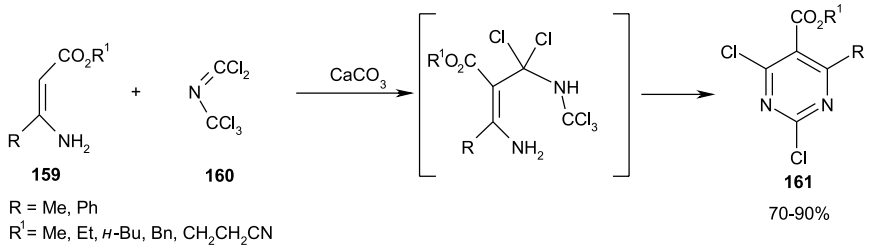


Схема 63

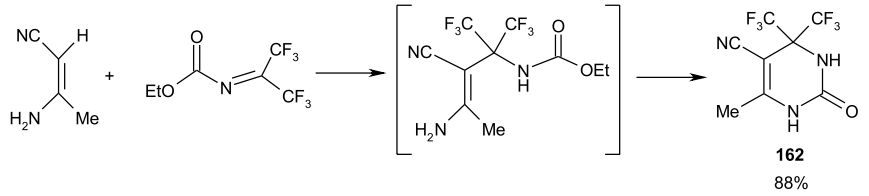
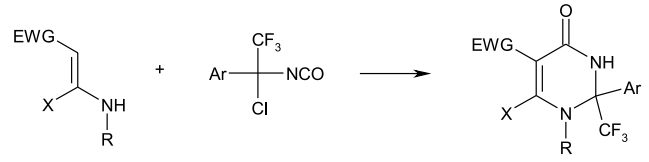
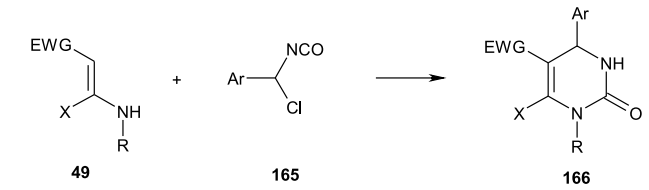


Схема 64



EWG = CO_2Me, CO_2Et, 4-$ClC_6H_4C(O)$, 4-$BrC_6H_4C(O)$, 4-$MeOC_6H_4C(O)$.
X = Me, MeS, CO_2Me, CO_2Et
R = Me, Ph, 4-FC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$.
Ar = Ph, 4-FC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$.

Схема 65



EWG = NO_2, C(O)Me, CO_2Me, CO_2Et
X = H, Me, MeS, NH , AlkNH, ArNH, BnNH, CO_2Me, CO_2Et
R = H, All, Alk, Bn, Ar

Схема 66

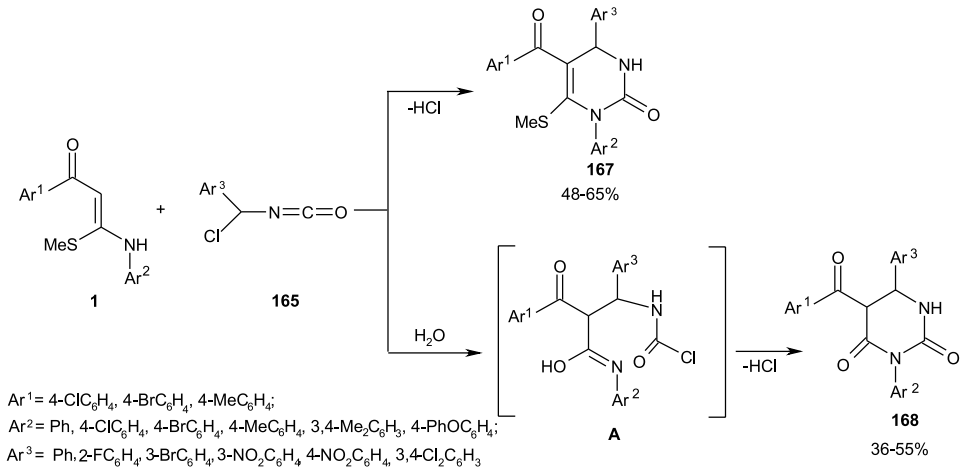
ізоціанатами **163** в присутності Et_3N з утворенням 2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-онів **164** [144-146] (схема 65).

Методологія побудови дигідропіримідинового циклу в подальшому була розвинута при вивченні реакції дезактивованих єнамінів **49** з 1-хлоробензилізоціанатами **165** і дала змогу синтезувати з високими виходами низку раніше важкодоступних функціоналізованих 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів **166** [145-149] (схема 66).

Встановлено, що N,*S*-кетенацеталі **1** реагують із 1-хлоробензилізоціанатами **165** в розчині сухого толуену при кімнатній температурі з утворенням 5-ароїл-6-метилтіо-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів **167**. Найімовірнішою є схема циклоконденсації, що розпочинається з приєднання нуклеофільного β-карбонового атома єнамінного фрагмента до активованого C=N зв'язку N-хлороформілімінної форми 1-хлоробензилізоціанатів **165** і реалізується за діазадієновим механізмом [145]. При проведенні реакції у вологому толуені її продуктами є 5-ароїлдигідропіримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діони **168**, які утворюються через стадію інтермедіатів А (схема 67).

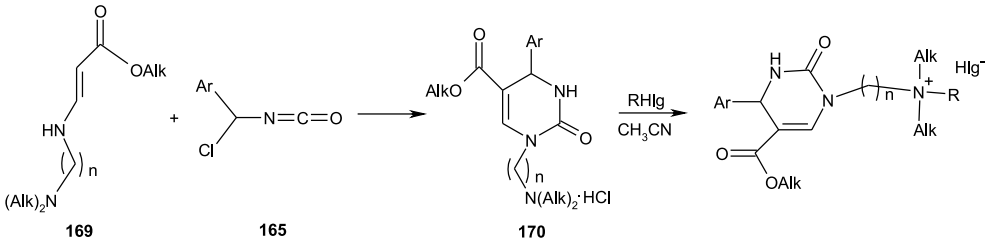
Взаємодією метил 3-{[2-(диметиламіно)алкіл]аміно}акрилатів **169** із 1-хлоробензилізоціанатами **165** в розчині дихлоретану синтезовані катіоногенні похідні 4-арил-5-метоксикарбоніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону **170**, які виявили мембраностабілізуючу та високу бактерицидну активність [150] (схема 68).

Апробована на лінійних єнамінах методологія отримання дигідропіримідинових систем виявилася продуктивною і для їх конденсованих аналогів, що було продемонстровано на більш складних бінуклеофільних сполуках, в яких єнаміновий фрагмент є частиною гетероциклічної системи. Так, циклоконденсацією алкоксикарбонілметиленазинів (піперазинів, хіноксалінів, морфолінів, бензо[1,4]оксазинів) **171** з 1-хлоробензилізоціанатами **165** при нагріванні в розчині дихлорметану або дихлоретану синтезовані поліфункціональні похідні піразино[1,2-c]піримідину, піри-



Ar^1 = 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-MeC_6H_4;
Ar^2 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 3,4-$Me_2C_6H_3$, 4-$PhOC_6H_4$;
Ar^3 = Ph, 2-FC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 3-$NO_2C_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 3,4-$Cl_2C_6H_3$

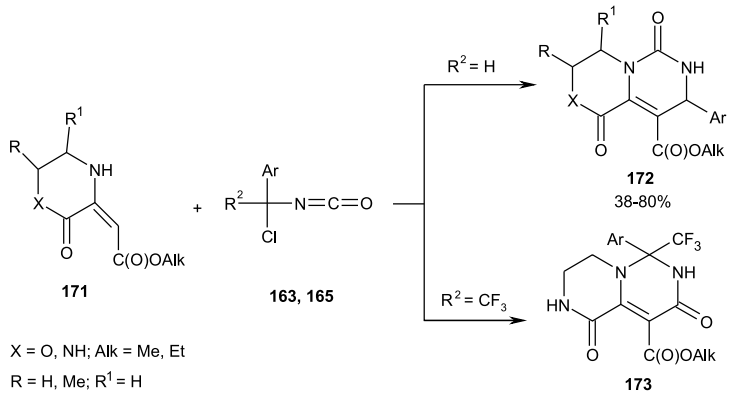
Схема 67



Hlg = Cl, I ; n =2, 3

R = Me, $MeOC(O)CH_2$, $C_6H_{13}OC(O)CH_2$, $C_7H_{15}OC(O)CH_2$, $C_8H_{17}OC(O)CH_2$, $C_{10}H_{21}OC(O)CH_2$, $C_{12}H_{25}OC(O)CH_2$

Схема 68



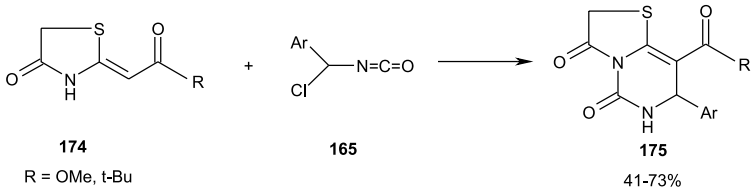
X = O, NH; Alk = Me, Et

R = H, Me; R^1 = H

RR^1 = -CH=CH-CH=CH-

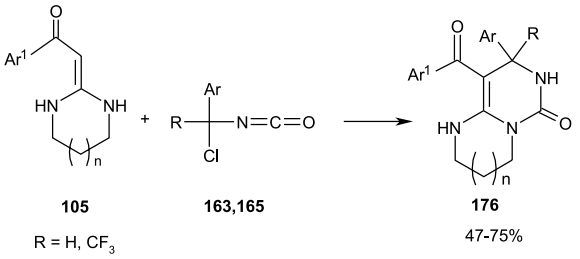
Ar = Ph, 2-FC_6H_4, 4-FC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 3-$NO_2C_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 3,4-$Cl_2C_6H_3$

Схема 69



R = OMe, t-Bu

Схема 70



R = H, CF_3

Схема 71

мідо[1,6-а]-хіноксаліну, піримідо[6,1-с][1,4]оксазину та піримідо[6,1-с][1,4]бензоксазину **172** [151-154].

Реакція 1-арил-1-хлоро-2,2,2-трифтороетилізоціанатів **163** із піперазинами **171** перебігає в набагато жорсткіших умовах (9 год нагрівання в толуені в присутності триетиламіну) і дає змогу отримувати 6-трифторометиловмісні похідні піразино[1,2-*c*]піримідин-9-карбонової кислоти **173** [154] (схема 69).

Препаративний потенціал 1-хлоробензилізоціанатів **165** був розширений прикладом їх взаємодії з 2-алкіліден-1,3-тіазолідинами **174**, результатом чого став синтез нових похідних частково гідрованих 5-оксо-7-арил-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-с]піримідинів **175** [155] (схема 70).

Конденсація циклічних α-ароїл-N,N-кетенаміналів **105** із 1-хлороалкілізоціанатами **163**, **165** є зручним методом отримання імідазо[1,2-с]піримідин-5(1*H*)-онів або піримідо[1,6-а]піримідин-6(1*H*)-онів **176** [156, 157] (схема 71).

Висновки

В огляді проаналізовані та систематизовані електрофільні гетероциклізації єнамінів і споріднених реагентів, які в переважній більшості випадків приводять до поліфункціональних похідних піролу, піридину і піримідину та їх конденсованих аналогів.

Література

1. *Enamines : synthesis, structure and reactions / Ed. by A.G.Cook. – CRC Press, 1987. – 720 p.*
2. *The chemistry of enamines / Ed. by Z.Rappoport. – Wiley, 1994. – 1720 p.*
3. *Junjappa H., Ila H., Asokan C.V. // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46, №16. – P. 5423-5506.*
4. *Huang Z.-T., Wang M.-X. // Heterocycles. – 1994. – Vol. 37, №2. – P. 1233-1262.*
5. *Gupta A.K., Reddy K.R., Ila H. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1995. – №13. – P. 1725-1727.*
6. *Barun O., Chakrabarti S., Ila H. et al. // J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 66, №12. – P. 4457-4461.*
7. *Gupta A.K., Chakrasali R.T., Ila H. et al. // Synthesis. – 1989. – №2. – P. 141-142.*
8. *Nie X.-P., Wang M.-X., Huang Z.-T. // Synthesis. – 2000. – №10. – P. 1439-1443.*
9. *Pat. EP 491137. (USA) // C. A. – 1992. – Vol. 117. – 131062d.*
10. *Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г., Вихарева Е.В. и др. // ХГС. – 2007. – №7. – С. 1068-1074.*
11. *Cheng Y., Wang M.-X., Huang Z.-T. // Heter. Commun. – 1995. – Vol. 1, №2-3. – P. 191-193.*
12. *Pinnick H.W., Chang Y.-H. // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43, №24. – P.4662-4663.*
13. *Huang Z.-T., Liu Z.-R. // Chem. Ber. – 1989. – №122. – P. 95-100.*
14. *Jones R.C.F., Patel P., Hirst S.C. et al. // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53, №34. – P. 11781-11790.*
15. *Chakrabarti S., Srivastava M.C., Ila H. et al. // Synlett. – 2003. – №15. – P. 2369-2373.*
16. *Liu Y., Yu C.-Y., Wang M.-X. // Arkivoc. – 2003. – №2. – P. 146-154.*
17. *Xu Z.-H., Jie Y.-F., Wang M.-X. et al. // Synthesis. – 2002. – №4. – P. 523-527.*
18. *Zhao M.-X., Wang M.-X., Huang Z.-T. // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, №7. – P. 1309-1316.*
19. *Jones R.C.F., Patel P., Hirst S.C. et al. // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54, №22. – P. 6191-6200.*
20. *Wang M.-X., Miao W.-S., Cheng Y. et al. // Tetrahedron. – 1999. – Vol. 55, №51. – P. 14611-14622.*
21. *Huang Z.-T., Wang M.-X. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1993. – №9. – P. 1085-1090.*
22. *Huang Z.-T., Shi X. // Synthesis. – 1990. – №2. – P. 162-167.*
23. *Huang Z.-T., Zhang P.-C. // Chem. Ber. – 1989. – №122. – P. 2011-2016.*
24. *Jones R.C.F., Smallridge M.J. // Tetrahedron Lett. – 1988. – Vol. 29, №39. – P. 5005-5008.*
25. *Shi G.-F., Li J.-Q., Jiang X.-P. et al. // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, №22. – P. 5005-5012.*
26. *Huang Z.-T., Liu Z.-R. // Heterocycles. – 1986. – Vol. 24, №8. – P. 2247-2254.*
27. *Cheng Y., Huang Z.-T., Wang M.-X. // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol. 8, №4. – P. 325-351.*
28. *Nagasaka T., Inoue H., Hamaguchi F. // Heterocycles. – 1983. – Vol. 20, №6. – P. 1099-1107.*
29. *Jiang X.-P., Cheng Y., Shi G.-F. et al. // J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72, №6. – P. 2212-2215.*
30. *Aggarwal V., Ila H., Junjappa H. // Synthesis. – 1983. – №2. – P. 147-149.*
31. *Kawahara N., Shimamori T., Itoh T. et al. // Chem. & Pharm. Bull. – 1987. – Vol. 35, №2. – P. 457-467.*
32. *Trapani G., Reho A., Latrofa A. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1987. – №5. – P. 1027-1031.*
33. *Danishefsky S., Etheredge S.J., Volkmann R. et al. // J. Am. Chem. Soc. – 1971. – Vol. 93, №21. – P. 5575-5576.*
34. *Volkmann R., Danishefsky S., Eggler J. et al. // J. Am. Chem. Soc. – 1971. – Vol. 93, №21. – P. 5576-5577.*
35. *Malecki N., Houssin R., Henichart J.-P. et al. // J. Het. Chem. – 2003. – Vol. 40. – P. 45-50.*
36. *Brunin T., Henichart J.-P., Rigo B. // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61, №33. – P. 7916-7923.*
37. *Danishefsky S., Etheredge S.J. // J. Org. Chem. – 1974. – Vol. 39, №23. – P. 3430-3432.*
38. *Shen W., Coburn C.A., Bornmann W.G. et al. // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58, №3. – P. 611-617.*
39. *Snyder L., Shen W., Bornmann W.G. et al. // J. Org. Chem. – 1994. – Vol. 59, №23. – P. 7033-7037.*
40. *Bartoli G., Babiuch K., Bosco M. et al. // Synlett. – 2007. – №18. – P. 2897-2901.*
41. *Mojarrad J.S., Miri R., Knaus E.E. // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12, №12. – P. 3215-3220.*
42. *Hoffman J.M., Phillips B.T., Cochran D.W. // J. Org. Chem. – 1984. – Vol. 49, №1. – P. 193-195.*
43. *Kao B.C., Doshi H., Reyes-Rivera H. et al. // J. Het. Chem. – 1991. – Vol. 28. – P. 1315-1324.*
44. *Ghosh S.K., Buchanan G.S., Long Q.A. et al. // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, №5. – P. 883-893.*
45. *Jones R.C.F., Hirst S.C. // Tetrahedron Lett. – 1989. – Vol. 30, №39. – P. 5361-5364.*
46. *Zhang J.-H., Wang M.-X., Huang Z.-T. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1999. – №15. – P. 2087-2094.*
47. *Zhang J.-H., Wang M.-X., Huang Z.-T. // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39, №50. – P. 9237-9240.*
48. *Shibata K., Urano K., Matsui M. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1988. – Vol. 61, №6. – P. 2199-2200.*
49. *Meyer H. // Lieb. Ann. Chem. – 1981. – №9. – P. 1523-1533.*
50. *Svetlik J., Goljer I., Turecek F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1990. – №5. – P. 1315-1318.*
51. *Kaupp G., Schmeyers J., Kuse A. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. – 1999. – Vol. 38, №19. – P. 2896-2899.*
52. *Puebla P., Honores Z., Medarde M. et al. // Tetrahedron. – 1999. – Vol. 55, №25. – P. 7915-7922.*

53. *Ogawa A.K., Willoughby C.A., Bergeron R. et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13, №20. – P. 3405-3408.*
54. *Jiang H., Mai R., Cao H. et al. // Org. & Biomol. Chem. – 2009. – Vol. 7, №23. – P. 4943-4953.*
55. *Taylor M.D., Badger E.W., Steffen R.P. et al. // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31, №8. – P. 1659-1664.*
56. *Mertens H., Troschutz R., Roth H.J. // Lieb. Ann. Chem. – 1986. – №2. – P. 380-383.*
57. *Beall H.D., Winski S., Swann E. et al. // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41, №24. – P. 4755-4766.*
58. *Kinugawa M., Arai H., Nishikawa H. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1995. – №21. – P. 2677-2678.*
59. *Poletto J.F., Weiss M.J. // J. Org. Chem. – 1970. – Vol. 35, №4. – P. 1190-1191.*
60. *Aggarwal V., Kumar A., Ila H. et al. // Synthesis. – 1981. – №2. – P. 157-158.*
61. *Любчинская В.М., Алексеева Л.М., Граник В.Г. // ХГС. – 1992. – №1. – С. 40-44.*
62. *Al-Saleh B., Makhseed S., Hassaneen H.M.E. et al. // Synthesis. – 2006. – №1. – P. 59-62.*
63. *Kucklander U. // Tetrahedron. – 1975. – Vol. 31, №13-14. – P. 1631-1639.*
64. *Kucklander U. // Tetrahedron Lett. – 1971. – Vol. 12, №23. – P. 2093-2096.*
65. *Raileanu D., Palaghita M., Nenitzescu C.D. // Tetrahedron. – 1971. – Vol. 27, №20. – P. 5031-5047.*
66. *Allen G.R. // J. Org. Chem. – 1968. – Vol. 33, №1. – P. 198-201.*
67. *Patrick J.B., Saunders E.K. // Tetrahedron Lett. – 1979. – Vol. 20, №42. – P. 4009-4012.*
68. *Pawlak J.M., Khau V.V., Hutchison D.R. et al. // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, №25. – P. 9055-9059.*
69. *Landwehr J., George S., Karg E.-M. et al. // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49, №14. – P. 4327-4332.*
70. *Poletto J.F., Allen G.R., Sloboda A.E et al. // J. Med. Chem. – 1973. – Vol. 16, №7. – P. 757-765.*
71. *Patil S.A., Patil R., Miller D.D. // Curr. Org. Chem. – 2008. – Vol.12, №9. – P. 691-717.*
72. *Littell R., Allen G.R. // J. Org. Chem. – 1968. – Vol. 33, №5. – P. 2064-2069.*
73. *Allen G.R., Weiss M.J. // J. Med. Chem. – 1967. – Vol. 10, №1. – P. 23-29.*
74. *Allen G.R., Pidacks C., Weiss M.J. // J. Am. Chem. Soc. – 1966. – Vol. 88, №11. – P. 2536-2542.*
75. *Steck E.A., Brundage R.P., Fletcher L.T. // J.Org. Chem. – 1959. – Vol. 24, №11. – P. 1750-1752.*
76. *Velezheva V.S., Kornienko A.G., Topilin S.V. et al. // J. Het. Chem. – 2006. – Vol. 43. – P. 873-879.*
77. *Coates R.M., MacManus P.A. // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47, №24. – P. 4822-4824.*
78. *Борисов А.М., Каманина Н.А., Великородов А.В. // ЖОрХ. – Т. 43, вып. 3. – С. 415-418.*
79. *Mukhanova T.I., Alekseeva L.M., Shashkov A.S. et al. // Chem. Het. Comp. – 2005. – Vol. 41, №2. – P. 221-226.*
80. *Schenck L.W., Sippel A., Kuna K. et al. // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61, №38. – P. 9129-9139.*
81. *Murphy W.S., O'Sullivan P.J. // Tetrahedron Lett. – 1992. – Vol. 33, №4. – P. 531-534.*
82. *Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г., Гейн В.Л. и др. // ХГС. – 2005. – №2. – С. 291-292.*
83. *Meyer H., Bossert F., Horstmann H. // Lieb. Ann. Chem. – 1977. – №11-12. – P. 1895-1908.*
84. *Yu C.-Y., Yang P.-H., Zhao M.-X. et al. // Synlett. – 2006. – №12. – P. 1835-1840.*
85. *Meyer H., Bossert F., Horstmann H. // Lieb. Ann. Chem. – 1977. – №11-12. – P. 1888-1894.*
86. *Takahashi M., Nozaki C., Shibazaki Y. // Chem. Soc. Jpn. – 1987. – Vol. 16, №6. – P. 1229-1232.*
87. *Ozola A.Y., Stankevich E.I., Dubur G.Y. // Chem. Het. Comp. – 1971. – Vol. 7, №5. – P. 592-595.*
88. *Pat. JP 02,129,185. // C. A. – 1990. – Vol. 113. – 171903c.*
89. *Pat. JP 02,117,674. // C. A. – 1990. – Vol. 113. – 115116m.*
90. *Pat. JP 02,108,691. // C. A. – 1990. – Vol. 113. – 132000m.*
91. *Pat. JP 02,121,988. // C. A. – 1990. – Vol. 113. – 152253z.*
92. *Capps N.K., Davies G.M., McCabe R.W. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1991. – №12. – P. 3077-3086.*
93. *Agami C., Kadouri-Puchot C., Le Guen V. et al. // Tetrahedron Lett. – 1995. – Vol. 36, №10. – P. 1657-1660.*
94. *Agami C., Hamon L., Kadouri-Puchot C. et al. // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, №17. – P. 5736-5742.*
95. *Fujioka H., Murai K., Kubo O. et al. // Org. Lett. – 2007. – Vol. 9, №9. – P. 1687-1690.*
96. *Полыгалова Н.Н., Михайловский А.Г. // ХГС. – 2006. – №7. – С. 1108-1109.*
97. *Naito T., Ninomiya I. // Heterocycles. – 1981. – Vol. 15, №2. – P. 735-738.*
98. *Cimarelli C., Palmieri G. // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54, №5-6. – P. 915-926.*
99. *Cook G.R., Beholz L., Stille J.R. // J. Org. Chem. – 1994. – Vol. 59, №13. – P. 3575-3584.*
100. *Botuha C., Galley C.M.S., Gallagher T. // Org. Biomol. Chem. – 2004. – Vol. 2, №13. – P. 1825-1826.*
101. *Agami C., Dechoux L., Hebbe S. // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43, №14. – P. 2521-2523.*
102. *Agami C., Dechoux L., Hebbe S. // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44, №28. – P. 5311-5313.*
103. *Agami C., Dechoux L., Hebbe S. et al. // Tetrahedron – 2004. – Vol. 60, №25. – P. 5433-5438.*
104. *Yan S.-J., Niu Y.-F., Huang R. et al. // Synlett. – 2009. – №17. – P. 2821-2824.*
105. *Brunerie P., Celerier J.-P., Huche M. et al. // Synthesis. – 1985. – №8. – P. 735-738.*

106. Takayama H., Yamamoto R., Kurihara M. et al. // Tetrahedron Lett. – 1994. – Vol. 35, №47. – P. 8813-8816.
107. Millet R., Houssin R., Henichart J.-P. et al. // J. Het. Chem. – 1999. – Vol. 36. – P. 1279-1284.
108. Dietz G., Fiedler W., Faust G. // Chem. Ber. – 1969. – №102. – P. 522-527.
109. Cho H., Ueda M., Mizuno A. et al. // Chem. Pharm. Bull. – 1989. – Vol. 37, №8. – P. 2117-2121.
110. Zhao H., Zeng A.-Q., Liao W.-L. et al. // Heterocycles. – 2010. – Vol. 82, №1. – P. 57-67.
111. Liao J.-P., Zhang T., Yu C.-Y. et al. // Synlett. – 2007. – №5. – P. 761-764.
112. Hafez A., Elghandour H., Ramiz M.M.M. et al. // Synthesis. – 1989. – №10. – P. 775-777.
113. Schmidt H.-W., Zacharias G., Junek H. // Synthesis. – 1980. – №6. – P. 471-472.
114. Sharon A., Maulik P.R., Roy R. et al. // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45, №30. – P. 5815-5818.
115. Meyer H. // Lieb. Ann. Chem. – 1981. – №9. – P. 1534-1548.
116. Yaqub M., Yu C.-Y., Jia Y.-M. et al. // Synlett. – 2008. – №9. – P. 1357-1360.
117. Gupta A.K., Ila H., Junjappa H. // Synthesis. – 1988. – №4. – P. 284- 286.
118. Shah K.R., DeWitt Blanton C. // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47, №3. – P. 502-508.
119. Chakrabarti S., Panda K., Misra N.C. et al. // Synlett. – 2005. – №9. – P. 1437-1441.
120. Nagasaka T., Inoue H., Ichimura M. et al. // Synthesis. – 1982. – №10. – P. 848-850.
121. Abelman M.M., Curtis J.K., James D.R. // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44, №34. – P. 6527-6531.
122. Fang F.G., Danishefsky S.J. // Tetrahedron Lett. – 1989. – Vol. 30, №28. – P. 3621-3624.
123. Yu C.-Y., Wang L.-B., Li W.-Y. et al. // Synthesis. – 1996. – №8. – P. 959-962.
124. Zhang J.-H., Wang M.-X., Huang Z.-T. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1999. – №3. – P. 321-326.
125. Sano T., Toda J., Kashiwaba N. et al. // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – Vol. 35, №2. – P. 479-500.
126. Tsuda Y., Hosoi S., Ohshima T. et al. // Chem. Pharm. Bull. – 1985. – Vol. 33, №8. – P. 3574-3577.
127. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Александрова Г.А. и др. // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т. 35, №4. – С. 20-21.
128. Davies G.M., Hitchcock P.B., Loakes D. et al. // Tetrahedron Lett. – 1996. – Vol. 37, №31. – P. 5601-5604.
129. Bhattia S.H., Davies G.M., Hitchcock P.B. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1999. – №17. – P. 2449-2454.
130. Yavari I., Souri S. // Synlett. – 2007. – №19. – P. 2969-2970.
131. Yavari I., Souri S. // Synlett. – 2007. – №12. – P. 1921-1922.
132. Cheng Y., Yang H.-B., Wang M.-X. et al. // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, №14. – P. 2821-2829.
133. Chakrasali R.T., Ila H., Junjappa H. // Synthesis. – 1988. – №1. – P. 87-89.
134. Dannhardt M., Meindl W., Gussmann S. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 1987. – Vol. 22, №6. – P. 505-510.
135. Kappe T., Stelzel H.P., Ziegler E. // Monatsch. Chem. – 1983. – Bd. 114, №8-9. – P. 953-963.
136. Tokumitsu T., Hayashi T. // J. Org. Chem. – 1985. – Vol. 50, №9. – P. 1547-1550.
137. Grohe K., Heitzer H. // Lieb. Ann. Chem. – 1973. – №5-6. – P. 1018-1024.
138. Aggarwal V., Ila H., Junjappa H. // Synthesis. – 1982. – №1. – P. 65-68.
139. Tokumitsu T. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1986. – Vol. 59, №12. – P. 3871-3876.
140. Kulka M. // Can. J. Chem. – 1980. – Vol. 58. – P. 2044-2048.
141. Singh H., Singh S. // Aust. J. Chem. – 1975. – Vol. 28. – P. 143-149.
142. Grohe K., Heitzer H. // Lieb. Ann. Chem. – 1973. – Vol. 44. – P. 1025-1035.
143. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. – 2005. – №6. – С. 1474-1478.
144. Вовк М.В., Пироженко В.В. // ХГС. – 1994. – №1. – С. 96-98.
145. Кушнир О.В., Сукач В.А., Вовк М.В. // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45, вып. 5. – С. 768-774.
146. Вовк М.В., Кушнир О.В., Сукач В.А. и др. // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46, вып. 5. – С. 716-722.
147. Vovk M.V., Sukach V.A. // Russ. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 41, №8. – P. 1240-1241.
148. Sukach V.A., Bol'but A.V., Petin A.Yu. et al. // Synthesis. – 2007. – №6. – P. 835-844.
149. Кушнир О.В., Мельниченко Н.В., Вовк М.В. // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47, вып. 11. – С. 1691-1695.
150. Кушнір О.В., Караван В.В., Бурденюк І.П. та ін. // Укр. хим. журн. – 2011. – Т. 77, №2. – С. 120-126.
151. Кушнір О.В., Вовк М.В. // Укр. хим. журн. – 2010. – Т. 76, №1. – С. 45-47.
152. Кушнир О.В., Вовк М.В. // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46, вып. 6. – С. 894-897.
153. Кушнір О.В., Сукач В.А., Вовк М.В. та ін. // Наук. вісник Чернівецького університету. – 2010. – Вип. 526. –С. 80-83.
154. Вовк М.В., Кушнир О.В., Мельниченко Н.В. та ін. // ХГС. – 2011. – №8. – С. 1205-1211.
155. Кушнір О.В., Цимбал І.Ф., Вовк М.В. // Укр. хим. журн. – 2010. – Т. 76, №5. – С. 60-64.
156. Кушнір О.В., Сукач В.А., Вовк М.В. // ЖОФХ. – 2010. – Т. 8, вип. 2. – С. 61-63.
157. Кушнір О.В., Дорохов В.І., Мельниченко Н.В. та ін. // Укр. хим. журн. – 2011. – Т. 77, №9. – С. 58-61.

Надійшла до редакції 15.02.2012 р.

УДК 547.732:547.853.3:547.789.1

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА ДІЯ 3-ФЕНІЛ-6-(2-АМІНО-1,3-ТІАЗОЛ-4-ІЛ)-5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-2,4(1H,3H)-ДІОНІВ

С.В.Власов, С.М.Коваленко, В.П.Черних

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

Ключові слова: тіофен; піримідин; тіазол

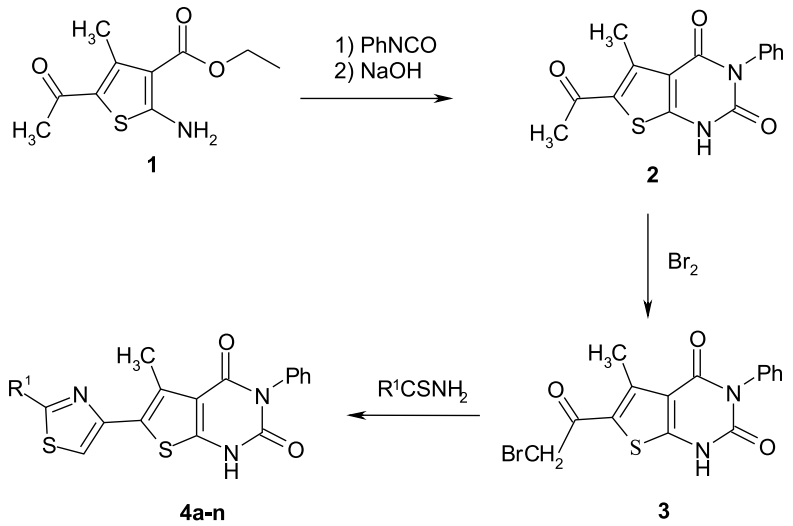
Синтезовані нові похідні 3-феніл-6-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону, встановлено, що сполуки, модифіковані по аміногрупі тіазолу фторарильним або бензильним замісником, активні до штамів S. aureus та P. aeruginosa.

SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTION OF 3-PHENYL-6-(2-AMINO-1,3-THIAZOL-4-YL)-5-METHYLTHIENO[2,3-d]PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONES
S.V.Vlasov, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh
Novel derivatives of 3-phenyl-6-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione have been synthesized, and it has been found that compounds containing the thiazole amino-group modified with flouroaromatic or benzylic substituents are active against some strains of S. aureus and P. aeruginosa.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ 3-ФЕНИЛ-6-(2-АМИНО-1,3-ТИАЗОЛ-4-ИЛ)-5-МЕТИЛТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНОВ
С.В.Власов, С.Н.Коваленко, В.П.Черных
Синтезированы новые производные 3-фенил-6-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, установлено, что соединения, модифицированные по аминогруппе тиазола фторарильным или бензильным заместителем, активны к штаммам S. aureus и P. aeruginosa.

Серед сполук, що містять 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4-діоновий фрагмент, модифікований у положення 6 тіазолом, запатентовано 3-етил-1,5-диметил-6-(2-метил(1,3-тіазол-4-іл)-1,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон та 1,5-диметил-6-(2-метил(1,3-тіазол-4-іл))-3-метилпропіл-1,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон, які отримували за реакцією Сузукі між відповідно заміщеними у положення 1 та 3 5-диметил-6-бромо-1,3-дигідрометилтієно[2,3-d]піримідин-2,4-діонами та 1,3-тіазол-2-борною чи 2-метил-1,3-тіазол-4-борною кислотами [1]. Також авторами патенту [1] описано синтез 5-метил-6-(2-метил(1,3-тіазол-4-іл)-3-метилпропіл)-1,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону на основі отриманого бромуванням у хлороформі 6-(2-бромоацетил)-5-метил-3-(2-метилпропіл)-1,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону. На жаль, автори патенту не наводять жодних фізико-хімічних характеристик одержаних ними сполук. Але судячи з того, що подібні сполуки запатентовані у якості антагоністів A_{2A} аденозинових рецепторів, які можуть бути застосовані для лікування порушень центральної нервової системи, хвороби Альцгеймера та наркоманії, цікавим для цілей пошуку нових лікарських засобів може бути синтез подібних до них похідних 3-феніл-6-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів.

У роботі нами запропоновано модифікацію положення 6 похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідинів шляхом введення 2-аміно-1,3-тіазольного замісника. Дані перетворення проведено на основі одержаного нами вперше 3-феніл-6-ацетил-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону **2**. Сполуку **2** одержували шляхом взаємодії етил 5-аміно-1-ацетил-3-метилтіофен-4-карбоксилату **1** з фенілізоціанатом із подальшою циклізацією несиметричної сечовини у розчині лугу подібно до процедур, описаних раніше [1-6]. Спроби провести бромування сполуки **2** молекулярним бромом у хлороформі не дали позитивних результатів через низьку розчинність вихідної речовини. Лише застосування у якості розчинника для реакції бромування оцтової кислоти **2** при нагріванні до 60-70°C дозволило отримати 3-феніл-6-(α-бромацетил)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон **3**. Для спектра отриманого 3-феніл-6-(α-бромацетил)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону **3** у $CDCl_3$ характерним є сигнал метиленової групи ($C\underline{H}_2Br$) при 4,21 м.ч., що підтверджує утворення монобромопродукту у реакції бромування сполуки **2**. Виходячи зі сполуки **3**, шляхом реакції



Схема

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані LC/MS 5-метил-6-(2-R^1аміно-1,3-тіазол-4-іл)-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів **4a-4n**

Сполука	R^1	Мол. формула М.м.	Т. пл.	Вихід, %	N% розр. знайд.
4a*	NH_2	$C_{16}H_{12}N_4O_2S_2$ 356,43	> 300	63	15,72 15,88
4b*	NHBn	$C_{23}H_{18}N_4O_2S_2$ 446,55	> 300	92	12,55 12,58
4c	NHPh	$C_{22}H_{16}N_4O_2S_2$ 432,53	> 300	80	12,95 13,02
4d	NH(p-FPh)	$C_{22}H_{15}FN_4O_2S_2$ 450,52	> 300	82	12,44 12,40
4e	NH(m-CH_3Ph)	$C_{23}H_{18}N_4O_2S_2$ 446,55	297-299	69	12,55 12,60
4f	NH(o-EtPh)	$C_{24}H_{20}N_4O_2S_2$ 460,58	248-250	54	12,16 12,22
4g	NH(m-OCH_3Ph)	$C_{23}H_{18}N_4O_3S_2$ 462,55	> 300	90	12,11 12,14
4h	NH(2,4-diCH_3Ph)	$C_{24}H_{20}N_4O_2S_2$ 460,58	247-248	84	12,16 12,18
4i	NH(m-FPh)	$C_{22}H_{15}FN_4O_2S_2$ 450,52	> 300	77	12,44 12,50
4j	NH(p-OEtPh)	$C_{24}H_{20}N_4O_3S_2$ 476,58	> 300	85	11,76 11,82
4k	NH(Pyridyl-2)	$C_{21}H_{15}N_5O_2S_2$ 433,51	> 300	58	16,15 16,28
4l	NH(4-Me-Pyridyl-2)	$C_{22}H_{17}N_5O_2S_2$ 447,54	> 300	65	15,65 15,72
4m	NH(5-Cl-Pyridyl-2)	$C_{21}H_{14}ClN_5O_2S_2$ 467,96	> 300	92	14,97 15,04
4n	NH(5-Br-Pyridyl-2)	$C_{21}H_{14}BrN_5O_2S_2$ 512,41	> 300	94	15,59 15,61

* LC/MS: **4a** m/z $[MH]^+$ = 357; **4b** m/z $[MH]^+$ = 447

Таблиця 2

Дані ^{1}H ЯМР-спектрів похідних 5-метил-6-(2-R^{1}аміно-1,3-тіазол-4-іл)-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів **4a-4n**

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.			
	NH	тіофен CH_3 (3H, с.)	аліфатичні протони	ароматичні протони
4a*	в обміні	2,55	-	6,63 (1H, с., CH(тіазол)); 7,18 (2H, с., NH_2); 7,22 (2H, д., 2H+6H); 7,44 (3H, м., 3H+4H+5H);
4b*	8,29 (1H, т.);	2,55	4,43 (2H, д., CH_2)	6,69 (1H, с., CH(тіазол)); 7,35 (10H, м., Ar-H);
4c	10,36 (1H, уш. с.); 12,24 (1H, уш. с.)	2,58	-	6,99 (2H, м., CH(тіазол)+4'H); 7,35 (8H, м., Ph-H+3'H+5'H); 7,22 (2H, д., 2'H+6'H);
4d	10,37 (1H, уш. с.); 12,23 (1H, уш. с.)	2,55	-	6,93 (1H, с., CH(тіазол)); 7,35 (9H, м., Ar-H);
4e	10,26 (1H, уш. с.); 12,27 (1H, уш. с.)	2,63	2,33 (3H, с., CH_3)	6,82 (1H, д., Ar-H); 6,98 (1H, с., CH(тіазол)); 7,22 (1H, т., 4-H); 7,29 (2H, д., 2-H+6-H); 7,47 (5H, м., Ar-H);
4f	9,44 (1H, уш. с.); 12,25 (1H, уш. с.)	2,52	1,09 (3H, т., $OCH_2C\underline{H_3}$); 2,67 (2H, кв., $OC\underline{H_2}CH_3$);	6,82 (1H, с., CH(тіазол)); 7,35 (8H, м., Ar-H); 7,82 (1H, д., Ar-H);
4g	10,39 (1H, уш. с.); 12,35 (1H, уш. с.)	2,62	3,81 (3H, с., OCH_3)	6,57 (1H, д., 4'-H); 7,01 (1H, с., CH(тіазол)); 7,00 (1H, д., 6'-H); 7,23 (1H, т., 4-H); 7,30 (2H, д., 2-H+6-H); 7,41 (1H, м., 5'-H); 7,48 (2H, т., 3-H+5H); 7,64 (1H, м., 2'-H);
4h	9,34 (1H, уш. с.); 12,23 (1H, уш. с.)	2,56	2,18 (6H, д., $2CH_3$)	6,8 - 7,7 (9H, м., CH(тіазол)+Ar-H);
4i	10,59 (1H, уш. с.); 12,27 (1H, уш. с.)	2,63	-	6,73 (1H, д., Ar-H); 7,01 (1H, с., CH(тіазол)); 7,2-7,5 (7H, м., Ar-H); 7,47 (1H, д., Ar-H);
4j	10,12 (1H, уш. с.); 12,23 (1H, уш. с.)	2,57	1,25 (3H, т., $OCH_2C\underline{H_3}$); 3,97 (2H, кв., $OC\underline{H_2}CH_3$);	6,83 (3H, м., CH(тіазол)+ 3'-H+5'H); 7,4 (7H, м., Ar-H);
4k	11,44 (1H, уш. с.); 12,33 (1H, уш. с.)	2,60	-	6,90 (1H, т., 5H(піридил)); 7,06 (2H, м., 3H(піридил) + CH(тіазол)); 7,24 (2H, д., 2H+6H); 7,43 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,69 (1H, т., 4H(піридил)); 8,28 (1H, д., 6H(піридил));
4l	11,38 (1H, уш. с.); 12,29 (1H, уш. с.)	2,60	2,24 (3H, с., CH_3)	6,75 (1H, т., 5H(піридил)); 6,87 (1H, с., 3H(піридил); 7,02 (1H, с., + CH(тіазол)); 7,24 (2H, д., 2H+6H); 7,43 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,17 (1H, д., 6H(піридил));
4m	11,53 (1H, уш. с.); 12,29 (1H, уш. с.)	2,62	-	7,02 (2H, м., 3H(піридил) + CH(тіазол)); 7,24 (2H, д., 2H+6H); 7,38 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,73 (1H, д., 4H(піридил)); 8,29 (1H, с., 6H(піридил));
4n	11,58 (1H, уш. с.); 12,29 (1H, уш. с.)	2,61	-	7,05 (2H, м., 3H(піридил) + CH(тіазол)); 7,24 (2H, д., 2H+6H); 7,41 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,89 (1H, д., 4H(піридил)); 8,40 (1H, с., 6H(піридил))

Ганча за участю заміщених тіосечовин було здійснено синтез 3-феніл-6-(2-R^{1}аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів **4** (схема).

Дані синтезованих сполук **4** наведені у табл. 1.

У спектрах ^{1}H ЯМР-спектрів похідних 5-метил-6-арилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1*H*,*3H*)-діонів **4a-4n** (табл. 2) наявні сигнали ароматичних протонів фенольного замісника у положенні 3 тієнопіримідинової системи у діапазоні 7,22-7,44 м.ч. та сигнал протону у положенні 5 тіазолу, який для 2-амінозаміщених тіазолів **4a-4n** знаходиться при 6,63-7,06 м.ч. Сполука **4a** із первинною аміногрупою має у спектрі ^{1}H ЯМР характерний уширений сигнал протонів NH_2 при 7,18 м.ч., для решти сполук сигнал вторинного NH спостерігається в діапазоні 8,29-11,58 м.ч., його положення залежить від електроноакцепторного впливу арильного замісника при атомі нітрогену.

З метою більш переконливого доведення будови синтезованих продуктів **4** для деяких із них були виміряні спектри LC/MS **4a** та **4b**. Дані спектрів LC/MS чітко свідчать про відповідність молекулярної маси зразків запропонованій для них структурі.

Для ІЧ-спектрів сполук **4a-4n** (табл. 3) характерними є, як правило, два характеристичні мак-

симуми коливань ν N-H в діапазоні 3455-3214 $см^{-1}$. Смуги ν C=O спостерігаються при 1817-1633 $см^{-1}$.

Для кінцевих сполук **4a-4n** було проведено скринінг на антимікробну активність методом дифузії в агар; результати наведені в табл. 4.

В результаті дослідження антимікробної активності було встановлено, що більшість сполук проявила незначну активність по відношенню до багатьох з тестованих штамів мікроорганізмів. Такими, що показали найбільшу активність, виявились сполуки **4b** (R = Bn) та **4i** (R = *м*-FPh), які є активними по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillis subtilis*. Сполука з **4d** (R=*n*-FPh) виявила подібну активність до *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, проте є слабко активною по відношенню до *Bacillis subtilis.* Переважна більшість тестованих сполук (**4a-4f** та **4k-4n**) не впливає на ріст грибів *Candida albicans*.

Експериментальна частина

Всі розчинники та реагенти були одержані із комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри були записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ^{1}H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 МГц) в ДМСО-d_6, внутрішній стандарт ТМС. Спектри ^{13}C ЯМР записували на приладі Varian Gemini (300 МГц) в ДМСО-d_6, внутрішній стандарт ТМС. Хромато-мас аналіз проведено на приладі PE SCIEX API 150EX.

Вихідний **етил 5-аміно-1-ацетил-3-метилтіофен-4-карбоксилат 1** отримували за реакцією Гевальда [7, 8].

6-Ацетил-5-метил-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон 2

До 7 г етил 5-аміно-1-ацетил-3-метилтіофен-4-карбоксилату **1** додавали 3,8 мл фенілізоціанату та кип'ятили суміш у піридині (30 мл) протягом 6 год. Після охолодження суміш розводили водою та залишали при перемішуванні на 5 год. Сечовину, яка утворилась, відфільтровували та висушували. До 8 г одержаної сечовини додавали 5,1 г натрію гідроксиду у 50 мл води. Одержану суміш кип'ятили протягом 4 год до утворення прозорого розчину. Після охолодження розчин відфільтровували від осаду, а фільтрат підкислювали 15 мл концентрованої хлоридної кислоти.

Т. пл. – 292-294°C. Вихід – 78%.

^{1}H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d_6): 2,51 (3H, с., CH_3); 2,69 (3H, с., CH_3); 7,26 (2H, д., 2H+6H); 7,45 (3H, м., 3H+4H+5H); 12,61 (1H, с., NH);

Знайдено, %: N 9,39. $C_{15}H_{12}N_2O_3S$. Розраховано, %: N 9,33. M. 300,34.

6-(α-Бромацетил)-5-метил-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон 3

До суспензії 5 г 6-ацетил-5-метил-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону **2** у 100 мл оцтової кислоти при нагріванні до 60-70°C додавали розчин 1 мл брому. Після додавання розчину брому суміш залишали при перемішуванні при кімнатній температурі до утворення прозорого безбарвного розчину, а потім ще на 30 хв. Після охолодження розчин розводили водою, а осад, який утворився, відфільтровували.

Т. пл. – 225-226°C. Вихід – 82%.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 2,87 (3H, с., CH_3); 4,21 (2H, с., CH_2); 7,23 (2H, д., 2H+6H); 7,55 (3H, м., 3H+4H+5H); 10,73 (1H, с., NH);

Знайдено, %: N 7,55. $C_{15}H_{11}BrN_2O_3S$. Розраховано, %: N 7,39. M. 379,23.

Таблиця 3

Дані ІЧ-спектрів похідних 5-метил-6-(2-R^{1}аміно-1,3-тіазол-4-іл)-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів **4a-4n**

Сполука	Хвильове число, ν, $см^{-1}$			
	ν N-H	ν C-H	ν C=O	ν C=N ν C=C
4a*	3455 3320 3281	3172 3135 3060 3007 2954	1713 1669 1633	1561 1533 1515 1493 1478
4b*	3314 3246	3143 3059 3037 3008 2922	1717 1664	1577 1554 1524 1492 1480
4c	3352 3240	3196 3138 3099	1714 1666	1603 1567 1556 1525 1504
4d	3351 3246 3214	3159 3135 3089 3011	1715 1666	1573 1526 1510 1478 1415
4e	3350 3248	3106 2919	1714 1667	1611 1527 1492 1417
4f	-	3125 3067 2965 2930	1713 1660	1587 1525 1490 1454 1421
4g	3343 3255	3101 2838	1717 1661	1612 1548 1525 1497 1454
4h	3362 3253	3128 3068 2919	1717 1658	1594 1529 1418
4i	3353 3248 3205	3136 3098	1714 1668	1617 1527 1489 1451
4j	3346 3248	3196 3066 2977 2927	1714 1666	1510 1478 1417 1351
4k	3342 3248	3183 3116 3061	1712 1663	1547 1525 1482 1453 1416
4l	3333 3249	3179 3113 2976 2919	1713 1664	1618 1527 1488 1421
4m	3338 3243	3170 3101 3029 2961	1713 1666	1599 1526 1478 1421
4n	3341 3242	3095 2917	1817 1713 1665	1595 1525 1477 1422

Таблиця 4

Антимікробні властивості досліджуваних сполук у концентрації 100 мг/мл*

Сполука	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Esherichia coli ATCC 25922	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Proteus vulgaris ATCC 4636	Bacillis subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 653/885
4a*	++	+	+	+	++	–
4b*	++	+	++	+	++	–
4c	++	+	+	+	+	–
4d	++	+	++	+	+	–
4e	+	+	+	+	++	–
4f	+	–	–	–	–	–
4g	+	+	+	+	++	+
4h	+	+	+	+	++	+
4i	++	+	++	+	++	+
4j	+	+	+	–	+	+
4k	+	+	+	–	+	–
4l	+	+	+	–	+	–
4m	+	+	–	–	+	–
4n	+	–	–	–	–	–

* – – діаметр зони затримки росту до 10 мм; + – діаметр зони затримки росту – 10-15 мм; ++ – діаметр зони затримки росту – 15-25 мм; +++ – діаметр зони затримки росту – більше 25 мм.

Загальна методика синтезу 5-метил-6-(1,3-тіазол-4-іл)-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів 10a-10e

До киплячого розчину 0,01 Моль 6-(α-бромацетил)-5-метил-3-фенілтієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1H,3H)-діону **3** у крижаній оцтовій кислоті додавали 0,01 Моль сухої тіосечовини та кип'ятили суміш зі зворотним холодильником протягом 3-5 год. Після охолодження суміш розводили водою та відфільтровували. Вільну основу виділяли шляхом кип'ятіння бромоводневої солі у воді при підлуженні 30% водним розчином амоніаку.

Вивчення антимікробної активності

У відповідності до рекомендацій ВООЗ [9, 10] для оцінки активності тестованих сполук використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Esherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillis subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 653/885. Мікробне навантаження складало 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища та встановлювалось за стандартом McFarland. До роботи брали 18-24 годинну культуру мікроорганізмів. Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона (Дагестанський НДІ поживних середовищ). Сполуки вводили методом дифузії в агар (лунками) у вигляді розчину у ДМСО в концентрації 100 мкг/мл в об'ємі 0,3 мл.

Висновки

На основі взаємодії фенілізоціанату з етил 5-ацетил-2-аміно-4-метил-3-тіофенкарбоксилату вперше синтезовано 3-феніл-6-ацетил-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, який було пробромовано та отримано α-бромопохідну, з якої за реакцією Ганча з тіосечовинами здійснено синтез нових 3-феніл-6-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів. У результаті скринінгу антимікробної активності кінцевих сполук встановлено, що найбільш активними серед них є 2-амінотіазольні похідні, модифіковані по аміногрупі бензильним радикалом або фторованим фенільним радикалом.

Література

1. *Пат. US 2007/208040 (2007). – Заявл.: 02.03.2007; опубл.: 06.09.2007. [Електронний ресурс] Режим доступу: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007208040A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070906&DB=EPODOC&locale=en_EP*
2. *Sauter F. // Monatshefte fuer Chemie. – 1970. – Vol. 101. – P. 535-543.*
3. *Pathak U.S., Gandhi N.V., Singh S. et al. // Ind. J. Chem. – 1992. – Vol. 31B. – P. 223-229.*
4. *Власов С.В., Коваленко С.М., Федосов А.І., Черних В.П. // ЖОФХ. – 2011. – Т. 9, №3 (35). – С. 51-55.*

5. *Briel D., Rybak A., Kronbach C., Unverferth K. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, №1. – P. 69-77.*
6. *Russo F., Romeo G., Santagati N.A. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 29, №3. – P. 569-578.*
7. *Moeinpour F., Dorostkar N., Vafaei M. // Synth. Commun. – 2012. – Vol. 42, №16. – P. 2367-2374.*
8. *Mobinikhaledi A., Kalhor M., Taheri L. // Asian J. Chem. – 2010. – Vol. 22, №9. – P. 7399-7404.*
9. *Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України №05.4.1/1670. – К., 2001.*
10. *Методичні рекомендації «Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів». – К., 2004. – 38 с.*

Надійшла до редакції 30.10.2012 р.

Подяка
Автори вдячні завідувачу лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ «ІМІ ім. І.І.Мечникова НАМНУ», кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику Осолодченко Тетяні Павлівні за проведення вивчення антимікробної активності синтезованих сполук.

UDC 547.298.1:547.831.9

A SIMPLE TWO-STEP SYNTHESIS OF ETHYL 2-OXO-1,2-DIHYDRO-3-QUINOLINECARBOXYLATE

I.V.Ukrainets, O.V.Gorokhova

National University of Pharmacy
53 Pushkinska str., Kharkiv, 61002. E-mail: uiv-2@mail.ru

Key words: 1,2-Dihydro-2-quinolinone; Oxidation; Cyclization; Domino reaction

The efficient two-step procedure for the preparation of ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate has been proposed. The synthesis is based on using stable and available reagents, it is simple in performance and with a high yield of the target product.

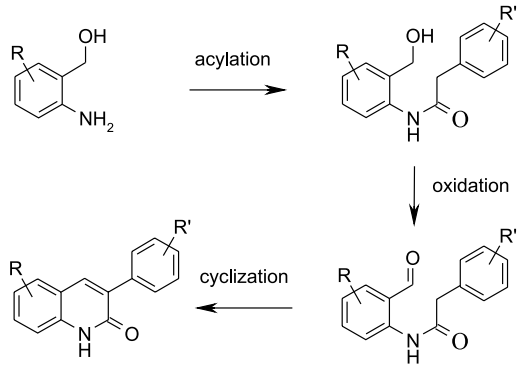
ПРОСТИЙ ДВОСТАДІЙНИЙ СИНТЕЗ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ
І.В.Українець, О.В.Горохова
Запропоновано ефективний двостадійний метод одержання етилового естеру 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Синтез оснований на використанні стійких і доступних реагентів, відрізняється простотою виконання та високим виходом цільового продукту.

ПРОСТОЙ ДВУХСТАДИЙНЫЙ СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
И.В.Украинец, О.В.Горохова
Предложен эффективный двухстадийный метод получения этилового эфира 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Синтез основан на использовании устойчивых и доступных реагентов, отличается простотой выполнения и высоким выходом целевого продукта.

For a long time the attention of scientists of different specialties has been drawn to 1,2-dihydro-2-quinolinones and their numerous derivatives unsubstituted in position 4. The sustainable interest to the compounds of this chemical group is explained by several reasons. Firstly, they are produced by many plants [1-4] and fungi [5], i.e. these are rather distributed in nature substances. Even only this fact is often sufficient to make an attempt to obtain them synthetically since nature reputedly does not create anything in vain. Secondly, 1,2-dihydro-2-quinolinone as a molecular system has a powerful synthetic potential with the possibility of unlimited chemical modification. That is why it can be a suitable matrix for fixing various elements-pharmacophores and, therefore, it allows to vary the properties of the substance created in the intended direction.

Therefore, it is not surprising that by now among 1,2-dihydro-2-quinolinones the biologically active substances with a wide spectrum of action have been found. For example, isolated from the bark of *Galipea officinalis* the alkaloids of this group are simultaneously effective against some strains of *Mycobacterium tuberculosis* [3]. Alkaloids of another plant – *Zanthoxylum hyemale* – have revealed the marked antispasmodic activity [4]. Serotonin 5-HT4 receptor agonists [6-8], inhibitors of steroid 5α reductases [9], local anesthetics [10, 11], and novel class selective of KDR kinase inhibitors [12, 13] have been found among synthetic derivatives of 1,2-dihydro-2-quinolinone. (*R*)-Indacaterol and other derivatives of 5-[(1*R*)-2-amino-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1,2-dihydro-2-quinolinone related in their structure have been suggested as novel inhaled agonists of the β_2 adrenoceptor suitable for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease [14, 15]. Of special interest is a new family of highly selective inverse agonists of cannabinoid receptor 2 (CB2), which play an important role in human physiology and pathophysiology of different diseases, including neuroinflammation, neurodegeneration, and cancer [16-18].

Ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate (**1**) is a suitable base for obtaining many 1,2-dihydro-2-quinolinones. Nowadays several radically different schemes for synthesis of this scaffold have been described. The most widespread is reductive cyclization of (2-nitrobenzylidene)malonic acid diethyl ester differing only in details. Unfortunately, the yields only at the final stage reach seldom 65% [6, 19-22]. A better result can be achieved with the help of condensation of diethyl malonate with anthranilic aldehyde [23]. However, complexity of obtaining the key reagent of such synthesis – anthranilic aldehyde caused by its extremely great tendency to autocondensation deprives the method of any advantages at all. As a result it can find the application only in laboratory practice. The

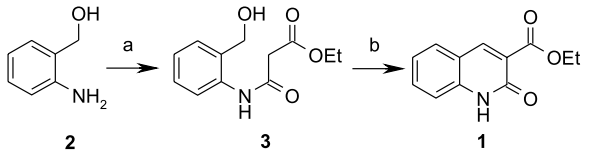


Scheme 1. The typical synthesis of 2-quinolinones that are unsubstituted in position 4 from 2-aminobenzyl alcohols.

problems connected with unstability of anthranilic aldehyde can be somewhat avoided by means of transformation of the aldehydic fragment of the initial 2-nitrobenzaldehyde, which precedes reduction, into less reactive group, for example, 1,3-dioxolan-2-ylic one [24]. But the necessity of introduction of the protective group makes this four-step procedure of obtaining ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate (**1**) even more complex than the abovementioned reductive cyclization of (2-nitrobenzylidene)malonic acid diethyl ester. Another variant of synthesis of ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate (**1**) – acylation of 1,2-dihydro-2-quinolinone by ethyl chloroformate [25] – is ambiguous, it gives quite a low yield and, thus, it is rather of theoretical interest than of practical one.

The original three-step assembly scheme of 1,2-dihydro-2-quinolinone core have been suggested for the synthesis of 3-aryl-substituted derivatives [26]. The method is interesting, first of all, because the use of available and stable 2-aminobenzyl alcohols as initial building-blocks is suggested. Their aromatic aminogroup is protected at once at the first stage by acylation with the corresponding arylacetyl chloride (Scheme 1). Therefore, the further oxidation of alcoholic hydroxyl into the aldehyde group with the help of pyridinium chlorochromate occurs without complications that are characteristic for synthetic works with a free anthranilic aldehyde. And, at last, the final third step is intramolecular quinolone cyclization catalyzed by bases.

We tried to use the similar synthetic scheme for obtaining ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate (**1**). The only difference is in that we used ethyl malonyl chloride as a methylene active component instead of arylacetyl chloride, and pyridinium



Scheme 2. Synthesis of quinolone ester **1**.
Reagents and conditions: (a) $ClCOCH_2COOEt$, Et_3N, CH_2Cl_2, –15 °C, 94%; (b) MnO_2 activ., THF, 50°C, 89%.

chlorochromate as an oxidant was substituted by activated Manganese (IV) oxide. The reaction of 2-aminobenzyl alcohol (**2**) with ethyl malonyl chloride in the solution of dichloromethane at –15°C with a high yield gives ethyl 2-(2-hydroxymethylphenylcarbamoyl)acetate (**3**); it is basically optional to isolate and subject to further transformations without additional purification (Scheme 2). Though this method has some specific features directed to prevention of undesired alcoholic hydroxyl acylation, however, generally it is the common procedure for organic chemistry.

However, at first sight, unremarkable treatment of amido-ester (**3**) by activated manganese (IV) oxide in tetrahydrofuran gave rather unexpected result. Monitoring of this reaction performed with the help of thin-layer chromatography allowed to fix clearly the total absence of the initial amido-ester (**3**) in the reaction mixture already in 1.5 h after the start of the reaction. The real surprise is not this moment: it is the appearance of a new product appeared to be not the intermediate ethyl 2-(2-formylphenylcarbamoyl)acetate (that would be not surprisingly and quite logical), but the final ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate (**1**). At first this bicyclic ester was identified by the value R_f comparing to the reference sample, then by spectral methods.

At the first stage alcoholic hydroxyl of amido-ester (**3**) under the action of activated manganese (IV) oxide is no doubt oxidized in the aldehyde group. However, the question about the catalyst of the further quinolone cyclization remains open. At present we only state the fact of occurance of two successive processes under the similar conditions – oxidation and intramolecular cyclization, the later is possible only due to the function appear as the result of the first reaction. Therefore, transformation of ethyl 2-(2-hydroxymethylphenylcarbamoyl)-acetate (**3**) into ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate (**1**) in the presence of activated manganese (IV) oxide is domino reaction [27], and synthetic chemists are always take an active interest in it.

Experimental

The ^{1}H NMR spectra were recorded on a Varian Mercury VX-200 (200 MHz) instrument using DMSO-d_6 with TMS as internal standard. Mass spectra were obtained on a Varian 1200L spectrometer in full scanning mode in the range 35-700 *m/z* and EI ionization 70 eV. Elemental analysis was performed on EuroVector EA-3000 microanalyzer. The melting point was determined in a capillary on a Stuart SMP10 digital melting point analyzer. Chromatographic studies were performed on plates Sorbfil, developer – iodine vapor. Commercial activated manganese (IV) oxide from Aldrich was used in the work.

Ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate (1). To the solution of 2-aminobenzyl alcohol (**2**)

(1,23 g, 0,01 mol) and triethylamine (1,40 mL, 0,01 mol) cooled to –15°C in 20 ml of CH_2Cl_2 dropwise add ethyl malonyl chloride (1,51 g, 0,01 mol) while mixing vigorously. In 4 h to the reaction mixture add 50 mL of water and acidify with 1N HCl to pH 4.5 stirring vigorously. Separate the organic layer and distill the solvent off (finally under reduced pressure). Dissolve the residue of crude amido-ester **3** in 30 mL of THF, add activated manganese (IV) oxide (85% 2,61 g, 0,03 mol) and boil while mixing for 2 h. Filter the hot reaction mixture through a fine-mesh filter, wash the filter residue several times with a hot THF. Purify the combined filtrate with activated charcoal, then evaporate to ~ 15 mL and cool in the ice bath. Filter the colorless crystals of quinolone ester **1** obtained and dry. The yield: 1.93 g (89%). Mp – 161-163°C (mp 160-161°C [23]). R_f 0.35 (Sorbfil, acetone-hexane, 2:3). ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6), δ, ppm (*J*, Hz): 12.03 (1H, s, NH); 8.46 (1H, s, H-4); 7.80 (1H, d, *J* = 8.0, H-5); 7.58 (1H, t, *J* = 7.8, H-7); 7.30 (1H, d, *J* = 8.3, H-8); 7.19 (1H, t, *J* = 7.5, H-6); 4.25 (2H, q, *J* = 7.3, OCH_2); 1.28 (3H, t, *J* = 7.3, CH_3). MS (EI) *m/z*: 217 $[M]^+$. A mixed sample of the quinolone ester **1** with the known sample prepared by condensation of diethyl malonate with anthranilic aldehyde [23] did not give a depression of the melting point. The ^{1}H NMR and mass spectra for these compounds were identical.

Ethyl 2-(2-hydroxymethylphenylcarbamoyl)acetate (3) can be isolated in a pure form, if necessary, and characterized. For this purpose the crude product (see the previous example) was recrystallized from aqueous ethanol. Colorless needles. Mp – 89-90°C. R_f 0.58 (Sorbfil, acetone-hexane, 2:3). ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6), δ, ppm (*J*, Hz): 9.55 (1H, s, NH); 7.48-7.39 (2H, m, H-3,6); 7.30-7.12 (2H, m, H-4,5); 5.22 (1H, t, *J* = 5.4, OH); 4.48 (2H, d, *J* = 5.4, $C\underline{H}_2OH$); 4.12 (2H, q, *J* = 7.0, OCH_2); 3.47 (2H, s, $COCH_2CO$); 1.21 (3H, t, *J* = 7.0, CH_3). MS (EI) *m/z*: 237 $[M]^+$. Elemental analysis: calcd. for $C_{12}H_{15}NO_4$: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90%; found: C, 60.84; H, 6.44; N, 5,82%.

Conclusion

In conclusion it should be noted that this research presents a new and effective two-step synthesis of ethyl 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylate developed by us. Thanks to simplicity of carrying out the experiment, the use of stable and and available reagents, as well as a high yield of the target product, the suggested method for obtaining of this scaffold widely used in the synthesis of biologically active substances is more attractive than the previously known ones.

References

1. *Michael J.P. // Nat. Prod. Rep. – 1995. – Vol. 12, №5. – P. 465-475.*
2. *Tolkunov S.V., Kartsev V.G. // In Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. – Vol. 6. Quinolines: Chemistry and biological activity / V.G.Kartsev (Ed.). – M: International charitable foundation «Scientific Partnership Foundation», 2007. – P. 292-538. [In Russian].*
3. *Houghton P.J., Woldemariam T.Z., Watanabe Y., Yates M. // Planta Med. – 1999. – Vol. 65, №3. – P. 250-254.*
4. *De Moura N.F., Morel A.F., Dessoy E.C. et al. // Planta Med. – 2002. – Vol. 68, №6. – P. 534-538.*
5. *Lin Y., Shao Z., Jiang G. et al. // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, №49. – P. 9607-9609.*
6. *Suzuki M., Kaneko T., Kamiyama H. et al. // Heterocycles. – 2000. – Vol. 53, №11. – P. 2471-2486.*
7. *Suzuki M., Ohuchi Y., Asanuma H. et al. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 2000. – Vol. 48, №12. – P. 2003-2008.*
8. *Marquess D., Fatheree P.R., Turner D.S. et al. // WO Patent 2005100350. – 2005.*
9. *Baston E., Palusczak A., Hartmann R.W. // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 35, №10. – P. 931-940.*
10. *Ukrainets I.V., Tkach A.A., Kravtsova V.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2010. – Vol. 46, №7. – P. 850-855.*
11. *Ukrainets I.V. // In Pain management / G.B.Racz, C.E.Noe (Ed.). – Rijeka (Croatia): Intech, 2011. – P. 63-80.*
12. *Kuethe J.T., Wong A., Qu C. et al. // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70, №7. – P. 2555-2567.*
13. *Kuethe J.T., Wong A., Davies I.W. // Org. Lett. – 2003. – Vol. 5, №21. – P. 3975-3978.*
14. *Battram C., Charlton S.J., Cuenoud B. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – Vol. 317, №2. – P. 762-770.*
15. *Matera M.G., Cazzola M. // Drugs. – 2007. – Vol. 67, №4. – P. 503-515.*
16. *Raitio K.H., Savinainen J.R., Vepsäläinen J. et al. // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49, №6. – P. 2022-2027.*
17. *Gao M., Wang M., Miller K.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18, №6. – P. 2099-2106.*
18. *Turkman N., Shavrin A., Ivanov R.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, №18. – P. 5698-5707.*
19. *Shi Jiandong, Xiao Zili, Ihnat M.A. et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2003. – Vol. 13, №6. – P. 1187-1190.*
20. *Hutt M.P., MacKellar F.A. // J. Heterocycl. Chem. – 1984. – Vol. 21, №2. – P. 349-352.*
21. *Chapuzet J.M., Labrecque R., Lavoie M. et al. // J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol. – 1996. – Vol. 93, №4. – P. 601-610.*
22. *Coutts R.T., Wibberley D.G. // J. Chem. Soc. – 1962. – №6. – P. 2518-2521.*

23. *Ukrainets I.V., Taran S.G., Gorokhova O.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. – 1995. – Vol. 31, №2. – P. 167-175.*
24. *Morgenstern O., Richter P.H. // Pharmazie. – 1992. – Bd 47, №9. – P. 655-677.*
25. *González R., Ramos M.T., de la Cuesta E., Avendaño C. // Heterocycles. – 1993. – Vol. 36, №2. – P. 315-322.*
26. *Rowley M., Kulagowski J.J., Watt A.P. et al. // J. Med. Chem. – 1997. – Vol. 40, №25. – P. 4053-4068.*
27. *Tietze L.F., Brasche G., Gericke K.M. / Domino Reactions in Organic Chemistry. – Weinheim: Wiley-VCH, 2006. – P. 1-10.*

Надійшла до редакції 30.11.2012 р.

Acknowledgements
We are deeply indebted to Dr. Eugene Gladkov (NTC «Institute for Single Crystals» National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine) for his help in registration of NMR and mass spectra.

UDC 577.152.3

QSAR MODELS FOR PREDICTING PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE 1B INHIBITION BY STRUCTURALLY DIVERSE INHIBITORS

V.Yu.Tanchuk, V.O.Tanin, A.I.Vovk

Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine
1, Murmanska str., Kyiv, 02660, Ukraine. E-mail: v_tanchuk@yahoo.com

Key words: protein tyrosine phosphatase 1B; QSAR; inhibition

Three QSAR models have been built using a set of more than 2000 structurally diverse organic compounds to search for new inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) as potential drugs for treatment of type 2 diabetes and obesity. The models have been built using software for molecular descriptors calculations and model building tools available at the OCHEM site http://ochem.eu. Two models are the ASNN (Associative Neural Network) models of equal quality, but the first one built using 2D descriptors is much easier and faster to calculate. The third model being a linear combination of the first two gives better results. The models can be used separately or can be combined for virtual screening aimed at the design of PTP1B inhibitors. The first two models can be used directly from the free OCHEM site, while the third one can be calculated by the user. The dataset of molecules is also available from the OCHEM site.

QSAR МОДЕЛІ ДЛЯ ПЕРЕДБАЧЕННЯ ІНГІБУВАННЯ ПРОТЕЇНТИРОЗИНФОСФАТАЗИ 1B СТРУКТУРНО РІЗНОМАНІТНИМИ ІНГІБІТОРАМИ
В.Ю.Танчук, В.О.Танін, А.І.Вовк
На основі набору більш ніж 2000 структурно різноманітних органічних сполук створено три QSAR моделі для пошуку нових інгібіторів протеїнтирозинфосфатази 1B (PTP1B) як потенційних ліків проти діабету 2 типу і ожиріння. Моделі побудовані з використанням модулів для розрахунку дескрипторів і побудови моделей, розміщених на сайті OCHEM http://ochem.eu. Дві моделі, побудовані за допомогою асоційованих нейронних мереж, є моделями однакової якості, хоча перша з них, побудована з використанням 2D дескрипторів, обчислюється значно легше і швидше. Третя модель є лінійною комбінацією перших двох, що дає кращий результат. Моделі можуть використовуватись окремо або можуть бути об'єднані для віртуального скринінгу, спрямованого на конструювання інгібіторів PTP1B. Перші дві моделі можуть використовуватись безпосередньо з вільного для доступу сайту OCHEM, а третя може бути розрахована самостійно. Набір молекул, що використовувався для дослідження, також доступний на сайті OCHEM.

QSAR МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОТЕИНТИРОЗИНФОСФАТАЗЫ 1B СТРУКТУРНО РАЗЛИЧНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ
В.Ю.Танчук, В.А.Танин, А.И.Вовк
На базе набора из более чем 2000 структурно разнообразных органических соединений создано три QSAR модели для поиска новых ингибиторов протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B) в качестве потенциальных лекарств против диабета 2 типа и ожирения. Модели построены с использованием модулей для расчета дескрипторов и построения моделей, размещенных на сайте OCHEM http://ochem.eu. Две модели, построенные с помощью ассоциированных нейронных сетей, являются моделями одинакового качества, хотя первая из них, построенная с использованием 2D дескрипторов, рассчитывается значительно легче и быстрее. Третья модель является линейной комбинацией первых двух, обеспечивает лучший результат. Модели могут использоваться отдельно или могут быть объединены для виртуального скрининга, нацеленного на конструирование ингибиторов PTP1B. Первые две модели могут использоваться непосредственно со свободного для доступа сайта OCHEM, а третья может быть рассчитана самостоятельно. Набор молекул, использованный для исследования, также доступен на сайте OCHEM.

Intracellular protein tyrosine phosphatase 1B is known to be implicated in dephosphorylation of insulin receptor proteins, as well as leptin receptor associated kinase Jak2. Therefore, PTP1B is considered to be a negative regulator of insulin and leptin signaling pathways and one of the most promising therapeutic targets for potential treatment of type 2 diabetes and obesity. There is growing interest in developing potent and selective inhibitors of this enzyme [1, 2].

QSAR models can serve as important tools for automated pre-virtual screening and combinatorial library design [3]. Several QSAR investigations of

PTP1B inhibitors have been already published [4, 5, 6]. However, most of these QSAR models are designed for specific classes of chemicals and cannot be used for virtual screening of large libraries aimed at identifying potential bioactive compounds.

The goal of this investigation was to create a vast database of chemically diverse PTP1B inhibitors and build QSAR model with predictive ability for organic compounds of different structure.

Dataset generation

For dataset generation we have collected 2237 compounds from more than 20 sources. Biological data were represented by pK_i (the negative logarithm of the inhibition constant) or pIC_{50} (the negative logarithm of IC_{50}) published in a number of articles. We considered the both values suitable for building QSAR models. The training set consisted of different groups of compounds (Table), the most important of which are given below.

1) Series of triaryl sulfonamides **1** containing a single difluoromethylenephosphonate group [7] and other sulfonamide-based PTP1B inhibitors **2** [8] including naphthoylsulonamide **3** [9].

2) Phosphotyrosine mimetics with difluoromethylenesulfonic acid, difluoromethylenesulfonamide and other bioisosteric groups (structure **4** is given as an example) [10].

3) Benzotriazole containing difluoromethylenephosphonates **5** and **6** (PTP1B inhibitors based on a tetrasubstituted 4-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)ethyl] phenyl(difluoro)methylphosphonate scaffold) [11].

4) Uncharged thioxothiazolidinone derivatives **7** and **8** [12].

5) Isoxazole carboxylic acid-based PTP1B inhibitors [13] having general structural formulas **9** and **10**.

6) Substituted thiophene PTP1B inhibitors **11** [14].

7) Selective bidentate inhibitors [15] (compounds 1**2** and **13** are given as an example).

8) Series of quinoline/naphthalene difluoromethylphosphonic acids **14**, **15**, **16** tested as PTP1B inhibitors [16].

9) 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones compounds **17** [17] and 5-arylidene-2-phenylimino-4-thiazolidinones **18** [18].

10) 2-*O*-Carboxymethylpyrogallol derivatives of general structural formulas **19** as PTP1B inhibitors [19].

11) Series of 2-aryl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropionic acids **20** [20].

12) 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl sulfamic acids **21** [21].

13) Series of deoxybenzoin PTP1B inhibitors **22**, **23** [22].

14) PTP1B inhibitors on 1,2-naphthoquinone scaffold (compounds **24, 25** as an example) [23].

15) 63 inhibitors used in previously made QSAR study [24] provided on the series of oxalyl aryl aminobenzoic acid derivatives **26** [25].

16) The structures of 33 diverse PTP1B inhibitors collected from literature [14, 26, 27] (structure **27** is given as an example).

17) Peptides, bearing sulfono(difluoromethyl)phenylalanine group [28] and compounds obtained from the previously reported difluoromethylenephosphonate library [29, 30].

18) The database for QSAR investigation with significantly much narrower range of compounds characterized by ready-made experimental data of the inhibition activity [31]. 154 diverse PTP 1B inhibitors were used from different sources [32, 33, 34, 35].

19) More than 1700 compounds were obtained from the dataset of PTP1B inhibitors of The Binding Database, http://www.bindingdb.org/bind/info.jsp [36].

The resulting dataset consisted of 2237 organic compounds. They were uploaded into **Online chemical database with modeling environment (OCHEM)** [37] located at **http://ochem.eu** with the name of PTP1B. The dataset is publicly available. Besides containing large amounts of data on structures and various types of biological activities, the site allows building QSAR models using various techniques. It has a number of different descriptor calculation modules, as well as a set of modules for building QSAR models.

The molecules were preprocessed by ChemAxon standardizer (http://www.chemaxon.com/jchem/doc/user/Standardizer.html). Counter ions and salts were removed from molecular structures, the molecules were neutralized, mesomerized, and aromatized.

Molecular descriptors were calculated by Dragon (http://www.talete.mi.it/products/dragon_description.htm), ADRIANA.Code (http://www.molecular-networks.com/products/adrianacode), OEState, and AlogPS [38] packages were used. ADRIANA.Code and packages calculate a great number of molecular descriptors of different kinds. OEstate module provides electrotopological state indexes [39] while ALogPS calculates the logarithm of the octanol-water partitition coefficient (logP) [40] and water solubility (LogS) using ANN (Artificial neural networks) models based on electrotopological state indexes. The total number of molecular descriptors calculated by all modules exceeded 6,000. Constant or near constant descriptors, as well as highly correlated descriptors (correlation > 0.95 with other descriptors) were excluded.

Building QSAR Models

We have tried to apply different modeling tools and descriptor sets available on the OCHEM site to build QSAR models. The best results have been obtained from the Associative Neural Network (ASNN), which is probably the most advanced model building method available on the OCHEM site. This is a supervised learning regression method, which combines the capabilities of traditional Feed-Forward Neural Networks (FFNN) with k-Nearest Neighbor

Table

Examples of structures of the training set molecules

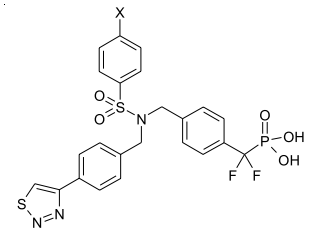
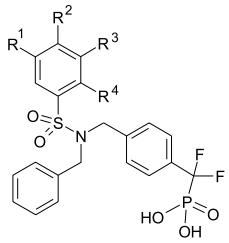
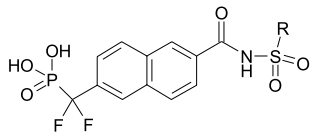
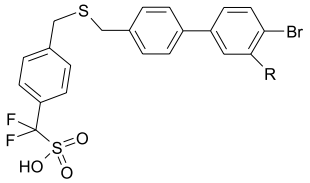
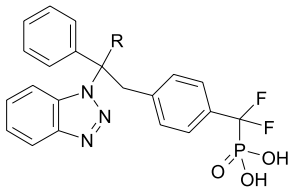
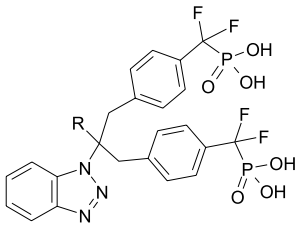
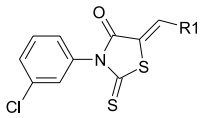
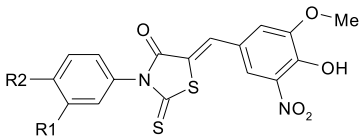
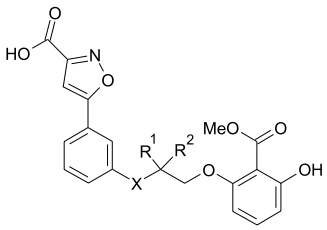
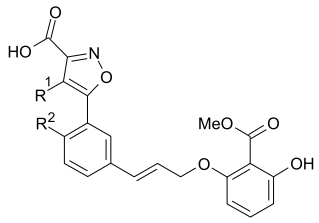
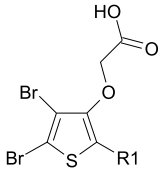
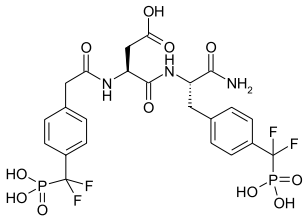
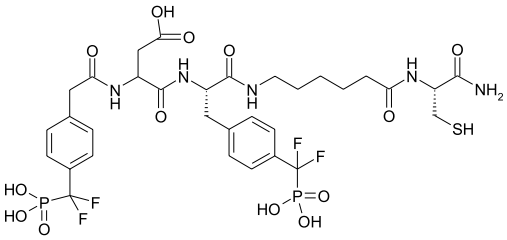
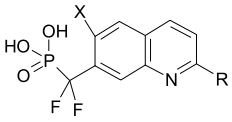
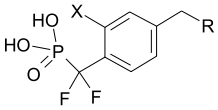
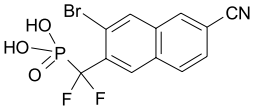
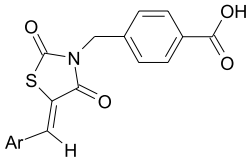
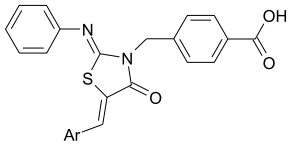
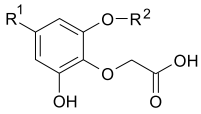
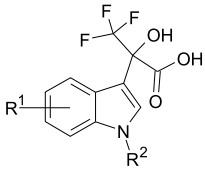
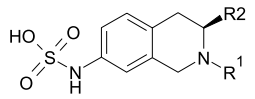
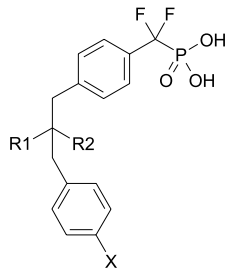
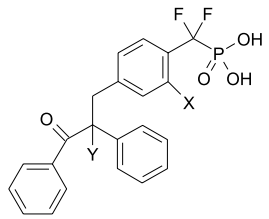
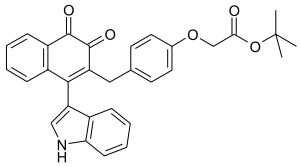
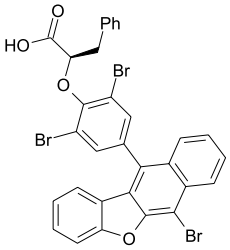
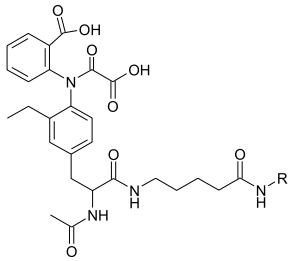
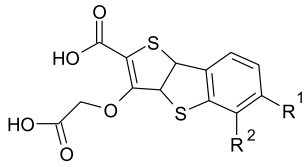
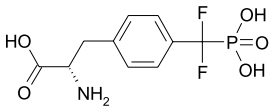
 **1**	 **2**	 **3**
 **4**	 **5**	 **6**
 **7**	 **8**	 **9**
 **10**	 **11**	 **12**
 **13**		 **14**
 **15**	 **16**	 **17**
 **18**	 **19**	 **20**

Table continued

 **21**	 **22**	 **23**
 **24**	 **25**	 **26**
 **27**	 **28**	

Method (k-NN). Unlike traditional ANNs, which do not store any input data (memoryless approach), ASNN stores in memory the input data and their predictions. ASNN use correlation between the ensembles of outputs (each molecule is represented in the neural network models space as a vector of model predictions) as a measure of distance between the analyzed cases by the nearest neighbor method. Therefore, ASNN perform k-NN in the space of ensemble residuals. So the ASNN improves prediction by the bias correction of the neural network ensemble [41]. We have used the neural networks algorithm trained by SuperSAB [42]. The numbers of inputs were equal to the number of descriptors. There were five neurons in one hidden layer. Weights were initialized with random numbers. The bias neuron was presented both on the input and hidden layers. The output values were linearly scaled between 0.1 and 0.9.

After removing constant and highly correlated descriptors, the remaining ones were used to build an ASNN model. They were also subjected to pruning algorithms to leave only the most relevant among the descriptors. 5-Fold cross-validation means that 5 times part of the molecules were excluded from the training set to form a test set. After that the descriptors were selected using the corresponding training set, the model developed and applied it to predict the molecules, which were excluded from the training set. This procedure was sequentially repeated five times producing five different external validation data sets and corresponding training set molecules. Then the average statistical coefficients for all 5-test sets

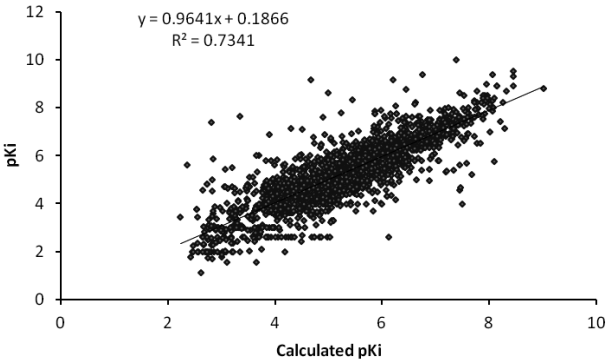


Fig. 1. Performance of the ASNN model «PTP1B inhibition(pI)_ ASNN_[ALogPS, OEstate]» (cross-validation).

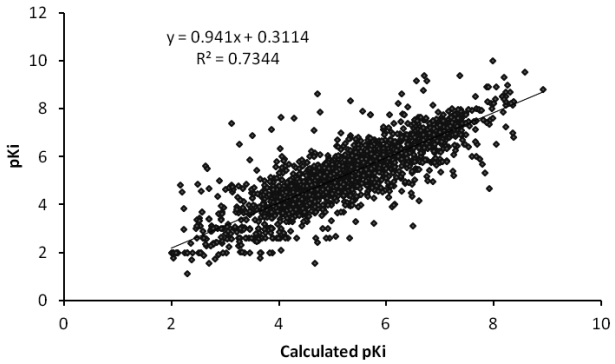


Fig. 2. Performance of the ASNN model «PTP1B inhibition(pI)_ ASNN_[Dragon6 (blocks: 1-29)]» (cross-validation).

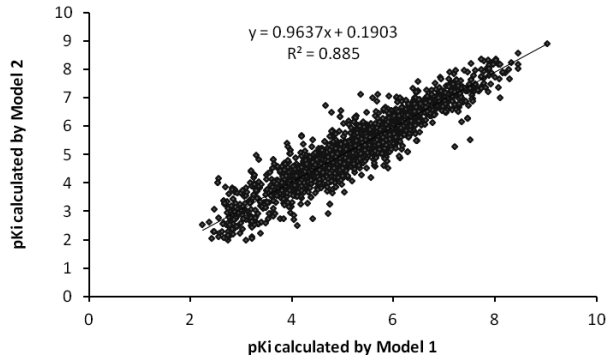


Fig. 3. Comparison of two models (calculated pK_i).

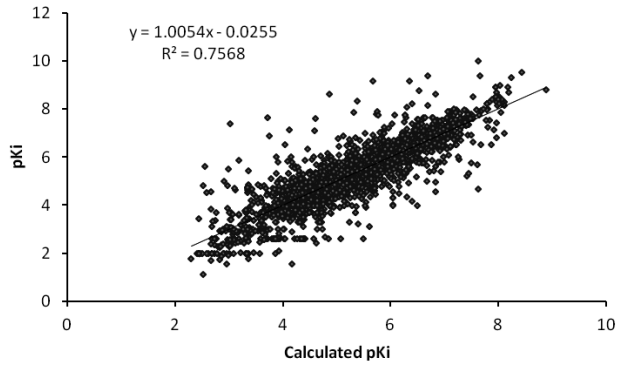


Fig. 4. Combined Model 3.

were computed. This procedure allows overcoming the problem of overfitting during descriptor selection. Cross-validation coefficient (q^2) is defined as: $q^2 = (SD\text{-}PRESS)/SD$, where *SD* is the sum of squared deviation of the target variable values from their mean, and *PRESS* is the prediction error sum of squares obtained from the cross-validation procedure.

There is also always a dilemma whether to use the available data as a training set or to use some data as a test set. Of course, it would be nice to have a test set that could be used to prove a relevance of a QSAR model. On the other hand, some available information will be lost and the resulting model might be worsened. In our case we decided not to lose any piece of information and to rely on building quite powerful cross-validation techniques of OCHEM.

Validation of QSAR Models

Validation set consisted of compounds from a newer addition of the NIH database. It was found that this addition contained 507 new compounds (Set 1). Some of them represented new types of compounds, while the other ones had structural analogues in the training set. Molecular similarity was calculated by Instant JChem., 5.7.0, 2011), ChemAxon (http://www.chemaxon.com). It has been found that 113 new molecules have the analogues (Tanimoto coefficient > 0.7) in the training set (Set 2). These compounds were used as a second validation set. Both sets were used to test the predictive ability of QSAR models.

Results and discussion

The resulting model called «PTP1B inhibition(pI)_ASNN_[ALogPS, OEstate]» is available at the OCHEM site. It was called as Model 1. This is an ANN model trained by SuperSAB algorithm with 1000 iterations, 3 neurons on the hidden layer, and 5-fold cross-validation. The model has been built using 191 filtered descriptors calculated only by OEState and ALogPS modules. This means that the model relies only on electro-topological state descriptors [39, 40], which do not need a 3D structure.

Parameters of this model are R^2 = 0.73, q^2 = 0.73, *RMSE* (root mean square error) = 0.71, *MAE* (mean average error) = 0.5. R^2 stands for the correlation coefficient between predicted and experimental values for the whole training set without cross-validation. These results are presented in Fig. 1. It should be mentioned that the model is very fast and can be used for preliminary estimation of potential PTP1B inhibitors.

Another model was built by the same ASNN algorithm using a different set of descriptors («PTP1B inhibition(pI)_ASNN_[Dragon6 (blocks: 1-29)]» referenced as Model 2). In this case descriptors were calculated by Dragon. The model uses 1750 filtered descriptors, most of which require 3D structure. This model is similar in performance, with R^2 = 0.73, q^2 (cross-validated R^2) = 0.73, RMSE = 0.72, MAE = 0.5, but requires much more resources to calculate. Nevertheless it is different from the first one (see Fig. 3) and can provide an alternative view on the compounds tested (it can either confirm the high activity predicted by the first model or make it doubtful). We suggest using the first model for all compounds and the second model to confirm predictions of the high activity. It is also possible to build a combined model (Model 3) from predictions of both models using a simple formula *Model3=Model1 * 0.497276 + Model2 * 0.479049 + 0.120085*. In this case some improvement is observed, R^2 = 0.76, RMSE = 0.71, MAE = 0.48. This is another proof that Model 1 and Model 2 provide different points of view on the activity.

Both tests were used to test both QSAR models, which gave comparable results. Set 1 gave rather poor correlations for both models, but MAE was rather low in both cases (0.83 for model 1 and 0.80 for model 2). The number of outliers (the absolute value of pK_i error > 1) was 163 for the first model and 146 for the second one. In this case Model 2 was slightly better than Model 1. As it had been expected, Set 2 gave much better results with MAE=0.60 for Model 1 and MAE=0.52 for Model 2. There were 15 outliers in both cases. If 5 most striking outliers are removed, reasonable correlations between the predicted and experimental values are obtained (R^2 = 0.70 for Model 1 and R^2 = 0.63 for model 2). Some of the outliers are really doubtful, e.g. K_i of such a simple compound as **28** is not probably as low as 2.4 nM.

Model 3 outperformed Model 1 and Model 2 on both validation sets (MAE=0.73, 128 outliers for the Set 1, MAE = 0.52, 13 outliers and R^2 = 0.76 for the Set 2). It means that Model 3 does not loose the predictive ability and can be used to combine the results of two models. This is yet another approach to predicting the activity of potential PTP1B inhibitors.

Summary

A large dataset containing more than 2,000 compounds tested as PTP1B inhibitors has been created and made available. Two publicly available models for the estimation of PTP1B inhibitors have been built. They can be used separately or combined for virtual screening of organic compounds.

References

1. *Vintonyak V.V., Antonchick A.P., Rauh D. et al. // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2009. – Vol. 13, №6. – P. 272-283.*
2. *Zhang S., Zhang Z.Y. // Drug Discov. Today. – 2007. – Vol. 12, №9-10. – P. 373-381.*
3. *Tropsha A. // Mol. Inf. – 2010. – №29. – P. 476-488.*
4. *Zhou M., Ji M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, №24. – P. 5521-5525.*
5. *Singh R., Sobhia M.E. // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol. 20, № 6. – P. 714-725.*
6. *Thareja S., Aggarwal S., Bhardwaj T.R. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – №45. – P. 2537-2546.*
7. *Holmes C.P., Li X., Pan Y. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, №19. – P. 4336-4341.*
8. *Li X., Bhandari A., Holmes C. P. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, №16. – P. 4301-4306.*
9. *Liu D.G., Gao Y., Voigt J.H. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13, №18. – P. 3005-3007.*
10. *Hussain M., Ahmed V., Hill B. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16, №14. – P. 6764-6777.*
11. *Lau C.K. Bayly C.I., Gauthier J.Y. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, №4. – P. 1043-1048.*
12. *Stuible M., Zhao L., Aubry I. et al. // Chembiochem. – 2007. – Vol. 8, №2. – P. 179-186.*
13. *Zhao H., Liu G., Xin Z. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, №22. – P. 5543-5546.*
14. *Wan Z.K., Follows B., Kirincich S. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, №10. – P. 2913-2920.*
15. *Sun J.P., Fedorov A.A., Lee S.Y. et al. // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, №14. – P. 12406-12414.*
16. *Han Y., Belley M., Bayly C.I. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, №11. – P. 3200-3205.*
17. *Maccari R., Paoli P., Ottana R. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, №15. – P. 5137-5149.*
18. *Ottanà R., Maccari R., Ciurleo R. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17, №5. – P. 1928-1937.*
19. *Bhattarai B.R., Shrestha S., Ham S.W. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, №19. – P. 5357-5360.*
20. *Adams D.R., Abraham A., Asano J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, №23. – P. 6579-6583.*
21. *Klopfenstein S.R., Evdokimov A.G., Colson A.O. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16, №6. – P. 1574-1578.*
22. *Dufresne C., Roy P., Wang Z. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, №4. – P. 1039-1042.*
23. *Cheon H.G., Kim S.M., Yang S.D. // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 485, №1-3. – P. 333-339.*
24. *Verma N., Mittal M., Verma R.K. // Calicut Med. J. – 2008. – Vol. 6, №4. – P. 1-11.*
25. *Xin Z., Oost T.K., Abad-Zapatero C. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13, №11. – P. 1887-1890.*
26. *Moretto A.F., Kirincich S.J., Xu W.X. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, №7. – P. 2162-2177.*
27. *Wan Z.-K., Lee J., Xu W.X. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16, №18. – P. 4941-4945.*
28. *Leung C., Grzyb J., Lee J. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – Vol. 10, №7. – P. 2309-2323.*
29. *Hum G., Grzyb J., Taylor S.D. et al. // J. Comb. Chem. – 2000. – Vol. 2, №3. – P. 234-242.*
30. *Kotoris C.C., Chen M.-J., Taylor S.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – Vol. 8, №22. – P. 3275-3278.*
31. *Taha M.O., Bustanji Y., Al-Bakri A.G. et al. // J. Mol. Graph. Model. – 2007. – Vol. 25, №6. – P. 870-884.*
32. *Malamas M.S., Sredy J., Moxham C. et al. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, №7. – P. 1293-1310.*
33. *Chen Y.T., Onaran M.B., Doss C.J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. – Vol. 11, №14. – P. 995-1010.*
34. *Sarmiento M., Wu L., Keng Y. et al. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, №2. – P. 146-155.*
35. *Wrobel J., Sredy J., Moxham C. et al. // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42, №17. – P. 3199-3202.*
36. *Liu T., Lin Y., Wen X. et al. // Nucleic Acids Res. – 2007. – Vol. 35. – P. 198-201.*
37. *Sushko I., Novotarskyi S., Körner R. et al. // J. Comput. Aided. Mol. Des. – 2011. – Vol. 25, №6. – P. 533-54.*
38. *Tetko I.V., Tanchuk V.Yu., Kasheva T.N. et al. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2001. – Vol. 41, №6. – P. 1488-93.*
39. *Kier L.B., Hall L.H. // Pharm. Res. – 1990. – Vol. 7, №8. – P. 801-807.*
40. *Tetko I.V., Tanchuk V.Yu. // 2005. – ALOGPS (http://www.vcclab.org) is a free on-line program to predict logP and logS of chemical compounds, In: EuroQSAR2004, QSAR & Molecular Modelling in Rational Design of Bioactive Molecules, Eds. E. Aki(Sener) and I. Yalcin, Istanbul, P. 249-250.*
41. *Tetko I.V. // Methods Mol. Biol. – 2008. – Vol. 458. – P. 185-202.*
42. *Tollenaere T. // Neutral Networks. – 1990. – Vol. 3, №5. – P. 561-573.*

Надійшла до редакції 30.11.2012 р.

УДК 615.012.1:547.789/.793

ВИВЧЕННЯ ПРОТИТРИПАНОСОМНОЇ АКТИВНОСТІ ТІАЗОЛІДИНОНІВ ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

А.П.Крищишин, Д.В.Камінський, Н.І.Зеліско, Д.В.Хилюк, Ф.Грельє*, Р.Б.Лесик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net
* Національний музей природничої історії, CP 52, 57 Rue Cuvier, Paris, 75005, France

Ключові слова: протитрипаносомна активність; 4-тіазолідинони; тіазолотіопірани

Показано актуальність та перспективність пошуку нових протитрипаносомних агентів на основі 4-тіазолідинонового та тіопіранотіазолового скафолдів. Проведено первинний скринінг протитрипаносомної активності похідних зазначених гетероциклічних систем щодо Trypanosoma brucei brucei.

THE STUDY OF THE ANTITYRPANOSOMAL ACTIVITY OF THIAZOLIDINONES AND RELATED HETEROCYCLIC SYSTEMS
A.P.Kryshchyshyn, D.V.Kaminskyy, N.I.Zelisko, D.V.Khyluk, F.Grellier, R.B.Lesyk
The relevance and prospects of the search of new antitrypanosomal agents based on 4-thiazolidionone and thiopyranothiazole scaffolds are shown. The primary screening of the antitrypanosomal activity of derivatives of the heterocyclic system mentioned on Trypanosoma brucei brucei has been carried out.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОТРИПАНОСОМНОЙ АКТИВНОСТИ ТИАЗОЛИДИНОНОВ И РОДСТВЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ
А.П.Крищишин, Д.В.Каминский, Н.І.Зелиско, Д.В.Хилюк, Ф.Грелье, Р.Б.Лесык
Показаны актуальность и перспективность поиска новых противотрипаносомных агентов на основе 4-тиазолидинонового и тиопиранотиазолового скаффолдов. Проведен первичный скрининг противотрипаносомной активности производных указанных гетероциклических систем на Trypanosoma brucei brucei.

Відповідно до даних ВООЗ близько 10 млн людей у світі інфіковані *Trypanosoma cruzi (T.c.)*, збудником хвороби Чагаса (американський трипаносомоз). Незважаючи на те, що більшість випадків трапляється в Латинській Америці, ця хвороба сьогодні поширюється і в інших регіонах [1]. Одноклітинні паразити роду Трипаносом, а саме *Trypanosoma brucei gambiense* (*T.b.g.*, збудник гамбійського трипаносомозу) та *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T.b.r.*, збудник родезійського трипаносомозу) спричиняють африканський трипаносомоз людини, відомий як сонна хвороба. *T.b.g.* є збудником хронічної форми сонної хвороби у Західній та Центральній Африці, а *T.b.r.* – гострої форми в районах Східної та Південної Африки [2]. При африканському трипаносомозі переносниками є муха цеце (*Glossinapalparis morsitans*), а при американському трипаносомозі – клопи родини *Reduviidae*. Небезпека сонної хвороби пояснюється довгим, відносно безсимптомним перебігом першої (гемолімфатичної) фази і, відповідно, пізньою діагностикою захворювання, а також складністю лікування другої (неврологічної) фази трипаносомозу, що пояснюється невеликим арсеналом терапевтичних засобів та їх суттєвими побічними ефектами. На сучасному етапі для терапії трипаносомозів застосовуються пентамідин, сурамін, меларсопрол, ефлорнітин, ніфуртимокс (тільки в комбінації з ефлорнітином), а також бензнідазол (рис. 1). Більшість з наведених лікарських засобів діє лише на епімастиготів (кишкова форма збудника) та, як правило, не впливає на трипомастиготну форму (в крові) найпростіших. Протитрипаносомні терапевтичні засоби відрізняються механізмом дії. Сурамін та меларсопрол інгібують гліколітичні ферменти паразитів. Пентамідин зв'язується з мітохондріальною ДНК трипаносом, бензнідазол є інгібітором полімеризації тубуліну, а ніфуртимокс генерує цитотоксичний для паразитів супероксид-аніон, ефлорнітин є інгібітором орнітин декарбоксилази.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні біології збудника та патофізіології трипаносомозів, за останні два десятиріччя арсенал лікарських засобів для їх терапії не збільшився. Так, багатообіцяючий DB289 та його пролік (pro-drug) DB75 (пафурамідину малеат – 2,5-біс-(4-амідинофеніл)-фуран-біс-*O*-метиламідоксим) став першим

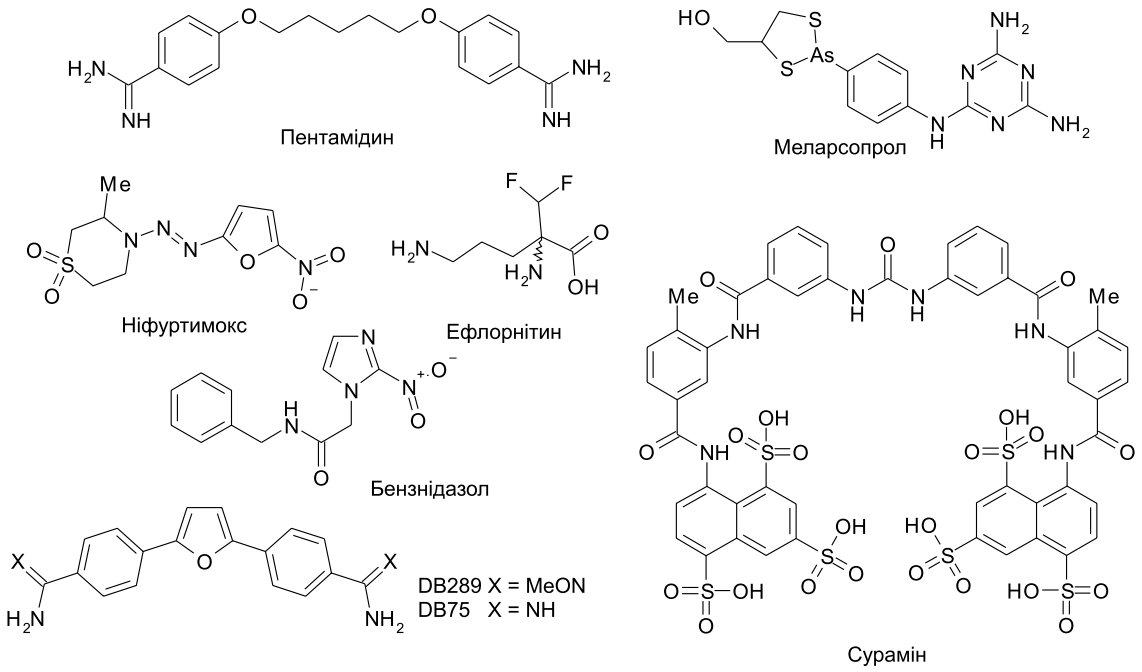


Рис. 1. Сучасні протитрипаносомні лікарські засоби.

пероральним агентом для терапії сонної хвороби, що вийшов на перший етап клінічних випробувань, проте, на жаль, внаслідок виявленої гепато- та нефротоксичності його розробка була припинена [3]. Основними біологічними мішенями для дизайну нових протитрипаносомних агентів є клас цистеїнових ендопептидаз – крузипаїн-крузаїн-gp 57/51 (*T.c.*), родезаїн (*T.r.*), бруципаїн (*T.b.b.*) [4], а також птеридин редуктаза 1 [5, 6], трипанотіон редуктаза [7, 8], ферменти, залучені в метаболізм поліамінів, [9, 10] та ДНК-топоізомераза [11, 12].

Однією з проблем пошуку нових протитрипаносомних агентів є отримання сполук, які б діяли не тільки на ізольовані білки-мішені, але й були ефективними в *in vitro* тестах на культурі клітин паразитів, володіючи трипаноцидними/статичними властивостями. З іншого боку, актуальним є пошук і розробка агентів, активних при різних стадіях захворювань. Так, для хвороби Чагаса це гостра стадія (лімфогенна і гематогенна дисемінація) та хронічна форма (ураження серця та ШКТ), а для сонної хвороби – гемолімфатична та менінгоенцефалітична стадії.

Очевидно, що пошук нових «малих лікоподібних молекул» як потенційних протитрипаносомних агентів залишається відкритим питанням для сучасної фармацевтичної та медичної хімії. В арсеналі методів пошуку таких агентів перспективним є «structure-based» підхід. Так, прикладами можливих скафолдів у дизайні протитрипаносомних агентів є аналоги пентамідину [13-15], похідні хіноліну і піримідопіридазину [16, 17], (тіо)сечовини, (тіо)семікарбазони, піразоліни [18, 19], а також похідні тіазолідинону [20-23]. Привабливість останнього структурного фрагменту зумовлена приналежністю до так званих «привілейованих» гетероциклів, а також широким спектром фармакологічних активностей його похідних [24, 25]. Підтвердженням актуальності використання 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем є ідентифікація ряду перспективних сполук з виразною протипаразитарною, в тому числі протитрипаносомною активністю (рис. 2). Так, антипротозойні 2-(4-діалкіламінобіцикло[2.2.2]октан-2-іл)-гідразино-4-тіазолідони (**1**) впливають на *T.b.r.* [26]. Активними протитрипаносомними агентами в дослідженнях на *T.c.* є 2-гідразоно-4-тіазолідинони. Наприклад, *N*-(4-оксо-5-етил-2'-тіазолін-2-іл)-*N'*-фенілтіо-(Z)-етиліденгідразон (**2**) інгібує ріст епімастиготної форми (штам Y) (IC_{50} 0,3 мкМ) [21]. 2-Гідразоно-4-тіазолідинон-5-карбонові кислоти (**3**) інгібують ріст епімастиготної форми *T.c.* (штам Tulahuen 2), а 2-гідразоно-4-тіазолідинон-α,β-ненасичені метилові естери (**4**) характеризуються більш ніж 70% інгібуванням крузипаїну [19]. Серед похідних 2-імінотіазолідин-4-ону виявлені сполуки з протитрипаносомною активністю, співмірною з бензнідазолом при дослідженні *in vitro* на *T.c.* IC_{50} зазначених похідних становить 5,8-6,1 мкМ (трипомастиготна форма, штам Y) та 4,9-11,1 мкМ (епімастиготна форма) (**5, 6**). Слід відзначити, що зазначені похідні є інгібіторами крузаїну (IC_{50} 6,6-9,5 мкМ) та не впливають на життєздатність спленоцитів (миші) у концентраціях вищих, ніж 100 мг/мл. Дослідження структурних аналогів 4-тіазолідинонів – 2-іміно-1,3-тіазолів показали, що біоізостерна заміна тіазолідинового циклу на тіазольний веде до втрати крузаїн-інгібуючої активності та суттєвого зниження трипаноцидної активності [22]. Похідні роданін-3-оц-

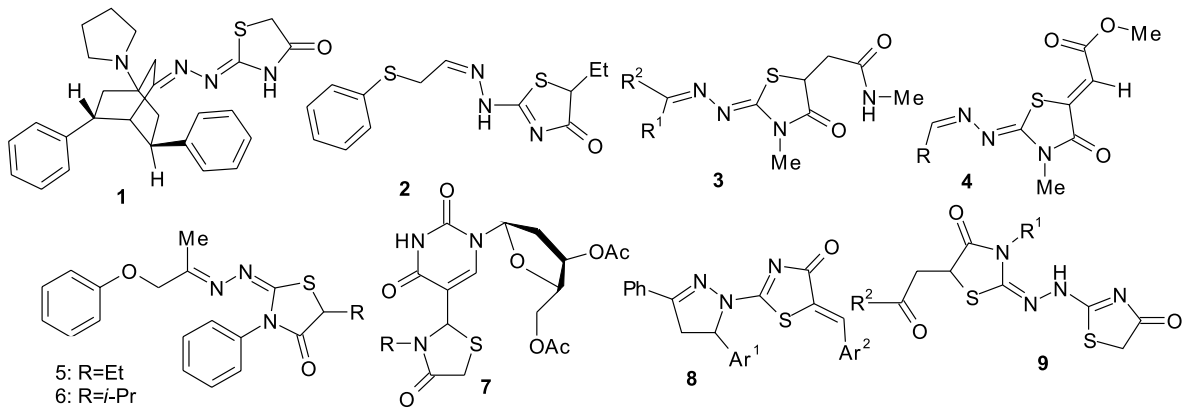


Рис. 2. Потенційні протитрипаносомні агенти з групи 4-тіазолідинонів.

тової кислоти є першими ідентифікованими інгібіторами доліхолфосфатманозосинтази *T.b.*[23].

Протитрипаносомна активність 4-тіазолідонпіримідинових кон'югатів (**7**) як приклад реалізації гібрид-фармакофорного підходу показана в тесті на трипомастіготній формі *T.b.b.* (GVR 35) (IC_{50} в межах 25-50 мкМ) [27]. Іншими прикладами протитрипаносомних агентів є неконденсовані похідні тіазолідинону з піразоліновими фрагментами. Поєднання зазначених фрагментів (**8, 9**) зумовлює значне посилення антипротозойної дії порівняно з біс-тіазолідонами, що продемонстровано в тесті *in vitro* на *T.b.b.* (IC_{50} 3,0 мкг/мл) [28]. Слід відзначити, що одним з аргументів актуальності пошуку нових протитрипаносомних агентів на основі 4-тіазолідинонів є їх структурна подібність до похідних тіосемікарбазидів та тіосечовин, причому останні розглядаються як синтетичні прекурсори 4-тіазолідинонів.

Утворення комплексів біоактивних лігандів з металами є одним з методів підвищення їх біологічної активності. Цей факт став аргументом для одержання протитрипаносомних комплексів арил-4-оксотіазолілгідразонів з рутенієм. Порівняльний аналіз вільних тіазолідинонів та сполук з рутенієм показав підвищення біологічної активності перших та їх невисоку токсичність для клітин ссавців [29].

Зважаючи на хімічну різноманітність похідних 4-тіазолідинонів і споріднених гетероциклічних сполук, а також наявність великої кількості груп вказаних похідних [24, 25], актуальними в контексті пошуку нових фармакологічно привабливих агентів є 2,3-дизаміщені-4-тіазолідинони [30, 31] та тіазолотіопірани [32, 33]. Останні можна розглядати як структури з «фіксованим» біофорним тіазолідиноновим фрагментом, синтетичними прекурсорами яких є біологічно активні 5-арил (гетерил)іден-4-тіазолідинони [24, 34]. Тому метою нашої роботи був скринінг протитрипаносомного ефекту похідних 2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів та тіопірано[2,3-*d*]тіазолів.

Результати та їх обговорення

Об'єктами досліджень стали похідні тіопірано [2,3-*d*]тіазолу (**I**), що містять додаткові замісники в положенні N3. Такий напрямок модифікації є ефективним підходом у дизайні високоактив-

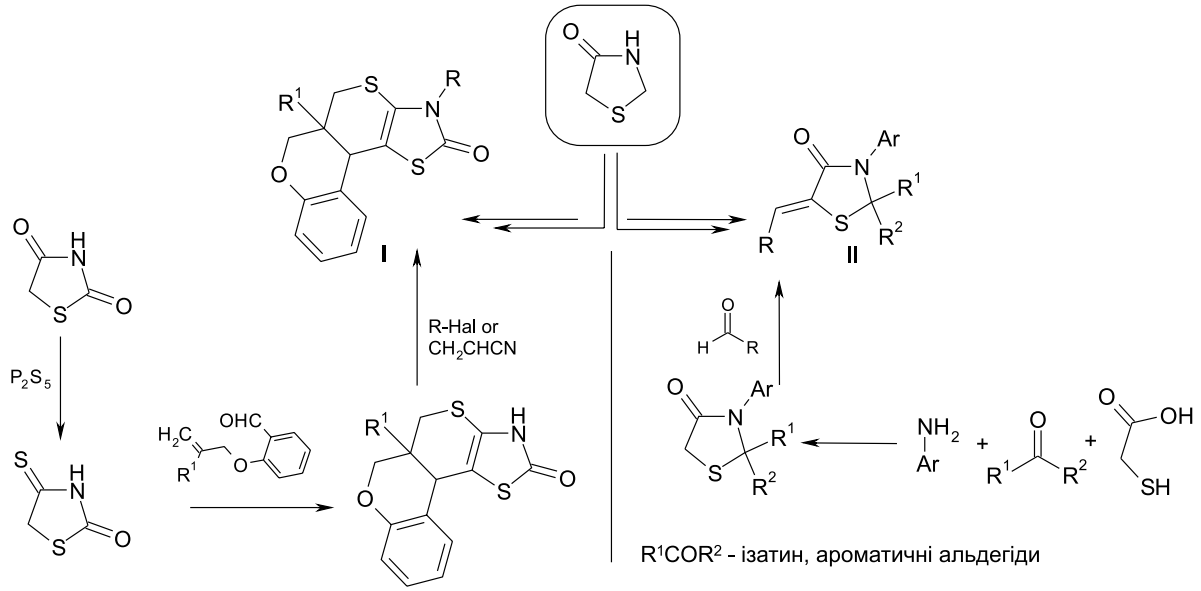
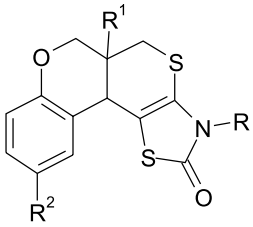
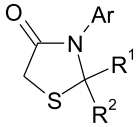
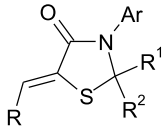
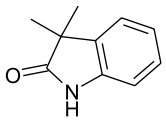


Рис. 3. Структура цільових сполук та дизайн синтетичних досліджень.

Таблиця

Антитрипаносомна активність синтезованих сполук

Сполука				Інгібування, %	
	R		R^1	10 мкг/мл	1 мкг/мл
Ia	CH_2-CO-(4-F-C_6H_4)		H	97,45	22,78
Ib	CH_2-CO-(4-Cl-C_6H_4)		H	98,49	15,37
Ic	CH_2-$CONH_2$		H	39,76	2,82
Id	CH_2-CONH-(3-CF_3-C_6H_4)		H	98,65	16,83
Ie	CH_2-CONH-(3,4-Cl_2-C_6H_3)		H	100,13	-0,53
If	CH_2-CONH-(4-CH_3CO-C_6H_4)		H	96,17	7,20
Ig	$(CH_2)_2$-CN		H	32,03	0,88
Ih	CH_2-CONH-(4-COOEt-C_6H_4)		Me	97,51	22,68
Ii	CH_2-CONH-(4-Cl-C_6H_4)		Me	97,44	25,66
					
	Ar	R^1	R^2		
IIa	4-Cl-C_6H_4	H	4-Cl-C_6H_4	99,75	15,49
IIb	4-Et_2N-C_6H_4	H	4-Me_2N-C_6H_4	96,39	41,95
					
	Ar	R	R^1 / R^2		
IIc	4-Me-C_6H_4	4-Cl-C_6H_4	H / Ph	57,63	5,23
			R^1+R^2		
IId	4-Cl-C_6H_4	Ph		100,43	23,19
IIe	4-Cl-C_6H_4	4-*i*-Pr-C_6H_4		99,92	30,35
IIf	4-OH-C_6H_4	4-Me_2N-C_6H_4		98,57	11,57
IIg	4-OH-C_6H_4	4-Br-C_6H_4		93,63	7,60

них похідних [35, 36]. Другою групою сполук для дослідження стали 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони (**II**), що вміщують іліденові фрагменти в положенні C5 [31], виходячи зі встановленого нами факту критичного впливу наявності/природи замісника у цьому положенні на реалізацію біологічної активності [25] (рис. 3).

Сполуки **I** синтезовані в запропонованій нами «доміно» реакції Кньовенагеля-*гетеро*-Дільса-Альдера 4-тіоксо-2-тіазолідинону (ізороданіну) з 2-аліло-оксибензальдегідами в середовищі оцтової кислоти [37] з наступним N-алкілюванням чи ціанетилюванням. В умовах «one-pot» трикомпонентної реакції ароматичного аміну, тіогліколевої кислоти та оксосполуки одержані 2,3-дизаміщені 4-тіазолідони (**II**), які модифікували в умовах реакції Кньовенагеля (середовище – ізопропіловий спирт, каталізатор – *трет*-бутилат калію) [31, 38], або отримували зустрічно на основі розробленого нами варіанту представленої трикомпонентної реакції, використовуючи замість тіогліколевої кислоти 3-заміщену-2-меркаптоакрилову кислоту [39].

Методики синтезу та фізико-хімічні властивості сполук **Ia**-**Ig** [36] та **IIa**-**IIg** [31, 38] (табл.) наведені в наших попередніх публікаціях, а відповідні дані для сполук **Ih** та **Ii** – в експериментальній частині.

Протипаразитарна дія синтезованих сполук вивчалася на штамі *Trypanosoma brucei brucei* в лабораторії UMR7245 CNRS «Molecule de Commu-

nication et Adapatation des Microorganismes» Національного музею історії природи (Париж, Франція). Результати представлялись у формі відсотка інгібування росту паразитарних клітин (табл.).

Аналіз результатів дослідження протитрипаносомної активності тестованих сполук показав їх суттєвий вплив на *T.b.b.* у концентрації 10 мкг/мл. У той же час у концентрації 1 мкг/мл активність стає помірною або зникає взагалі. Найбільш виразний ефект (інгібування на рівні 96-100%) спостерігався для 3-[2-(4-фторо(хлоро)феніл)-2-оксоетил]-3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5] тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-онів (**Ia, Ib**), амідів 2-(2-оксо-5a*RS*,11b*SR*)-3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано-[2,3-*d*]тіазол-3-іл)ацетатних кислот (**Id, Ie**), та споріднених **Ih, Ii**, а також спіро-тіазолідинон-ізатинових кон'югатів (**IId-IIg**). Заслуговує на увагу встановлений факт протипаразитарної активності сполук **Id**, **Ie** та **IId**, **IIe,** для яких нами виявлено раніше виразний протираковий ефект [31, 36].

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^{1}H знімались на приладі «Varian VXR-300», розчинник DMSO-d_6, стандарт – тетраметилсилан.

N-(4-R-феніл)-2-(2-оксо-5a-метил-(5aRS, 11bSR)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено [4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-3-іл)-ацетаміди (Ih,Ii). 0,01 Моль (5a*RS*,11b*SR*)-3,5a,6,11b-тетрагідро-5a-метил-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-ону [37] суспендують у 30 мл етанолу. До одержаної суспензії додають розчин 0,011 Моль гідроксиду калію в 15 мл етанолу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 год. Утворену калійну сіль відфільтровують та використовують у подальших перетвореннях без додаткової очистки. До еквімолярної суміші отриманої калійної солі та відповідного *N*-арил-хлорацетаміду (0,008 Моль) додають 4 мл ДМФА і 12 мл етанолу, каталітичну кількість йодиду та карбонату калію. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 6 год. Продукт відфільтровують після охолодження та перекристалізовують із оцтової кислоти.

N-(4-Етилкарбоксифеніл)-2-(2-оксо-5a-метил-(5aRS,11bSR)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-3-іл)-ацетамід (Ih). Вихід – 75%, Т.пл. – 180-182°С. ЯМР^{1}H, δ, м.ч.: 0,90с (3H, CH_3), 1,37т, 4,30кв (5H, OCH_2CH_3), 2,83д (1H, *J* = 11,6 Гц, 5-H), 3,08д (1H, *J* = 11,6 Гц, 5-H), 3,92д (1H, *J* = 10,4 Гц 6-H), 4,06с (1H, 11b-H), 4,16д (1H, *J* = 10,4 Гц, 6-H), 4,49д (1H, *J* = 17,0 Гц, CH_2), 4,55д (1H, *J* = 17,0 Гц, CH_2), 6,83д, (1H, *J* = 8,2 Гц, 8-H), 6,94т (1H, *J* = 7,4 Гц, 10-H), 7,16т (1H, *J* = 8,2 Гц, 9-H), 7,45д (1H, *J* = 7,4 Гц, 11-H), 7,68д (2H, *J* = 8,6 Гц, Ar), 7,90д (2H, *J* = 8,6 Гц, Ar), 10.53с (1H, NH). Знайдено, %: S 13,10; N 5,70. $C_{23}H_{18}N_2O_3S_2$. Вирахувано, %: S 12,91; N 5,64.

N-(4-Хлорофеніл)-2-(2-оксо-5a-метил-(5aRS, 11bSR)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено [4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-3-іл)-ацетамід (Ii). Вихід – 73%, Т.пл. – 186-188°С. ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 0,92с (3H, CH_3), 2,82д (1H, *J* = 11,4 Гц, 5-H), 3,04д (1H, *J* = 11,4 Гц, 5-H), 3,92д (1H, *J* = 10,4 Гц, 6-H), 4,07с (1H, 11b-H), 4,14 д (1H, *J* = 10,4 Гц, 6-H), 4,48д (1H, *J* = 17,0 Гц, CH_2CON), 4,52д (1H, *J* = 17,0 Гц, CH_2CON), 6,82д, (1H, *J* = 8,2 Гц, 8-H), 6,93т (1H, *J* = 7,4 Гц, 10-H), 7,15т (1H, *J* = 8,2 Гц, 9-H), 7,46д (1H, *J* = 7,4 Гц, 11-H), 7,20д (2H, *J* = 8,8 Гц, Ar), 7,60д (2H, *J* = 8.8 Гц, Ar), 10,22с (1H, NH). Знайдено, %: S 14,10; N 6,00. $C_{23}H_{18}N_2O_3S_2$. Вирахувано, %: S 13,97; N 6,10.

Протитрипаносомна активність

Вихідні розчини досліджуваних сполук у ДМСО (2 мг/мл) серійно розводили у середовищі HMI9. Гемолімфатичну форму *Trypanosoma brucei brucei* (105 клітин/мл) культивували в 96-лункових планшетах при додаванні розчинів досліджуваних речовин у різних концентраціях або за їх відсутності (кінцевий об'єм – 200 мкл). Планшети інкубували при температурі 37°С в середовищі з підвищеним рівнем вологості та 5% вмістом CO_2. Через 72 год інкубації в кожну лунку додавали розчин резазурину (AlamarBlue®, кінцева концентрація – 45 мкМ) та продовжували інкубацію протягом наступних 4 год. Після інкубації вимірювали флюоресценцію при довжині хвилі λ=530 нм (довжина хвилі збудження – 590 нм). Відсоток інгібування росту паразитів розраховували у порівнянні зі значенням флуоресценції лунок, в яких культивували паразити без додавання досліджуваних сполук. Похідні вивчали в концентраціях 1 і 10 мкг/мл тричі (три паралельні лунки), експеримент повторювали двічі.

Висновки

1. Показано перспективність пошуку нових протипаразитарних агентів серед 4-тіазолідинону та споріднених гетероциклічних систем.

2. На основі скринінгу антитрипаносомної активності *N*-заміщених тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та похідних 2,3-дизаміщених тіазолідонів встановлено їх помірну активність *in vitro* щодо *Trypanosoma brucei brucei*, що можна розглядати як теоретичну платформу для подальшого пошуку ефективних «малих молекул» для раціонального дизайну потенційних агентів для фармакотерапії сонної хвороби.

Література

1. *Chagas disease (American trypanosomiasis) http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/#*
2. *Kioy D., Jannin J., Mattock N. // Nat. Rev. Microbiol. – 2004. – Vol. 2, №3. – P. 186-187.*
3. *Wenzler T., Boykin D.W., Ismail M.A. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, №10. – P. 4185-4192.*
4. *Vermelho A.B., DeSimone S.G., d'Avila-Levy C.M. et al. // Curr. Enzyme Inhibit. – 2007. – Vol. 3, №1. – P. 19-48.*
5. *Spinks D., Ong H.B., Mpamhanga Ch.P. et al. // Chem. Med. Chem. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. 302-308.*
6. *Nare B., Hardy L.W., Beverley S.M. // J. Biol. Chem.– 1997. – Vol. 272, №21. – P. 13883-13891.*
7. *Walton J.G.A., Jones D.C., Kiuru P. et al. // Chem. Med. Chem. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. 321-328.*
8. *Bailey S., Smith K., Fairlam A.H., Hunter W.N. // Eur. J. Biochem. – 1993. – Vol. 213, №1. – P. 67-75.*
9. *Bacchi C.J., Nathan H.C., Hutner S.H. et al. // Sci. – 1980. – Vol. 210, №4467. – P. 332-334.*
10. *Priotto G., Pinoges L., Fursa I.B. et al. // Br. Med. J. – 2008. – Vol. 336, №3. – P. 705-708.*
11. *Bakshi R.P., Sang D., Morrell A. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, №1. – P. 123-128.*
12. *Keiser J., Burri C. // Trop. Med. Int. Health. – 2001. – Vol. 6, №5. – P. 369-389.*
13. *Zhang X., Berger B.J., Ulrich P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1996. – Vol. 6, №9. – P. 1035-1036.*
14. *Bell C.A., Hall J.E., Kyle D.E. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1990. – Vol. 34, №7. – P. 1381-1386.*
15. *Bakunova S.M., Bakunov S.A., Patrick D.A. et al. // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, №7. – P. 2016-2035.*
16. *Spinks D., Shanks E.J., Cleghorn L.A.T. et al. // Chem. Med. Chem. – 2009. – Vol. 4, №11. – P. 2060-2069.*
17. *Jean F., Kaiser M., Delfine D.A. et al. // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53, №11. – P. 966-982.*
18. *Glinma B., Kpoviessi D.S.S., Gbaguidi F.A., Kapandaetal C.N. // J. Chem. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 4, №2. – P. 1016-1021.*
19. *Du X., Guo C., Hansell E. et al. // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, №13. – P. 2695-2707.*
20. *Pizzo C., Saiz C., Talevi A. et al. // Chem. Biol. Drug Design. – 2011. – Vol. 77, №3. – P. 166-172.*
21. *Leite A.C.L., Moreira D.R., Cardoso M.V. et al. // Chem. Med. Chem. – 2007. – Vol. 2, №9. – P. 1339-1345.*
22. *Moreira D.R.M., Costa S.P.M., Hernandes M.Z. et al. // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, №24. – P. 10918-10936.*
23. *Smith T.K., Young B.L., Denton H. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, №6. – P. 1749-1752.*
24. *Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S. // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol. 8, №16. – P. 1547-1577.*
25. *Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S., Kaminsky D.V. et al. // Biopolim. Cell. – 2011. – Vol. 27, №2. – P. 107-117.*
26. *Seebacher W., Brun R., Weis R. // Eur. J. Pharm. Sci. –2004. – Vol. 21, №2-3. – P. 225-233.*
27. *Zhang X., Li X., Li D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, №22. – P. 6280-6283.*
28. *Гаврилюк Д.Я., Зіменковський Б.С., Зеліско Н.І. та ін. // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – №3-4. – С. 62-67.*
29. *Donnici C.L., Araujo M.H., Oliveira H.S. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2009. –Vol. 17, №14. – P. 5038-5043.*
30. *Prabhakar Y.S., Solomon V.R., Gupta M.K., Katti S.B. // Top. Heterocycl. Chem. – 2006. – Vol. 4. – P. 161-249.*
31. *Kaminsky D., Khyluk D., Vasylenko O. et al. // Sci. Pharm. – 2011. – Vol. 79, №4. – P. 763-777.*
32. *Крищишин А.П., Лесик Р.Б. // Фармац. часопис. – 2010. – №2. – С. 6-10.*
33. *Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22, №23. – P. 7071-7074.*
34. *Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, №15. – P. 5230-5240.*
35. *Крищишин А.П., Драпак І.В., Зіменковський Б.С. та ін. // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – №1-2. – С. 190-198.*
36. *Kryshchyshyn A., Atamanyuk D., Lesyk R. // Sci. Pharm. – 2012. – Vol. 80, №3. – P. 509-529.*
37. *Matiychuk V., Lesyk R., Obushak M. et al. // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, №31. – P.4648-4651.*
38. *Камінський Д.В., Хилюк Д.В., Лесик Р.Б. // Фармац. журн. – 2010. – №6. – С. 36-44.*
39. *Kaminsky D., Khyluk D., Vasylenko O., Lesyk R. // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53, №5. – P. 557-559.*

Надійшла до редакції 25.02.2013 р.

УДК 547.831.8

СИНТЕЗ НОВИХ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,4,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРО-5-ХІНОЛОНІВ

О.Ю.Панкіна, Т.С.Коваль, Я.С.Бородкін, М.І.Короткіх

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України
83114, м. Донецьк-114, вул. Р. Люксембург, 70. E-mail: pankina_olya@mail.ru

Ключові слова: хінолони; амінопохідні бензімідазолу та імідазо[4,5-b]піридину; трикомпонентна реакція конденсації

Трикомпонентною тандемною реакцією димедону, заміщених бензальдегідів і амінопохідних бензімідазолу та імідазо[4,5-b]піридину синтезовані нові конденсовані похідні 1,4,5,6,7,8-гексагідро-5-хінолонів з циклами бензімідазолу та імідазо[4,5-b]піридину відповідно.

SYNTHESIS OF NEW ANNULATED 1,4,5,6,7,8-HEXAHYDRO-5-QUINOLONE DERIVATIVES
O.Yu.Pankina, T.S.Koval, Ya.S.Borodkin, M.I.Korotkikh
New annulated derivatives of 1,4,5,6,7,8-hexahydro-5-quinolones with the rings of benzimidazole and imidazo[4,5-b]pyridines have been synthesized by three component tandem reaction of dimedone, substituted benzaldehydes, and aminoderivatives of benzimidazole or imidazo[4,5-b] pyridine.

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРО-5-ХИНОЛОНОВ
О.Ю.Панкина, Т.С.Коваль, Я.С.Бородкин, Н.И.Коротких
Трехкомпонентной тандемной реакцией димедона, замещенных бензальдегидов и аминопроизводных бензимидазола и имидазо[4,5-b]пиридина синтезированы новые конденсированные производные 1,4,5,6,7,8-гексагидро-5-хинолонов с циклами бензимидазола и имидазо[4,5-b]пиридина соответственно.

Похідні акридину і хіноліну привертають увагу як потенційно біологічно активні сполуки антимікробної, антисептичної, протизбуджуючої, антималярійної та протипухлинної дії [1-4]. Конденсовані сполуки, що містять у структурі цикл 1,4-дигідропіридину, проявляють цінні біологічні властивості, зокрема, є будівельними блоками Са-каналів [3, 5]. 1,4-Дигідроакридини і хіноліни добре відомі як протипухлинні засоби [2-4, 6].

Мета даної роботи полягала у синтезі нових гетероциклічних похідних бензімідазолу і його азааналога імідазо[4,5-*b*]піридину, які містять у своєму складі 1,4-дигідропіридиновий фрагмент, для подальшого вивчення їх біологічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети була використана трикомпонентна реакція димедону, гетероциклічних амінів і ароматичних альдегідів. Передбачалося, що вона може привести до похідних 1,4-дигідропіридину, зокрема, до анельованих 1,4,5,6,7,8-гексагідро-5-хінолонів.

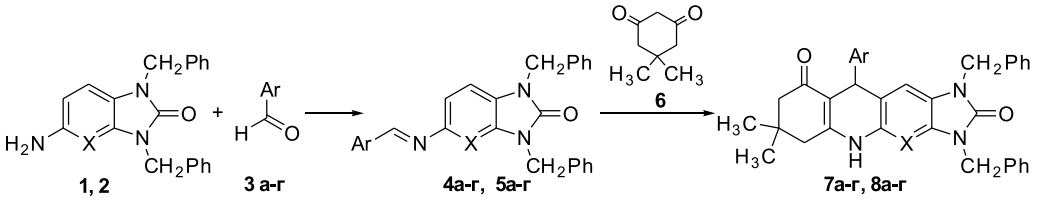
Раніше взаємодією ароматичних амінів із заміщеними бензальдегідами та димедоном були отримані похідні хіноліну [1, 5, 7], 1,8-нафтиридину [2, 4] і акридину [3].

В ролі вихідних сполук для синтезу 1,4,5,6,7,8-гексагідро-5-хінолонів були використані 5-аміно-1,3-дибензил-1,3-дигідро-2*H*-бензімідазол-2-он **1** [8] і 5-аміно-1,3-дибензил-1,3-дигідро-2*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-он **(2)** [9]. Похідні хіноліну **7а-г, 8а-г** отримували шляхом кип'ятіння *н*-пропанольного розчину аміну **1, 2**, ароматичного альдегіду **3а-г** і димедону **6** в еквімолекулярному співвідношенні впродовж 4-5 год (схема 1). Виходи цільових продуктів у таких умовах складали 20-30%.

Найвірогідніше, що занижені виходи конденсованих гетероциклів **7а-г**, **8а-г** є наслідком утворення побічних єнамінів **9а-б**, котрі у подальше перетворення з ароматичними альдегідами не вступають (схема 2).

Для уникнення такого типу конкуруючої реакції похідні хіноліну отримували через основи Шиффа **4а-г, 5а-г** (схема 1), які без виділення вводили в реакцію із димедоном. У результаті вдалось підвищити вихід сполук **7а-г**, **8а-г** до 42-70%. Вони добре розчиняються в спиртах, толуені, хлороформі та не окиснюються на повітрі. Їх спектри ЯМР ^{1}H характеризуються наявністю синглетних сигналів протонів H^{10} (δ 4.72-5.68 м.ч.), H^{11} (δ 6.64-7.45 м.ч.) і 7-$C(CH_3)_2$ (δ 0.92-1.09 м.ч.), а також сигналів гемінальних протонів 6-CH_2 (δ 1.99-2.38 м.ч.) і 8-CH_2 (δ 2.30-2.54 м.ч.).

Одержані в даній роботі нові сполуки є цікавими для біологічних досліджень, оскільки їх струк-



1,4,7 X = CH; **2,5,8** X = N; **3-5, 7,8** Ar = C_6H_5 (**а**), Ar = 4-$CH_3OC_6H_4$ (**б**); Ar = 2-OH-3-($CH_2CH{=}CH_2$)C_6H_3 (**в**); Ar = 4-$N(CH_3)_2C_6H_4$ (**г**).

Схема 1

тура містить фармакофорні фрагменти 1,4,5,6,7, 8-гексагідро-5-хінолону і імідазо[4,5-*b*]піридину.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^{1}H записували на приладі Bruker Avance II 400 з робочою частотою 400 МГц у розчинах DMSO-d_6 и $CDCl_3$, внутрішній стандарт – ГМДС. Контроль індивідуальності отриманих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент – хлороформ, проявник – пари йоду).

Загальна методика синтезу 10-арил-1,3-дибензил-7,7-диметил-2,9-діоксо-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-бензімідазо[5,6-*b*]хінолінів (7а-в) та 10-арил-1,3-дибензил-7,7-диметил-2,9-діоксо-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридино[5,6-*b*]хінолінів (8а-в). Розчин 10 ммоль аміну **(1, 2)** та 11 ммоль заміщеного бензальдегіду (III) в 10 мл *н*-пропанолу кип'ятили протягом 4-5 год. Потім додавали розчин 11 ммоль димедону в 10 мл *н*-пропанолу та продовжували кип'ятіння ще 4 год. Розчинник випаровували. Розплав розтирали у воді. Отриманий осад перекристалізовували з відповідного розчинника.

1,3-Дибензил-7,7-диметил-2,9-діоксо-10-феніл-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-бензімідазо[5,6-*b*]хінолін (7а). Вихід – 70%, Т. пл. – 152-156°С (толуен-гептан, 1:3). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч.: 0.99 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.08 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 2.22 д (1H, 6-CH_2, J 8.0 Гц), 2.32 д (1H, 6-CH_2, J 8.0 Гц), 2.34 с (2H, 8-CH_2), 5.06 с (2H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.09 с (2H, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.25 с (1H, H^{10}), 6.30 с (1H, H^4), 6.65 с (1H, H^{11}), 7.18 с (5H, C_6H_5), 7.31-7.40 м (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 10.01 с (1H, 5-NH). Знайдено, %: C 80.07; H 6.21; N 7.76. $C_{36}H_{33}N_3O_2$. Обчислено, %: C 80.12; H 6.16; N 7.79.

1,3-Дибензил-7,7-диметил-10-(4-метоксифеніл)-2,9-діоксо-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-бензімідазо[5,6-*b*]хінолін (7б). Вихід – 68%, Т. пл. – 202-204°С (толуен-гептан, 1:3). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч: 1.00 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.08 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 2.23 с (2H, 6-CH_2), 2.31 с (2H, 8-CH_2), 3.76 с (3H, OCH_3), 5.08 с (2H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.10 с (2H, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.23 с (1H, H^{10}), 6.29 с (1H, H^4), 6.64 с (1H, H^{11}), 6.74 д (2H, H$^{2'}$, H$^{6'}$, J 8.0 Гц), 7.10 д (2H, H$^{3'}$, H$^{5'}$, J 8.0 Гц), 7.31–7.36 м (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 9.78 с (1H, 5-NH). Знайдено, %: C 78.10; H 6.14; N 7.26. $C_{37}H_{35}N_3O_3$. Обчислено, %: C 78.01; H 6.19; N 7.38.

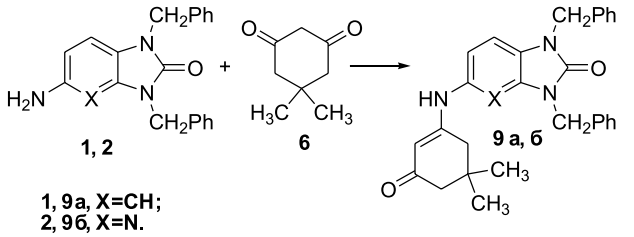


Схема 2

10-(3-Аліл-2-гідроксифеніл)-1,3-дибензил-7,7-диметил-2,9-діоксо-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-бензімідазо[5,6-*b*]хінолін (7в). Вихід – 50%, Т. пл. – 126-128°С (толуен-гептан, 1:3). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч: 0.92 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.09 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 2.38 д (2H, 6-CH_2, J 8.0 Гц), 2.54 с (2H, 8-CH_2), 3.50–3.53 м (2H, 3′-$\underline{CH_2}$-CH=CH_2), 4.36 с (1H, OH), 4.71-4.78 м (2H, 3′-CH_2-CH=$\underline{CH_2}$), 5.18 с (4H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.24 с (1H, H^{10}), 6.06-6.11 м (1H, 3′-CH_2-$\underline{CH}$=CH_2), 6.28 с (1H, H^4), 6.65 с (1H, H^{11}), 6.87 д (1H, H$^{6'}$, J 8.0 Гц), 6.79 д (1H, H$^{4'}$, J 8.0 Гц), 7.14 т (1H, H$^{5'}$, J 4.0 Гц), 7.32-7.40 м (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 10.56 с (1H, 5-NH). Знайдено, %: C 78.57; H 6.30; N 7.01. $C_{39}H_{37}N_3O_3$. Обчислено, %: C 78.63; H 6.26; N 7.05.

1,3-Дибензил-7,7-диметил-10-(4-N,N-диметиламінофеніл)-2,9-діоксо-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-безімідазо[5,6-*b*]хінолін (7г). Вихід – 50%, Т. пл. – 161-163°С (толуен-гептан, 1:3). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч: 0.95 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.00 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.99 д (1H, 6-CH_2, *J* 8.0 Гц), 2.14 д (1H, 6-CH_2, J 8.0 Гц), 2.39 с (2H, 8-CH_2), 2.89 с (3H, N(CH_3)$_2$), 3.06 с (3H, N(CH_3)$_2$), 4.98 с (2H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.01 с (2H, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.26 с (1H, H^{10}), 6.57 с (1H, H^4), 6.90 д (2H, H$^{3'}$, H$^{5'}$, J 8.0 Гц), 6.99 с (1H, H^{11}), 7.19 д (2H, H$^{2'}$, H$^{6'}$, J 8.0 Гц), 7.25-7.43 м (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 9.38 с (1H, 5-NH). Знайдено, %: C 78.37; H 6.51; N 9.55. $C_{38}H_{38}N_4O_2$. Обчислено, %: C 78.32; H 6.57; N 9.61.

1,3-Дибензил-7,7-диметил-2,9-діоксо-10-феніл-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридино[5,6-*b*]хінолін (8а). Вихід – 70%, Т. пл. – 190-192°С (октан). ЯМР ^{1}H (DMSO -d_6) δ, м.ч: 0.95 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.01 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 2.01 д (1H, 6-CH_2, J 8.0 Гц), 2.17 д (1H, 6-CH_2, J 8.0 Гц), 2.30 с (2H, 8-CH_2), 5.00 с (2H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.03 с (2H, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.12 с (1H, H^{10}), 7.18 с (5H, C_6H_5), 7.26-7.31 м (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 7.45 с (1H, H^{11}), 9.84 с

(1H, 5-NH). Знайдено, %: C 77.61; H 5.89; N 10.31. $C_{35}H_{32}N_4O_2$. Обчислено, %: C 77.75; H 5.97; N 10.36.

1,3-Дибензил-7,7-диметил-10-(4-метоксифеніл)-2,9-діоксо-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридино[5,6-*b*]хінолін (8б). Вихід – 70%, Т. пл. – 206-209°C (толуен-гептан, 1:3). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч: 0.99 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.06 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 2.20 с (2H, 6-CH_2), 2.35 с (2H, 8-CH_2), 3.71 с (3H, OCH_3), 4.72 с (1H, H^{10}), 5.07 с (2H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.12 с (2H, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 6.72 с (4H, H$^{2'}$, H$^{3'}$, H$^{5'}$, H$^{6'}$), 7.08 с (1H, H^{11}), 7.26-7.31 м (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 9.60 с (1H, 5-NH). Знайдено, %: C 75.65; H 6.07; N 9.72. $C_{36}H_{34}N_4O_3$. Обчислено, %: C 75.77; H 6.01; N 9.82.

10-(3-Аліл-2-гідроксифеніл)-1,3-дибензил-7,7-диметил-2,9-діоксо-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридино[5,6-*b*]хінолін (8в). Вихід – 43%, Т. пл. – 127-129°C (толуен-гептан, 1:3). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч: 0.97 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.09 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 2.25 д (2H, 6-CH_2, J 8.0 Гц), 2.45 с (2H, 8-CH_2), 3.50–3.56 м (2H, 3′-$\underline{CH_2}$-CH=CH_2), 4.61 с (1H, OH), 5.07 с (4H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.24-5.43 м (2H, 3′-CH_2-CH=$\underline{CH_2}$), 5.68 с (1H, H^{10}), 6.06-6.11 м (1H, 3′-CH_2-$\underline{CH}$=CH_2), 6.43 д (1H, H$^{6'}$, J 8.0 Гц), 6.65 д (1H, H$^{4'}$, J 8.0 Гц), 7.05 т (1H, H$^{5'}$, J 4.0 Гц), 7.14 с (1H, H^{11}), 7.25-7.40 м (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 9.92 с (1H, 5-NH). Знайдено, %: C 76.44; H 6.02; N 9.43. $C_{38}H_{36}N_4O_3$. Обчислено, %: C 76.49; H 6.08; N 9.39.

1,3-Дибензил-7,7-диметил-10-(4-N,N-диметиламінофеніл)-2,9-діоксо-2,3,5,6,7,8,9,10-октагідро-1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридино[5,6-*b*]хінолін (8г). Вихід – 55%, Т. пл. – 123-125°C (толуен-гептан, 1:3). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч: 1.11 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 1.14 с (3H, 7-C(CH_3)$_2$), 2.20 с (2H, 6-CH_2), 2.35 с (2H, 8-CH_2), 2.85 с (6H, N(CH_3)$_2$), 5.01 с (4H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.34 с (1H, H^{10}), 6.56 д (2H, H$^{3'}$, H$^{5'}$, J 8.0 Гц), 6.76 с (1H, H^{11}), 7.03 д (2H, H$^{2'}$, H$^{6'}$, J 8.0 Гц), 7.24-7.44 м (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 9.78 с (1H, 5-NH). Знайдено, %: C 76.21; H 6.35; N 12.04. $C_{37}H_{37}N_5O_2$. Обчислено, %: C 76.13; H 6.39; N 12.00.

5-[(5,5-Диметил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-іл)аміно]-1,3-дибензил-1,3-дигідро-2*H*-бензімідазол-2-он (9а). Вихід – 30%, Т. пл. – 98-100°C (ізопропанол). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч: 1.04 с (6H, 5′-C(CH_3)$_2$), 2.16 с (2H, 4′-CH_2), 2.23 с (2H, 6′-CH_2), 5.04 с (1H, 5-NH), 5.06 с (2H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.07 с (2H, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.30 с (1H, H$^{2'}$), 6.12 с (1H, H^4), 6.65 с (1H, H^7), 6.76 с (1H, H^6), 7.30 с (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$). Знайдено, %: C 77.10; H 6.70; N 9.23. $C_{29}H_{29}N_3O_2$. Обчислено, %: C 77.14; H 6.47; N 9.31.

5-[(5,5-Диметил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-іл)аміно]-1,3-дибензил-1,3-дигідро-2*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-он (9б). Вихід – 29%, Т. пл. > 250°C (ізопропанол). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.ч: 1.13 с (6H, 5′-C(CH_3)$_2$), 2.62 с (2H, 4′-CH_2), 3.09 с (2H, 6′-CH_2), 5,10 с (1H, 5-NH), 5.13 с (2H, N^1-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.36 с (2H, N^3-$\underline{CH_2}$-C_6H_5), 5.40 с (1H, H$^{2'}$), 7.30 с (10H, N^1-CH_2-$\underline{C_6H_5}$, N^3-CH_2-$\underline{C_6H_5}$), 7.62 с (1H, H^7), 8.60 с (1H, H^6). Знайдено, %: C 74.50; H 6.15; N 12.50. $C_{28}H_{28}N_4O_2$. Обчислено, %: C 74.31; H 6.24; N 12.38.

Висновки

Трикомпонентною тандемною реакцією диметону, заміщених бензальдегідів і амінопохідних бензімідазолу та імідазо[4,5-*b*]піридину синтезовані нові конденсовані похідні 1,4,5,6,7,8-гексагідро-5-хінолонів.

Література

1. *Tu S., Zhu X., Zang I. et al. // Biorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – №16. – P. 2925-2928.*
2. *Marena C., Cascio M.G., Benetti V. et al. // Ibid. – 2007. – № 17. – P. 6505-6510.*
3. *Nadaraj V., Selvi S.T., Mohan S. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – №44. – P. 976-980.*
4. *Srivastava S.K., Jaggi M., Singh A.T. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – №17. – P. 6660-6664.*
5. *Wang X., Shi D., Yu S. // Synthetic Communications. – 2002. – Vol. 44, №22. – P. 3449-3454.*
6. *Quiroya J., Hormaza A., Insuasty B. // J. Heterocyclic Chem. – 1998. – №35. – P. 231-232.*
7. *Quiroya J., Mejia D., Insuasty B. et al. // Tetrahedron. – 2001. – №57. – P. 6947-6953.*
8. *Смоляр Н.Н., Панкина О.Ю., Бондаренко А.И. и др. // Укр. хим. журн. – 2011. – Т. 77, №4. – С. 119-121.*
9. *Смоляр Н.Н., Троян Н.Н., Василечко А.Б. и др. // ЖОрХ. – 2007. – №43. – С. 1706-1708.*

Надійшла до редакції 30.11.2012 р.

УДК 542.91 : 547.792.9 : 547.856.1

СИНТЕЗ НОВЫХ 5-ОКСО-4,5-ДИГИДРО[1,2,3]ТРИАЗОЛО [1,5-*a*]ХИНАЗОЛИНОВ

О.В.Заремба, И.Н.Равнейко, А.И.Москаленко, С.Н.Коваленко, В.П.Черных

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

Ключевые слова: 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-a]хиназолин; синтез; алкилирование; биологическая активность

Предложен метод синтеза новых 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-a]хиназолинов, основанный на взаимодействии метил 2-азидобензоатов с метиловым эфиром цианоуксусной кислоты. Полученные соединения реагируют с алкилирующими реагентами с образованием 4-алкил-5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-a]хиназолинов.

THE SYNTHESIS OF NEW 5-OXO-4,5-DIHYDRO[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-A]QUINAZOLINES
O.V.Zaremba, I.M.Ravneyko, A.I.Moskalenko, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh
The method for synthesis of new 5-oxo-4,5-dihydro[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinazolines based on interaction between methyl 2-azidobenzoates and methyl cyanoacetate with the following hydrolysis and decarboxylation has been suggested. The compounds obtained react with alkylating reagents forming 4-alkyl-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinazolines.

СИНТЕЗ НОВИХ 5-ОКСО-4,5-ДИГІДРО[1,2,3]ТРИАЗОЛО[1,5-a]ХІНАЗОЛІНІВ
О.В.Заремба, І.М.Равнейко, А.І.Москаленко, С.М.Коваленко, В.П.Черних
Запропоновано метод синтезу нових 5-оксо-4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-a]хіназолінів, що базується на взаємодії метил 2-азидобензоатів з метиловим естером ціаноцтової кислоти з подальшим гідролізом та декарбоксилюванням. Отримані сполуки реагують з алкілюючими реагентами з утворенням 4-алкіл-5-оксо-4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-a]хіназолінів.

Среди производных 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хиназолинов найдены соединения, проявляющие активность по отношению к A_1 и A_{2A} аденозиновым и бензодиазепиновым рецепторам [1]. Основным способом синтеза 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **3** является взаимодействие метиленактивных нитрилов **2** с эфирами 2-азидобензойных кислот **1** в щелочной среде (схема 1) [1-6]. Однако, данный метод позволяет получить только замещенные в положении 3 производные 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*] хиназолинов **3**.

В литературных источниках отсутствуют данные о синтезе незамещенных в положении 3 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов. Поэтому в настоящей работе мы поставили задачу осуществить синтез указанных производных.

Попытка осуществить синтез непосредственно путем взаимодействия метилового эфира 2-азидобензойной кислоты с ацетонитрилом не привела к положительному результату, вероятно, из-за недостаточной активности метильной группы незамещенного ацетонитрила. Поэтому мы использовали более метиленактивный эфир цианауксусной кислоты **2** (схема 2).

На первой стадии реакции нагревали метиловые эфиры 2-азидобензойной кислоты **1** с метиловым эфиром цианауксусной кислоты **2** в метанольном растворе метилата натрия, что приводило к образованию метил 5-оксо-4,5-дигидро [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолин-3-карбоксилатов **4** [1, 2]. При дальнейшем добавлении двойного молярного количества воды и нагревании при 60°С в течение 1-2 ч (ТСХ-контроль) происходил гидролиз этих продуктов с образованием 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолин-3-карбоновых кислот **5**, которые легко декарбоксилировались с образованием 5-оксо-4,5-

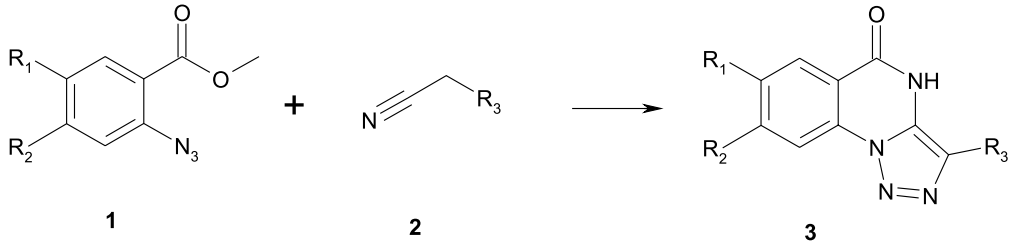


Схема 1

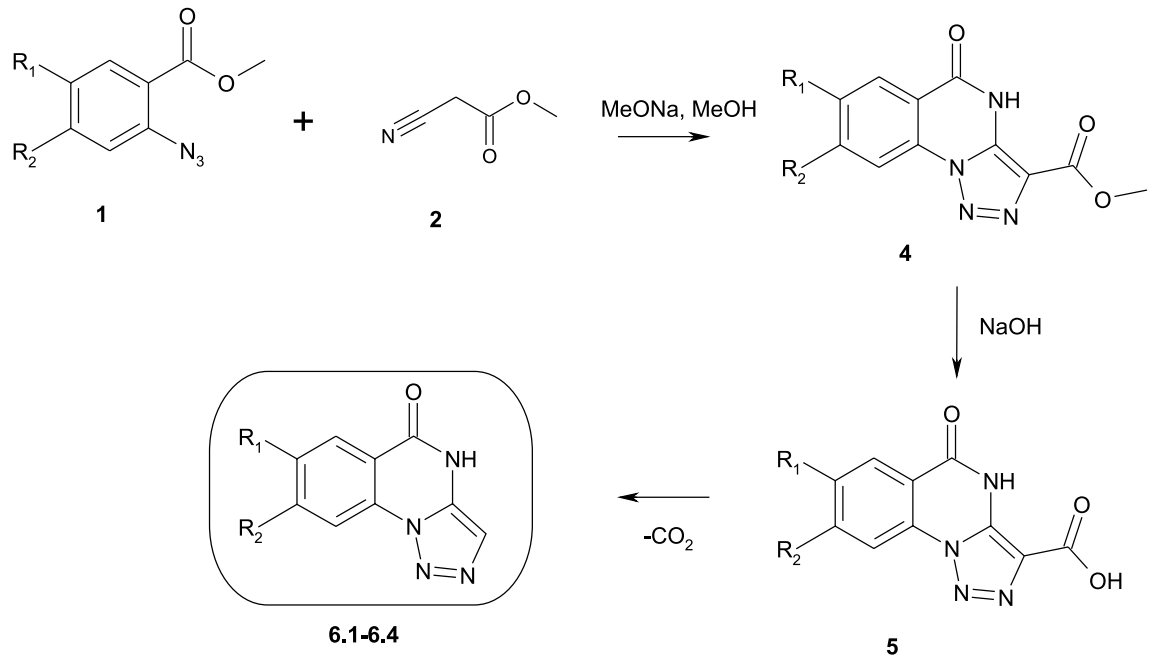


Схема 2

дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **6**. Конечные продукты **6** были получены с хорошими выходами (82-93%) без выделения эфиров **4** из реакционной среды.

В спектрах ^{1}H-ЯМР соединений **6** сигнал протона NH-группы находится в слабых полях (12,4-12,6 м.д.), что указывает на его кислый характер. Поэтому можно было ожидать, что в основной среде данные соединения будут легко алкилироваться по атому азота в положении 4. Это позволило бы существенно расширить массив указанных соединений для оптимизации поиска среди них эффективных БАВ.

Взаимодействие 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **6** с такими алкилирующими агентами, как бензилхлориды **7** и амиды хлоруксусной кислоты **8** приводит к образованию 4-алкил-5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **9.1-9.16** (схема 3). Реакцию проводили при нагревании эквимолярных количеств реагентов в присутствии двойного молярного избытка карбоната калия в безводном диметилформамиде. Реакция с участием бензилхлоридов **7** протекала значительно быстрее (20-30 мин), чем в случае с амидами хлоруксусной кислоты **8** (1-2 ч).

В ПМР спектрах соединений **6** и **9** характеристичный сигнал протона триазольного цикла наблюдается в виде синглета в области 7,37-7,44 м.д. и при 7,65-7,97 м.д. соответственно. Сигналы дру-

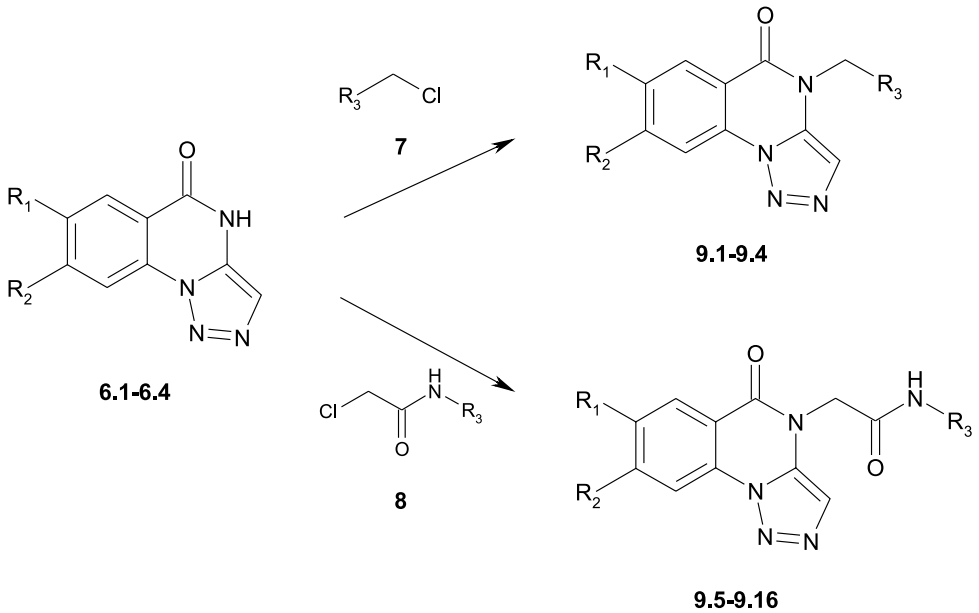


Схема 3

Таблица 1

Физико-химические характеристики 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **6.1-6.4** и **9.1-9.16**

№	R1	R2	R3	Брутто-формула	Т. пл.	Выход, %	N, %	
							экспер.	рассч.
6.1	H	H	-	$C_9H_6N_4O$	272-73	91	30,02	30,09
6.2	Cl	H	-	$C_9H_5ClN_4O$	284-85	93	25,42	25,4
6.3	H	Cl	-	$C_9H_5ClN_4O$	257-58	85	25,36	25,4
6.4			-	$C_{10}H_6N_4O_3$	287-88	82	24,36	24,34
9.1	H	H	4-MePh	$C_{17}H_{14}N_4O$	161-62	77	19,27	19,3
9.2	H	H	3-MeOPh	$C_{17}H_{14}N_4O_2$	157-58	82	18,24	18,29
9.3	H	H	2-MePh	$C_{17}H_{14}N_4O$	167-68	86	19,33	19,3
9.4	H	H	3-MePh	$C_{17}H_{14}N_4O$	171-72	90	19,25	19,3
9.5	H	H	3-MeOPh	$C_{18}H_{15}N_5O_3$	188-89	74	20,01	20,05
9.6	H	H	Bn	$C_{18}H_{15}N_5O_2$	192-93	78	21,04	21,01
9.7	H	H	4-MePh	$C_{18}H_{15}N_5O_2$	195-96	87	21,06	21,01
9.8	Cl	H	Ph	$C_{17}H_{12}ClN_5O_2$	201-02	91	19,74	19,8
9.9	Cl	H	4-MePh	$C_{18}H_{14}ClN_5O_2$	211-12	93	19,01	19,04
9.10	Cl	H	4-MeOPh	$C_{18}H_{14}ClN_5O_3$	215-16	96	18,27	18,25
9.11	Cl	H	4-EtPh	$C_{19}H_{16}ClN_5O_2$	198-99	82	18,29	18,34
9.12	H	Cl	2,6-diMePh	$C_{19}H_{16}ClN_5O_2$	205-06	79	18,31	18,34
9.13	H	Cl	2,5-diMe	$C_{19}H_{16}ClN_5O_2$	219-20	84	18,36	18.34
9.14	H	Cl	4-MeBn	$C_{19}H_{16}ClN_5O_2$	187-88	92	18,4	18,34
9.15	H	Cl	2,5-diMeOPh	$C_{19}H_{16}ClN_5O_4$	202-03	89	16,88	16,92
9.16	H	Cl	4-FBn	$C_{18}H_{13}ClFN_5O_2$	179-80	88	18,12	18,15

гих ароматических протонов проявляются в области 6,56-8,43 м.д. и соответствуют мультиплетности замещенного ароматического цикла (табл. 2).

Масс-спектр, измеренный для соединения **9.7**, характеризуется наличием пика молекулярного иона M^+ (334,5), что соответствует молекулярной массе.

Все полученные соединения (**6**, **9**) представляют собой белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления, растворимые при нагревании в большинстве органических растворителях. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа (табл. 1, 2).

Экспериментальная часть

Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. Метиловый эфир 2-азидобензойной кислоты **1** был получен по стандартной литературной методике [5]. Спектры ^{1}H-ЯМР синтезированных соединений записаны на приборе Varian WXR-400 (рабочая частота 200 MHz) в DMSO-d_6, внутренний стандарт – ТМС. Спектры LC/MS получены на масс-спектрометре PE SCIEX API 150 EX, УФ-детектор 215-254 нм, ELS колонки Luna-C18, (Phenomenex, 5 см×2 мм). Температуры плавления (Т.пл.) определены на приборе «Buchi» B-520. Элементный анализ (N) проводили на приборе «Euro EA-3000» фирмы «EuroVector». Контроль прохождения реакций осуществлялся методом ТСХ с использованием пластин Silufol UV_{254} (5см х 15см), элюент – система растворителей этилацетат-гексан.

Общая методика синтеза 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов (6.1-6.4)

В свежеприготовленном метанольном растворе метилата натрия (0,1 Моль натрия в 50 мл метанола) растворяют 5 г (0,05 Моль) метилового эфира циануксусной кислоты. При интенсивном перемешивании добавляют 0,05 Моль соответствующего эфира 2-азидобензойной кислоты **1**. Реакционную смесь выдерживают при 60°С и перемешивают в течение 2-3 ч, добавляют 0,1 Моль воды и продолжают нагрев в течение 1-1,5 ч (контроль по ТСХ). Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 0,11 Моль уксусной кислоты и 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой 3 раза по 100 мл и изопропанолом (2 раза по 50 мл). Осадок

Таблица 2

Химические сдвиги протонов в спектрах ^{1}H-ЯМР
5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **6.1-6.4** и **9.1-9.16**

№	Химический сдвиг δ, м.д.			
	NH	3-H	$H_{аром.}$	другие протоны
6.1	12,43 (1H, уш.с, NH)	7,44 (1H, с)	8,28 (1H, д, H-6); 8,17 (1H, д, H-9); 7,94 (1H, т, H-8); 7,63 (1H, т, H-7)	-
6.2	Сильно уширен	7,37 (1H, с)	8,25 (1H, д, H-9); 8,09 (1H, с, H-6); 7,91 (1H, д, H-8)	-
6.3	Сильно уширен	7,38 (1H, с)	8,23 (1H, д, H-6); 8,15 (1H, с, H-9); 7,63 (1H, д, H-7)	-
6.4	Сильно уширен	7,43 (1H, с)	7,78 (1H, с, H-6); 7,51 (1H, с, H-9)	6,24 (2H, с, CH_2)
9.1	–	7,82 (1H, с)	8,28 (1H, д, H-6); 8,17 (1H, д, H-9); 7,94 (1H, т, H-8); 7,63 (1H, т, H-7); 7,42 (2H, д, H-2′,6′); 7,03 (2H, д, H-3′,5′)	5,19 (2H, с, CH_2) 2,21 (3H, с, CH_3)
9.2	–	7,82 (1H, с)	8,36 (1H, д, H-6); 8,27 (1H, д, H-9); 7,98 (1H, т, H-8); 7,68 (1H, т, H-7); 7,22 (1H, т, H-5′); 6,98 (1H, с, H-3′,5′); 6,95 (1H, д, H-6′); 6,82 (1H, д, H-4′)	5,23 (2H, с, CH_2) 3,68 (3H, с, OCH_3)
9.3	–	7,65 (1H, с)	8,37 (1H, д, H-6); 8,25 (1H, д, H-9); 8,01 (1H, т, H-8); 7,69 (1H, т, H-7); 7,27-6,88 (4H, м, H-3′,4′,5′,6′)	5,22 (2H, с, CH_2) 2,38 (3H, с, CH_3)
9.4	–	7,77 (1H, с)	8,34 (1H, д, H-6); 8,29 (1H, д, H-9); 7,99 (1H, т, H-8); 7,69 (1H, т, H-7); 7,26-7,03 (4H, м, H-2′,4′,5′,6′)	5,23 (2H, с, CH_2) 2,23 (3H, с, CH_3)
9.5	10,38 (1H, уш.с, NH)	7,93 (1H, с)	8,39 (1H, д, H-6); 8,25 (1H, д, H-9); 8,04 (1H, т, H-8); 7,72 (1H, т, H-7); 7,31-6,56 (4H, м, H-2′,4′,5′,6′)	4,91 (2H, с, CH_2) 3,68 (3H, с, OCH_3)
9.6	8,74 (1H, т, NH)	7,87 (1H, с)	8,37 (1H, д, H-6); 8,25 (1H, д, H-9); 8,01 (1H, т, H-8); 7,69 (1H, т, H-7); 7,38-7,15 (5H, м, H-2′,3′,4′,5′,6′)	4,73 (2H, с, CH_2) 4,29 (2H, д, CH_2)
9.7	10,32 (1H, с, NH)	7,92 (1H, с)	8,37 (1H, д, H-6); 8,24 (1H, д, H-9); 8,02 (1H, т, H-8); 7,70 (1H, т, H-7); 7,45 (2H, д, H-2′,6′); 7,09 (2H, д, H-3′,5′)	4,91 (2H, с, CH_2) 2,21 (3H, с, CH_3)
9.8	10,37 (1H, с, NH)	7,91 (1H, с)	8,39 (1H, д, H-9); 8,19 (1H, с, H-6); 8,08 (1H, д, H-8); 7,62-6,95 (5H, м, H-2′,3′,4′,5′,6′)	4,92 (2H, с, CH_2)
9.9	10,25 (1H, с, NH)	7,95 (1H, с)	8,39 (1H, д, H-9); 8,19 (1H, с, H-6); 8,07 (1H, д, H-8); 7,42 (2H, д, H-2′,6′); 7,09 (2H, д, H-3′,5′)	4,9 (2H, с, CH_2) 2,19 (3H, с, CH_3)
9.10	10,23 (1H, с, NH)	7,91 (1H, с)	8,41 (1H, д, H-9); 8,18 (1H, с, H-6); 8,08 (1H, д, H-8); 7,44 (2H, д, H-2′,6′); 6,87 (2H, д, H-3′,5′)	4,91 (2H, с, CH_2) 3,71 (3H, с, OCH_3)
9.11	10,29 (1H, с, NH)	7,96 (1H, с)	8,43 (1H, д, H-9); 8,21 (1H, с, H-6); 8,09 (1H, д, H-8); 7,46 (2H, д, H-2′,6′); 7,12 (2H, д, H-3′,5′)	4,91 (2H, с, CH_2) 2,53 (2H, кв, CH_2) 1,09 (3H, т, CH_3)
9.12	9,59 (1H, с, NH)	8,04 (1H, с)	8,38 (1H, с, H-9); 8,37 (1H, д, H-6); 7,74 (1H, д, H-7); 7,14-6,95 (3H, м, H-3′,4′,5′)	4,9 (2H, с, CH_2) 2,09 (6H, с, $2CH_3$)
9.13	9,67 (1H, с, NH)	7,97 (1H, с)	8,41 (1H, с, H-9); 8,26 (1H, д, H-6); 7,76 (1H, д, H-7); 6,85-7,14 (3H, м, H-3′,4′,6′)	4,91 (2H, с, CH_2) 2,19 (3H, с, CH_3) 2,11 (3H, с, CH_3)
9.14	8,71 (1H, т, NH)	7,9 (1H, с)	8,37 (1H, с, H-9); 8,24 (1H, д, H-6); 7,74 (1H, д, H-7); 7,17-7,06 (4H, с, H-2′,3′,5′,6′)	4,79 (2H, с, CH_2) 4,26 (2H, д, CH_2) 2,24 (3H, с, CH_3)
9.15	9,74 (1H, с, NH)	7,96 (1H, с)	8,39 (1H, с, H-9); 8,24 (1H, д, H-6); 7,74 (1H, д, H-7); 7,64 (1H, с, H-6′); 6,96 (1H, д, H-3′); 6,62 (1H, д, H-4′)	5,03 (2H, с, CH_2) 3,82 (3H, с, OCH_3) 3,62 (3H, с, OCH_3)
9.16	8,74 (1H, т, NH)	7,89 (1H, с)	8,39 (1H, с, H-9); 8,24 (1H, д, H-6); 7,75 (1H, д, H-7); 7,34-7,06 (4H, м, H-2′,3′,5′,6′)	4,73 (2H, с, CH_2) 4,26 (2H, д, CH_2)

сушат при 50°С. При необходимости перекристаллизовывают из смеси изопропанол-ДМФА. Выход – 82-93%.

Общая методика синтеза 4-алкил-5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов (9.1-9.16)

Растворяют 0,002 Моль соединения **6** в 7 мл безводного ДМФА, добавляют 0,002 Моль соответствующего алкилгалогенида (**7** или **8**) и 0,004 Моль тонкоизмельченного карбоната калия. Реакционную смесь выдерживают при 50°С при перемешивании в течение 20-30 мин (для соединений **9.1-9.4,** если используют бензилгалогениды **7**) или 1-2 ч (для соединений **9.5-9.16** при использовании амидов хлоруксусной кислоты **8**). Протекание реакции контролируют при помощи ТСХ.

Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 15 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой 3 раза по 20 мл, перекристаллизовывают из смеси изопропанол-вода и сушат при 50°С. Выход – 74-96%.

Выводы

1. Предложен однореакторный метод синтеза новых производных 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов, основанный на взаимодействии эфиров 2-азидобензойных кислот с метиловым эфиром циануксусной кислоты.

2. Полученные 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолины **6** реагируют с алкилирующими реагентами с образованием 4-алкил-5-оксо-4,5-дигидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хиназолинов **9**.

3. Синтезированные соединения представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]хиназолинового ряда.

Литература

1. *Bertelli L., Biagi G., Giorgi I. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 35. – P. 333.*
2. *Biagi G., Giorgi I., Livi O. et al. // Farmaco. – 1996. – Vol. 51, №2. – P. 131-136.*
3. *Lee Kyungae, Campbell J., Swoboda J.G. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, №5. – P. 1767-1770.*
4. *Pokhodylo N.T., Matiyshuk V.S., Obushak N.B. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2009. – Vol. 45, №4. – P. 483-488.*
5. *Pokhodylo N.T., Matiyshuk V.S. // J. Het. Chem. – 2010. – Vol. 47, №2. – P. 415-420.*
6. *Jones Ph., Chambers M. // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, №50. – P. 9973-9982.*

Надійшла до редакції 23.05.2012 р.

УДК 547.854 + 546.268.2 + 547.495.2; 547.994

ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 5-(*n*-ТОЛИЛСУЛЬФОНИЛ)-6-(ПЕРФТОРАЛКИЛ)-5-ХЛОРПИРИМИДИН-2,4(3*H*,5*H*)-ДИОНОВ

А.П.Гудзь, Ю.Г.Шермолович

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

Ключевые слова: пиримидин-2,4-(3H,5H)-дион; хлорирование; нуклеофил; мочевина

Рассмотрены химические превращения 5-(п-толилсульфонил)-6-(перфторалкил)-5-хлорпиримидин-2,4(3H,5H)-дионов в реакциях с нуклеофильными реагентами.

CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 5-CHLORO-6-(PERFLUOROALKYL)-5-(P-TOLYLSULFONYL) PYRIMIDINE-2,4(3H,5H)-DIONES
G.P.Gudz, Yu.G.Shermolovich
Chemical transformations of 5-chloro-6-(perfluoroalkyl)-5-(p-tolylsulfonyl)pyrimidine-2,4(3H,5H)-diones in reactions with nucleophilic reagents have been considered.

ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 5-(п-ТОЛІЛСУЛЬФОНІЛ)-6-(ПЕРФТОРОАЛКІЛ)-5-ХЛОРОПІРИМІДИН-2,4(3H,5H)-ДІОНІВ
Г.П.Гудзь, Ю.Г.Шермолович
Розглянуті хімічні перетворення 5-(п-толілсульфоніл)-6-(перфтороалкіл)-5-хлоропіримідин-2,4(3H,5H)-діонів у реакціях з нуклеофільними реагентами.

5,5,6-Тризамещенные производные пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов относятся к наименее изученному типу производных урацилов. Более исследованными в синтетическом плане являются 5,5-диалкилзамещенные пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионы [1]. Так, известно, что 5,5-диалкил-6-аминопиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионы используют в синтезе веществ с фунгицидной активностью, они являются структурными фрагментами соединений, эффективных против *Microsporum canis* [2]. Недавно мы сообщили о первых представителях фторсодержащих пиримидин-2,4-(3*H*,5*H*)-дионов, содержащих в положении 5 атом хлора – 5-(*n*-толилсульфонил)-6-(перфторалкил)-5-хлорпиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионах **1**, образующихся в результате хлорирования 5-(*n*-толилсульфонил)-4-(перфторалкил)-2,6-бис-(триметилсилилокси)пиримидинов **2** (схема 1) [3].

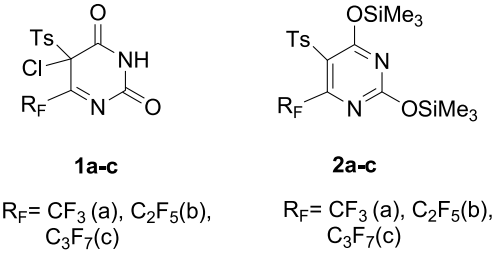
Следует отметить, что в литературе встречаются только несколько упоминаний о нефторированных 5-хлорпроизводных пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов и химические свойства этого типа соединений остаются неизученными [4, 5].

Наличие в молекуле пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов **1** нескольких электрофильных атомов углерода, связанных с электроноакцепторными заместителями, позволяет предположить возможность протекания разнообразных превращений при их взаимодействии с нуклеофильными реагентами. В настоящей работе мы исследовали реакции соединений **1** с водой, спиртами, меркаптанами и вторичными аминами.

Оказалось, что фактором, во многом определяющим строение продуктов изучаемых реакций, является природа перфторалкильного заместителя. Так, при растворении соединения **1a** в ацетонитриле и контакте с влагой воздуха (или при незначительном содержании воды в растворителе) образуется продукт присоединения воды по кратной связи углерод-азот **3**. Ранее мы сообщали о получении 6-гидрокси-5-(*n*-толилсульфонил)-6-(трифторметил)-5-хлордигидро-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **3** иными методами [3]. В то же время соединения с более длинным перфторалкильным заместителем в положении 6 пиримидинового цикла **1b**,**c** в аналогичных условиях образуют производные мочевин **4a**,**b** (схема 2).

Возможной причиной этого может быть протекание сольволиза пиримидиндионов **1b**,**c** в полярном растворителе с образованием изоцианата **I**, гидролизующегося в присутствии воды до мочевин **4** (схема 3).

Подобным образом пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионы **1b**,**c**, содержащие длинный перфторалкильный заместитель возле атома С-6, благодаря об-



1a-c R_F= CF_3 (a), C_2F_5(b), C_3F_7(c)

2a-c R_F= CF_3 (a), C_2F_5(b), C_3F_7(c)

Схема 1

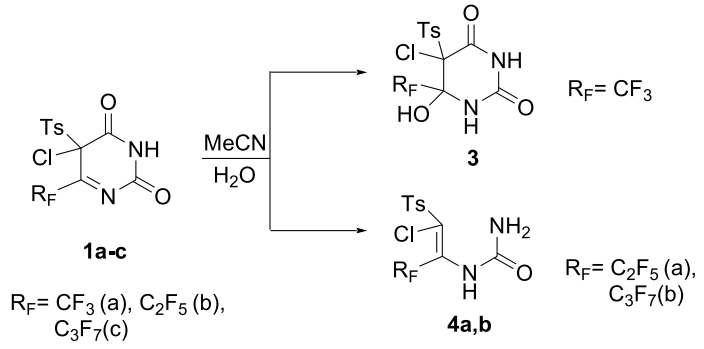


Схема 2

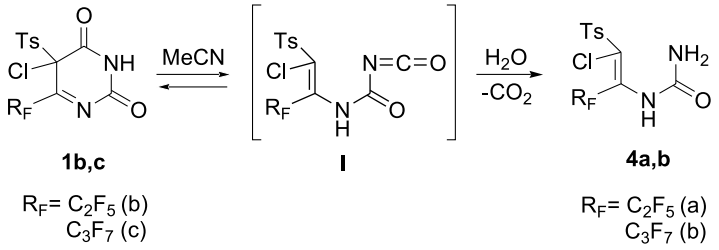


Схема 3

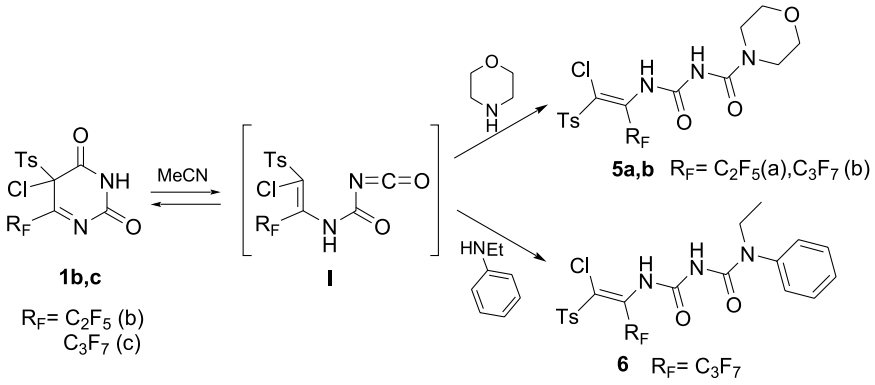
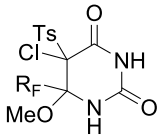


Схема 4



7a,b

R_F= CF_3 (a), C_3F_7(b)

Схема 5

разованию изоцианата **I** легко присоединяют вторичные амины и превращаются в замещенные мочевины **5**,**6** (схема 4). В случае же аналогичной реакции соединения **1a** образуется сложная смесь продуктов, что, очевидно, обусловлено невозможностью генерирования изоцианатной структуры.

Результат реакции пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов **1a-c** со спиртами зависит как от длины перфторалкильного заместителя, так и от природы спирта. Ранее мы уже сообщали, что при реакции с метанолом соединения **1a**,**c** образуют только продукты присоединения по C=N связи пиримидинового цикла – 6-метокси-5-(*n*-толилсульфонил)-6-(перфторалкил)-5-хлордигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **7a**,**b** (схема 5) [3]. Нами установлено, что пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дион **1b** реагирует аналогично с образованием тетрагидропроизводного **8** (схема 6).

В то же время реакция с изопропанолом протекает по-разному. В случае соединения **1a** она приводит к образованию соединения циклической структуры **9a**, в случае **1c** её единственным продуктом является уреид **9c**, а в случае **1b** образуется сложная смесь продуктов, выделить из которой индивидуальные соединения не удалось (схема 6).

При взаимодействии с меркаптанами реализуется еще одно возможное направление – восстановление связи углерод-хлор 5-хлордигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **1**. Так, в результате галогенофильной атаки соединения **1c** атомом серы 1-пропантиола образуется продукт формального восстановления – 6-(гептафторпропил)-5-

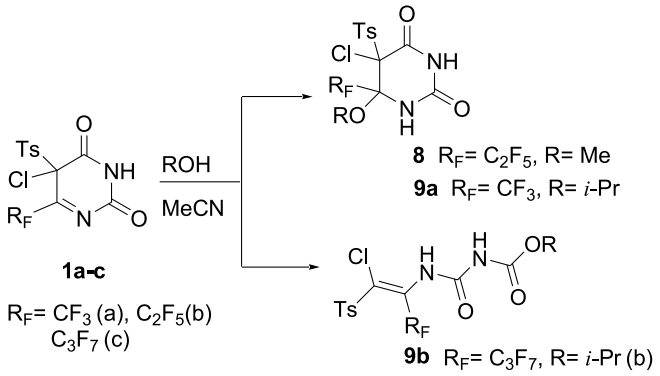


Схема 6

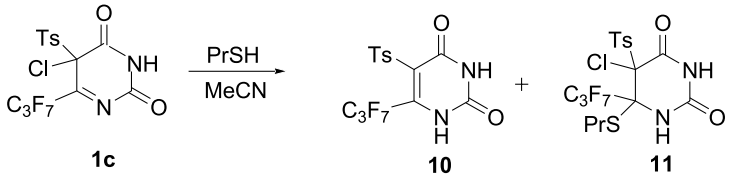


Схема 7

(*n*-толилсульфонил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **10** [3]. При этом следует отметить, что продукт присоединения 1-пропантиола по связи C=N пиримидинового цикла – 6-пропилтио-5-(*n*-толилсульфонил)-6-(гептафторпропил)-5-хлордигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **11** согласно данным спектроскопии ЯМР ^{19}F образуется в минорном количестве (~20%) (схема 7).

Экспериментальная часть

ИК-спектр соединения **4b** зарегистрирован на спектрометре Bruker Vertex 70 в тонком слое. Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворах $CDCl_3$, C_6D_6, ДМСО-d_6 или ацетона-d_6 (внутренний стандарт – ТМС). Спектры ЯМР ^{19}F записаны на приборе Varian Gemini-200 (188 МГц), внутренний стандарт C_6F_6. Масс-спектры LC/MS получены на приборе Agilent 1100 Series, оснащенном диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL; метод ионизации ES-API. Температуры плавления определены на приборе Boetius. Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки Merck 60 (70-230 мкм). Для тонкослойной хроматографии использовались пластинки марки Macherey-Nagel; Polygram® Sil G/UV254. Данные элементного анализа для всех синтезированных соединений были получены с точностью до 0,5% от теоретически рассчитанных для C, H, N, S и Cl. Все растворители были предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам.

6-(Пентафторэтил)-5-(*n*-толилсульфонил)-5-хлорпиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дион 1b. Получали по методу [3], используя 1,06 г (2 ммоль) силилированного урацила **2b**. Выход – 0,38 г (45%), белый порошок. Т.пл. – 70-72°C (CCl_4).

Спектр ЯМР ^{1}H (C_6D_6), δ, м.д.: 1.70 с (3H, CH_3), 6.60 д (2H, J=8.0 Гц, C_6H_4), 7.48 д (2H, J=8.0 Гц, C_6H_4), 7.59 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (C_6D_6), δ, м.д.: –111.77 и –107.75 (2F, AB система, J=307.5 Гц, CF_2), –80.10 м (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6), δ, м.д.: 21.51, 81.0, 107.30-123.21 (C_2F_5), 130.15, 131.98, 146.08, 148.77, 150.65, 157.98, 163.63 т ($^2J_{CF}$=29 Гц). Найдено, %: C 37.36; H 1.94; Cl 8.49; N 6.71. $C_{13}H_8ClF_5N_2O_4S$. Вычислено, %: C 37.29; H 1.93; Cl 8.47; N 6.69.

1-[1-Хлор-3,3,4,4,4-пентафтор-1-(*n*-толилсульфонил)бут-1-ен-2-ил]-мочевина 4a. Соединение **1b** (0,1 г, 0,25 ммоль) растворяли в MeCN (15 мл) и оставляли при 20°C и контакте с влагой воздуха на 48 ч (контроль реакции спектроскопией ЯМР ^{19}F), затем растворитель упаривали в вакууме. Выход – 97 мг (99%), белый порошок.

Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.42 с (3H, CH_3), 6.33 уш.с (2H, NH_2), 7.49 д (2H, J=8.1 Гц, C_6H_4), 7.85 д (2H, J=8.1 Гц, C_6H_4), 8.46 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-d_6), δ, м.д.: –115.07 м (2F, CF_2), –81.33 м (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 21.22, 110.29 т.кв (J_{CF}=259.1 Гц, $^2J_{CF}$=39.1 Гц), 118.33 кв.т (J_{CF}=288.9 Гц, $^2J_{CF}$=37.3 Гц), 128.82 т ($^2J_{CF}$=24.1 Гц), 128.95, 129.81, 132.84, 134.25, 145.76, 154.75. Масс-спектр (ES-API, *m/z*, $I_{отн}$, %): 391 (100) [M-H]. Найдено, %: C 36.72; H 2.66; Cl 9.27; N 6.84. $C_{12}H_{10}ClF_5N_2O_3S$. Вычислено, %: C 36.70; H 2.57; Cl 9.03; N 7.13.

1-[1-Хлор-3,3,4,4,5,5,5-гептафтор-1-(*n*-толилсульфонил)пент-1-ен-2-ил]-мочевина 4b. Получали аналогично соединению **4a**, используя 0,12 г (0,25 ммоль) пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-диона **1c**. Выход – 105 мг (98%), белый порошок.

ИК-спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 1760 (C=O), 3400, 3483 (NH_2). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.44 с (3H, CH_3), 6.31 уш.с (2H, NH_2), 7.49 д (2H, J=8.1 Гц, C_6H_4), 7.85 д (2H, J=8.1 Гц, C_6H_4), 8.22 уш.с

(1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-d_6), δ, м.д.: –124.51 м (2F, CF_2), –111.98 м (2F, CF_2), –80.32 м (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 21.19, 108.80 т.кв (J_{CF}=269 Гц, $^2J_{CF}$=37.4 Гц), 112.12 т.т (J_{CF}=260.4 Гц, $^2J_{CF}$=33.2 Гц), 117.18 кв.т (J_{CF}=288.1 Гц, $^2J_{CF}$=33.2 Гц), 128.93, 128.98 т ($^2J_{CF}$=24.5 Гц), 129.85, 133.08, 134.32, 145.71, 154.65. Масс-спектр (ES-API, *m/z*, $I_{отн}$, %): 441 (100) [M-H]. Найдено, %: C 35.41; H 2.36; Cl 8.42; N 6.84. $C_{13}H_{10}ClF_7N_2O_3S$. Вычислено, %: C 35.27; H 2.28; Cl 8.01; N 6.33.

1-[1-Хлор-3,3,4,4,4-пентафтор-1-(*n*-толилсульфонил)бут-1-ен-2-ил]-3-(морфолин-4-карбонил)мочевина 5a. К раствору 0,12 г (0,24 ммоль) пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-диона **1b** в бензоле (8 мл) прибавляли 0,042 г (0,48 ммоль) морфолина. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20°C, выпавший из реакционной смеси продукт в виде белого осадка отфильтровывали, промывали на фильтре бензолом, высушивали. Выход – 80 мг (67%). Т.пл. – 158-160°C (бензол).

Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.44 с (3H, CH_3), 3.50 м (4H, $(CH_2)_2O$), 3.60 м (4H, $(CH_2)_2N$), 7.50 д (2H, J=7.8 Гц, C_6H_4), 7.87 д (2H, J=7.8 Гц, C_6H_4), 9.84 уш.с (1H, NH), 10.65 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-d_6), δ, м.д: –114.95 м (2F, CF_2), –81.39 м (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 21.28, 44.06, 109.63-120.22 (C_2F_5), 127.65 т (J_{CF}=25 Гц), 129.05, 130.18, 133.81, 136.97, 146.39, 152.68, 154.36. Масс-спектр (ES-API, *m/z*, $I_{отн}$, %): 506 (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: C 40.33; H 3.25; Cl 7.08; N 8.48. $C_{17}H_{17}ClF_5N_3O_5S$. Вычислено, %: C 40.36; H 3.39; Cl 7.01; N 8.31.

1-[1-Хлор-3,3,4,4,5,5,5-гептафтор-1-(*n*-толилсульфонил)пент-1-ен-2-ил]-3-[(N-этил-N-карбонил)анилин]мочевина 6. К раствору 0,15 г (0,32 ммоль) пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-диона **1c** в бензоле (8 мл) прибавляли 0,04 г (0,32 ммоль) *N*-этиланилина. Смесь перемешивали при 20°C 3 ч (контроль реакции по спектрам ЯМР ^{19}F), реакционную смесь фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, вязкое светло-коричневое масло в остатке обрабатывали петролейным эфиром. Полученный кремовый осадок отфильтровывали, высушивали. Выход – 0,16 г (85%).

Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.18 т (3H, J=7.2 Гц, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.46 с (3H, CH_3), 3.78 кв (2H, J=7.2 Гц, $CH_3\underline{CH_2}$), 6.79 с (1H, NH), 7.28 м (2H, C_6H_5), 7.36 д (2H, J=8.2, C_6H_4), 7.50 м (3H, C_6H_5), 7.88 д (2H, J=8.2 Гц, C_6H_4), 10.66 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ, м.д.: –126.13 м (2F, CF_2), –113.82 м (2F, CF_2), –81.56 м (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 13.2, 21.6, 21.85, 71.65, 109.63-120.22(C_3F_7), 128.77 т ($^2J_{CF}$=24.6 Гц), 130.70, 130.90, 134.99, 141.27, 147.61, 152.08, 155.40. Масс-спектр (ES-API, *m/z*, $I_{отн}$, %): 590.8 (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: C 44.73; H 3.19; Cl 6.02; N 7.28. $C_{22}H_{19}ClF_7N_3O_4S$. Вычислено, %: C 44.79; H 3.25; Cl 6.01; N 7.12.

6-Метокси-6-(пентафторэтил)-5-(*n*-толилсульфонил)-5-хлорпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион 8. Получали по методу [3], используя 0,105 г (0,25 ммоль) пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-диона **1b**. Выход – 0,11 г (97%), белый порошок. Т.пл. – 200-202°C (MeCN). Анализировали без дополнительной очистки.

Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.44 с (3H, CH_3), 3.26 с (3H, OCH_3), 7.48 д (2H, J=8.1 Гц, C_6H_4), 7.72 д (2H, J=8.1 Гц, C_6H_4), 9.99 уш.с (1H, NH), 11.93 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО-d_6), δ, м.д.: –115.38 и –111.39 (2F, AB система, J=283.8 Гц, CF_2), –76.74 м (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 20.96, 51.31, 86.09, 87.37 т ($^2J_{CF}$=25.7 Гц), 107.28-123.20 (C_2F_5), 129.39, 130.79, 131.0, 146.80, 150.13, 158.86. Масс-спектр (ES-API, *m/z*, $I_{отн}$, %): 449 (100) [M-H]. Найдено, %: C 37.36; H 2.72; Cl 7.89; N 6.25. $C_{14}H_{12}ClF_5N_2O_5S$. Вычислено, %: C 37.30; H 2.68; Cl 7.87; N 6.21.

6-Изопропокси-6-(трифторметил)-5-(*n*-толилсульфонил)-5-хлор-дигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион 9a. Пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дион **1a** (0,37 г, 1 ммоль) растворяли в 15 мл MeCN и прибавляли избыток изопропанола (0,15 мл), перемешивали 24 ч при 20°C. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали, получали твердый остаток в виде смеси продуктов присоединения воды и спирта (1:1.5). Продукт присоединения изопропанола отделяли хроматографически. Выход – 0,24 г (55%), белый порошок. R_f=0,7 (этилацетат/гептан, 2:1).

Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д.: 1.05 д (3H, J=6.1 Гц, $CH_{3(i\text{-Pr})}$), 1.25 д (3H, J=6.1 Гц, $CH_{3(i\text{-Pr})}$), 2.46 с (3H, CH_3), 4.45 м (1H, $CH_{(i\text{-Pr})}$), 7.46 д (2H, J=8.0 Гц, C_6H_4), 7.80 д (2H, J=8.0 Гц, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{19}F (ацетон-d_6), δ, м.д.: –71.43 с (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-d_6), δ, м.д.: 21.69, 23.10, 23.75, 69.54, 89.96 кв ($^2J_{CF}$=32.5 Гц), 87.23, 123.95 кв ($^1J_{CF}$=290.4 Гц), 130.16, 131.86, 132.64, 147.80, 150.46, 159.76. Масс-спектр (ES-API, *m/z*, $I_{отн}$, %): 427 (100) [M-H]. Найдено, %: C 42.23; H 3.83; Cl 8.30; N 6.58. $C_{15}H_{16}ClF_3N_2O_5S$. Вычислено, %: C 42.01; H 3.76; Cl 8.27; N 6.53.

Изопропил-1-хлор-3,3,4,4,5,5,5-гептафтор-1-(*n*-толилсульфонил)пент-1-ен-2-ил-карбамоилкарбамат 9b. Пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дион **1c** (0,1 г, 0,21 ммоль) растворяли в 8 мл MeCN и прибавляли избыток изопропанола (0,05 мл), перемешивали 4 ч при 20°C. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали до твердого остатка. Выход – 0,105 г (95%), белый порошок. Т.пл. – 162-165°C (MeCN).

Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.33 д (6H, J=6.0 Гц, $2CH_{3(i\text{-Pr})}$), 2.46 с (3H, CH_3), 5.05 м (1H, $CH_{(i\text{-Pr})}$), 7.37 д (3H, J=8.0 Гц, C_6H_4 + NH), 7.89 д (2H, J=8.0 Гц, C_6H_4), 9.59 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ацетон-d_6), δ, м.д.: –123.72 м (2F, CF_2), –111.29 м (2F, CF_2), –79.82 м (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-d_6), δ, м.д.: 21.64,

21.85 (2C), 71.65, 109.63-120.22 (C_3F_7), 128.77 т ($^2J_{CF}$=24.6 Гц), 130.70, 130.90, 134.99, 141.27, 147.61, 152.08, 155.40. Масс-спектр (ES-API, *m/z*, $I_{отн}$, %): 529 (100) $[M+H]^+$. Найдено, %: C 38.73; H 3.16; Cl 6.62; N 5.24. $C_{17}H_{16}ClF_7N_2O_5S$. Вычислено, %: C 38.61; H 3.05; Cl 6.70; N 5.30.

6-(Пропилтио)-6-(гептафторпропил)-5-(*n*-толилсульфонил)-5-хлор-дигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион 11. К раствору 0,5 г (1 ммоль) пиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-диона **1c** в MeCN (10 мл) прибавляли 0,25 г (3,3 ммоль) 1-пропантиола. Реакционную смесь перемешивали при 30°C 4 ч, при этом образуется смесь продуктов **10** и **11** (80:20) (контроль реакции по спектрам ЯМР ^{19}F). После 5 ч перемешивания из реакционной смеси выпадает белый осадок (продукт **10** согласно спектрам ЯМР ^{19}F и ^1H [3]), который отфильтровывали. Фильтрат упаривали, остаток (продукт **11**) очищали хроматографически. Выход – 97 мг (18%), белый порошок. R_f=0,5 (этилацетат/гексан, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.18 т (3H, J=7.2 Гц, $\underline{CH_3}CH_2$), 2.46 с (3H, CH_3), 3.78 кв (2H, J=7.2 Гц, $CH_3\underline{CH_2}$), 6.79 с (1H, NH), 7.28 м (2H, C_6H_5), 7.36 д (2H, J= 8.2 Гц, C_6H_4), 7.50 м (3H, C_6H_5), 7.88 д (2H, J=8.2 Гц, C_6H_4), 10.66 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ, м.д.: –111.79 д.м (1F, J=283.3 Гц, CF_2), –111.13 м (2F, CF_2), –105.06 д.м (1F, J=283.3 Гц, CF_2), –81.30 м (3F, CF_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 13.21, 21.11, 21.23, 32.71, 72.62 т ($^2J_{CF}$=23.3 Гц), 87.18, 109.58-120.12 (C_3F_7), 129.59, 130.78, 131.69, 146.94, 150.11, 158.67. Найдено, %: C 38.73; H 3.35; Cl 7.18; N 5.72. $C_{16}H_{16}ClF_5N_2O_4S_2$. Вычислено, %: C 38.83; H 3.26; Cl 7.16; N 5.66.

Выводы

Строение продуктов реакции 5-(*n*-толилсульфонил)-6-(перфторалкил)-5-хлорпиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионов с нуклеофильными реагентами (вода, первичные и вторичные амины и спирты) зависит от природы нуклеофила и перфторалкильного заместителя в положении 6 пиримидинового цикла. 5-(*n*-Толилсульфонил)-6-(трифторметил)-5-хлорпиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дион присоединяет воду и спирты по C=N связи с сохранением циклической структуры. 5-Хлорпиримидин-2,4(3*H*,5*H*)-дионы с более длинными перфторалкильными заместителями реагируют с водой, изопропанолом и аминами с раскрытием пиримидинового цикла, образуя производные мочевины, и только в случае метанола присоединение проходит по C=N связи пиримидинового цикла.

Литература

1. *Inglis J.K.H. Organic syntheses. – Vol. 1, 2-nd ed. – New York: Wiley, 1956. – P. 254-256.*
2. *Ghaib A., Ménager S., Vérité P., Lafont O. // Il Farmaco. – 2002. – Vol. 57. – P. 109-116.*
3. *Гудзь А.П., Канищев А.С., Власенко Ю.Г. и др. // ХГС. – 2013. – №4. – С. 633-639.*
4. *Biltz H., Marwitzky K., Heyn M. // Liebigs. Ann.Chem. – 1921. – Vol. 423. – P. 122-146.*
5. *Sevilla M.D., Swarts S., Riederer H., Hüttermann J. // J. Phys. Chem. – 1984. – Vol. 88. – P. 1601-1605.*

Надійшла до редакції 04.04.2013 р.

УДК 547.857.4 + 547.857.8

БРОМУВАННЯ 7-АЛІЛ-1*H*-ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ МЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ

Л.В.Музичка, Є.В.Вервес, О.Б.Смолій

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

Ключові слова: бромування; піроло[2,3-d]піримідини; алени

Вивчена реакція бромування 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-аліл-2,3,4,7-тетрагідро-1Н-піроло [2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та її метилового естеру. Взаємодією продуктів бромування з метилатом натрію синтезовані аленові похідні піроло[2,3-d]піримідину.

BROMINATION OF 7-ALLYL-1H-PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIC ACID AND ITS METHYL ESTER
L.V.Muzychka, Ye.V.Verves, O.B.Smolii
Bromination reaction of 1,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-allyl-2,34,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid and its methyl ester has been studied. Allene derivatives of pyrrolo [2,3-d]pyrimidine have been synthesized by interaction of bromination products with sodium methoxide.

БРОМИРОВАНИЕ 7-АЛЛИЛ-1Н-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА
Л.В.Музычка, Е.В.Вервес, О.Б.Смолий
Изучена реакция бромирования 1,3-диметил-2,4-диоксо-7-аллил-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты и ее метилового эфира. Взаимодействием продуктов бромирования с метилатом натрия синтезированы алленовые производные пирроло[2,3-d]пиримидина.

Значним поштовхом для інтенсивного вивчення хімії піроло[2,3-*d*]піримідину стало відкриття в середині минулого століття нуклеозидних антибіотиків, таких як туберцидин, тойокоміцин та сангіваміцин [1-3]. За останні тридцять років синтезовано значну кількість їх структурних аналогів. Одним з напрямків модифікації сполук даного класу є введення галогеновмісних замісників у пірольне ядро гетероциклічної системи. Встановлено, що 5,6-дигалогенозаміщені похідні нуклеозидних антибіотиків виявляють виражену антивірусну активність [4-6], деякі 5-галогенопохідні піроло[2,3-*d*]піримідину проявляють антипроліферативну та протигерпесну активність [7, 8], а 6-бромопіроло[2,3-*d*]піримідин-5-карбоксамід є селективним інгібітором CDK1 кінази [9].

Відомо, що сполуки з галогеновмісними замісниками в пірольному ядрі є зручними синтонами для подальших цілеспрямованих синтезів потенційних біологічно активних речовин [10-12]. Тому видавалось доцільним вивчити реакцію бромування раніше синтезованих нами 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-аліл-2,3,4,7-тетрагідро-1Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та її метилового естеру [13].

Дослідження показало, що взаємодія метилового естеру піроло[2,3-*d*]піримідину **1** з бромом приводить до утворення суміші двох продуктів – піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **2** і 2,3-дибромопропільної похідної піроло[2,3-*d*]піримідину **3**. Слід відзначити, що така реакція була описана нами раніше [14], але недавно вдалося значно її вдосконалити. Застосування діоксандиброміду як бромуючого реагента вагомо покращило виходи цільових продуктів.

Продукти бромування **2** і **3** виявились придатними для синтезу нових похідних піроло[2,3-*d*]піримідину **4**, **5**. Так, при кип'ятінні оксазину **2** в метанолі з метилатом натрію відбувається розщеплення лактонного циклу з наступною трансформацією в оксирановий фрагмент. При обробці метилатом натрію метилового естеру 7-(2,3-дибромопропіл)-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **3** проходить дегідрогалогенування з утворенням 7-аленової похідної піроло[2,3-*d*]піримідину **5**. Отримана сполука **5**, очевидно, є результатом ізомеризації пропінільного замісника [15]. Склад і будова синтезованих сполук підтверджені результатами елементного аналізу, а також даними хроматомас-спектрометрії та ЯМР спектроскопії. Так, у спектрах ЯМР ^{1}H оксазину **2** присутні сигнали протонів NCH_2 групи у вигляді двох однопротонних дублет дублетів в області 4.39-4.96 м.ч. Особливістю спектра ЯМР ^{13}C є наявність сигналу атома C-8 при 75.5 м.ч. Метиленова група оксиранового циклу в сполуці **4** проявляється

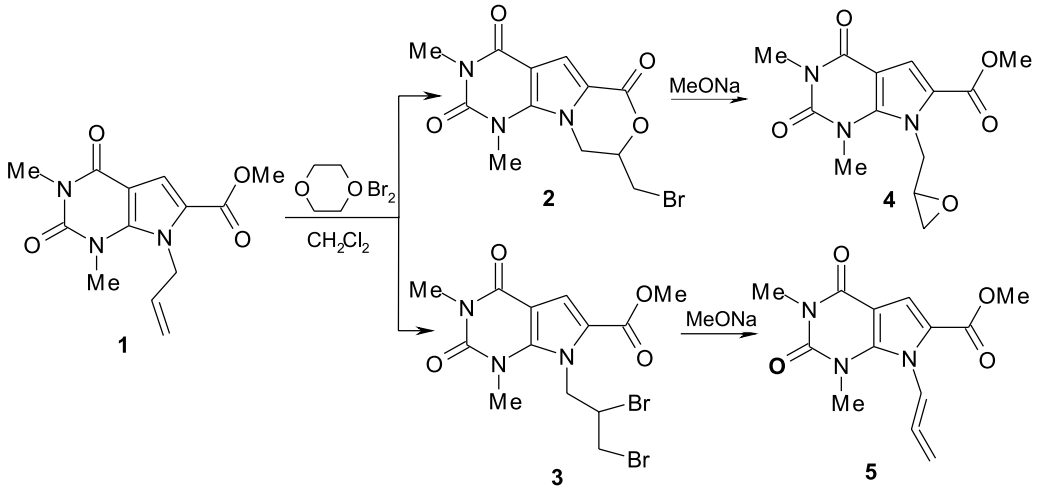


Схема 1

у вигляді двох однопротонних мультиплетів при 2.34-2.36 м.ч та 2.76-2.80 м.ч. Хіральний атом вуглецю оксиранового циклу ідентифікований в спектрі ЯМР ^{13}C при 50.9 м.ч.

Бромування карбонової кислоти **6**, отриманої лужним гідролізом естеру **1** [13], проводили з використанням брому в оцтовій кислоті при кімнатній температурі в присутності ацетату натрію. Встановлено, що при цьому одночасно проходить бромування пірольного циклу, що супроводжується декарбоксилуванням, та приєднання брому до подвійного зв'язку алільного замісника. Слід зазначити, що обробка метилатом натрію сполуки **7** привела до утворення суміші двох продуктів з 7-аленовим (сполука **8**) та 7-метоксипропенільним (сполука **9**) замісниками. Структура синтезованих сполук підтверджена даними ІЧ-, ЯМР ^{1}H та ЯМР ^{13}C спектроскопії. Так, в ЯМР ^{1}H спектрах похідних піроло[2,3-*d*]піримідину **5**, **8** сигнали протонів CH аленового замісника проявляються у вигляді триплету при 7.33 і 7.14 м.ч. відповідно. При цьому ІЧ-спектри характеризуються малоінтенсивними смугами поглинання аленової групи в інтервалі 1954-1964 см$^{-1}$. Особливістю спектрів ЯМР ^{13}C сполук **5**, **8** є наявність сигналів атомів вуглецю кумуленового замісника в області 207.3-208.8 м.ч.

Отримані сполуки **7-9** можуть бути перспективними для синтезу аналогів природних сполук з вираженою біологічною активністю. Це обумовлено наявністю дибромозаміщеного пірольного кільця, що міститься у структурі бромопірольних алкалоїдів родини Agelasidae [16] – циклооройдину [17, 18], дибромофакеліну [19, 20], агеластатину [21]. Низка таких алкалоїдів проявляє високу антимікробну та протипухлинну активність.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук записані на приладі Bruker Vertex 70 FTIR в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^{1}H та ^{13}C отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 МГц) (сполуки **4**, **5**) та Bruker Avance 500 (500 і 125 МГц відповідно) (сполуки **2, 3, 7-9**) в ДМСО-d_6, внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-

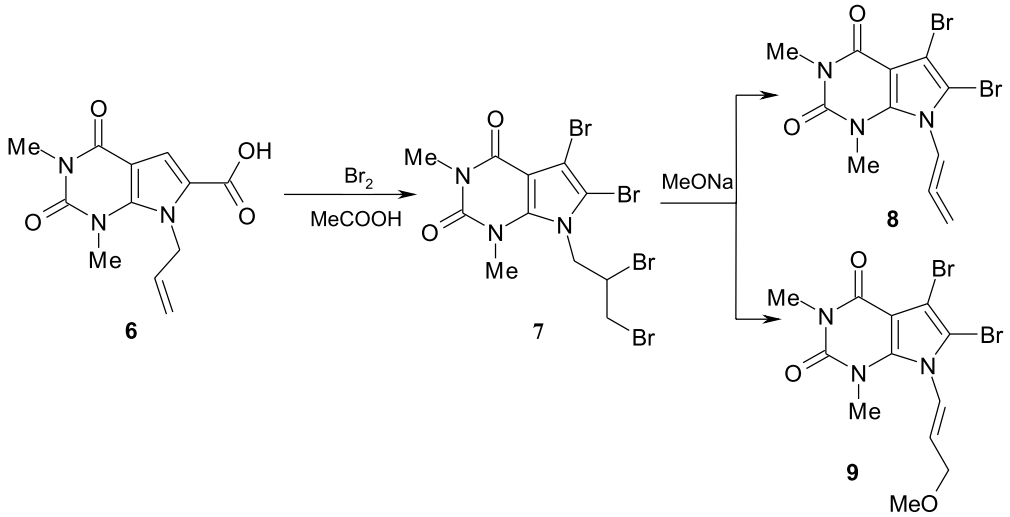


Схема 2

мас-спектри одержані на приладі Agilent 1100 LC/MSD SL.

Контроль за перебігом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254.

Вихідні 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-(проп-2-ен-1-іл)-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонова кислота **6** та її метиловий естер **1** отримані за методикою [13].

Бромування піроло[2,3-*d*]піримідину 1. До розчину 9 г (32,4 ммоль) естеру 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-(проп-2-ен-1-іл)-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (**1**) в 90 мл CH_2Cl_2 при охолодженні до 5-10°С і перемішуванні додавали 8 г (32,4 ммоль) діоксандиброміду. Реакційну суміш витримували впродовж 30 хв при 20-25°С, потім кип'ятили впродовж 3 год. Осад, що випав, відфільтровували і очищали кристалізацією з ДМФА (сполука **2**). Розчинник випаровували, твердий залишок кристалізували з ДМФА (сполука **3**).

8-(Бромометил)-1,3-диметил-8,9-дигідро-2*H*-піримідо[5',4':4,5]-піроло[2,1-*c*][1,4]оксазино-2,4,6(1*H*,3*H*)тріон 2. Вихід – 6,9 г (62%). Т.пл. – 267-270°С. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1557 (С=О), 1660 (С=О), 1690 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3.25 с (3Н, NCH_3); 3.68 с (3Н, NCH_3); 3.84 д. д (1Н, *J* 11.5, *J* 5.5) і 3.92 д. д (1Н, *J* 11.5, *J* 3.5, CH_2Br); 4.39 д. д (1Н, *J* 12.5, *J* 10.0) і 4.96 д. д (1Н, *J* 12.5, *J* 2.0, NCH_2); 4.98-5.09 м (1Н, СН); 7.31 с (1Н, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м. ч.: 158.3 (4-С=О); 157.8 (6-С=О); 151.6 (2-С=О); 139.8 (С-10а); 117.4 (С-5а); 113.7 (С-5); 102.3 (С-4а); 75.5 (С-8); 46.4 (С-9); 32.2 (CH_2Br); 32.1 (NCH_3); 28.5 (NCH_3). Знайдено, %: С 42.15; Н 3.50; N 12.24; Br 23.28. $[M+1]^+$ 343. $C_{12}H_{12}BrN_3O_4$. Вирахувано, %: С 42.13; Н 3.54; N 12.28; Br 23.35. М 342.15.

Метиловий естер 7-(2,3-дибромопропіл)-1,3-диметил-2,4-діоксо-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 3. Вихід – 2,5 г (18%). Т.пл. – 218-220°С. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1557 (С=О), 1660 (С=О), 1690 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3.25 с (3Н, NCH_3); 3.74 с (3Н, OCH_3); 3.81 с (3Н, NCH_3); 3.99 д (2Н, *J* 5.5, CH_2Br); 4.69-4.72 м (1Н, CHBr); 5.21-5.25 м (2Н, NCH_2); 7.30 с (1Н, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м. ч.: 161.0 (4-С=О); 158.3 (О–С=О); 152.3 (2-С=О); 143.5 (С-7а); 121.9 (С-6); 115.5 (С-5); 101.6 (С-4а); 53.1 (CHBr); 52.3 (OCH_3); 50.7 (NCH_2); 35.9 (CH_2Br); 33.8 (NCH_3); 28.6 (NCH_3). Знайдено, %: С 35.61; Н 3.37; N 9.57; Br 36.49. $[M+1]^+$ 438. $C_{13}H_{15}Br_2N_3O_4$. Вирахувано, %: С 35.72; Н 3.46; N 9.61; Br 36.56. М 437.09.

Метиловий естер 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-(оксиранілметил)-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 4. До суспензії 2 г (5,84 ммоль) сполуки (**2**) в 10 мл метанолу додавали розчин 0,63 г (11,68 ммоль) метилату натрію в 10 мл метанолу. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 10 хв, охолоджували, осад відфільтровували, промивали водою. Вихід – 1,32 г (78%). Т.пл. – 180-182°С. Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 2.34-2.36 м (1Н) і 2.76-2.80 м (1Н, CH_2O); 3.21 с (3Н, NCH_3); 3.36-3.38 м (1Н, СН); 3.70 с (3Н, OCH_3); 3.77 с (3Н, NCH_3); 4.81 д.д (1Н, *J* 16.5, *J* 5.0) і 5.17 д.д (1Н, *J* 16.5, *J* 2.0, NCH_2); 7.22 с (1Н, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м. ч.: 160.4 (4-С=О); 157.5 (О–С=О); 151.5 (2-С=О); 142.2 (С-7а); 120.9 (С-6); 114.3 (С-5); 100.7 (С-4а); 51.5 (OCH_3); 50.9 (СН); 45.9 (NCH_2); 44.2 (CH_2O); 32.3 (NCH_3); 27.9 (NCH_3). Знайдено, %: С 53.11; Н 4.98; N 14.20. $[M+1]^+$ 294. $C_{13}H_{15}N_3O_5$. Вирахувано, %: С 53.24; Н 5.16; N 14.33. М 293.28.

Метиловий естер 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-(проп-2-ін-1-іл)-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 5. До суспензії 0,5 г (1,14 ммоль) піроло[2,3-*d*]піримідину (**3**) в 3 мл метанолу додавали розчин 0,12 г (2,28 ммоль) метилату натрію в 3 мл метанолу. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 3 год, залишали на 24 год при 20-25°С. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою і очищали кристалізацією з етанолу. Вихід – 0,17 г (55%). Т.пл. – 155-157°С. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1558 (С=О), 1665 (С=О), 1706 (С=О), 1964 (=С=). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3.23 с (3Н, NCH_3); 3.62 с (3Н, OCH_3); 3.81 с (3Н, NCH_3); 5.60 д (2Н, *J* 6.0, CH_2); 7.23 с (1Н, Н-7); 7.33 т (1Н, *J* 6.0, СН). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м. ч.: 207.3 (=С=); 160.2 (4-С=О); 158.2 (О–С=О); 152.1 (2-С=О); 142.4 (С-7а); 123.0 (С-6); 114.5 (С-5); 101.3 (С-4а); 96.5 (СН); 85.4 (=CH_2); 52.2 (OCH_3); 33.7 (NCH_3); 28.3 (NCH_3). Знайдено, %: С 56.81; Н 4.84; N 15.32. $[M+1]^+$ 276. $C_{13}H_{13}N_3O_4$. Вирахувано, %: С 56.73; Н 4.76; N 15.27. М 275.27.

5,6-Дибромо-7-(2,3-дибромопропіл)-1,3-диметил-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-2,4(3*H*,7*H*)-діон 7. До суспензії 1 г (3,8 ммоль) кислоти (**6**), 1,25 г (15,2 ммоль) ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали 0,4 мл (7,6 ммоль) брому. Суміш витримували впродовж 2 год при 20-25°С. Осад, що випав, відфільтровували, очищали кристалізацією з етанолу. Вихід – 1,2 г (60%). Т.пл. – 171-173°С. Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3.20 с (3Н, NCH_3); 3.67 с (3Н, NCH_3); 3.98-4.12 м (2Н, CH_2Br); 4.67-4.71 м (1Н, CHBr); 4.84-4.92 м (2Н, NCH_2). Знайдено, %: С 24.90; Н 1.97; N 7.75; Br 59.39. $[M+1]^+$ 537. $C_{13}H_{15}Br_2N_3O_4$. Вирахувано, %: С 24.61; Н 2.07; N 7.83; Br 59.54. М 536.85.

Взаємодія піроло[2,3-*d*]піримідиндіону 7 з метилатом натрію. До розчину 2,5 г (4,66 ммоль) піроло[2,3-*d*]піримідину (**6**) в 20 мл метанолу додавали розчин 1 г (18,6 ммоль) метилату натрію. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 1 год, охолоджували, бромід натрію відфільтровували, розчинник випаровували, залишок хроматографували через колонку, заповнену Fluka Silicagel 60, елюент – хлороформ.

5,6-Дибромо-1,3-диметил-7-(пропа-1,2-дієн-1-іл)-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-2,4(3*H*, 7*H*)-діон 8. Вихід – 0,55 г (32%). Т.пл. – 141-143°С. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1653 (С=О), 1689 (С=О), 1953 (=С=). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3.20 с (3Н, NCH_3); 3.64 с (3Н, NCH_3); 5.73 д (2Н, *J* 6.0, CH_2); 7.14 т (1Н, *J* 6.0, СН). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м. ч.: 208.8 (=С=); 158.3 (4-С=О); 151.4 (2-С=О); 139.4 (С-7а); 107.6 (С-5); 99.7 (С-6); 96.4 (С-4а); 96.3 (СН); 85.9 (=CH_2); 33.2 (NCH_3); 28.2 (NCH_3). Знайдено, %: С 35.29; Н 2.35; N 11.41; Br 42.54. [M+1]$^+$ 376. $C_{11}H_9Br_2N_3O_2$. Вирахувано, %: С 35.23; Н 2.42; N 11.20; Br 42.61. М 375.02.

5,6-Дибромо-1,3-диметил-7-(3-метокси-проп-1-ен-1-іл)-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-2,4(3*H*, 7*H*)-діон 9. Вихід – 0,41 г (22%). Т.пл. – 129-131°С. Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3.21 с (3Н, NCH_3); 3.36 с (3Н, OCH_3); 3.49 с (3Н, NCH_3); 4.14-4.16 м (2Н, CH_2); 6.17-6.21 м (1Н, СН); 6.87 д (1Н, *J* 13.5, NCH). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м. ч.: 158.5 (4-С=О); 151.4 (2-С=О); 139.2 (С-7а); 135.9 (NCH); 125.8 (=СН); 106.7 (С-5); 99.3 (С-6); 95.8 (С-4а); 69.3 (CH_2); 58.5 (OCH_3); 34.0 (NCH_3); 28.1 (NCH_3). Знайдено, %: С 35.39; Н 3.15; N 10.35; Br 39.19. [M+1]$^+$ 408. $C_{11}H_9Br_2N_3O_2$. Вирахувано, %: С 35.41; Н 3.22; N 10.32; Br 39.26. М 407.06.

Висновки

1. Встановлено, що бромування 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-аліл-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти приводить до утворення 5,6-дибромо-7-(2,3-дибромопропіл)-1,3-диметил-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-2,4(3*H*, 7*H*)-діону.

2. Взаємодією метилового естеру 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-аліл-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти з бромом отримано 8-(бромометил)-1,3-диметил-8,9-дигідро-2*H*-піримідо[5',4':4,5]-піроло[2,1-*c*][1,4]оксазино-2,4,6(1*H*,3*H*)тріон та метиловий естер 7-(2,3-дибромопропіл)-1,3-диметил-2,4-діоксо-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти.

3. На основі продуктів бромування 1,3-диметил-2,4-діоксо-7-аліл-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та її метилового естеру отримані аленові похідні піроло[2,3-*d*]піримідину.

Література

1. *Mizuno Y., Ikehara M., Watanabe K. A. et al. // J. Org. Chem. – 1963. – Vol. 28. – P. 3329-3331.*
2. *Mizuno Y., Ikehara M., Watanabe K. A. et al. // J. Org. Chem. – 1963. – Vol. 28. – P. 3331-3336.*
3. *Tolman R.L., Robins R.K., Townsend L.B. et al. // J. Am. Chem. Soc. – 1969. – Vol. 91. – P. 2102-2108.*
4. *Bergstrom D.E., Brattesani A.J., Ogawa M.K. et al. // J. Med. Chem. – 1984. – Vol. 27. – P. 285-292.*
5. *Renau T.E., Kennedy C., Ptak R.G. et al. // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. – P. 3470-3476.*
6. *Pudlo J.S., Saxena N.K., Nassiri M.R. et al. // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31. – P. 2086-2092.*
7. *Kim H.J., Sharon A., Bal C. et al. // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52. – P. 206-213.*
8. *Pudlo J.S., Nassiri M.R., Kern E.R. et al. // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33. – P. 1984-1992.*
9. *Bu Young Choi, Chul-Hoon Lee // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, №13. – P. 3880-3884.*
10. *Hussain M., Toguem S-M.T., Ahmad R. et al. // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67, №29. – P. 5304-5318.*
11. *Shi Tang, Jin-Heng Li, Ye-Xiang et al. // Synthesis. – 2007. – №10. – P. 1535-1541.*
12. *Tarzia G., Diamantini G., Giacomo B. et al. // J. Med. Chem. – 1997. – Vol. 40. – P. 2003-2010.*
13. *Смолий О.Б., Яремчук И.О., Музычка Л.В. и др. // ЖОХ. – 2011. – Т. 81, №10. – С. 2207-2208.*
14. *Музычка Л.В., Вервес Е.В., Яремчук И.О. и др. // ХГС. – 2012. – №3. – С. 512-519.*
15. *Вартанян С.А., Баданян Ш.О. // Усп. хим. – 1967. – №9. – С. 1563-1591.*
16. *Дембицкий В.М. // Биоорг. химия. – 2002. – Т. 28, №3. – С. 196-208.*
17. *Mukherjee S., Sivappa R., Yousufuddin M. et al. // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, №21. – P. 4940-4943.*
18. *Papeo G., Frau M., Borghi D. et al. // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, №50. – P. 8635-8638.*
19. *Hewlett N.M., Tepe J.J. // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13, №17. – P. 44550-4553.*
20. *Travert N., Martin M.-T., Bourguel-Kondracki M.-L. et al. // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, №2. – P. 249-252.*
21. *Tilvi S., Moriou C., Martin M.-T. et al. // J. Nat. Prod. – 2010. – Vol. 73, №4. – P. 720-723.*

Надійшла до редакції 22.03.2013 р.

УДК 547.741.783.83: 541.427

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДОНОВ-2

Д.А.Ломов

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины
83114, г. Донецк, ул. Р. Люксембург, 70. E-mail: waste_treatment@mail.ru

Ключевые слова: циклизация; арил(гетерил)акриловые кислоты; азиды; пиридоны-2

Получены и охарактеризованы азиды β-арил(гетарил)акриловых кислот. Предложен усовершенствованный способ их циклизации в конденсированные пиридоны-2, которые являются предшественниками различных лекарственных препаратов.

THE IMPROVED SYNTHESIS OF CONDENSED PYRIDONES-2
D.O.Lomov
A series of β-aryl(hetaryl)acryloyl azides has been obtained and characterized. The improved method for their cyclization into condensed pyridones-2, which are precursors in the synthesis of various medicines, has been proposed.

УДОСКОНАЛЕНИЙ СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ПІРИДОНІВ-2
Д.О.Ломов
Отримані та охарактеризовані азиди β-арил(гетарил)акрилових кислот. Запропоновано удосконалений спосіб їх циклізації в конденсовані піридони-2, які є попередниками різноманітних лікарських препаратів.

Химические структуры некоторых предшественников лекарственных препаратов содержат фрагмент пиридона-2, конденсированный с ароматическими или гетероциклическими циклами. К числу таких соединений относятся 3-бутилизохинолон – предшественник локального анестетика «Квотана» [1], 6,7-диметокси-3-этилизохинолон – предшественник спазмолитика «Паверина» [2]. Конденсированный 2-пиридоновый фрагмент содержится в структурах таких противораковых препаратов, как «Камптотецин», «Топотесан» и «Иринотесан» [3]. Данный фрагмент входит также в структуру 9-фтор-2-*трет*-бутилимидазо[4,5-*f*]бензоизохинолона-1 – ингибитора киназы Януса (JAC), применяемого для лечения лейкемии [4].

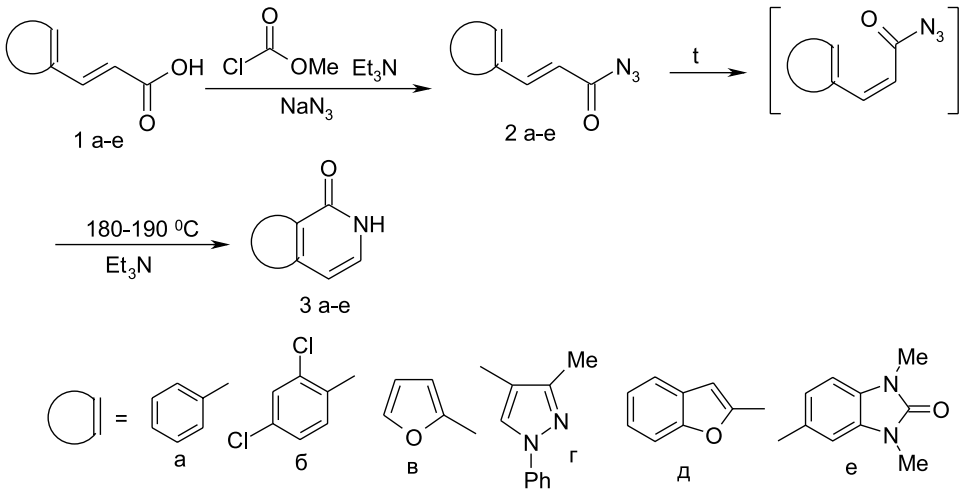
Одним из методов синтеза конденсированных пиридонов-2 является термическая циклизация азидов *β*-арил(гетарил)акриловых кислот [5]. Данную реакцию обычно проводят постепенным прибавлением бензольного раствора азида в нагретый до 180-200°С даутерм или дифенилоксид в присутствии трибутиламина [6] или без него [7]. При этом, как правило, используется большой избыток даутерма или дифенилоксида, что затрудняет выделение продуктов реакции и ведёт к их частичному осмолению. Азиды *β*-арил(гетарил) акриловых кислот получают *in situ* из соответствующих акриловых кислот [5, 7] или их хлорангидридов [5] и азида натрия. Затем их экстрагируют бензолом и вводят в реакцию циклизации.

Нами выделены и охарактеризованы азиды акриловых кислот **2 а-е**, а также разработан простой и удобный способ их циклизации в конденсированные пиридоны-2 **3 а-е** (схема).

Методика выделения и очистки азидов **2 а-е** весьма проста и заключается в разбавлении реакционной смеси большим количеством ледяной воды. При этом происходит высаживание азидов из их растворов в ацетоне и они легко отделяются фильтрованием.

Азиды *β*-арил(гетарил)акриловых кислот **2 а-е** получаются с выходами 78-87% и представляют собой неокрашенные твёрдые соединения, устойчивые на воздухе, бурно разлагающиеся при плавлении (плавятся при температуре намного ниже соответствующих акриловых кислот). Для очистки их можно переосадить гексаном из толуольного раствора. Соединения **2 г,д** можно также перекристаллизовать из тёплого толуола (50-55°С). В ЯМР ^{1}Н спектрах соединений **2 а-е**, как и в спектрах исходных акриловых кислот **1 а-е**, присутствуют дублеты вицинальных протонов этиленового фрагмента в области 6.19-7.03 м.д. и 7.40-8.10 м.д. с КССВ 15.7-16.0 Гц.

Суть усовершенствованного нами метода циклизации заключается в кратковременном (45 мин) нагревании толуольных растворов азидов акриловых кислот в присутствии триэтиламина в автоклаве при 180-190°С и, наиболее вероятно, реализуется через стадию термической изомеризации азидов *транс*-акриловых кислот в *цис*-изо-



Схема

меры. Образующиеся с выходами 45-82% конденсированные пиридоны-2 плохо растворяются в толуоле и легко могут быть отделены фильтрованием. В ЯМР ^{1}H спектрах соединений **3 а-е** отсутствуют сигналы вицинальных протонов этиленовых фрагментов азидов акриловых кислот **2 а-е** и наблюдаются сигналы вицинальных протонов пиридонового цикла в области 6.55-7.89 м.д. и 7.34-8.78 м.д. с КССВ 7.2-8.0 Гц.

Циклизация азида *β*-1,3-диметил-2-оксобензимидазолил-5-акриловой кислоты **2 е** в таких условиях приводит только к линейной трициклической системе – 1,3-диметил-3,6-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*g*]изохинолин-2,5-диону **3 е** с выходом 45%.

Таким образом, усовершенствованный нами метод циклизации азидов акриловых кислот позволяет упростить выделение и увеличить выход конденсированных пиридонов-2. Например, в патенте [5] описано получение соединения **3 в** с выходом 30%, тогда как нам удалось увеличить его до 82%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H записывали на приборе Bruker Avance II 400 с рабочей частотой 400 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Контроль чистоты и индивидуальности полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюентами были метанол – хлороформ, 1:10, обнаружение парами йода или в УФ-свете. Исходные *β*-арил(гетарил)-акриловые кислоты получены по методу, описанному в [8].

Азиды *β*-арил(гетарил)акриловых кислот (2 а-е). К суспензии 79 ммоль соединения **1 а-е** в 130 мл ацетона при перемешивании и охлаждении до 0-5°С прибавляют по каплям раствор 12,6 мл (90 ммоль) триэтиламина в 35 мл ацетона. Затем к полученному раствору прибавляют по каплям 6,9 мл (90 ммоль) метилхлорформиата в 35 мл ацетона так, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 5°С. Смесь выдерживают 30 мин при 0°С и прибавляют по каплям раствор 6,5 г (100 ммоль) азида натрия в 25 мл воды. По окончании прибавления реакционную смесь выдерживают 1 ч при 0-5°С и выливают в 300 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Азиды **2 а-е** очищают путём высаживания CCl_4 из их насыщенного толуольного раствора. Азиды **2 г,д** можно перекристаллизовать из тёплого толуола (не выше 50°С).

Азид коричной кислоты (2 а). Выход – 87%. Т.пл. – 89-91°С (разл.). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 6.48 д (1H, H$^{1'}$, *J* 15.9 Гц), 7.47 т (3H, H$^{2-4}$, *J* 5.5 Гц), 7.59 д (2H, H^{1,5}, *J* 5.1 Гц), 7.81 д (1H, H$^{2'}$, *J* 15.9 Гц). Найдено, %: С 62.36; Н 4.05; N 24.17. $C_9H_7N_3O$. Вычислено, %: С 62.42; Н 4.07; N 24.26.

Азид *β*-(2,4-дихлорфенил)коричной кислоты (2 б). Выход – 85%. Т.пл. 79-81°С (разл.). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 6.42 д (1H, H$^{1'}$, *J* 16.1 Гц), 7.30 д (1H, H^1, *J* 8.5 Гц), 7.47 с (1H, H^4), 7.57 д (1H, H^2, *J* 8.4 Гц), 8.10 д (1H, H$^{2'}$, *J* 15.9 Гц). Найдено, %: С 44.52; Н 2.10; N 17.22. $C_9H_5Cl_2N_3O$. Вычислено, %: С 44.66; Н 2.08; N 17.36.

Азид *β*-(2-фурил)акриловой кислоты (2 в). Выход – 87%. Т.пл. – 115-117°С (разл.). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 6.74 т (1H, H^2, *J* 16.0 Гц), 6.91 д (1H, H^1, *J* 8.0 Гц), 7.03 д (1H, H$^{1'}$, *J* 16.0 Гц), 7.40 д (1H, H$^{2'}$, *J* 16.0 Гц), 7.67 д (1H, H^3, *J* 8.0 Гц). Найдено, %: С 51.42; Н 3.11; N 25.69. $C_7H_5N_3O_2$. Вычислено, %: С 51.54; Н 3.09; N 25.76.

Азид *β*-(1-фенил-3-метилпиразолил-4)акриловой кислоты (2 г). Выход – 78%. Т.пл. – 121-122°С (разл.). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.47 с (3H, C-CH$_3$), 6.19 д (1H, H$^{1'}$, *J* 15.9 Гц), 7.33 т (1H, H^2, *J* 7.4 Гц), 7.47 т (2H, H^{3,4}, *J* 7.9 Гц), 7.67 д (2H, H^{4,5}, *J* 7.7 Гц), 7.72 д (1H, H$^{2'}$, *J* 15.9 Гц), 8.11 с (1H, H^5). Найдено, %: С 61.50; Н 4.40; N 27.57. $C_{13}H_{11}N_5O$. Вычислено, %: С 61.65; Н 4.38; N 27.65.

Азид *β*-(2-бензофурил)акриловой кислоты (2 д). Выход – 82%. Т.пл. – 108-110°С (разл.). Спектр

ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 6.51 д (1H, $H^{1'}$, *J* 15.7 Гц), 7.06 с (1H, H^2), 7.56-7.17 м (4H, H^{3-6}), 7.63 д (1H, $H^{2'}$, *J* 15.7 Гц). Найдено, %: C 61.80; H 3.35; N 19.59. $C_{11}H_7N_3O_2$. Вычислено, %: C 61.97; H 3.31; N 19.71.

Азид *β*-(1,3-диметил-2-оксобензимидазолил-5)акриловой кислоты (2 е). Выход – 80%. Т.пл. – 135-137°C (разл.). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.45 с (6H, $2CH_3$), 6.38 д (1H, $H^{2'}$, *J* 15.8 Гц), 6.98 д (1H, H^1, *J* 8.1 Гц), 7.16 с (1H, H^4), 7.31 т ($H^{2,3}$, *J* 8.0 Гц), 7.79 д (1H, $H^{1'}$, *J* 15.8 Гц). Найдено, %: C 62.77; H 4.92; N 18.30. $C_{12}H_{11}N_3O_2$. Вычислено, %: C 62.87; H 4.84; N 18.33.

Конденсированные пиридоны-2 (3 а-е). В автоклав помещают раствор 57 ммоль азида акриловой кислоты **2 а-е** в 95-100 мл толуола и 8,4 мл (60,2 ммоль) триэтиламина, нагревают при 180-190°C в течение 45 мин и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

1-Изохинолон (3 а). Выход – 63%. Т.пл. – 208-209°C (этанол), по данным [9] Т.пл. 208-209°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 7.18 д (1H, H^4, *J* 8.0 Гц), 7.28-7.41 м (4H, H^{5-8}), 7.48 д (1H, H^3, *J* 8.0 Гц). Найдено, %: C 74.40; H 4.87; N 9.62. C_9H_7NO. Вычислено, %: C 74.47; H 4.86; N 9.65.

5,7-Дихлор-1-изохинолон (3 б). Выход – 65%. Т.пл. – 190-193°C (2-пропанол). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.55 д (1H, H^4, *J* 8.0 Гц), 7.93 с (1H, H^6), 7.95 д (1H, H^3, *J* 8.0 Гц), 8.52 с (1H, H^8). Найдено, %: C 50.43; H 2.40; N 6.41. $C_9H_5Cl_2NO$. Вычислено, %: C 50.50; H 2.35; N 6.54.

4,5-Дигидро-4-оксофуро[3,2-*c*]пиридин (3 в). Выход – 82%. Т.пл. – 202-204°C (2-пропанол). По данным [5] Т.пл. – 202-205°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.70 д (1H, H^7, *J* 7.2 Гц), 7.98 д (1H, H^3, *J* 2.0 Гц), 7.34 д (1H, H^6, *J* 7.2 Гц), 7.91 д (1H, H^2, *J* 2.0 Гц), 11.52 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 62.17; H 3.80; N 10.28. $C_7H_5NO_2$. Вычислено, %: C 62.22; H 3.73; N 10.37.

3-Метил-1-фенил-1,6-дигидро-7*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-7-он (3 г). Выход – 66%. Т.пл. – 146-148°C (2-пропанол). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.71 с (3H, CH_3), 7.32 к (1H, $H^{2'}$), 7.66 т (1H, $H^{3'}$, *J* 16.0 Гц), 7.73 т (2H, $H^{1',5'}$, *J* 16.0 Гц), 7.89 д (1H, H^4, *J* 16.0 Гц), 8.56 д (1H, $H^{4'}$, *J* 4.0 Гц), 8.76 д (1H, H^5, *J* 8.0 Гц). Найдено, %: C 69.23; H 4.95; N 18.58. $C_{13}H_{11}N_3O$. Вычислено, %: C 69.32; H 4.92; N 18.65.

Бензофуро[2,3-*c*]пиридин-1(2*H*)-он (3 д). Выход – 67%. Т.пл. – 250-252°C (2-пропанол). По данным [1] Т.пл. 246-248°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.79 д (1H, H^4, *J* 8.0 Гц), 7.44 м (2H, $H^{6,7}$), 7.58 д (1H, H^5, *J* 8.0 Гц), 7.72 д (1H, H^8, *J* 8.0 Гц), 8.02 д (1H, H^3, *J* 8.0 Гц), 11.85 уш с (1H, NH). Найдено, %: C 71.40; H 3.85; N 7.42. $C_{11}H_7NO_2$. Вычислено, %: C 71.35; H 3.81; N 7.56.

1,3-Диметил-3,6-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*g*]изохинолин-2,5-дион (3 д). Выход – 45%. Т.пл. – 103-105°C (2-бутанол). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.23 с (6H, $2CH_3$), 6.39 с (1H, H^4), 7.89 д (1H, H^5, *J* 8.0 Гц), 8.32 с (1H, H^9), 8.78 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц). Найдено, %: C 62.58; H 4.85; N 18.25. $C_{12}H_{11}N_3O_2$. Вычислено, %: C 62.87; H 4.84; N 18.33.

Выводы

1. Синтезирован с высокими выходами и охарактеризован ряд устойчивых азидов *β*-арил(гетарил)акриловых кислот.

2. Усовершенствован способ термической циклизации полученных азидов в конденсированные пиридоны-2, который заключается в их нагревании в толуоле при 180-190°C.

Литература

1. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia. – Norwich: William Andrew Publishing, 2007. – P. 1330.*
2. *Ibid. – P. 2356.*
3. *Thurston D.E. Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs. – London: CRC Press, 2007. – P. 77-79.*
4. *Protein Tyrosine Kinases / Eds. D.Fabbro, F.McCormick. – New Jersey: Humana Press, 2006. – P. 131.*
5. *Пат. US 3663559 (1972). – Заявл.: 05.07.1968. Опубл.: 16.05.1972.*
6. *Gajdos P., Miclovic J., Krutosikova A. // ХГС. – 2006. – P. 825.*
7. *Eloy E., Deryckere A. // J. Heterocycl. Chem. – 1970. – Vol. – P. 1191.*
8. *Синтезы гетероциклических соединений / Ред. А.Л.Мнджоян. – Ереван: Изд-во АН Арм. ССР, 1957, вып. 2. – С. 55.*
9. *Справочник химика. – Л.: Химия, 1971. – Т. 2. – С. 682.*

Надійшла до редакції 05.12.2012 р.