

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



Рік заснування – 1966

ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ



JOURNAL
OF ORGANIC AND
PHARMACEUTICAL CHEMISTRY



ЖУРНАЛ
ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

2014 – том 12, выпуск 3(47)

Харків
НФаУ

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

Редакційна колегія:

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

Редакційна рада:

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

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

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

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії” за рішенням ВАК України внесено до переліку видань, рекомендованих для публікації матеріалів дисертацій зі спеціальностей: органічна хімія, елементоорганічна хімія, фармацевтична хімія і фармакогнозія (хімічні науки — постанова ВАК №1-05/1 від 10.02.2010 р.; фармацевтичні науки — постанова ВАК №1-05/2 від 10.03.2010 р.).

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії НАН України, протокол №10 від 01.08.2014 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №1 від 10.09.2014 р.

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

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

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

Підписано до друку 12.09.2014 р. Формат 60x84 1/8.

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

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

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 12, випуск 3 (47), 2014

ISSN 2308-8303

© Національний фармацевтичний університет, 2014

УДК 547.856

СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ З ВИКОРИСТАННЯМ NCNCC+C ПІДХОДУ

Д.С.Гранат, А.В.Бійцева, О.О.Григоренко, С.В.Рябухін

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13. E-mail: s.v.ryabukhin@gmail.com**Ключові слова:** гетероцикли; циклізація; піримідини; хіназоліни

В огляді вперше систематизовані та узагальнені методи синтезу різноманітних заміщених конденсованих похідних піримідину з використанням NCNCC+C підходу. Розглянуті методи, що базуються на реакції карбонільних сполук з NCNCC бінуклеофілами, зокрема, N-арил(тіо)сечовинами, похідними аніліну та ароматичних гетероциклічних амінів, N-ариламідами та N-імідойлфосфоранами. Хоча ця група методів відома відносно давно, значна кількість сучасних робіт у цьому напрямку присвячена розробці м'яких умов проведення реакції, зокрема з використанням триметилхлоросилану або при дії мікрохвильового випромінювання. Окремо обговорені Pd-каталізовані циклізації, у яких як NCNCC компоненти виступають N-ариламіди та N-арилкарбодііміди, а як C-складова – карбон(II) оксид або ізонітрили. Ці методи особливо інтенсивно розвиваються в останні роки і найчастіше є трикомпонентними реакціями, в яких додатково бере участь нуклеофільний реагент; отже, такі процеси мають ряд переваг з точки зору різноманіття сполук, які можуть бути одержані. Розглянуті також інші методи, зокрема реакції кетімінів на основі аміногетероциклів з ізоціанатами, реакції N-арилкарбодіімідів з карбонілом молибдену, Cu- та Rh-каталізовані процеси тощо. Показано, що [5+1]-циклізація дає можливість одержання різних функціоналізованих конденсованих піримідинів, які, окрім бензенового ядра, можуть містити анельовані ядра ізохіноліну, тіазолу, піридину, піразину, триазолу, піразолу тощо.

SYNTHESIS OF FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES USING NCNCC+C APPROACH

D.S.Granat, A.V.Biitseva, O.O.Grygorenko, S.V.Ryabukhin

Key words: heterocycles; cyclization; pyrimidines; quinazolines

The methods of synthesis of various substituted fused pyrimidine derivatives using NCNCC+C approach have been systematized and summarized in the review. Approaches based on the reaction of carbonyl compounds with NCNCC binucleophiles, in particular, N-aryl(thio)ureas, derivatives of aniline and aromatic heterocyclic amines, N-arylamidines and N-imidoylphosphoranes have been considered. Although these methods have been known for a long time, recent efforts in this area are put towards development of mild reaction conditions, in particular with the use of chlorotrimethylsilane or microwave irradiation. Besides, palladium-catalyzed cyclizations have been discussed, they involve N-arylamidines or N-arylcarbodiimides as the NCNCC components, and carbon(II) oxide or isocyanides – as single-carbon synthetic equivalents. These methods have received much attention in recent years. Most of them are three-component reactions, which involve an additional nucleophilic reagent; therefore, these approaches have some advantages in the view of diversity of the products obtained. Other methods for NCNCC+C cyclization have been also considered, including reactions of ketimines derived from aminoheterocycles with isocyanates, reactions of N-arylcarbodiimides with molybdenum carbonyl, Cu- and Rh-catalyzed processes, etc. It has been shown that [5+1] cyclization discussed in the review can be used for preparation of fused pyrimidines, which can bear moieties of annelated isoquinolines, thiazoles, pyridines, pyrazines, triazoles, pyrazoles, etc., apart from the simple ring.

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NCNCC+C ПОДХОДА

Д.С.Гранат, А.В.Бійцева, А.О.Григоренко, С.В.Рябухін

Ключевые слова: гетероциклы; циклизация; пириимидины; хиназолины

В обзоре впервые систематизированы и обобщены методы синтеза разнообразных замещенных конденсированных производных пириимидина с использованием NCNCC+C подхода. Рассмотрены методы, основанные на реакции карбонильных соединений с NCNCC бинуклеофилами, в частности, N-арил(тио) мочевины, производными анилина и ароматических гетероциклических аминов, N-ариламидами и N-имидойлфосфоранами. Хотя данная группа методов известна относительно давно, значительное количество современных работ в этом направлении посвящено разработке мягких условий проведения реакции, в том числе с использованием триметилхлорсилана или под воздействием микроволнового излучения. Отдельно обсуждены циклизации, катализируемые палладием, в которых в качестве NCNCC компоненты выступают N-ариламидины и N-арилкарбодиимиды, а в качестве C-составляющей – монооксид углерода или изонитрилы. Эти методы особенно интенсивно развиваются в последние годы и большей частью являются трехкомпонентными реакциями, в которых участие дополнительно принимает нуклеофильный реагент; следовательно, такие процессы обладают рядом преимуществ с точки зрения разнообразия соединений, которые могут быть получены. Рассмотрены также и другие методы, в частности реакции кетиминов на основе аминогетероциклов с изоцианатами, реакции N-арилкарбодиимидов с карбонилем молибдена, Cu- и Rh-катализируемые процессы и т. д. Показано, что [5+1]-цикллизация дает возможность получения различных функционализированных конденсированных пириимидинов, которые, кроме бензольного ядра, могут содержать аннелированные ядра изохинолина, тиазола, пиридина, пиразина, триазола, пиразола и т. п.

Початком розвитку хімії конденсованих піримідинів можна вважати 1776 рік, коли Карл Вільгельм Шееле виділив сечову кислоту [1]. Тим не менше більш систематичні дослідження були проведені близько ста років потому, коли роботи таких відомих хіміків як А.Бішлер, С.Німентовський, З.Габріель та інші досягли значного прогресу у цій галузі [2].

Конденсовані піримідини продовжують привертати увагу завдяки практичній користі, яка, у першу чергу, пов'язана з широким спектром біологічної активності, що демонструють ці сполуки. Для них характерні протипухлинна, противірусна, антимікробна, відхаркувальна, антигельмінтна, судинорозширювальна дія; також деякі конденсовані піримідини можуть бути ефективними при лікуванні інфекцій сечовивідних та дихальних шляхів, паркінсонізму, захворювань печінки, розладів периферійної нервової системи тощо [3, 4].

Серед усіх гетероциклічних сполук піримідини є одними з найбільш важливих гетероциклів, оскільки вони присутні в усіх живих організмах. Похідні пурину (імідазо[4,5-*d*]піримідин) і птеридину (піразино[2,3-*d*]піримідин) входять до складу різних природних сполук, серед яких варто згадати пуринові основи РНК та ДНК, кофеїн, вітаміни В₉ (фолієва кислота) та В₂ (рибофлавін) – біологічно активні сполуки, що відіграють значну роль у підтримці здоров'я людини.

Розповсюдження у природі і різноманітна біологічна активність зумовлюють незгасаючу зацікавленість у конденсованих піримідинах з боку медичної хімії, що сприяє пошуку нових та удосконаленню вже існуючих підходів до синтезу сполук цього ряду.

Більшість опублікованих на сьогодні оглядів літератури, присвячених синтезу конденсованих піримідинів, висвітлюють дані щодо методів одержання певних типів піримідиновмісних гетероциклічних систем, наприклад, тієно[2,3-*d*]піримідинів [5], піразоло[3,4-*d*]піримідинів [6], тіазолопіримідинів [7], 1,2,3-триазолопіримідинів [8] тощо. В основі інших оглядів лежить певна реакція, результатом якої є утворення піримідинового фрагмента, як, наприклад, аза-реакція Віттіга [9, 10].

Даний літературний огляд присвячений синтезу конденсованих похідних піримідину з вико-

ристанням NCNC+С підходу і охоплює аналіз літератури з 1776 по 2013 рік включно. Матеріал огляду систематизовано за типами вихідних сполук, які використовують для побудови конденсованих піримідинових систем.

1. Реакції NCNC бінуклеофілів з карбонільними сполуками

1.1. Циклізації *N*-арил(тіо)сечовин

Конденсація 2-арил(гетарил)етиламінів з альдегідами, відома як реакція Пікте-Шпенглера, є зручним методом синтезу 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів [11]. У випадку використання як аміноної компоненти *N*-арилсечовини або тіосечовини продуктами реакцій будуть дигідрохіназоліни або їхні тіоаналоги **1**. Автори дослідження [12] приділили значну увагу підбору умов реакції, а саме варіюванню каталізатора та розчинника. Найкращі результати отримані при кип'ятінні реакційної суміші впродовж 20 год у толуені у присутності каталітичних кількостей метансульфонатної кислоти (схема 1).

Ця методика була також вдало застосована для синтезу ряду трициклічних фурохіназолінонів [13], 1,3-діоксохіназолонів та хіназолінтіонів [14], оксазоло- та 1,4-діоксинохіназолонів [15].

Подібно до синтезу ізохінолінів за Пікте-Шпенглером вихід даної реакції залежить від природи замісника R₂ заміщеної сечовини. Так, сполуки, що містять електронодонорні замісники, дають кращі виходи продуктів.

Згідно з патентними даними [16] ряд заміщених хіназолінонів і хіназолінтіонів загальної формули **1** може бути одержаний при використанні каталітичних кількостей 48%-ї бромідної кислоти, що дозволяє збільшити виходи та зменшити час перебігу реакції до 6-10 год.

Нагрівання бензальдегіду з відповідною сечовиною у ксилені впродовж 15 год у присутності цинку хлориду дозволяє отримати хіназолони та хіназолінтіони, що містять полігалогеновані замісники у 1 положенні з добрими виходами та високою чистотою (схема 2) [17].

Використання як карбонільної компоненти циклічних кетонів відкриває шлях до одержання спірохіназолінонів **2** (схема 3). Реакцію проводять у поліфосфатній кислоті при 80-100°C. Подібно до

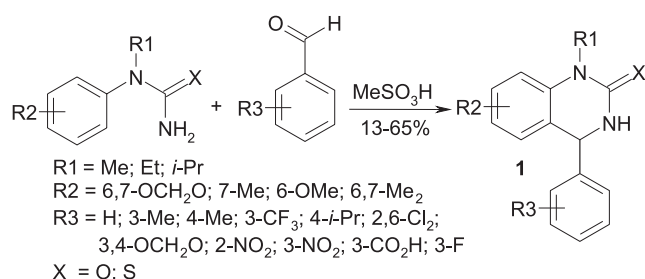


Схема 1

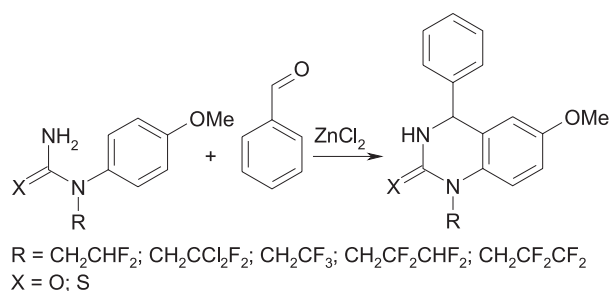


Схема 2

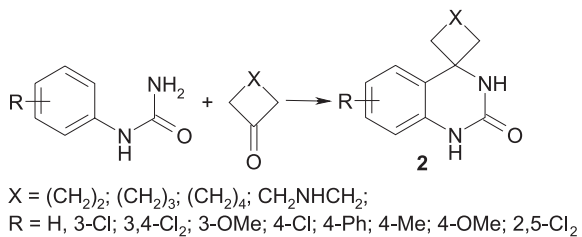


Схема 3

попередніх випадків наявність електрондонорних груп в арильному заміснику також приводить до збільшення виходів продуктів реакцій. Одержані сполуки виявили біологічну активність як селективні інгібітори фосфодіестеразних ферментів та антагоністи CGRP рецепторів [18-21].

Ряд сполук загальної формули **2**, що містять різноманітні арильні та гетарильні замісники, проявив знеболювальні властивості [22].

1.2. Циклізації похідних аніліну

Одними з перших методів синтезу хіназолінів є конденсація *para*-заміщених ариламінів з формальдегідом у водному розчині у присутності хлоридної кислоти [23], а також взаємодія *N*-(2-амінобензил)аріламінів з формиатною кислотою або етилортоформиатом [24]. Ці методи є незручними та неефективними через повільний перебіг реакції, утворення суміші продуктів та складність обробки реакційної суміші. При об'єднанні цих ме-

тодів та певній оптимізації, виходячи з *para*-заміщених ариламінів та формальдегіду, отримують метилен(біс)аріламіни, які надалі циклізуються під дією мурашиної кислоти з утворенням 3,6-дизаміщених-3,4-дигідрохіназолінів **3** [25] (схема 4). Ці перетворення можна проводити в одну стадію без виділення проміжних ариламінів, але виходи таких реакцій не перевищують 30%.

1.3. Циклізації похідних аміногетероциклів

Авторами роботи [26] була детально досліджена взаємодія 3-(аріламіно)- та 3-(гетаріламіно)ізохінолін-1(2*H*)-онів з ароматичними альдегідами. Було знайдено, що при використанні арил-аміноізохінолінонів похідні піримідину не утворюються. В той же час при нагріванні гетаріламіноізохінолінонів **4a-c** з ароматичними альдегідами при 90-95°C у сухому DMF впродовж 4-5 год відбувається [5+1]-циклізація з утворенням піримідинового циклу сполук **5a-c**. У цьому випадку атом Нітрогену замісника Het виступає у ролі нуклеофіла. В аналогічних умовах для сполук **4d-f** нуклеофілом є атом Карбону гетероциклічного ядра, і утворення піримідинового фрагмента не спостерігається (схема 5).

Конденсацією 3-аміно-1,2,4-триазолу з 5,5-диметилциклогексан-1,3-діоном (димедоном) та бензальдегідом було одержано відповідний триазилохіназолінон (схема 6).

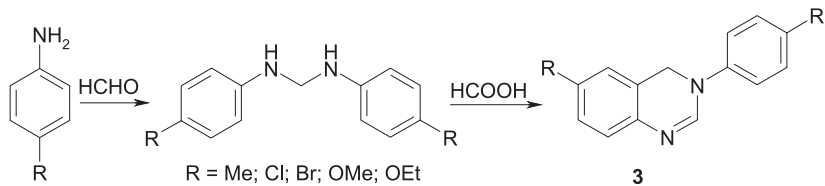


Схема 4

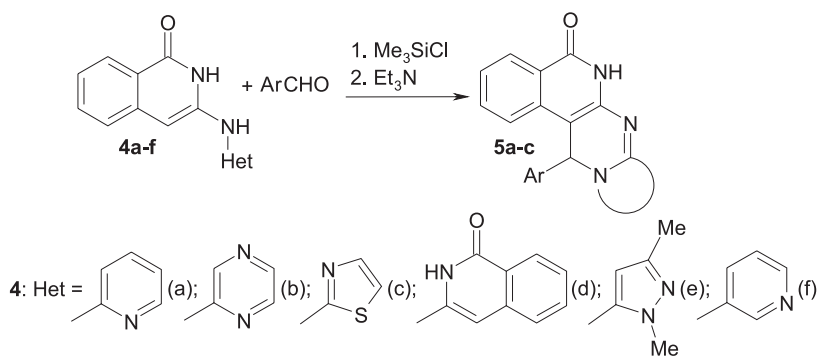


Схема 5

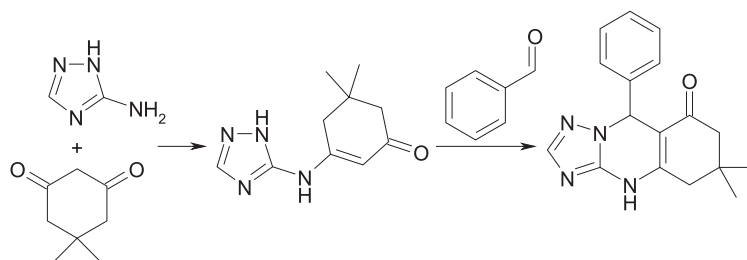


Схема 6

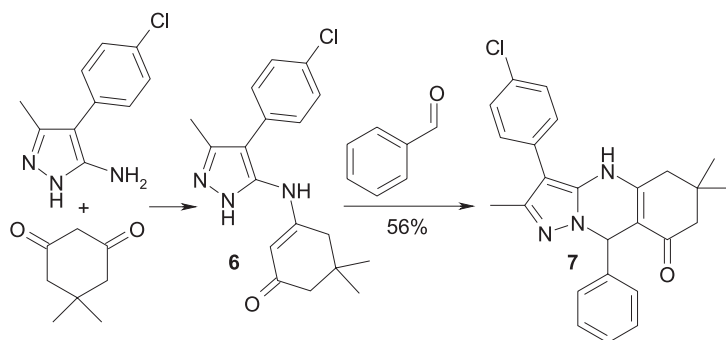


Схема 7

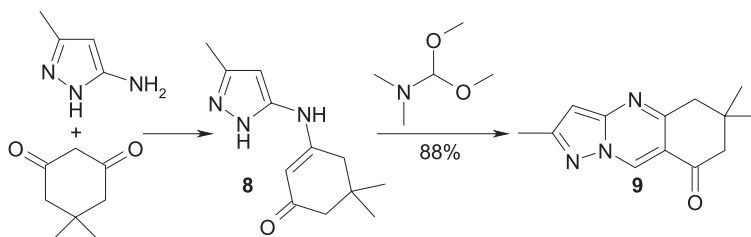


Схема 8

Реакцію проводили при нагріванні у DMF з додаванням каталітичної кількості HCl впродовж 1 год [27]. Спроба авторів провести обидві реакції в одну стадію без виділення енамінокетону також привела до утворення триазолохіназоліну. Проте, в результаті детальних досліджень виявилось, що у випадку трикомпонентної реакції відбувається [3+3], а не [5+1]-конденсація: спочатку альдегід взаємодіє з димедоном з утворенням відповідної ариліденової похідної, яка далі реагує з аміногетероциклом, утворюючи хіназолін.

Аналогічна схема також була відтворена з амінопіразолом. Так, кип'ятіння суміші енамінокетону **6** та бензальдегіду в ацетатній кислоті привело до утворення піразолохіназоліну **7** (схема 7) [28].

В іншій роботі подібну реакцію провели в умовах дії мікрохвильового випромінення на реакційну суміш при нагріванні до 150°C впродовж 10 хв у DMF. Цільовий продукт **9** одержано у ре-

зультаті взаємодії сполуки **8** з диметилацеталем DMF (схема 8) [29].

Автори роботи [30] також досліджували вплив мікрохвильового випромінення на взаємодію 4-хлоробензальдегіду з продуктом конденсації 2-амінобензотіазолу та димедону (схема 9). Встановлено, що при дії випромінення реакція відбувається з кращими виходами (65-70% залежно від розчинника) та за менший час (5-6 хв).

Авторами комбінаторного дослідження [31] шляхом взаємодії амінопіразолів з електрофільними гетарилгалогенідами був синтезований ряд 5-гетариламінопіразолів **10** і вивчені межі застосування їхньої [5+1]-конденсації з карбонільними сполуками для одержання піразоло[3,4-*d*]гідропіримідинів **11** (схема 10).

Як гетарилгалогеніди були використані різні заміщені піридини, хіноксаліни, бензотіазоли, бензімідазоли, тетразоли тощо. Циклізацію проводили двома шляхами: за першим розчин **10** від-

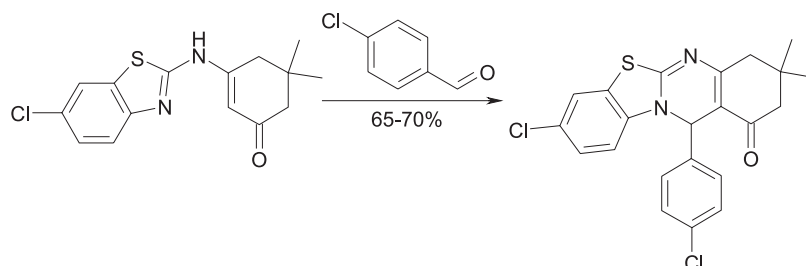


Схема 9

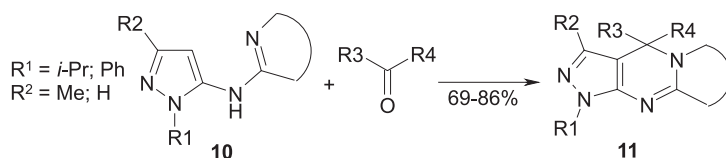


Схема 10

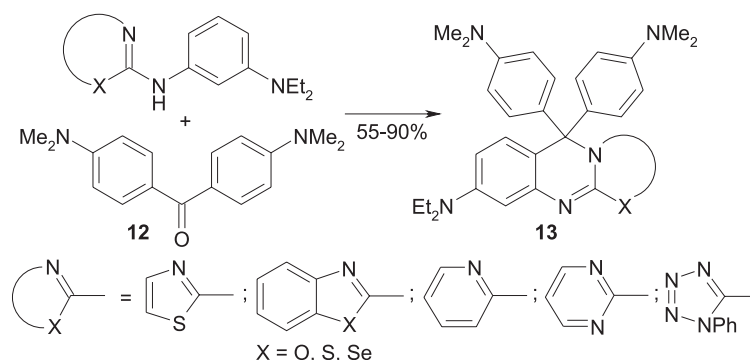


Схема 11

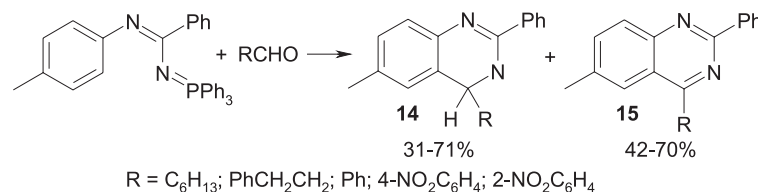


Схема 12

повідної карбонільної сполуки та Me₃SiCl у DMF нагрівали за температури 100°C; за другим способом взаємодія відбувалась за відсутності Me₃SiCl в льодяній ацетатній кислоті за температури 120°C. В обох випадках реакцію проводили у закритому флаконі впродовж 16 год. Використання Me₃SiCl приводило до кращих виходів продуктів реакції у порівнянні з ацетатною кислотою. Розроблена методика дозволила одержати з високими виходами більше 500 різноманітних заміщених піразоло[3,4-*d*]дигідропіримідинів **11**.

Використання кетону Міхлера **12** як карбонільної компоненти в реакції з рядом *N*-арилзаміщених аміногетероциклів дало змогу отримати хіназоліни **13**. Перетворення проводили при нагріванні реакційної суміші впродовж кількох годин у фосфору оксихлориді з наступним лужним гідролізом (схема 11). Для одержаних похідних **13** характерна таутомерна рівновага з розкриттям хіназолінового циклу, що дає змогу використовувати їх як кислотно-основні індикатори [32].

1.4. Циклізації *N*-імідолімінофосфоранів та *N*-ариламідинів

Одним із методів побудови піримідинового ядра є конденсація карбонільних сполук з *N*-імідолімінофосфоранами. Реакцію проводять при кип'ятінні у ксилені з використанням трикратного надлишку альдегіду. Результатом є утворення суміші дигідрохіназоліну **14** та хіназоліну **15**, яку потім розділяють за допомогою хроматографії, або тільки одного з продуктів (схема 12) [33].

Співвідношення продуктів реакції залежить від природи замісника R. Так, аліфатичні альдегіди (R = C₆H₁₃; CH₂CH₂Ph) утворюють еквімолярну суміш продуктів **14** та **15**. У випадку бензальдегіду утворюється тільки сполука **14**, а для *орто*- та *пара*-нітробензальдегідів продуктами є виключ-

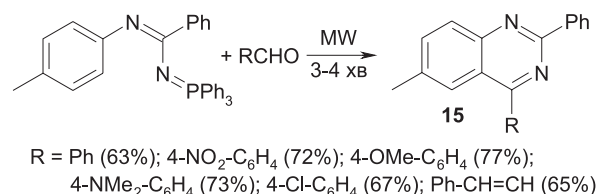


Схема 13

но хіназоліни **15**. Також було встановлено, що в реакції з ненасиченими альдегідами відбувається відновлення подвійного зв'язку з утворенням продуктів **15** (R = CH₂CH₂Ph; CH₂CH₂C₃H₇). Спроби введення у дану реакцію кетонів як карбонільних компонент не були вдалим. Імінофосфоран не реагував з ацетофеноном, діетилкетонем та циклогексаном ні в ксилені, ні в інших висококиплячих розчинниках, таких, як наприклад, декалін.

У роботі [34] описаний зручний підхід до синтезу хіназолінів за допомогою реакції аза-Віттіга між *N*-імідолімінофосфоранами та альдегідами під дією мікрохвиль (схема 13).

Продовженням цієї роботи стало дослідження [35] (схема 14). Вихідні імінофосфорани синтезували з *N*-арилбензамідинів, які спочатку перетворювали на *N*-хлоробензамідини за допомогою *N*-хлоросукциніміду (NCS) і далі обробляли Ph₃P. Після дії мікрохвильового випромінювання на реакційну суміш *N*-імідолімінофосфорану з відповідними альдегідами були отримані хіназоліни **16a-e** з високими виходами.

Одержані сполуки проявили біологічну активність. Наприклад, **16d** і **16e** показали кращу активність проти *K* пневмонії у порівнянні з ципрофлоксацином [36].

Автори роботи [37] дослідили конденсацію *N*-ариламідинів з гексафлуороацетоном та отримали

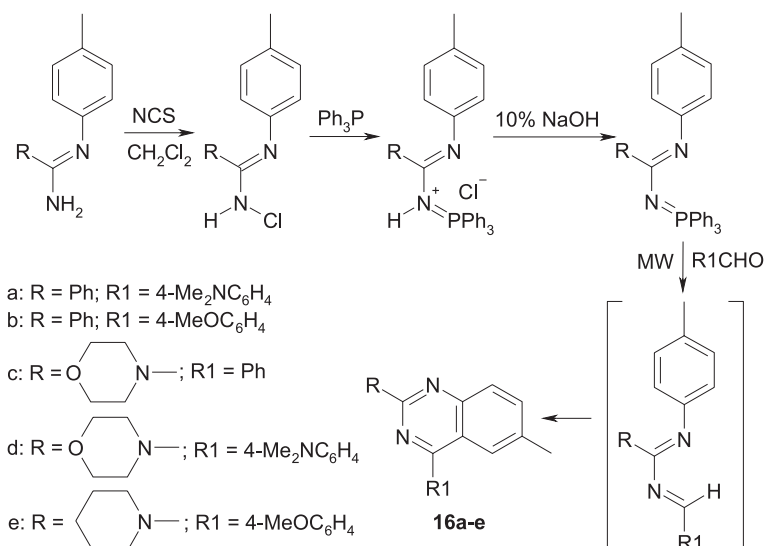


Схема 14

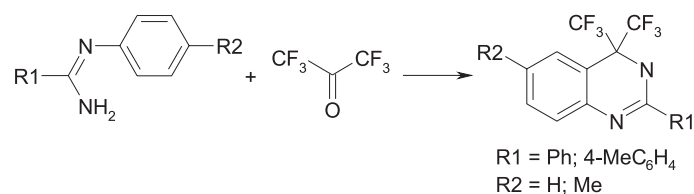


Схема 15

мали суміш продуктів, одним із яких є 4,4-біс(трифлуорометил)-3,4-дигідрохіназолін (схема 15). Реакцію проводили за температури 0°C у піридині з додаванням POCl₃. Недоліками даного методу є низькі виходи та утворення суміші продуктів.

Спроби сконденсувати *N*-заміщені амідини з карбонільними сполуками без утворення імінофосфоранів зазвичай давали невідтворювані результати. Однак, було знайдено, що дану реакцію можна здійснити при дії мікрохвильового випромінювання [38]. Даний метод дозволяє уникнути недоліків, притаманних попередньому. Реакція перебігає за 13-15 хв, і в результаті утворюється лише один продукт **17** з виходами 72-80%. Даний метод також можна застосовувати для синтезу похідних 2-амінохіназолінів **18** (схема 16) [39].

Перевагами цього методу є підвищення виходів майже вдвічі, значно менший час реакції і те, що синтез відбувається в одну стадію, що також збільшує вихід продукту і дозволяє уникнути ро-

боти з небезпечними реагентами. Однак метод вимагає використання спеціального обладнання, що зменшує його доступність.

2. Реакції, каталізовані паладієм

Впродовж останніх десятиліть дослідження каталітичних методів синтезу конденсованих піримідинів привертають все більшу увагу. Найбільш популярними є каталізатори на основі паладію, рідше сам паладій. Меншою мірою використовують каталізатори на основі міді та цинку.

2.1. Циклізації амідинів

Синтетичний потенціал реакцій циклізації, які каталізуються паладієм, значно розширився після розвитку реакцій крос-сполучення, в яких карбон(II) оксид вбудовується між двома атомами – партнерами крос-сполучення [40].

Ізонітрили є ізоелектронними з карбон(II) оксидом, але у порівнянні з карбонілюванням реакції крос-сполучення з включенням ізонітрилів до-

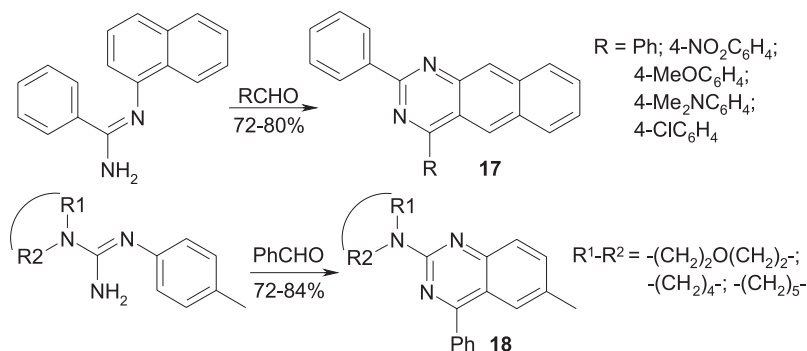


Схема 16

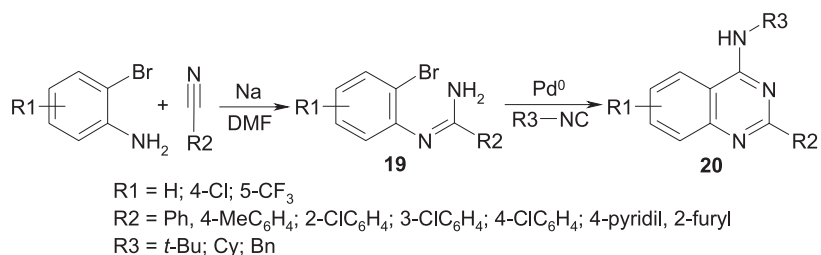


Схема 17

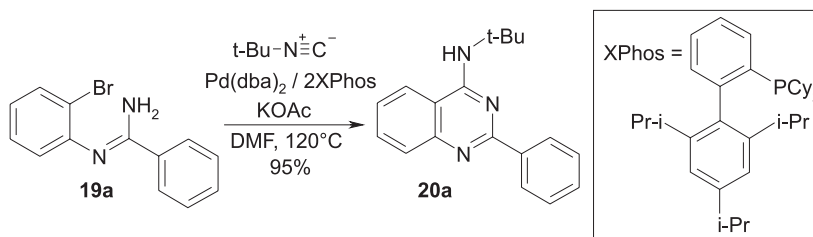


Схема 18

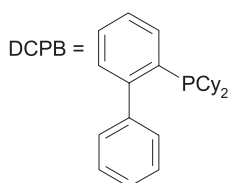


Схема 19

сліджені незначною мірою [41-44]. В той же час такі реакції можуть надавати синтетично цікаві можливості для каскадних реакцій, які каталізуються паладієм [45]. З іншого боку, ізонітрильне включення у зв'язок Pd-C є відомим феноменом у координаційній хімії [46-48].

В останнє десятиліття широко досліджуються багатокомпонентні реакції крос-сполучення з використанням ізонітринів для синтезу нітрогеновмісних гетероциклів, у тому числі конденсованих похідних піримідину. Вважається, що реакція внутрішньомолекулярного крос-сполучення за участю ізонітринів як блока, що вбудовується, відбувається через формування п'яти- або шестичленного циклу. Такий перехідний стан є найбільш вигідним, оскільки дозволяє уникнути вбудовування кількох молекул ізонітрилу одночасно.

У роботі [49] було досліджено паладій-каталізовану реакцію крос-сполучення *N*-(2-бromoарил)амідинів **19**, що дозволяє одержати 4-амінохіназоліни **20** з виходами 62-95% (схема 17).

Автори приділили значну увагу варіюванню умов Pd-каталізованої реакції між амідом **19a** та *трет*-бутилізонітрилом, яка була обрана ними

за стандарт (схема 18). Використання як джерела паладію $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (dba = дибензиліденацетон) та XPhos як ліганду в DMF дозволило одержати 4-амінохіназолін **20a** з виходом 95%.

Висока вартість ліганду XPhos та синтетична складність обробки $\text{Pd}(\text{dba})_2$ спонукали авторів до оптимізації умов реакції одержання ряду 4-амінохіназолінів. Варіювались ліганд, джерело паладію, розчинник, температура, тип та кількість основи. Отримані умови, а саме $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 мол. %) у комбінації з лігандом DCPB (6 мол. %) (схема 19) дали можливість синтезувати з високими виходами ряд 4-амінохіназолінів **20**. Подальша функціоналізація деяких сполук з цього ряду дозволила отримати потужні інгібітори топоізомерази I [50].

Відомі також приклади модифікації вищезгаданої реакції утворення 4-амінохіназолінів з використанням методу внутрішньомолекулярного крос-сполучення. Автори роботи [51] спочатку проводили реакцію в атмосфері повітря, але було виявлено, що кінцевий вихід зростає при використанні атмосфери молекулярного кисню. Тип основи, яка використовується, також є важливим фактором у збільшенні виходів продуктів реакції **20**. Дослідження показали, що оптимальною основою за даних умов є цезію карбонат Cs_2CO_3 (схема 20).

Внутрішньомолекулярне C(sp²)-H карбоксиамідування *N*-ариламідинів дає можливість отримати хіназолін-4(3*H*)-они в дві стадії з комерційно доступних вихідних речовин. Умови реакції були

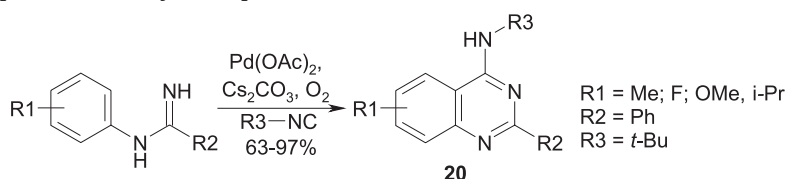


Схема 20

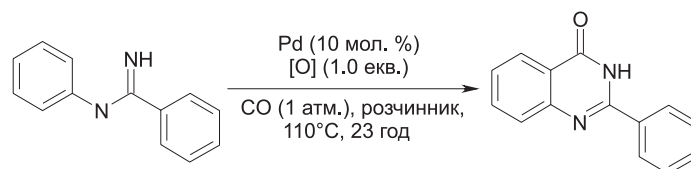


Схема 21



Схема 22

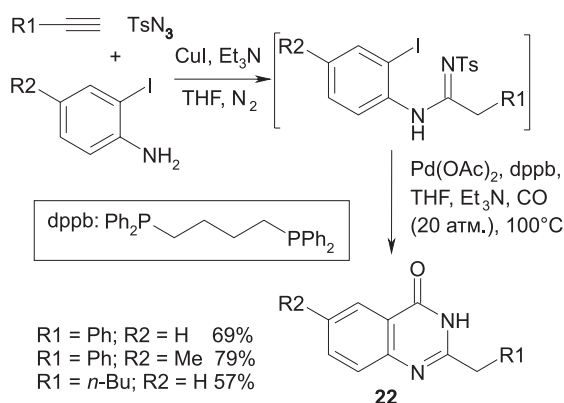


Схема 23

оптимізовані на прикладі *N*-фенілбензамідину як субстрату (схема 21) [52].

При дослідженні різних окисників (CuCl₂, AgOAc, CuSO₄·5H₂O, CuO) в цій реакції найбільш оптимальним виявився CuO. Вибір розчинника також має важливе значення: найкращих результатів досягнуто при використанні ацетатної кислоти. Як каталізатор застосовували Pd(OAc)₂. Це дозволило одержати ряд 2-фенілхіназолін-4(3*H*)-онів **21** з виходами 53-81% (схема 22).

Було знайдено, що електронодонорні групи в *орто*-, *мета*- та *пара*-положеннях *N*-арильної частини сприяють утворенню продуктів **21** з добрим виходом. Субстрати з електроноакцепторними групами, такими як F або Cl, в будь-якому положенні *N*-арильного кільця негативно впливають на перебіг реакції. Те, що електронозбагачені бензамідини дають кращі результати, ніж електронодефіцитні, вказує на важливий вплив електронної густини на амідиновому атомі Нітрогену на комплексоутворення з паладієвим каталі-

затором. Загалом, менш стерично ускладнені амідини дають кращі результати карбоксиамідування з утворенням відповідних хіназолін-4(3*H*)-онів **21**. Даний спосіб одержання хіназолін-4(3*H*)-онів є ефективним та дає змогу отримати сполуки, які за іншими методами або зовсім недоступні, або утворюються з низькими виходами.

Ще одним підходом до отримання конденсованих піримідинів є одноколбовий синтез 4(3*H*)-хіназолінів з термінальних алкінів, сульфонилазиду, *o*-йодоанілінів та карбон(II) оксиду [53]. Цей каскадний процес включає каталізовану купрум(II) йодидом трикомпонентну реакцію алкіну, азиду та аміну з утворенням відповідного *N*-тозиламідину, Pd-каталізоване карбонілювання та гідроліз сульфонаміду, який каталізує кислота Льюїса, і дає можливість одержати ряд відповідних хіназолінонів **22** з високими виходами (схема 23).

2.2. Циклізації карбодімідів

Конденсовані похідні піримідину також можна отримувати, використовуючи як C-C-N-C-N компоненту арильні та гетероарильні похідні карбодімідів. Один з таких шляхів полягає у проведенні тандемної реакції циклоприєднання / карбонілювання, що каталізується паладієм і дозволяє отримати різноманітні 2-гетерохіназолін-4(3*H*)-они з високими виходами [54]. Реакція *N*-(2-йодофеніл)-*N'*-фенілкарбодіміду **23a** з піперидином була вибрана авторами як модельна для оптимізації умов (каталізатор, розчинник та основа під тиском в атмосфері CO) (схема 24).

Найкращий вихід (93%) було отримано при використанні каталітичної системи Pd(OAc)₂-K₂CO₃. У випадку використання системи реагентів Pd₂(dba)₃·CHCl₃-PPh₃-Cs₂CO₃ вихід продукту реакції складав 92%, але синтетична складність обробки реакційної суміші через наявність PPh₃ та Pd₂(dba)₃ робить більш привабливою першу каталітичну систему. Склад реакційної суміші не залежить від вибору розчинника та тиску CO. Зменшення кількості паладію (в інтервалі 2-5%) незначною мірою впливає на вихід реакції. Використання 2.0 еквівалентів піперидину не приво-

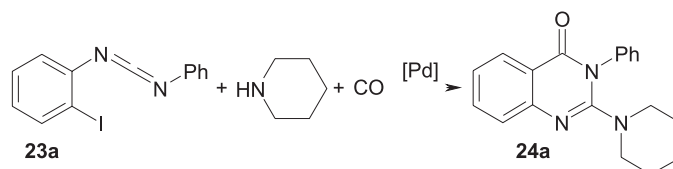


Схема 24

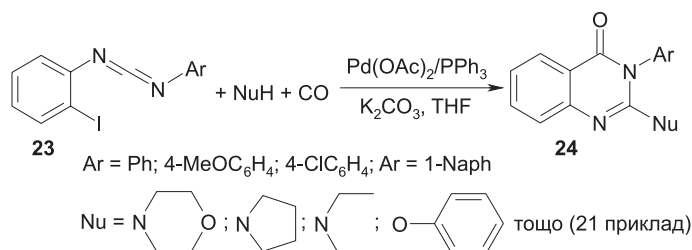


Схема 25

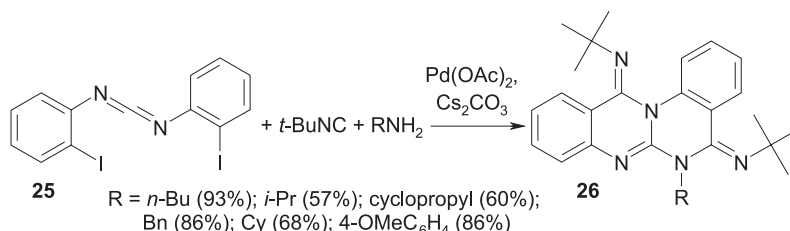


Схема 26

дить до утворення побічного продукту, що вказує на регіоселективність внутрішньомолекулярного карбонілювання з утворенням хіназолін-4(3*H*)-онів.

Використання оптимізованих умов реакції було розширено на різноманітні карбодіміди та нуклеофіли (схема 25).

У реакції *N*-(2-йодофеніл)-*N'*-фенілкарбодіміду з піперидином, 2-метилпіперидином та 2,6-диметилпіперидином були отримані хіназоліни з виходами 93%, 94% та 92% відповідно. Це вказує на те, що метильна група, яка розташована біля атома Нітрогену, не чинить значного впливу на перебіг реакції. Реакція перебігає за наявності як електроноакцепторних (4-Cl), так і електронодонорних (4-OMe) груп в ароматичному кільці карбодіміду. При використанні як нуклеофіла тіофенулу утворення продукту реакції не спостерігалось.

Все більше дослідників у сфері розробок методів синтезу конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів намагаються використовувати ізонітрили замість CO [55, 56]. Так, описано Pd-каталізовану трикомпонентну реакцію біс(2-йодарил)карбодіміду **25** з *tert*-бутилізонітрилом та амінами, що приводить до утворення хіназоліно[3,2-*a*]хіназолінів **26**. Декілька зв'язків одночасно формуються одноколбовим методом за рахунок нуклеофільної атаки та ізонітрильного включення [57] (схема 26). Модельною реакцією для оптимізації умов була обрана взаємодія між **25**, *tert*-бутилізонітрилом та *n*-бутиламіном. Най-

більш ефективними умовами виявилась система Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, толуен, кип'ятіння реакційної суміші.

Реакція відбувається без додавання ліганду; існує залежність виходу від кількості каталізатора. При варіюванні діапазону субстратів було виявлено, що *tert*-бутилізонітрил є дуже важливим компонентом реакції, при проведенні взаємодії за оптимізованих умов з іншими різноманітними аліфатичними та ароматичними ізонітрилами виходи були низькими.

У вищевказаному перетворенні використовують 3.0 еквіваленти ізонітрилу для включення двох атомів Карбону при побудові циклу. Для розширення можливостей застосування цієї трикомпонентної реакції синтез можна провести так, щоб відбувалось включення лише одного атома Карбону. Для цього беруть 1.1 еквівалент *tert*-бутилізонітрилу і проводять взаємодію у присутності ліганду *t*-Bu₃P. За цим способом був синтезований ряд бензімідазо[1,2-*a*]хіназолінів **27** (схема 27) [57].

Подібно до синтезу хіназолінів **26** та **27** для отримання хіназолін-4(3*H*)-імінів **29** здійснюють трикомпонентну реакцію, в якій беруть участь карбодімід **28**, ізонітрил та нуклеофіл (схема 28). Оптимізація умов дала наступні результати: Pd(OAc)₂, PСu₃, Cs₂CO₃, толуен, кип'ятіння реакційної суміші. За відсутності паладієвого каталізатора реакція не відбувається [58].

Використання як нуклеофілів спиртів та фенолів дало можливість отримати в реакції карбодімі-

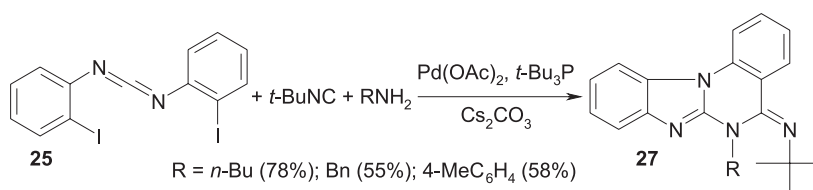


Схема 27

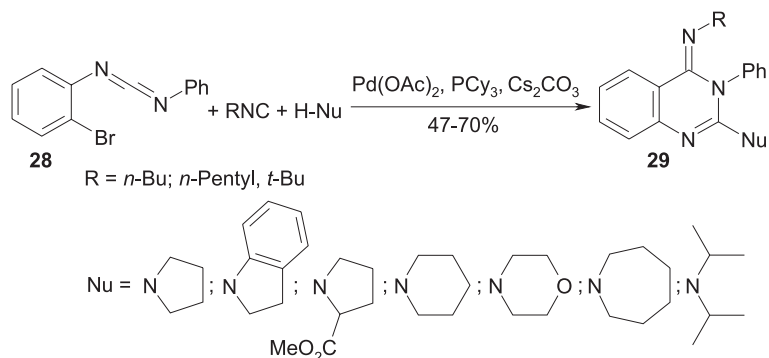


Схема 28

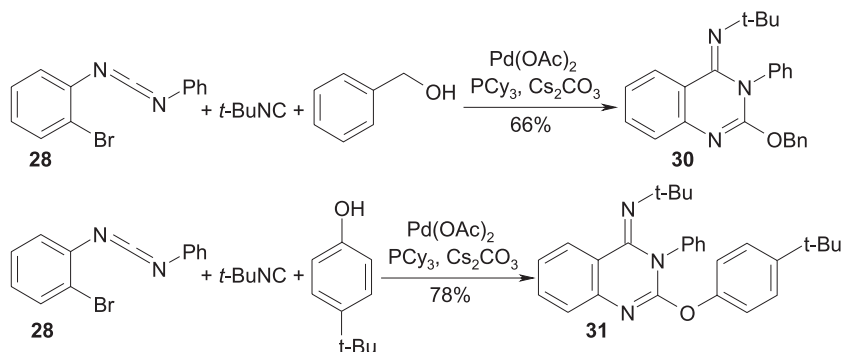


Схема 29

ду **28** з *tert*-бутилізонітрилом хіназолін-4(3*H*)-іміни **30** та **31** з добрими виходами (схема 29).

Ще однією модифікацією трикомпонентної реакції з утворенням хіназолінових похідних є тандемна взаємодія карбодіміду з ізонітрилом та фосфітом [59], яка була розроблена у 2013 році. Подібно до попередніх прикладів реакція відбувається шляхом нуклеофільної атаки фосфіту, ізонітрильного включення та побудови C–N зв'язку. Це багатокомпонентне перетворення досліджувалось на прикладі взаємодії вищезгаданого карбодіміду **25** з *tert*-бутилізонітрилом та діетилфосфітом (схема 30).

При використанні Ph_3P як ліганду реакція не відбувалась. Через сприяння кислот Льюїса нуклеофільному приєднанню фосфіту до біс(2-йодарил)-карбодіміду було досліджено вплив деяких солей металів як добавки. Вибір розчинника майже не впливає на перебіг реакції. Після варіювання необхідних компонентів були вибрані оптимальні умови: Pd(OAc)_2 , FeCl_3 , DPPF (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен) як ліганд, Cs_2CO_3 , толуен, кип'ятіння реакційної суміші. Проведення взаємодії за таких стандартизованих умов дало можливість отримати ряд 4-іміно-3,4-дигідрохіназолін-2-ілфосфонатів **32** (схема 31).

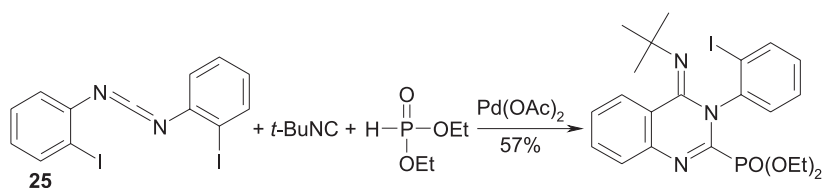


Схема 30

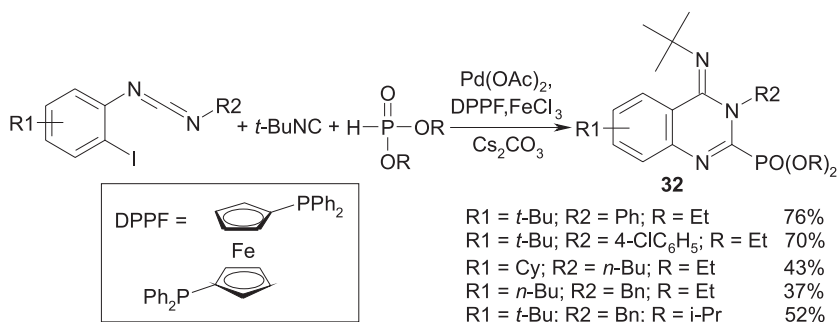


Схема 31

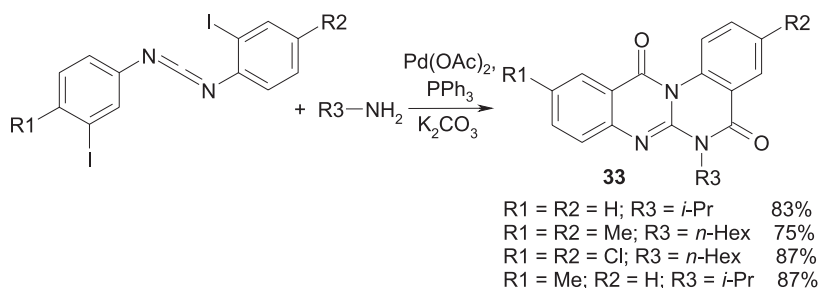


Схема 32

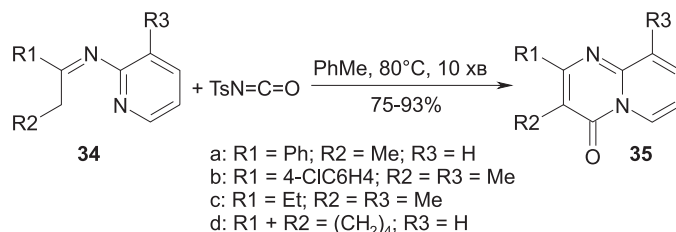


Схема 33

Поряд з *трет*-бутилізонітрилом були використані *n*-бутил- та циклогексилізонітрили, але у цих випадках ефективність реакції дещо знизилась. При використанні 2,6-диметилфенілізонітрилу реакція зовсім не перебігала.

Синтез складних природних та синтетичних молекул у сучасних умовах все більше і більше вимагає розширення доступності вихідних речовин та спрощення умов. Також не останньою проблемою є зменшення стадій перетворень у кожному методі одержання. Поряд з тандемними реакціями, які застосовуються для проведення одноколбових синтезів, широко використовуються так звані доміно реакції. Останні привертають значну увагу саме через свою високу ефективність для отримання складних молекулярних структур [60].

Так, варто зупинитись на сучасній ефективній доміно реакції у синтезі 6-заміщених хіназолінон [3,2-*a*]хіназолінонів **33** [61]. Для взаємодії між карбодіімідами та амінами в атмосфері CO найкращими умовами виявилась наступна каталітична система: Pd(OAc)₂-PPh₃-K₂CO₃ (схема 32).

Варіювання різних розчинників та паладієвого каталізатора не впливає на хід реакції. Використання 2.0 еквівалентів аміну як нуклеофільного агента не спричиняє утворення побічних продуктів, що вказує на регіоселективність внутрішньомолекулярного карбоксиамідування, за рахунок якого формуються тетрациклічні хіназоліни **33**. При використанні амінів з такими замісниками як *трет*-бутил у ході реакції виникають стеричні перешкоди, що призводить до зниження виходу. Електронна природа замісників у карбодііміді не впливає на вихід реакції.

3. Інші методи

Як джерела карбонільної групи часто використовують карбон(II) оксид або фосген, але ви-

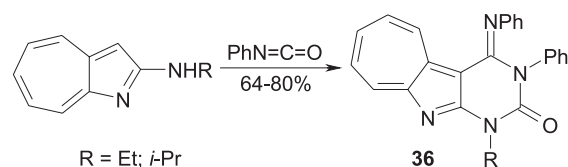


Схема 34

користання є обмеженим через їхню високу токсичність та синтетичну складність процесів, яку створює газоподібний стан цих сполук. Для заміни карбон(II) оксиду та фосгену використовують формиатну кислоту та її ангідрид, формамід, формальдегід, карбамоїлсилани і карбамоїлстанани [62]. Джерелом карбонільної групи також можуть бути ізоціанати.

Так, 4*H*-піrido[1,2-*a*]піримідин-4-они **34** були синтезовані з ряду кетімінів та тозилізоціанату [63] (схема 33).

Авторами було досліджено взаємодію декількох ізоціанатів з кетіміном **34a**. Встановлено, що при використанні циклогексилізоціанату взаємодія не відбувається, в той час як арилізоціанати з електронодонорними групами (4-OMe) знижують вихід продукту. В реакції з фенілізоціанатом окрім 4*H*-піrido[1,2-*a*]піримідин-4-ону **35** було виділено нециклічний амід. З метою покращення дисоціації аміногрупи цього аміду були використані 2,6-диметилізоціанат та об'ємний тозилізоціанат, який має кращу здатність до дисоціації. У разі використання 2,6-диметилізоціанату вихід був низьким (7%), в той час як при застосуванні 2.0 еквівалентів тозилізоціанату хіназолінон **35a** був отриманий з високим виходом (93%). Авторами показано, що використання 2.0 еквівалентів тозилізоціанату є важливим для кількісного отримання хіназолінонів **35a-d** через утворення побічного продукту – симетричної *N*-тозилсечовини. Також встановлено, що реакція є чутливою до зміни температури.

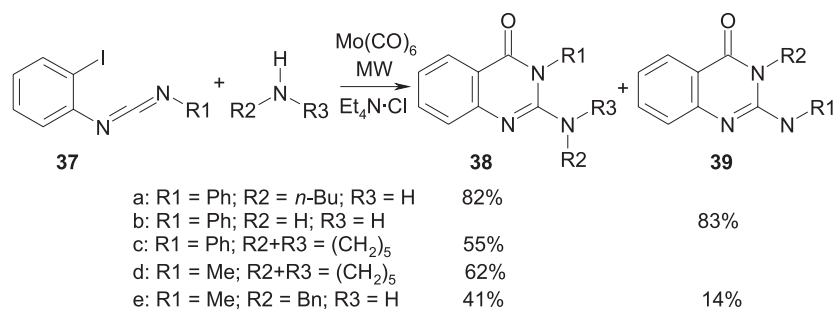


Схема 35

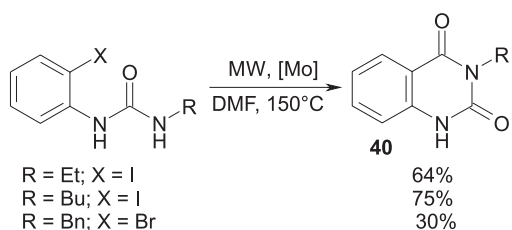


Схема 36

Авторами роботи [64] було досліджено реакцію між 2-аміно-1-азазуленами та фенілізоціанатом, де поряд з іншими продуктами з невисокими виходами були одержані конденсовані піримідини **36** (схема 34).

Взаємодія відбувається шляхом ацилювання азазулену однією молекулою ізоціанату з наступною [5+1]-циклізацією за участю другої молекули PhNCO.

Сучасним та ефективним методом синтезу хіназолін-4(3*H*)-онів є карбонілювання з використанням карбонілів металів, а саме Mo(CO)₆ під дією мікрохвильового випромінювання [65]. Цей метод дає можливість синтезувати широке коло хіназолін-4(3*H*)-онів без застосування газоподібного карбон(II) оксиду та паладієвих каталізаторів. Так, взаємодія між карбодімідами **37** та рядом вторинних амінів відбувається у присутності Mo(CO)₆ та Et₄N·Cl (схема 35).

Оптимізацію умов проводили варіюванням часу та температури. В залежності від замісників при атомі Нітрогену дослідники змінювали температуру процесу, тим самим регулюючи вихід реак-

ції та співвідношення регіоізомерів **38** та **39**. Варто зазначити, що безводний амоніак утворює тільки один регіоізомер **39b** з виходом 83%. Розроблена методика була застосована для синтезу хіназолін-2,4-діонів **40** з *орто*-галогеноарилзаміщених сечовин (схема 36).

Найкращим розчинником для цієї реакції виявився DMF. Використання лише Mo(CO)₆ за відсутності тетраетиламонієвої солі призвело до зниження ефективності перетворення. Найоптимальнішою виявилась система Mo(CO)₅·Et₄NCl(1:1). Вважають, що Et₄N·Cl легко витісняє CO з Mo(CO)₆, утворюючи Mo(CO)₅·Cl·Et₄N, і саме цей комплекс далі реагує з атомом Нітрогену нуклеофілу [66].

Даний метод демонструє ефективну та практичну стратегію синтезу хіназолін-4(3*H*)-онів через циклокарбонілювання за участю карбонілу металу. Значною перевагою є відсутність необхідності застосування паладієвих каталізаторів та газоподібного CO. Ці методи ідеально підходять для паралельного синтезу та автоматизації методів одержання сучасних лікарських препаратів.

Вище вже були наведені приклади синтезів конденсованих похідних піримідинів з використанням паладієвих каталізаторів, де вихідними речовинами були карбодіміди та амідни. З аміногетероциклів та їхніх похідних можна також отримати хіназоліни за реакцією включення карбонільного фрагмента. Так, 8-заміщені піридо[2,1-*b*]хіназоліни можна одержати шляхом карбонілювання 5-заміщених 2-(2-бромоаніліно)піридинів. Автори роботи [67], виходячи з 4-ізопро-

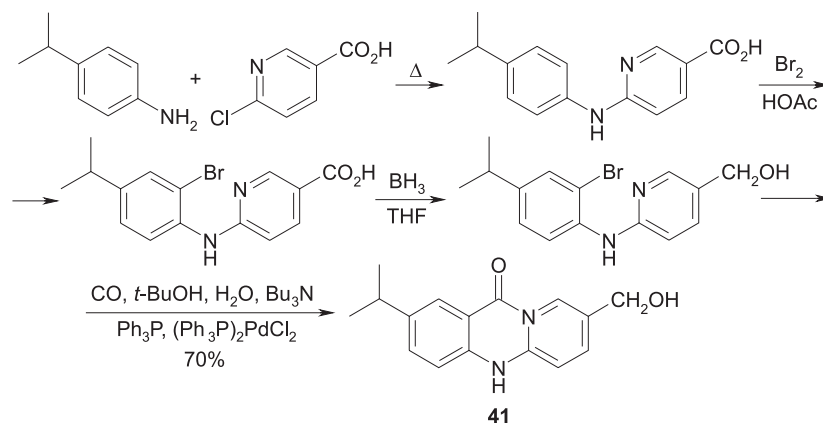


Схема 37

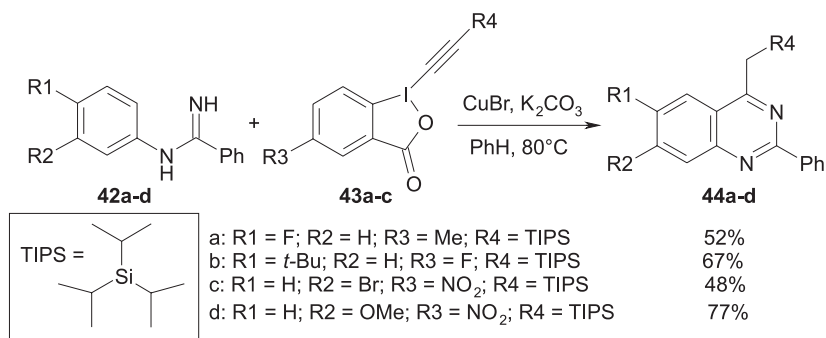


Схема 38

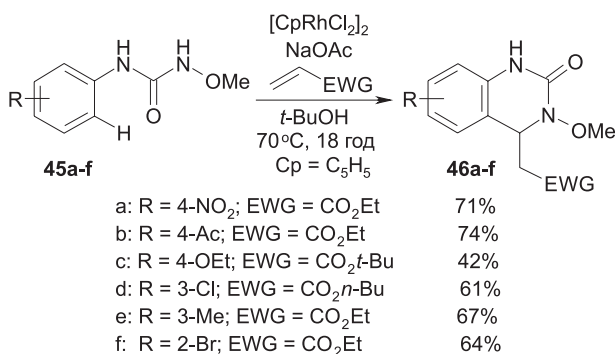


Схема 39

піланіліну та 6-хлоронікотинатної кислоти, низкою перетворень одержали конденсований хіназоліон **41** з конверсією 70% (схема 37).

Недоліком вищенаведеної реакції є її багатостадійність, але можлива подальша функціоналізація групи CH₂OH піридинового фрагмента розширює перспективи застосування цього методу.

Більшість синтетичних підходів до одержання хіназолінів, виходячи з анілінів, вимагає наявності в *орто*-положенні останніх різних функціональних груп [68]. Це обмеження спонукало до розробки прямого синтезу конденсованих піримідинів із похідних *орто*-нефункціоналізованих анілінів. Так, шляхом взаємодії ряду *N*-фенілбензамідинів **42a-d** з 5-заміщеними 1-[(триізопропілсиліл)етиніл]-1,2-бензойодоксол-3(1*H*)-онами **43a-c** в присутності K₂CO₃ та каталітичної кількості солей купруму синтезовано 2-феніл-4-[(триізопропілсиліл)метил]хіназоліни **44a-d** [69] (схема 38).

Для підбору найефективніших вихідних речовин та умов у реакцію вводили різноманітні алкіни у поєднанні з серією солей купруму(I) та (II) в різних розчинниках. Найкращі результати

були отримані при використанні CuBr у бензені. Додавання молекулярних сит MS4Å сприяло покращенню ефективності реакції. 5-Заміщені бензойодоксолони **43a-c** серед інших досліджених алкінів виявились найкращими вихідним агентами.

Для збільшення синтетичних можливостей отриманих хіназолінів можна провести десилілування за допомогою TBAF (тетрабутиламонію флуорид) у системі ТГФ – ацетатна кислота (20:1). Цей метод CuBr-каталізованого алкінілювання та циклізації *N*-фенілбензамідинів є синтетично перспективним, оскільки дозволяє отримувати функціоналізовані хіназоліни безпосередньо з *o*-незаміщених ариламідів, які, в свою чергу, легко можуть бути одержані з комерційно доступних анілінів.

Ще одним цікавим методом синтезу конденсованих похідних піримідинів є тандемний процес олефінування-приєднання за Міхаелем *N*-метокси-*N*-арилсечовин до акцепторів Міхаеля, що каталізується родієм [70]. Так, при взаємодії заміщених сечовин **45a-f** з рядом олефінів з електроноакцепторною групою були отримані функціоналізовані дигідрохіназоліни **46a-f** (схема 39).

Висновки

Аналіз літературних джерел свідчить про універсальність використання NCNCC+C підходу для синтезу конденсованих похідних піримідину, оскільки така [5+1]-циклізація створює можливість одержання різноманітних заміщених конденсованих систем, які поряд з піримідиновим фрагментом можуть містити анельовані ядра бензену, ізохіноліну, тіазолу, піридину, піразину, триазолу, піразолу тощо.

Література

- Scheele K. W. *Opuscula*, 1776, Vol. 2, pp.73.
- Armarego W. L. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Fused Pyrimidines*. – New York – London – Sydney: Interscience Publishers, 1967, Vol. 24/1, 564 p.
- Dinakaran V. S., Bomma B., Srinivasan K. K., Dinakaran V. S. *Der Pharma Chemica*, 2012, Vol. 4, pp.255-265.
- Selvam T. P., James C. R., Dniandev P. V., Valzita S. K. *Research in Pharmacy*, 2012, Vol. 2, pp.01-09.
- Aly A. A., Ishak E. A., Ramadan M., El-Emary T., Al-Muaiikel N. J. *Heterocycl. Chem.*, 2013, Vol. 50, pp.451-472.
- Bentya A. V., Vas'kevych R. I., Stanitets' V. I., Vovk M. V. *Zhurn. Org. Farm. Khim.*, 2013, No.1, pp.4-25.
- Kashyap S. J., Sharma P. K., Garg V. K., Dudhe R., Kumar N. J. *Adv. Sci. Res.*, 2011, Vol. 2, pp.18-24.
- El Ashry E. S. H., Rashed N. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1998, Vol. 71, pp.57-114.

9. Qingyun R., Xiaosong T., Hongwu H. *Curr. Org. Synth.*, 2011, Vol. 8, pp.752-763.
10. Ding M. W., Yang G. F. *Trends in Heterocycl. Chem.*, 2006, Vol. 11, pp.87-94.
11. Pictet A., Spengler T. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1911, Vol. 44, pp.2030-2036.
12. Houlihan W. J., Cooke G., Denzer M., Nicoletti J. J. *Heterocycl. Chem.*, 1982, Vol. 19, pp.1453-1456.
13. Cooke G. A., Houlihan W. J. *Pat.* 3963717 USA, 260/251, 1976.
14. Houlihan W. J., Cooke G., Bochoven R. V., Perrine J., Takesue E. I., Jukniewicz E. J. *Med. Chem.*, 1982, Vol. 25, pp.1110-1113.
15. Upasani R., Cai S. X., Lan N. C., Wang Y., Field G., Fick D. B. *Pat.* 6465472 USA, 514/258, 2002.
16. Katayama S., Koshiba M., Yamamoto H., Yamamoto M. *Pat.* 4202974 USA, 544/25, 1980.
17. Yamamoto M., Katayama S., Koshiba M., Yamamoto H. *Pat.* 4048168 USA, 260/251, 1977.
18. Chaturvedula P. V., Pin S., Tholady G., Conway C. M., Macor J. E., Dubowchik G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, Vol. 22, pp.4719-4722.
19. Lorthiois E., Bernardelli P., Vergne F., Oliveira C., Mafroud A.-K., Proust E., Heuze L., Moreau F., Idrissi M., Tertre A., Bertin B., Coupe M., Wrigglesworth R., Descours A., Soulard P., Berna P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, Vol. 14, pp.4623-4626.
20. Bernardelli P., Lorthiois E., Vergne F., Oliveira C., Mafroud A.-K., Proust E., Pham N., Ducrot P., Moreau F., Idrissi M., Tertre A., Bertin B., Coupe M., Chevalier E., Descours A., Berlioz-Seux F., Berna P., Li M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, Vol. 14 (18), pp.4627-4631.
21. Bernardelli P., Vergne F., Mendes C., Ducrot P. *Pat.* 1400244 EP, 239/80, 2004.
22. Rawson D. J., Swain N. A., Watson L. *Pat.* 2008142550 USA, 239/70, 2008.
23. Wagner E. C., Eisner A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1937, Vol. 59, pp.879-883.
24. Walther R., Bamberg R. J. *Prakt. Chem.*, 1906, Vol. 73, pp.209-228.
25. Wagner E. C. *J. Org. Chem.*, 1937, Vol. 2, pp.157-164.
26. Potikha L. M., Gutsul R. M., Plaskon A. S., Kovtunen V. A., Tolmachev A. A. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2011, Vol. 47, pp.342-354.
27. Lipson V. V., Desenko S. M., Shirobokova M. G., Borodina V. V. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2003, Vol. 39, pp.1213-1217.
28. Petrova A. A., Kasatochkina A. N., Emelina E. E., Nelyubina Y. V., Antipin M. Y. *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, Vol. 45, pp.1390-1401.
29. Sadek K. U., Mekheimer R. A., Mohamed T. M., Moustafa M. S., Elnagdi M. H. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, Vol. 8, pp.18-24.
30. Dandia A., Arya K., Khaturia S., Jain A. K. *Monatsh. Chem.*, 2010, Vol. 141, pp.979-985.
31. Ryabukhin S. V., Shivanyuk A. N., Granat D. S., Plaskon A. S., Volovenko Yu. M., Tolmachev A. A. *ACS Comb. Sci.*, 2012, Vol. 14, pp.465-470.
32. Gunzenhauser S., Balli H. *Helv. Chim. Acta*, 1988, Vol. 71, pp.33-46.
33. Rossi E., Celentano G., Stradi R., Strada A. *Tetrahedron Lett.*, 1990, Vol. 31, pp.903-906.
34. Kumar V., Sharma A., Mahajan M. P. *Synth. Commun.*, 2004, Vol. 34, pp.49-53.
35. Bedi P. M. S., Kumar V., Mahajan M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, Vol. 14, pp.5211-5213
36. Яковлев В. П. *Антибиототики и химиотерапия*, 1997, №1, сс.69-71.
37. Burger K., Penninger S., Greisel M., Daltrozo E. J. *Fluor. Chem.*, 1980, Vol. 15, pp.1-27.
38. Kumar V., Mohan C., Gupta M., Mahajan M. P. *Tetrahedron*, 2005, Vol. 61, pp.3533-3538.
39. Goel R. K., Kumar V., Mahajan M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, Vol. 15, pp.2145-2148.
40. Barnard C. F. J. *Organometallics*, 2008, Vol. 27, pp.5402-5422.
41. Zhang M., Buchwald S. L. J. *Org. Chem.*, 1996, Vol. 61, pp.4498-4499.
42. Kamijo S., Yamamoto Y. J. *Am. Chem. Soc.*, 2002, Vol. 124, pp.11940-11945.
43. Shibata T., Yamashita K., Katayama E., Takagi K. *Tetrahedron*, 2002, Vol. 58, pp.8661-8667.
44. Onitsuka K., Suzuki S., Takahashi S. *Tetrahedron Lett.*, 2002, Vol. 43, pp.6197-6199.
45. Vlaar T., Ruijter E., Orru R. V. A. *Adv. Synth. Cat.*, 2011, Vol. 353, pp.809-841.
46. Crociani B., Dibianca F., Bertani R., Castellani C. B. *Inorg. Chim. Acta*, 1985, Vol. 101, pp.161-169.
47. Bertani R., Berton A., Bianca F.D., Crociani B. J. *Organometall. Chem.*, Vol. 303, pp.283-299.
48. Schuster O., Yang L., Raubenheimer H. G., Albrecht M. *Chem. Rev.*, 2009, Vol. 109, pp.3445-3478.
49. Baelen G. V., Kuijter S., Rýček L., Sergejev S., Janssen E., de Kanter F. J. J., Maes B. U. W., Ruijter E., Orru R. V. A. *Chem. Eur. J.*, 2011, Vol. 17, pp.15039-15044.
50. Le T. N., Yang S. H., Khadka D. B., Van H. T. M., Cho S. H., Kwon Y., Lee E.-S., Lee K.-T., Cho W.-J. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 19, pp.4399-4404.
51. Wang Y., Wang H., Peng J., Zhu Q. *Org. Lett.*, 2011, Vol. 13, pp.4604-4607.
52. Ma B., Wang Y., Peng J., Zhu Q. *J. Org. Chem.*, 2011, Vol. 76, pp.6362-6366.
53. Yang S., Chao H., Shuying C., Ping L., Yanguang W. *Tetrahedron Lett.*, 2012, Vol. 53, pp.5671-5673.
54. Zeng F., Alper H. *Org. Lett.*, 2010, Vol. 12, pp.1188-1191.
55. Saluste C. G., Whitby R. J., Furber M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, Vol. 39, pp.4156-4158.
56. Komeyama K., Sasayama D., Kawabata T., Takehira K., Takaki K. *Chem. Commun.*, 2005, pp.634-636.
57. Qiu G., He Y., Wu J. *Chem. Commun.*, 2012, Vol. 48, pp.3836-3838.
58. Qiu G., Liu G., Pu S., Wu J. *Chem. Commun.*, 2012, Vol. 48, pp.2903-2905.
59. Qiu G., Lub Y., Wu J. *Org. Biomol. Chem.*, 2013, Vol. 11, pp.798-802.
60. Tietze L. F., Brasche G., Gericke K. *Domino Reactions in Organic Synthesis. – Weinheim: Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co, 2006. – 617 p.*
61. Zeng F., Alper H. *Org. Lett.*, 2010, Vol. 12, pp.3642-3644.
62. Morimoto T., Kakiuchi K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, Vol. 43, pp.5580-5588.
63. Kuninobu Y., Nishimura S., Takai K. *Org. Biomol. Chem.*, 2006, Vol. 4, pp.203-205.
64. Abe N., Matsuda H., Sugihara Y., Kakehi A. *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, Vol. 33, pp.1323-1331.
65. Roberts B., Liptrot D., Luker T., Stocks M. J., Barber C., Webb N., Dods R., Martin B. *Tetrahedron Lett.*, 2011, Vol. 52, pp.3793-3796.
66. Roberts B., Liptrot D., Alcaraz L., Luker T., Stocks M. *Org. Lett.*, 2010, Vol. 12, pp.4280-4283.
67. Tilley J. W., Coffen D. L., Schaer B. H., Lind J. J. *Org. Chem.*, 1987, Vol. 52, pp.2469-2474.
68. Connolly D. J., Cusack D., O'Sullivan T. P., Guiry P. J. *Tetrahedron*, 2005, Vol. 61, pp.10153-10202.
69. Ohta Y., Tokimizu Y., Oishi S., Fujii N., Ohno H. *Org. Lett.*, 2010, Vol. 12, pp.3963-3965.
70. Willwacher J., Rakshit S., Glorius F. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, Vol. 9, pp.4736-4770.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.

UDC 547.03+547.562

INVESTIGATION OF SORPTION OF CALIX[4]ARENE AND CALIX[4]RESORCINARENE TETRAALKYL DERIVATIVES WITH THE LiChrosorb RP 18 SURFACE BY RP HPLC AND MOLECULAR MODELLING METHODS

O.I.Kalchenko, S.O.Cherenok, L.I.Savonik, A.V.Solovyov*, V.V.Gorbachuk**, V.I.Kalchenko

Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,
5, Murmanska str., Kyiv-94, 02660. E-mail: vik@ioch.kiev.ua* Present address: Department of Chemical & Biomolecular Engineering, University of California, Berkeley,
USA, CA 94720-1460

** Kazan Federal University, 18, Kremlyovskaya str., Kazan, 420008, Russian Federation

Key words: tetraalkoxycalix[4]arenes; tetraalkylcalix[4]resorcinarenes; reversed-phase high performance liquid chromatography; molecular modelling; complexation

Tetrahydroxycalix[4]arene, tetraalkoxycalix[4]arenes and tetraalkylcalix[4]resorcinarenes are capable to reversible adsorption on the surface of the hydrophobic support LiChrosorb RP 18 under conditions of the reversed-phase high performance liquid chromatography. The main chromatographic characteristics of tetrahydroxycalix[4]arene, a series of tetraalkoxycalix[4]arenes and tetraalkylcalix[4]resorcinarenes have been determined. It has been found that in the conditions selected (the mobile phase is acetonitrile/water, 86/14, v/v) the retention times of the compounds studied are in the wide range from 4.67 min to 88.0 min depending on the nature of the substituents in the macrocyclic skeleton of the molecule. Thus, the retention times increase with increase of the length of the alkyl substituents at the lower rim of the calixarene macrocycle. According to the molecular modelling data the most effective sorption is explained by the inclusion of LiChrosorb RP 18 octadecyl groups into the lipophilic cavity formed by the alkyl substituents at the lower rim of the macrocycle of calixarene/calixresorcinarene. Thus, the molecular cavity formed by the benzene rings remains opened for the Host-Guest complexation with the analyte molecules. This sorption of tetraalkoxycalix[4]arenes and tetraalkylcalix[4]arenes on the LiChrosorb RP 18 surface can significantly improve its resolution ability in RP HPLC analysis. The influence of replacement of tetrahydroxycalix[4]arene hydroxyl protons with the alkyl groups on the conformation of the macrocycle has been studied.

ДОСЛІДЖЕННЯ СОРБЦІЇ ТЕТРААЛКІЛЬНИХ ПОХІДНИХ КАЛІКС[4]АРЕНІВ І КАЛІКС[4]РЕЗОРЦИНАРЕНІВ З ПОВЕРХНЕЮ LiChrosorb RP 18 МЕТОДАМИ ОФ ВЕРХ ТА МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛЮВАННЯ
О.І.Кальченко, С.О.Черенок, Л.І.Савонік, А.В.Соловійов, В.В.Горбачук, В.І.Кальченко

Ключові слова: тетраалкоксикалікс[4]арени; тетраалкілкалікс[4]резорцинарені; обернено-фазна високоефективна рідинна хроматографія; молекулярне моделювання; комплексоутворення

Тетрагідроксикалікс[4]арен, тетраалкоксикалікс[4]арени та тетраалкілкалікс[4]резорцинарені здатні до оберненої сорбції на поверхні гідрофобної насадки LiChrosorb RP 18 в умовах обернено-фазної високоефективної рідинної хроматографії. Визначені основні хроматографічні характеристики тетрагідроксикалікс[4]арену, низки тетраалкоксикалікс[4]аренів та тетраалкілкалікс[4]резорцинаренів. Встановлено, що у вибраних умовах (рухома фаза – ацетонітрил/вода у співвідношенні 86/14 за об'ємом) час утримання досліджуваних сполук знаходиться в широкому діапазоні 4.67-88.0 хв в залежності від природи замісників у макроциклічному кістяку каліксарену. При цьому час утримання зростає по мірі збільшення довжини алкільних замісників на нижньому вінці каліксаренового макроциклу. Згідно з даними молекулярного моделювання найбільш ефективно сорбція відбувається за рахунок включення октадецильних груп насадки LiChrosorb RP 18 в ліпофільну порожнину, утворену алкільними замісниками нижнього вінця макроциклу каліксарену/каліксрезорцинарену. При цьому молекулярна порожнина, сформована бензеновими кільцями макроциклу, залишається відкритою для комплексоутворення з молекулами аналітів. Така сорбція тетраалкоксикалікс[4]аренів та тетраалкілкалікс[4]резорцинаренів на поверхні хроматографічної насадки типу LiChrosorb RP 18 може суттєво поліпшити її роздільну здатність по відношенню до аналітів в умовах обернено-фазної високоефективної рідинної хроматографії. Досліджено вплив заміни гідроксильних протонів тетрагідроксикалікс[4]арену алкільними групами на конформацію макроциклічного кістяка молекули.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИИ ТЕТРААЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ И КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНАРЕНОВ С ПОВЕРХНОСТЬЮ LiChrosorb RP 18 МЕТОДАМИ ОФ ВЭЖХ И МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
О.И.Кальченко, С.А.Черенок, Л.И.Савоник, А.В.Соловійов, В.В.Горбачук, В.И.Кальченко

Ключевые слова: тетраалкоксикаликс[4]арены; тетраалкилкаликс[4]резорцинарены; обращенно-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография; молекулярное моделирование; комплексообразование

Тетрагидроксикаликс[4]арен, тетраалкоксикаликс[4]арены и тетраалкилкаликс[4]резорцинарены обратимо сорбируются на поверхности гидрофобной насадки LiChrosorb RP 18 в условиях обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определены основные хроматографические

характеристики тетрагидроксикаликс[4]арена, серии тетраалкоксикаликс[4]аренов и тетраалкилкаликс[4]резорцинаренов. Установлено, что в выбранных условиях (подвижная фаза – ацетонитрил/вода в соотношении 86/14 по объему) времена удерживания исследуемых соединений находятся в широком диапазоне 4.67-88.0 мин в зависимости от природы заместителей в макроциклическом скелете молекулы. При этом время удерживания возрастает по мере увеличения длины алкильных заместителей на нижнем ободе каликсаренового макроцикла. Согласно данным молекулярного моделирования наиболее эффективная сорбция происходит за счет включения октадецильных групп насадки в липофильную полость, образованную алкильными заместителями нижнего обода макроцикла каликсарена/каликсрезорцинарена. При этом молекулярная полость, сформированная бензольными кольцами макроцикла, остается открытой для комплексообразования с молекулами аналитов. Такая сорбция тетраалкоксикаликс[4]аренов и тетраалкилкаликс[4]резорцинаренов на поверхности хроматографической насадки LiChrosorb RP 18 может существенно улучшить ее селективность по отношению к аналитам в условиях обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Исследовано влияние замены гидроксильных протонов тетрагидроксикаликс[4]арена алкильными группами на конформацию макроциклического скелета молекулы.

Calixarenes – macrocyclic compounds available through cyclocondensation of *para*-substituted phenols with formaldehyde – are widely used as molecular platforms for design of specific receptors that are capable of highly selective recognition between fairly similar substrates: different cations, anions and neutral molecules [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. The ability to recognize different substrates and form the Host-Guest supramolecular complexes with them is the base for wide application of calixarenes functionalized at the upper/lower rim by different groups in chemistry, physics, biology, nanotechnologies.

Calixarenes are widely used in chromatography [8, 9]. Different substrate-receptor interactions of calixarenes with organic molecules and biomolecules are studied by the HPLC method [9]. Such investigations are important in the design of mobile or stationary chromatographic phases based on calixarenes with improved separating properties. The analysis of polycyclic compounds, isomeric nitroanilines, sulfonamides, nucleic bases, nucleosides, active pharmaceutical ingredients of Doxepin, Chlorprotixene, Flupentixol, Promethazine, Chromazine, Perazine, Levomepromazine, Chlorpromazin, Paracetamol on the calixarene based stationary phases CALTRES[®] has been reported [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

The aim of the work was to study sorption of tetrahydroxycalix[4]arene (**CA-OH**), tetraalkoxycalix[4]arenes (**CA-OC**) and tetraalkylcalix[4]resorcinarenes (**RA-C**) (Scheme) on the LiChrosorb RP 18 surface in acetonitrile-water by RP HPLC and molecular modelling methods.

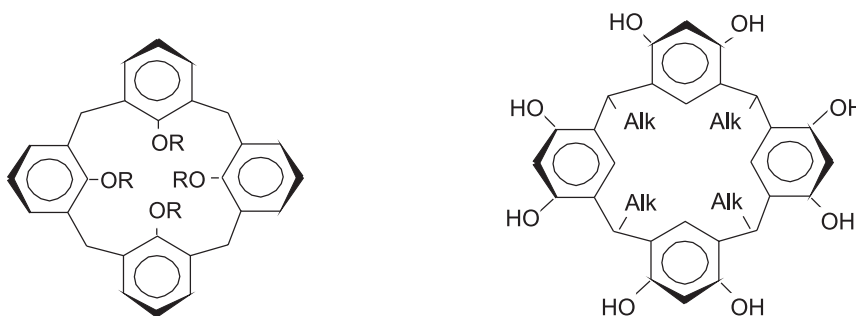
Experimental Part

Calix[4]arenes **CA** and calix[4]resorcinarenes **RA** were synthesized by the methods [18]. Acetonitrile was obtained from the Acros Organics company.

RP HPLC analysis (a liquid chromatograph Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan) was performed in isocratic conditions using the chromatographic support LiChrosorb RP 18 and MeCN/H₂O (86/14, v/v) as a mobile phase. The research was carried out at the temperature of 26°C. The UV detector was operated at 254 nm and the flow rate was 0.6 ml/min.

Lipophilicity of Log P of **CA** and **RA** was calculated by the RP HPLC method from the equation: $\text{Log } P = 6.195 \times (\log k')$. The coefficient 6.195 is the ratio of Log P value of *p*-dichlorobenzene (3.37) [19] to its log k' determined by the RP HPLC method in this work.

The initial molecular modelling of **CA**, **RA** and their complexes was carried out by the molecular mecha-



RA-C1 (Alk=CH₃)

CA-OH (R=H)

RA-C3 (Alk=C₃H₇)

CA-OC3 (R=C₃H₇)

RA-C5 (Alk=C₅H₁₁)

CA-OC6 (R=C₆H₁₃)

RA-C7 (Alk=C₇H₁₅)

CA-OC8 (R=C₈H₁₇)

RA-C13 (Alk=C₁₃H₂₇)

RA-C15 (Alk=C₁₅H₃₁)

Table
Retention times t_R , capacity factors k'
and lipophilicity Log P calix[4]arenes CA
and calix[4]resorcinarenes RA

CA, RA	t_R , min	k'	Log P
CA-OH	6.26	1.09	0.08
CA-OC3	28.33	8.44	5.74
CA-OC6	45.60	14.20	7.14
CA-OC8	61.00	19.33	7.97
RA-C1	4.67	0.56	-1.56
RA-C3	6.17	1.06	0.16
RA-C5	9.11	2.04	1.92
RA-C7	35.58	10.86	6.42
RA-C13	76.54	24.51	8.60
RA-C15	88.00	28.33	8.99

tics MM+ method, the force field was PM3. The structures obtained were optimized by the semi-empirical method (software package HyperChem, version 8) [http://www.hyper.com/Download/AllDownloads/

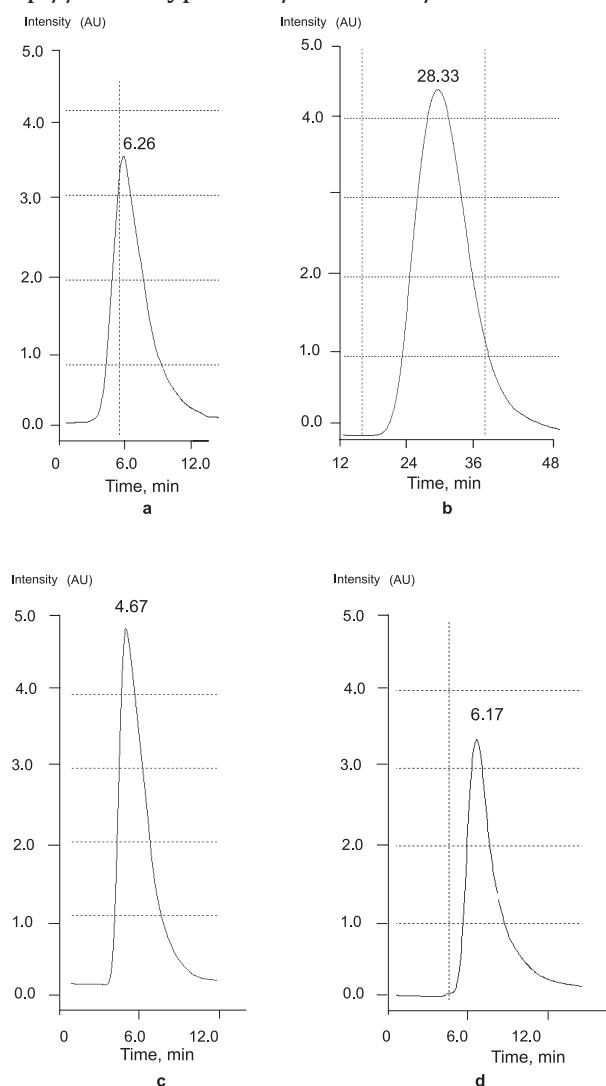


Fig. 1. Chromatograms of calixarenes **CA-OH** (a) and **CA-OC3** (b), and calixresorcinarenes **RA C1** (c) and **RA C3** (d).

tabid/470/Default.aspx]. The RMS gradient was 0.01 kcal/mol.

Results and Discussion

Calixarenes **CA** and calixresorcinarenes **RA** under conditions of the given analysis were registered on the chromatograms as sharp peaks. **CA** and **RA** retention times t_R (in the range from 4.67 min to 88.0 min), capacity factors k' and lipophilicity Log P are presented in Table.

The chromatograms of some calix[4]arenes and calix[4]resorcinarenes are presented in Fig. 1.

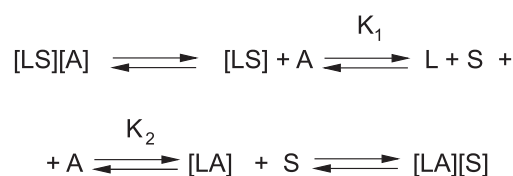
A linear character of adsorption isotherms of **CA** and **RA** reflects their reversible sorption on the LiChrosorb-RP18 support (Fig. 2, 3).

Capacity factors k' and retention times t_R of **CA**, **RA** are linearly depended on the number of carbon atoms in the alkyl substituents at the lower rim of the macrocycle (Fig. 4, 5). The increase of the number of carbon atoms improves sorption on the hydrophobic LiChrosorb RP 18 surface and increases k' and t_R values.

The values of k' and t_R are correlated with the **CA**, **RA** molecular masses and Log P values which, in turn, are linearly depended on the number of carbon atoms in the alkyl substituents.

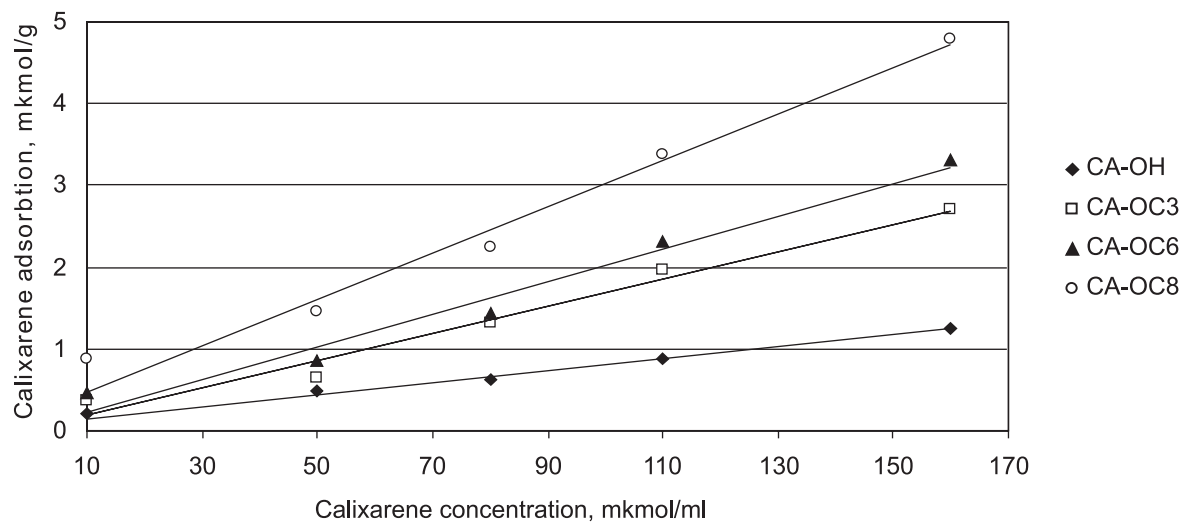
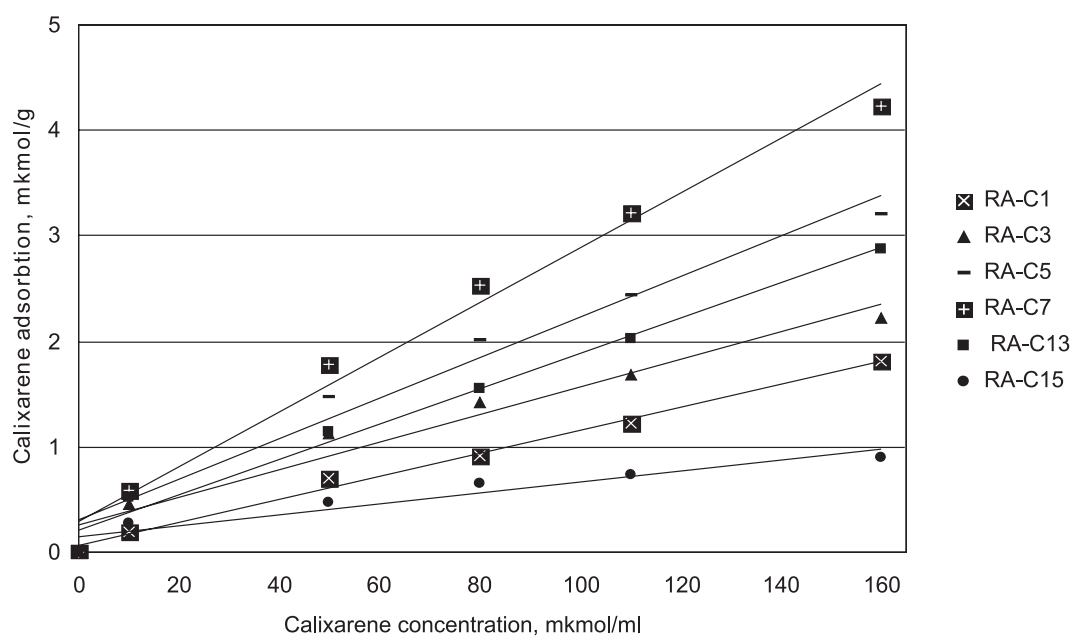
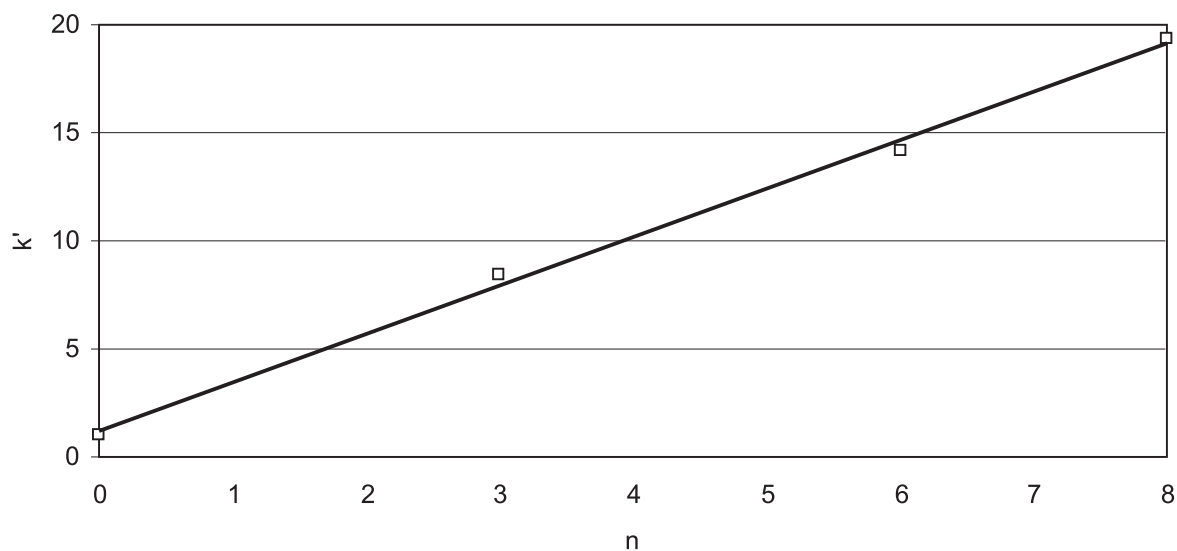
Such correlations confirm the hydrophobic interactions of **CA**, **RA** with octadecyl groups on the LiChrosorb RP 18 surface. Probably, intensification of hydrophobicity of the **CA**, **RA** molecules, as well as polarity of the mobile phase can lead to its irreversible sorption on the LiChrosorb RP 18 surface as it was shown in [20]. This approach can be used for physical modification of chromatographic stationary phases by the calixarene-Hosts.

The process of the analyte (A) sorption in the LiChrosorb RP18 (S) – calixarene (L) chromatographic system can be described as follow:



If the calixarene (L) binds with the support surface (S) stronger than with the analyte (A), ($K_1 > K_2$), the analyte absorbs on the calixarene modified support surface. When the analyte (A) binds stronger with the calixarene (L), then with the support surface ($K_2 > K_1$) the supramolecular complex (LA) will absorb on the surface.

To understand the nature of the interaction of calixarenes and calixresorcinarenes with the chromatographic support the molecular modelling of the structure of their Host-Guest complexes with siloxyoctadecane $\text{H}_3\text{SiO}(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$ (**SOD**) as a model site of LiChrosorb RP 18 has been performed.

Fig. 2. Adsorption isotherm of calixarenes **CA** ($R^2=0.98-0.99$).Fig. 3. Adsorption isotherm of calixresorcinarenes **RA** ($R^2=0.98-0.99$).Fig. 4. Dependence of k' on the number of carbon atoms in the **CA** aliphatic chain ($R^2 = 0.99$).

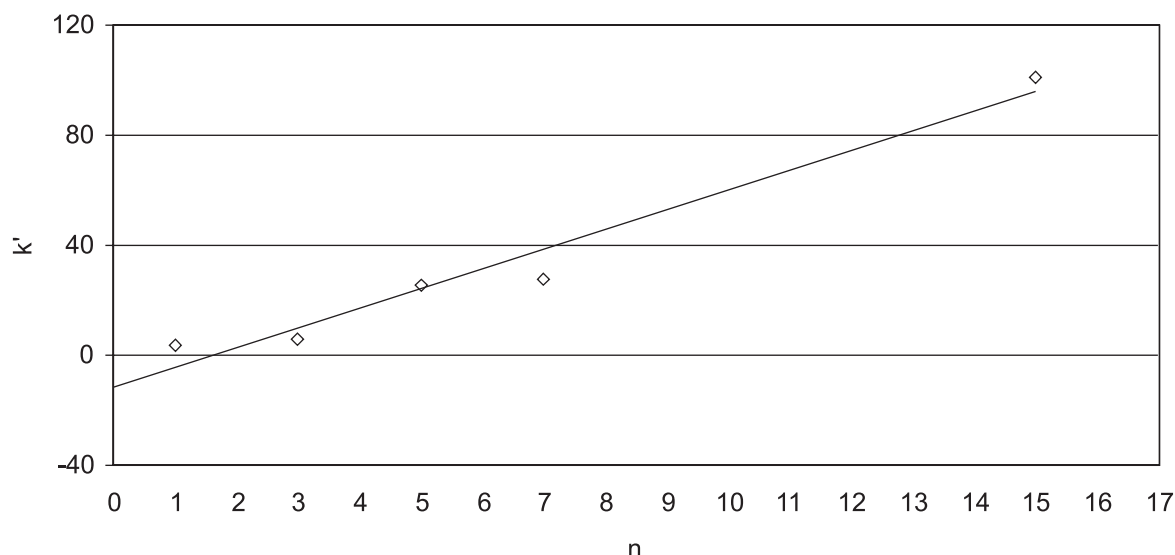


Fig. 5. Dependence of k' on the number of carbon atoms in the **RA** aliphatic chain ($R^2 = 0.96$).

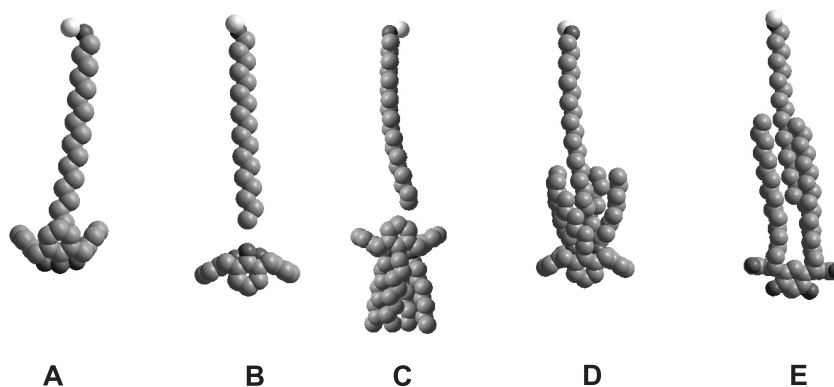


Fig. 6. Energy minimized structures of the complexes **SOD** with **CA-OH** (A,B) **CA-OC8** (C,D) and **RA-C15** (E).

In accordance with the modelling the tetrahydroxycalixarene **CA-OH** forms with **SOD** the complex **A** where the methyl group inserts in the molecular cavity formed by benzene rings of the macrocycle. The molecular cavity has the *regular cone* conformation stabilized by CH- π interactions of the **SOD** methyl group with the calixarene benzene rings, as well as by the circular system of the intramolecular hydrogen bonds between hydroxyl groups at the lower rim (Fig. 6A). In accordance with the calculations the complex **B** of **SOD** with the **CA-OH** lower rim (Fig. 5B) is significantly weaker compared to complex **A**. The relative energies ΔE of the complexes **A**, **B** are -8.303 kcal/mol and -2.160 kcal/mol, respectively.

Replacement of the hydrogen atoms in the hydroxyl groups of **CA-OH** to the alkyl groups changes the macrocycle conformation from the *regular cone* to the *flattened cone*. This flattening decreases the CH- π interactions in the complex **C** of **SOD** with **CA-C8** (Fig. 6C) compared to the analogous complex **A**. The relative energies ΔE of the complexes **A**, **C** are -8.303 kcal/mol and -6.073 kcal/mol, respectively.

The complex **D** of **SOD** with **CA-C8** is more stable ($\Delta E = -9.387$ kcal/mol). In the complex **SOD** deeply

penetrates in the lipophilic cavity formed by the calixarene octyl groups and holds there by the van-der-Waals forces (Fig. 6D). In the RP HPLC conditions the complex **D** can be additionally stabilized by hydrophobic interactions.

The similar complex **E** is formed between **SOD** and the **RA**. The most stable is the complex **E** (-11.891 kcal/mol) with **RA-C15** where **SOD** penetrates into the lipophilic cavity formed by four pentadecyl groups (Fig. 6E).

Calculation of the complexes **A-E** with 6000 water molecules shows only small changes in their structures compared to those calculated in vacuum.

Conclusions

Tetrahydroxycalix[4]arene, tetraalkoxycalix[4]arenes and tetraalkylcalix[4]resorcinarenes are capable to the reversible sorption on the LiChrosorb RP 18 support surface in RP HPLC conditions (the mobile phase is MeCN/H₂O, 86/14, v/v). The retention times of the compounds studied are in the wide range of 4.67-88.0 min depending on the nature of the substituents in the calixarene macrocyclic skeleton. The retention time increases with the lengthening of the alkyl substituent at the lower rim of the macrocycle.

As it has been shown by the molecular modeling, the most effective sorption is observed for the complexes where the LiChrosorb's octadecyl groups are included into the lipophilic cavity formed by the alkyl substituents at the calixarene/calix[4]resorcinarene lower rim. Therefore, the molecular cavity formed by the benzene rings of the macrocycle

remains opened for complexation with the analyte molecules. Such sorption of tetraalkoxycalixarenes and tetraalkylcalix[4]resorcinarenes on the LiChrosorb RP 18 support surface can significantly improve the resolution of analytes under the reversed-phase high-performance liquid chromatography conditions.

References

1. Ludwig R. *Microchimica Acta*, 2005, Vol. 152, pp.1-19.
2. Menon K, Sewani M. *Reviews in Analytical Chemistry*, 2006, Vol. 25, pp.49-82.
3. Muthac L., Buschmann H.J. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2005, Vol. 51, pp.53-57.
4. De Fátima A., Fernandes S.A., Sabino A.A. *Current Drug Discovery Technologies*, 2009, Vol. 6, pp.151-170.
5. Rodik R.V., Boyko V.I., Kalchenko V.I. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, Vol. 16, pp.1630-1655.
6. Cherenok S., Kalchenko V. *Topics in Heterocyclic Chemistry*, 2009, Vol. 20, pp.229-273.
7. Sansone F., Baldini L., Casnati A., Ungaro R. *New Journal of Chemistry*, 2010, Vol. 34, pp.2715-2728.
8. Boyko V.I., Yakovenko A.V., Matvieiev Yu.I., Kalchenko O.I., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Kalchenko V.I. *Tetrahedron*, 2008, Vol. 64, pp.7567-7573.
9. Kalchenko O., Cherenok S., Yushchenko O., Kalchenko V. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2013, Vol. 76, pp.29-36.
10. Xiao X.Z., Feng Y.Q., Da S.L., Zhang Y. *Chromatographia*, 1999, Vol. 49, pp.643-648.
11. Li L.S., Da S.L., Feng Y.-Q., Liu M. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 2004, Vol. 27, pp.2167-2188.
12. Lee Y.K., Ryu Y.K., Ryu J.W., Kim B.E., Park J.H. *Chromatographia*, 1997, Vol. 46, pp.507-510.
13. Sokoließ T., Schonherr J., Menyès U., Roth U., Jira T. *Journal of Chromatography A*, 2003, Vol. 1021, pp.71-82.
14. Sokoließ T., Menyès U., Roth U., Jira T. *Journal of Chromatography A*, 2002, Vol. 948, pp.309-319.
15. Hashem H., Jira T. *Die Pharmazie*, 2005, Vol. 60, pp.186-192.
16. Hashem H., Trundelberg C., Jira T. *Chromatographia*, 2010, Vol. 71, pp.91-94.
17. Hashem H. *Chromatographia*, 2010, Vol. 71, pp.31-35.
18. Arduini A., Casnati A. In *Macrocyclic Synthesis. A Practical Approach*, Parker D. (ed.) Oxford, Oxford University Press, 1996, pp.159.
19. Hansch C., Leo A., Hoekman D.H. *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants (ACS Professional Reference Book)* American Chemical Society, Medical, 1995, 580 p.
20. Kalchenko O.I., Lipkowski J., Nowakowski R., Kalchenko V.I., Visotsky M.A., Markovsky L.N. *Journal of Chromatographic Science*, 1997, Vol. 35, pp.49-52.

Надійшла до редакції 16.06.2014 р.

Acknowledgement

This work was partially supported by the State Fund for Fundamental Research of Ukraine (contract F53/151-2013).

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 2-ГИДРОКСИ-8-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-а]ПИРИМИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

Национальный фармацевтический университет

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

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

Ключевые слова: гетероциклические производные трикарбонилметана; 2-аминопиридины; сложные эфиры; 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновые кислоты

Предложен улучшенный способ получения этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты, представляющего интерес как основа для синтеза противовирусных лекарственных средств. Метод заключается в постепенном прибавлении в предварительно нагретый до 150°C избыток триэтил-метантрикарбоксилата раствора 2-амино-4-метилпиридина в триэтил-метантри-карбоксилате, используемом в качестве ацилирующего и конденсирующего агента, а также высококипящего теплоносителя одновременно. Такая модификация позволяет не только значительно упростить регенерацию взятого в избытке триэтилметантри-карбоксилата, но и практически полностью избежать нежелательного образования побочного 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-N-(4-метилпиридин-2-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамиды. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что в кристалле синтезированный этиловый эфир 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты существует в цвиттер-ионной форме с локализацией положительного заряда на протонированном атоме азота и отрицательного заряда на атоме углерода в положении 3 пиридопиримидинового ядра. На основании изучения спектров ЯМР ^1H и ^{13}C высказано предположение, что исследуемое соединение и в растворе существует в виде равновесной смеси двух таутомерных форм.

IMPROVED SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERISTICS AND SPATIAL STRUCTURE OF ETHYL 2-HYDROXY-8-METHYL-4-OXO-4H-PYRIDO[1,2-a]PYRIMIDINE-3-CARBOXYLATE

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

Key words: heterocyclic tricarbonylmethane derivatives; 2-aminopyridines; esters; 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylic acids

The improved method for obtaining ethyl 2-hydroxy-8-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylate being of interest as a base for synthesis of antiviral medicines has been suggested. The method involves a gradual addition of the solution of 2-amino-4-methylpyridine in triethylmethanetricarboxylate used as an acylating and condensing agent, as well as a high boiling heating agent simultaneously in the excess of triethylmethanetricarboxylate preheated to 150°C. This modification allows not only to reduce considerably regeneration of by-product – 2-hydroxy-8-methyl-N-(4-methylpyridin-2-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide. It has been found by X-ray diffraction analysis that in the crystal the ethyl 2-hydroxy-8-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylate synthesized exists in the zwitterionic form with localization of the positive charge at the protonated nitrogen atom and the negative charge at the carbon atom in position 3 of the pyridopyrimidine ring. Based on the study of NMR ^1H and ^{13}C spectra the assumption that the test compound exists as an equilibrium mixture of two tautomeric forms in solution has been expressed.

ПОКРАЩЕНИЙ СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПРОСТОРОВА БУДОВА ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 2-ГІДРОКСИ-8-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ПІРИДО[1,2-а]ПІРИМІДИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

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

Ключові слова: гетероциклічні похідні трикарбонілметану; 2-амінопіридини; естери; 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонові кислоти

Запропоновано покращений спосіб одержання етилового естеру 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонові кислоти, який представляє інтерес як основа для синтезу противірусних лікарських засобів. Метод полягає у поступовому додаванні в попередньо нагрітий до 150°C надлишок триетилметантрикарбоксилату розчину 2-аміно-4-метилпиридину в триетилметантрикарбоксилаті, що використовується як ацилюючий та конденсуєчий агент, а також як висококипячий теплоносії одночасно. Така модифікація дозволяє не тільки значно спростити регенерацію взятого у надлишку триетилметантрикарбоксилату, але й практично повністю уникнути утворення побічного 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-N-(4-метилпиридин-2-іл)-4Н-піридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксаміду. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено, що в кристалі синтезований етиловий естер 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонові кислоти існує у цвіттер-іонній формі з локалізацією позитивного заряду на протонованому атомі нітрогену і негативного заряду на атомі карбону у положенні 3 пиридопіримідинового ядра. На основі вивчення спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C зроблено припущення, що досліджувана сполука і в розчині існує у вигляді рівноважної суміші двох таутомерних форм.

Повышенный интерес к 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинам и их производным со стороны исследователей различных научных специальностей обусловлен прежде всего широким спектром их биологической активности. Даже беглый просмотр различного рода информационных источников обнаруживает на этот счет массу данных. Так, например, на основе этой молекулярной системы синтезированы высокоэффективные антималярийные средства [1, 2]. 2-Метилзамещенные 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидины проходят расширенные фармакологические испытания в качестве потенциальных противораковых агентов [3, 4]. Арильные заместители в положении 2 пиридо[1,2-*a*]пиримидинового цикла придают молекуле антиоксидантные свойства [5], а наличие тетразола в положении 3 – противоаллергические [6]. С введением сложноэфирных или карбамидных группировок появляется способность активно ингибировать рост вирусов иммунодефицита человека [7], простого герпеса [8] и возбудителя лихорадки Западного Нила [9]. Пиридо[1,2-*a*]пиримидины перспективны также как противомикробные средства [10, 11], кардиопротекторы [12] и антикоагулянты [13]. Принимая во внимание эти факты, становится понятным стремление химиков не только предложить эффективные методы синтеза пиридо[1,2-*a*]пиримидинов [10, 14, 15], но и в деталях изучить их строение [16-22].

Ранее нами был разработан способ получения этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот реакцией соответствующих 2-амино-пиридинов с двукратным избытком триэтилметантрикарбоксилата в кипящем ксилоле [15]. Сейчас найдено, что лучшие результаты могут быть достигнуты при использовании триэтилметантрикарбоксилата в качестве ацилирующего и конденсирующего агента, а также высококипящего теплоносителя одновременно, что позволяет не только значительно упростить его регенерацию, но и практически полностью избежать нежелательного образования 2-гидрокси-4-оксо-*N*-(пиридин-2-ил)-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов. Для подавления побочных реакций важен также и порядок введения исходных веществ в реакцию: вместо обычного постепенного нагревания реакционной смеси с последующим ее кипячением, способствующим формированию триамидов

метантрикарбоновой кислоты [23], следует к уже горячему триэтилметантрикарбоксилату прибавлять раствор аминопиридина в триэтилметантрикарбоксилате. На примере синтеза этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1**) показано, что такая несложная в исполнении модификация позволяет получать целевой продукт с более высоким выходом и чистотой.

В соответствии с данными проведенного нами рентгеноструктурного исследования (рис., табл. 1 и 2) эфир **1** в кристалле существует в виде гидрата состава 2:3. В независимой части элементарной ячейки обнаружено две молекулы этого соединения (**A** и **B**), отличающиеся ориентацией этильной группы в сложноэфирном заместителе, и три молекулы воды.

Бивалический фрагмент и атомы O(1), C(9), C(12) в обеих молекулах лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. При этом возникает аттрактивное взаимодействие H(5a)...O(2a) 2.35 Å в молекуле **A** и 2.34 Å в молекуле **B** (сумма ван-дерваальсовых радиусов [24] 2.46 Å), которое нельзя рассматривать как водородную связь вследствие слишком острого угла C-N...O (99° в **A** и **B**). Это аттрактивное взаимодействие с одной стороны и отталкивание между пространственно сближенными карбонильными группами с другой приводят к увеличению валентного угла O(2)-C(6)-C(7) до 129.1(1)° в **A** и до 128.3(1)° в **B**

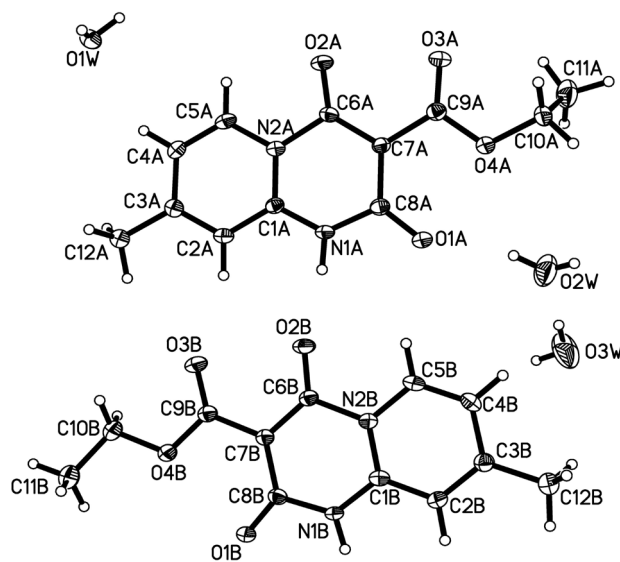


Рис. Строение молекулы эфира **1** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

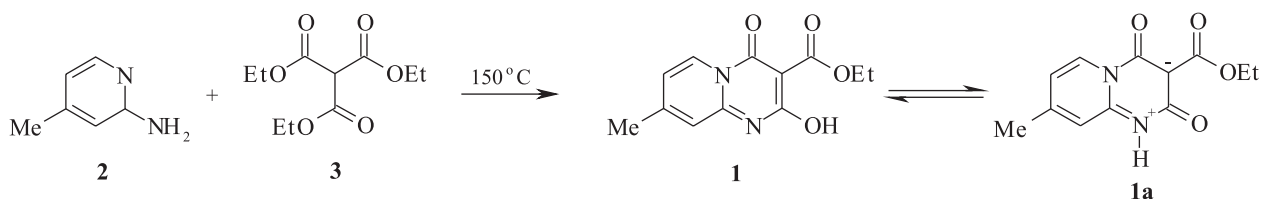


Таблица 1

Длины связей (Å) в структуре эфира 1

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1A)-C(1A)	1.347(2)	N(1A)-C(8A)	1.390(2)
N(2A)-C(1A)	1.366(2)	N(2A)-C(5A)	1.387(2)
N(2A)-C(6A)	1.481(2)	O(1A)-C(8A)	1.244(2)
O(2A)-C(6A)	1.235(2)	O(3A)-C(9A)	1.220(2)
O(4A)-C(9A)	1.351(2)	O(4A)-C(10A)	1.452(2)
C(1A)-C(2A)	1.402(2)	C(2A)-C(3A)	1.378(2)
C(3A)-C(4A)	1.425(2)	C(3A)-C(12A)	1.496(2)
C(4A)-C(5A)	1.351(2)	C(6A)-C(7A)	1.417(2)
C(7A)-C(8A)	1.452(2)	C(7A)-C(9A)	1.475(2)
C(10A)-C(11A)	1.485(2)	N(1B)-C(1B)	1.348(2)
N(1B)-C(8B)	1.397(2)	N(2B)-C(1B)	1.364(2)
N(2B)-C(5B)	1.383(2)	N(2B)-C(6B)	1.471(2)
O(1B)-C(8B)	1.240(2)	O(2B)-C(6B)	1.238(2)
O(3B)-C(9B)	1.221(2)	O(4B)-C(9B)	1.352(2)
O(4B)-C(10B)	1.453(2)	C(1B)-C(2B)	1.402(2)
C(2B)-C(3B)	1.374(2)	C(3B)-C(4B)	1.424(2)
C(3B)-C(12B)	1.501(2)	C(4B)-C(5B)	1.349(2)
C(6B)-C(7B)	1.417(2)	C(7B)-C(8B)	1.446(2)
C(7B)-C(9B)	1.475(2)	C(10B)-C(11B)	1.504(2)

по сравнению со стандартным значением 120°. Также как и в аналогичном ранее изученном соединении [25] в иминопиридиновом фрагменте бицикла наблюдается заметное альтернирование связей: связи N(1)-C(1) 1.347(2) Å в молекуле **A** и 1.348(2) Å в молекуле **B**, C(2)-C(3) 1.378(2) Å в **A** и 1.374(2) Å в **B**, C(4)-C(5) 1.351(2) Å в **A** и 1.349(2) Å в **B** по своей длине ближе к двойным связям, а длины связей C(1)-C(2) 1.402(2) Å в **A** и **B**, C(3)-C(4) 1.425(2) Å в **A** и 1.424(2) Å в **B**, N(2)-C(5) 1.387(2) Å в **A** и 1.383(2) Å в **B** ближе к средним значениям для ординарных связей. Длины связей C(6)-C(7) 1.417(2) Å в **A** и **B**, C(7)-C(8) 1.452(2) Å в **A** и 1.446(2) Å в **B**, C(7)-C(9) 1.475(2) Å в **A** и **B** достаточно близки к среднему значению [26] для Csp²-Csp² связи (1.455 Å), а атом C(7) имеет планарную конфигурацию, что позволяет предположить его существование в sp²-гибридизации. При этом на атоме азота N(1) объективно из разностного синтеза электронной плотности выявлен атом водорода, а длины связей C(8)-O(1) 1.244(2) Å в **A** и 1.240(2) Å в **B**, а также C(6)-O(2) 1.235(2) Å в **A** и 1.238(2) Å в **B** соответствуют двойным связям C=O (среднее значение 1.210 Å). Следовательно, можно предположить, что в кристалле молекула этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1**) находится в цвиттер-ионной форме **1a** с локализацией положительного заряда на протонированном атоме азота и отрицательного заряда на атоме C(7).

Таблица 2

Валентные углы (град.) в структуре эфира 1

Валентный угол	ω , град.	Валентный угол	ω , град.
C(1A)-N(1A)-C(8A)	126.3(1)	C(1A)-N(2A)-C(5A)	119.5(1)
C(1A)-N(2A)-C(6A)	122.2(1)	C(5A)-N(2A)-C(6A)	118.3(1)
C(9A)-O(4A)-C(10A)	116.3(1)	N(1A)-C(1A)-N(2A)	118.3(1)
N(1A)-C(1A)-C(2A)	120.7(1)	N(2A)-C(1A)-C(2A)	121.0(1)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	119.8(1)	C(2A)-C(3A)-C(4A)	118.2(1)
C(2A)-C(3A)-C(12A)	121.1(1)	C(4A)-C(3A)-C(12A)	120.8(1)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	121.0(1)	C(4A)-C(5A)-N(2A)	120.6(1)
O(2A)-C(6A)-C(7A)	129.1(1)	O(2A)-C(6A)-N(2A)	115.0(1)
C(7A)-C(6A)-N(2A)	115.9(1)	C(6A)-C(7A)-C(8A)	121.2(1)
C(6A)-C(7A)-C(9A)	116.7(1)	C(8A)-C(7A)-C(9A)	122.0(1)
O(1A)-C(8A)-N(1A)	115.8(1)	O(1A)-C(8A)-C(7A)	128.2(1)
N(1A)-C(8A)-C(7A)	116.0(1)	O(3A)-C(9A)-O(4A)	122.0(1)
O(3A)-C(9A)-C(7A)	125.7(1)	O(4A)-C(9A)-C(7A)	112.3(1)
O(4A)-C(10A)-C(11A)	112.4(1)	C(1B)-N(1B)-C(8B)	125.9(1)
C(1B)-N(2B)-C(5B)	119.9(1)	C(1B)-N(2B)-C(6B)	121.9(1)
C(5B)-N(2B)-C(6B)	118.2(1)	C(9B)-O(4B)-C(10B)	114.2(1)
N(1B)-C(1B)-N(2B)	118.5(1)	N(1B)-C(1B)-C(2B)	120.8(1)
N(2B)-C(1B)-C(2B)	120.7(1)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	119.7(1)
C(2B)-C(3B)-C(4B)	118.5(1)	C(2B)-C(3B)-C(12B)	121.4(1)
C(4B)-C(3B)-C(12B)	120.2(1)	C(5B)-C(4B)-C(3B)	120.7(1)
C(4B)-C(5B)-N(2B)	120.5(1)	O(2B)-C(6B)-C(7B)	128.3(1)
O(2B)-C(6B)-N(2B)	115.3(1)	C(7B)-C(6B)-N(2B)	116.4(1)
C(6B)-C(7B)-C(8B)	121.2(1)	C(6B)-C(7B)-C(9B)	115.9(1)
C(8B)-C(7B)-C(9B)	123.0(1)	O(1B)-C(8B)-N(1B)	115.5(1)
O(1B)-C(8B)-C(7B)	128.8(1)	N(1B)-C(8B)-C(7B)	115.6(1)
O(3B)-C(9B)-O(4B)	121.4(1)	O(3B)-C(9B)-C(7B)	125.3(1)
O(4B)-C(9B)-C(7B)	113.3(1)	O(4B)-C(10B)-C(11B)	107.7(1)

Этильная группа сложноэфирного фрагмента находится в *ар*-конформации относительно связи C(7)-C(9) [торсионный угол C(10)-O(4)-C(9)-C(7) составляет -174.7(1)° в **A** и -177.6(1)° в **B**]. Связь C(10)-C(11) в молекуле **A** практически ортогональна связи C(9)-O(4), а в молекуле **B** находится в конформации, близкой к антиперипланарной относительно этой же связи [торсионный угол C(9)-O(4)-C(10)-C(11) составляет -83.8(2)° в молекуле **A** и -166.1(1)° в молекуле **B**]. Такая ориентация этильной группы приводит к возникновению аттрактивного взаимодействия H(10a)...O(3) 2.39 Å в **A** и 2.38 Å в **B**.

В кристалле молекулы **A** и **B**, чередуясь, образуются плоские бесконечные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей N(1a)-H(1Na)...O(2b)' H...O 1.87 Å, N-H...O 171° и C(2a)-H(2a)...O(3b)' H...O 2.28 Å, C-H...O 159° между одной парой молекул **A** и **B** и межмолекулярных водородных связей N(1b)-H(1Nb)...O(2a)' (1 + x, y, z - 1) H...O 1.92 Å, N-H...O 174° и C(2b)-H(2b)...O(3a)' (1 + x, y, z - 1) H...O 2.37 Å, C-H...O 163° между следующей парой

В и **А**. Степень перекрытия и расстояние (3.3 Å) между соседними цепочками позволяют предположить существование между ними достаточно сильного стэкинг-взаимодействия, приводящего к появлению в кристалле стопок. Молекулы воды, локализованные в полостях между соседними стопками, связывают их за счет межмолекулярных водородных связей O(1w)-H(1wa)...O(1a)' (1 - x, 1 - y, 2 - z) H...O 2.23 Å, O-H...O 148°; O(1w)-H(1wa)...O(4a)' (1 - x, 1 - y, 2 - z) H...O 2.31 Å, O-H...O 138°; O(1w)-H(1wb)...O(1b)' (x - 1, y, z + 1) H...O 1.96 Å, O-H...O 160°; O(2w)-H(2wb)...O(1a)' H...O 2.13 Å, O-H...O 164°; O(3w)-H(3wb)...O(1w)' (1 - x, 1 - y, 1 - z) H...O 2.00 Å, O-H...O 171°; O(3w)-H(3wa)...O(2w)' H...O 1.96 Å, O-H...O 170°.

Масс- и ЯМР-спектры хоть и дают важную и полезную информацию о строении эфира **1**, но, в отличие от рентгеноструктурного анализа, не позволяют так однозначно её трактовать, поскольку в принципе не противоречат ни одной из приведенных таутомерных форм. В частности, сигнал протона гидроксильной группы в протонном спектре сильно уширен, что препятствует проведению корреляционных экспериментов, а значит и точному установлению его локализации. В спектре ЯМР ¹³C уширены сигналы атомов C(2) и C(9), расположенных вблизи атома азота N(1), что очевидно связано с наличием быстрых обменных процессов в данном фрагменте молекулы. На этом основании можно предположить, что атом водорода не фиксирован на 2-ОН-группе, а этиловый эфир 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты и в растворе существует в виде равновесной смеси двух таутомерных форм: **1** ↔ **1a**. Однако строгим подтверждением наличия такой таутомерии данный факт, конечно же, считать нельзя.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C эфира **1** зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (100 МГц для ¹³C и 400 МГц для ¹H) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектр получен на спектрометре Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 45-550 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температура плавления определена в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. В работе использованы коммерческие 2-амино-4-метилпиридин и триэтилметантрикарбоксилат фирмы Fluka.

Этил 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилат (1). К нагретым до 150°C 6,31 мл (0,03 Моль) триэтилметантрикарбоксилата (**3**) при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 1,08 г (0,01 Моль)

2-амино-4-метилпиридина (**2**) в 4,21 мл (0,02 Моль) триэтилметантрикарбоксилата с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси находилась в пределах 150-155°C, а выделяющийся этанол постепенно отгонялся через подходящий дефлегматор. После прибавления всего 2-амино-4-метилпиридина перемешивание продолжают в течение 1 ч при той же температуре. Затем дефлегматор меняют на нисходящий холодильник и отгоняют избыток триэтилметантрикарбоксилата при пониженном давлении. Остаток охлаждают и кристаллизуют из воды. Получают 2,23 г (81%) бесцветных кристаллов гидрата эфира **1**. Т. пл. – 231-233°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., (*J*, Гц): 12.26 (1H, ушир. с, OH); 8.78 (1H, д, *J* = 7.1, H-6); 7.22 (1H, д, *J* = 7.0 и 1.5, H-7); 7.11 (1H, с, H-9); 4.12 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂); 2.44 (3H, с, CH₃); 1.20 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 166.03 (COO), 159.89 (C-2), 156.98 (C-4), 154.20 (C-9a), 146.97 (C-8), 126.59 (C-7), 118.78 (C-6), 114.03 (C-9), 89.73 (C-3), 59.95 (OCH₂), 21.88 (CH₃), 14.85 (OCH₂CH₃). Масс-спектр: *m/z* (*I* отн., %): 248 (35.4) [M]⁺, 203 (23.4) [M-OEt]⁺, 176 (59.1) [M-COOC₂H₄]⁺, 148 (41) [M-COOC₂H₄-CO]⁺, 135 (100). Найдено, %: C 52.47; H 5.56; N 10.11. C₁₂H₁₂N₂O₄ · 1.5H₂O. Вычислено, %: C 52.36; H 5.49; N 10.18.

Рентгеноструктурное исследование. Полученные из воды кристаллы гидрата этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1**) моноклинные [2(C₁₂H₁₂N₂O₄) · 3(H₂O)], при -173°C *a* = 10.706(2), *b* = 29.139(5), *c* = 8.006(1) Å, β = 90.02(1)°, *V* = 2497.6(7) Å³, *M_r* = 550.52, *Z* = 4, пространственная группа P2₁/c, *d_{выч}* = 1,464 г/см³, μ(MoK_α) = 0,117 мм⁻¹, *F*(000) = 1160. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 25818 отражений (7260 независимых, *R_{int}* = 0.056) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK_α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ_{макс} = 60°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [27]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с *U_{изо}* = *n U_{экр}* неводородного атома, связанного с данным водородным (*n* = 1.5 для метильных групп и *n* = 1.2 для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, за исключением атомов водорода молекулы H₂O(3w), уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по *F²* полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR₂* = 0.086 по 7200 отражениям (*R₁* = 0.042 по 3753 отражениям с *F* > 4σ(*F*), *S* = 0.778). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2 соответственно. Полная кристаллографическая информация о структуре этилового эфира

2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонової кислоти (**1**) депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 1009990.

Выводы

1. Предложен улучшенный вариант синтеза этилового эфира 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-

пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонової кислоти, используемого в получении биологически активных веществ противовирусного действия.

2. Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что в кристалле гидрат этилового эфира 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонової кислоти существует в виде цвиттер-иона.

Литература

1. Mane U. R., Mohanakrishnan D., Sahal D., Murumkar P. R., Giridhar R., Yadav M. R. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 79, pp.422-435. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.04.031.
2. Mane U. R., Li H., Huang J., Gupta R. C., Nadkarni S. S., Giridhar R., Naik P. P., Yadav M. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 29, No.21, pp.6296-6304. Doi: 10.1016/j.bmc.2012.09.008.
3. Mallesha L., Mohana K.N., Veeresh B., Alvalla R., Mallika A. *Archives of Pharmacol Research*, 2012, Vol. 35, No.1, pp.51-57. Doi: 10.1007/s12272-012-0105-z.
4. Guo C., Linton A., Jalaie M., Kephart S., Ornelas M., Pairish M., Greasley S., Richardson P., Maegley K., Hickey M., Li J., Wu X., Ji X., Xie Z. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, Vol. 23, No.11, pp.3358-3363. Doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.090.
5. La Motta C., Sartini S., Mugnaini L., Simorini F., Taliani S., Salerno S., Marini A. M., Da Settimo F., Lavecchia A., Novellino E., Cantore M., Failli P., Ciuffi M. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, Vol. 50, No.20, pp.4917-4927.
6. Jin D., Takai S., Shiota N., Miyazaki M. *European Journal of Pharmacology*, 1998, Vol. 361, No.2-3, pp.199-205.
7. Donghi M., Kinzel O. D., Summa V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, Vol. 19, No.7, pp.1930-1934. Doi: 10.1016/j.bmcl.2009.02.055.
8. Ukrainets I. V., Bereznyakova N. L., Tugaibe I. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, Vol. 44, No.1, pp.50-63.
9. Ukrainets I. V., Taran K. A., Bereznyakova N. L. *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2014, Vol. 12, No.2(46), pp.65-69.
10. Behbehani H., Ibrahim H. M., Makhseed S., Elnagdi M. H., Mahmoud H. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 52, pp.51-65. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.03.004.
11. Krishnamurthy B., Vinaya K., Rakshith D., Prasanna D. S., Rangappa K. S. *Medicinal Chemistry (Shāriqah – United Arab Emirates)*, 2013, Vol. 9, No.2, pp.240-248.
12. Calderone V., Testai L., Martelli A., La Motta C., Sartini S., Da Settimo F., Breschi M. C. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2010, Vol. 62, No.1, pp.107-113. Doi: 10.1211/jpp.62.01.0012.
13. Roma G., Braccio M. D., Carrieri A., Grossi G., Leoncini G., Grazia Signorello M., Carotti A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, Vol. 11, No.1, pp.123-138.
14. Yang Y., Shu W. M., Yu S. B., Ni F., Gao M., Wu A. X. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2013, Vol. 49, No.17, pp.1729-31. Doi: 10.1039/c3cc38131e.
15. Kutyrev A., Kappe T. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1997, Vol. 34, pp.969-972.
16. Girreser U., Bluhm U., Clement B., Heber D. *Magnetic Resonance in Chemistry: MRC*, 2013, Doi: 10.1002/mrc.4005.
17. Zhang W. F., Xia J. H., Xu Z. H., Wang L. B., Yu C. Y. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online*, 2013, Vol. 69, Pt 6, pp.o986. Doi: 10.1107/S160053681301386X.
18. Takechi H., Kubo K., Takahashi H., Matsumoto T. *Journal of Oleo Science*, 2011, Vol. 60, No.8, pp.439-443.
19. Zhang H., Sun Y., Chen X., Li C., Sun B. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2010, Vol. 76, No.5, pp.464-469. Doi: 10.1016/j.saa.2010.02.036.
20. Jasinski J. P., Butcher R. J., Hakim Al-Ariq Q. N., Yathirajan H. S., Narayana B. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online*, 2009, Vol. 65, Pt 8, pp.o1987-o1988. Doi: 10.1107/S1600536809027548.
21. Yaqub M., Shafiq Z., Qureshi A. M., Najam-Ul-Haq M. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online*, 2009, Vol. 65, Pt 8, pp.o1869. Doi: 10.1107/S1600536809026373.
22. Jasinski J. P., Butcher R. J., Hakim Al-Ariq Q. N., Yathirajan H. S., Narayana B. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online*, 2009, Vol. 65, Pt 9, pp.o2201-o2202. Doi: 10.1107/S1600536809032693.
23. Ukrainets I. V., Gorokhova O. V., Sidorenko L. V., Bereznyakova N. L. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2006, Vol. 42, No.8, pp.1032-1037.
24. Zefirov Yu. V. *Kristallografiya – Crystallography*, 1997, Vol. 42, No.5, pp.936-958.
25. Ukrainets I. V., Bereznyakova N. L., Petyunin G. P., Tugaibe I. A., Rybakov V. B., Chernyshev V. V., Turov A. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.6, pp.729-739.
26. Burgi H.-B., Dunitz J. D. *Structure correlation*. Weinheim, VCH, 1994, Vol. 2, pp.741-784.
27. Sheldrick G. M. *Acta Crystallographica. Section A*, 2008, Vol. 64, pp.112-122.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 4-ХЛОРО-5-(2-НІТРОВІНІЛ)-1-Н-ІМІДАЗОЛІВ І ПРОДУКТІВ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ З 3-МЕТИЛ-2-ПИРАЗОЛІН-5-ОНОМ

В.О.Чорноус, О.Я.Мельник*, А.М.Грозав, Н.Д.Яковичук, М.В.Вовк**

Буковинський державний медичний університет

58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: chornous@inbox.ru

* Івано-Франківський національний медичний університет

** Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 4-хлоро-5-формілімідазоли; нітроалкани; 3-метил-2-піразолін-5-он; 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли; 4-[1-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1Н-піразол-3-оли; протигрибкова та бактерицидна активність

Робота присвячена синтезу нових похідних 5-(2-нітровініл)імідазолів, дослідженню їх хімічної поведінки в реакції Міхаеля з гетероциклічними СН-кислотами та вивченню протигрибкової і бактерицидної дії. Встановлено, що 1-заміщені 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли можуть бути отримані з виходами 71-83% при нагріванні 4-хлоро-5-формілімідазолів з надлишком нітрометану або нітроетану в присутності безводного ацетату амонію. Синтезовані сполуки є типовими представниками активованих алкенів і реагують з 3-метил-2-піразолін-5-оном в умовах реакції Міхаеля. Показано, що при тригодинному кип'ятінні у воді такого типу взаємодія перебігає регіоселективно за участю найбільш нуклеофільного атома С⁴ піразолону і приводить до 4-[1-(4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1Н-піразол-3-олів. Структура синтезованих сполук надійно доведена із використанням комплексу фізико-хімічних методів і проявляє свої особливості в спектрах ЯМР ¹H у разі просторово утруднених фрагментів в екзоциклічній частині молекули. Результати біологічного скринінгу отриманих сполук свідчать про їх високу бактерицидну та фунгіцидну дію. Знайдено, що на антимікробні властивості впливає як характер замісника в положенні 1 імідазольного циклу, так і структура екзоциклічного фрагмента. Зокрема, продукти конденсації 4-хлороімідазол-5-карбальдегідів з нітроетаном показали в 4-6 разів вищу бактерицидну активність, ніж аналогічні сполуки, отримані за участю нітрометану.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4-CHLORO-5-(2-NITROVINYL)-1H-IMIDAZOLES AND PRODUCTS OF THEIR INTERACTION WITH 3-METHYL-2-PYRAZOLIN-5-ONE

V.O.Chornous, O.Ya.Mel'nyk, A.M.Grozav, N.D.Yakovychuk, M.V.Vovk

Key words: 4-chloro-5-formylimidazoles; nitroalkanes; 3-methyl-2-pyrazolin-5-one; 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)imidazoles; 4-[1-(4-chloroimidazol-5-yl)-2-nitroalkyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-oles; antifungal and bactericidal activity

The work is devoted to the synthesis of new derivatives of 5-(2-nitrovinyl)imidazole, investigation of their chemical behaviour in the Michael reaction with heterocyclic CH-acids and study of their antifungal and antibacterial action. It has been found that 1-substituted 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)imidazoles can be prepared with 71-83% yields by heating 4-chloro-5-formylimidazoles with the excess of nitromethane or nitroethane in the presence of anhydrous ammonium acetate. The compounds synthesized are typical representatives of activated alkenes and react with 3-methyl-2-pyrazolin-5-one in the Michael reaction. It has been shown that when refluxing in water for 3 h the interaction proceeds regioselectively with the most nucleophilic C⁴ atom of pyrazolinone giving 4-[1-(4-chloro-1H-imidazole-5-yl)-2-nitroalkyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-oles. In the case of the spatially hindered exocyclic part of the molecule ¹H NMR spectra have characteristic features. The biological screening results of the compounds obtained have confirmed a high bactericidal and fungicidal effect. It has been found that antimicrobial properties are dependent on the nature of the substituent in the position 1 of the imidazole cycle and the structure of the exocyclic fragment. In particular, the condensation products of 4-chloroimidazol-5-carbaldehyde with nitroethane showed 4-6 times higher bactericidal activity compared to the analogous compounds obtained from nitromethane.

СИНТЕЗ І ПРОТИВОМИКРОБНА АКТИВНОСТЬ 4-ХЛОРО-5-(2-НИТРОВІНІЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С 3-МЕТИЛ-2-ПИРАЗОЛИН-5-ОНОМ

В.А.Чорноус, О.Я.Мельник, А.М.Грозав, Н.Д.Яковичук, М.В.Вовк

Ключевые слова: 4-хлор-5-формилимидазоли; нітроалкани; 3-метил-2-піразолін-5-он; 4-хлор-5-(2-нітровініл)імідазоли; 4-[1-(4-хлорімідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1Н-піразол-3-оли; протигрибкова і бактерицидна активність

Робота посвячена синтезу нових производних 5-(2-нітровініл)імідазолів, дослідженню їх хімічного поведінки в реакції Міхаеля з гетероциклічними СН-кислотами і изученню противогрибкового і бактерицидного действия. Установлено, що 1-заміщені 4-хлор-5-(2-нітровініл)імідазоли можуть бути отримані з виходами 71-83% при нагріванні 4-хлор-5-формилимидазолів з надлишком нітрометану або нітроетану в присутності безводного ацетату амонія. Синтезовані сполуки є типовими представниками активованих алкенів і реагують з 3-метил-2-піразолін-5-оном в умовах реакції Міхаеля. Показано, що при трьохгодинному кип'ятінні в воді такого типу взаємодія протікає регіоселективно з участю найбільш нуклеофільного атома

С⁴ піразолону і приводить к 4-[1-(4-хлор-1H-имидазол-5-ил)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-олу. Структура синтезованих сполучень надійно доведена з використанням комплексу фізико-хімічних методів і проявляє свої особливості в спектрах ЯМР ¹H в разі просторово ускладнених фрагментів в екзоциклічеській частині молекули. Результати біологічного скринінгу отриманих сполучень підтвердили їх високу бактеріцидну і фунгіцидну дію. Знайдено, що на протимікробні властивості впливає як тип і природа замісника в положенні 1 имидазольного циклу, так і структура екзоциклічеського фрагмента. В частині, продукти конденсації имидазол-4-карбальдегідів з нітрозаном показали в 4-6 разів вищу бактеріцидну активність, ніж аналогічні сполучення, отримані з участю нітрометану.

Похідні імідазолу широко застосовуються в сучасній медицині як ефективні лікарські препарати [1]. Окремі представники цієї гетероциклічної системи (клотримазол, міконазол, біфоназол) внесені до Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів та виробів медичного призначення [2]. З урахуванням того, що імідазольний цикл є структурним фрагментом багатьох природних сполук (гістидин, гістамін, пуринові основи, вітамін В₁₂), його наявність у структурі речовини, як правило, є визначальним фактором її біологічної активності.

Сучасні дослідження в області спрямованого синтезу біоактивних речовин довели перспективність створення нових лікарських засобів шляхом модифікації імідазольного циклу фармакологічно активними функціональними групами, що досить часто приводить до сполук із нетиповими властивостями, зокрема, з вираженою протівірусною, протираковою, протитуберкульозною та анальгетичною активністю [3-5]. В той же час, зважаючи на те, що значна кількість функціоналізованих похідних імідазолу виявляє антимікробну та протигрибкову дію, саме цей напрямок залишається пріоритетним для спрямованого конструювання їх нових біоактивних представників.

Раніше автори [6] описали використання 5-форміліпіразолів для отримання 5-(2-нітровініл)імідазолів, які зарекомендували себе перспективними протигрибковими засобами. Нещодавно проведені нами дослідження показали, що 4-хлоро-5-формілімідазоли завдяки синтетичному потенціалу альдегідної групи можуть виступати ключовими об'єктами для побудови нових типів імідазоловмісних сполук із широким спектром терапевтичної дії [7-9]. В силу цього видавалось обґрунтованим та доцільним здійснення функціоналізації положення 5 імідазольного циклу 2-нітровінільним фрагментом. З цією метою 4-хлоро-5-формілімідазоли **1а-г** були введені у конденсацію із нітроалканами **2а,б**.

Встановлено, що чотиригодинне кип'ятіння альдегідів **1а-г** із нітрометаном **2а** або нітроетаном **2б** у присутності безводного ацетату амонію приводить до 1-заміщених 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **3а-е** із виходами 71-83% (табл. 1). Їх структура узгоджується з результатами вимірів ІЧ-спектрів із характерними смугами валент-

них симетричних коливань зв'язку С=C при 1635-1645 см⁻¹, ЯМР ¹H (табл. 2) та ЯМР ¹³C спектрів (табл. 3). При цьому в спектрах ЯМР ¹H сполук **2б-е**, які містять арильні замісники в положенні 1 циклу, сигнали вінільних протонів попадають в область поглинання арильних протонів, натомість для сполуки **2а** (R¹=Me) їх вдається відносно легко ідентифікувати у вигляді двох дублетів при 7.87 та 7.93 м.ч. із КССВ 15.5 Гц, що свідчить про транс-конфігурацію молекули.

5-(Нітровініл)імідазоли **2а-е** є типовими представниками активованих алкенів і схильні виступати в ролі акцепторів у реакції Міхаеля із метиленактивними сполуками. Прикладом зручного донора для вивчення такого роду взаємодії є 3-метил-2-піразолін-5-он, який, по-перше, належить до добре відомого типу фізіологічно активних гетероциклічних сполук [10], а по-друге, вже ефективно використовувався в реакції Міхаеля з нітростиролом [11]. Незважаючи на можливість існування 3-метилпіразол-5-ону у вигляді декількох таутомерних форм, його реакції із активованими алкенами зазвичай перебігають по найбільш нуклеофільному атому С⁴ і приводять до сполук 5-гідроксипіразольної структури [12].

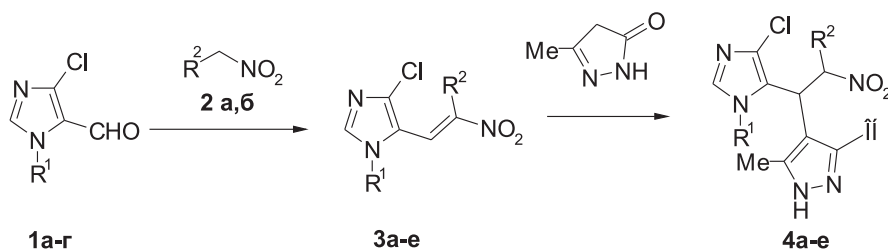
Нами виявлено, що нітроалкени **3а-е** також регіоселективно реагують із 3-метил-2-піразолін-5-оном при тригодинному кип'ятінні у воді з утворенням з високими виходами продуктів приєднання по С=C зв'язку – 4-[1-(4-хлоро-1H-имидазол-5-ил)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-олів **4а-е** (схема).

Регіохімія продуктів Міхаеля **4а-е** однозначно встановлена на основі аналізу їх ЯМР ¹H спектрів. Так, 2-нітроетильний фрагмент сполук **4а-в** характеризується триплетом Н¹ протона в діапазоні 4.56-4.77 м.ч. та двома дублетами дублетів Н² протонів в діапазоні 5.12-5.24 м.ч. В свою чергу 2-нітропропильний фрагмент сполук **4г-е** прописується двома дублетами Н¹ протона відповідно при 4.23 та 4.26 м.ч. із інтегральною інтенсивністю 1Н та однопротонним мультиплетом Н² протона при 5.64-5.76 м.ч. із характерним подвоєнням сигналів. Така ж спектральна картина типова практично для всіх протонів у спектрах ЯМР ¹H та атомів вуглецю в спектрах ЯМР ¹³C, що, найвірогідніше, обумовлено загальмованим обертанням просторово утруднених фрагментів в екзоциклічній частині молекули і, як наслідок, існу-

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **3a-e**, **4a-e**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
3a	71	165-167	188	38.39	3.20	22.43	C ₆ H ₆ ClN ₃ O ₂	38.42	3.22	22.40
3б	76	155-157	268	49.32	2.65	15.72	C ₁₁ H ₇ ClFN ₃ O ₂	49.36	2.64	15.70
3в	81	144-146	264	54.63	3.81	15.96	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	54.66	3.82	15.94
3г	78	115-117	264	54.60	3.80	15.98	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	54.66	3.82	15.94
3д	77	110-112	282	51.10	3.24	14.93	C ₁₂ H ₉ ClFN ₃ O ₂	51.17	3.22	14.92
3e	83	107-109	278	56.19	4.33	15.11	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₃ O ₂	56.23	4.36	15.13
4a	84	238-240	286	42.00	4.22	24.54	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₅ O ₃	42.04	4.23	24.51
4б	93	248-250	366	49.23	3.54	19.18	C ₁₅ H ₁₃ ClFN ₅ O ₃	49.26	3.58	19.15
4в	94	238-240	362	53.07	4.48	19.34	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	53.12	4.46	19.36
4г	91	247-249	362	53.09	4.48	19.35	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	53.12	4.46	19.36
4д	90	232-234	380	50.63	3.94	18.42	C ₁₆ H ₁₅ ClFN ₅ O ₃	50.60	3.98	18.44
4e	95	243-245	376	54.30	4.80	18.60	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	54.33	4.83	18.63



1, R¹ = Me (a), Ph (б), 4-MeC₆H₅ (в), 4-FC₆H₅ (г); **2**, R² = H (a), Me (б);
3,4, R² = H, R¹ = Me (a), 4-FC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в); R² = Me, R¹ = Ph (г), 4-FC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (e)

Схема

Таблиця 2

ІЧ-спектри та спектри ЯМР ¹H сполук **3a-e**, **4a-e**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H, δ, м.ч. (J, Гц)
	C=C	N-H	O-H	
3a	1645	–	–	3.81 с (3H, CH ₃), 7.87 д (1H, H ² C=, J 15.5), 7.93 д (1H, H ¹ C=, J 15.5), 8.02 с (1H, H ² імідазол)
3б	1635	–	–	7.51-7.72 м (6H, 4H _{аром.} + 2HC=), 8.33 с (1H, H ² імідазол)
3в	1640	–	–	2.28 с (3H, CH ₃), 7.12-7.38 м (6H, 4H _{аром.} + 2 HC=), 8.26 с (1H, H ² імідазол)
3г	1645	–	–	2.18 с (3H, CH ₃), 7.49-7.61 м (6H, 5H _{аром.} + H ² C=), 8.29 с (1H, H ² імідазол)
3д	1640	–	–	2.19 с (3H, CH ₃), 7.40-7.66 м (5H, 4H _{аром.} + H ¹ C=), 8.26 с (1H, H ² імідазол)
3e	1640	–	–	2.20 с (3H, CH ₃), 2.38 с (3H, CH ₃), 7.40 с (4H _{аром.}), 7.51 с (1H, H ¹ C=), 8.23 с (1H, H ² імідазол)
4a	–	3340	3450	1.91 с (3H, CH ₃), 1.97 с (3H, CH ₃), 4.77 т (1H, CH, J 8.0), 5.12 дд (1H, CH, ¹ J 12.6, ² J 8.0), 5.20 дд (1H, CH, ¹ J 12.4, ² J 7.8), 7.52 с (1H, H ² імідазол), 11.13 ш.с. (2H, OH+NH)
4б	–	3345	3435	1.54 с (3H, CH ₃), 4.57 т (1H, CH, J 8.0), 5.16 дд (1H, CH, ¹ J 12.0, ² J 8.4), 5.24 дд (1H, CH, ¹ J 11.8, ² J 8.0), 7.31-7.40 м (4H _{аром.}), 7.33 с (1H, H ² імідазол), 10.43 ш.с. (2H, OH+NH)
4в	–	3350	3420	1.48 с (3H, CH ₃), 2.38 с (3H, CH ₃), 4.56 т (1H, CH, J 7.8), 5.18 дд (1H, CH, ¹ J 12.2, ² J 7.8), 5.24 дд (1H, CH, ¹ J 12.4, ² J 8.0), 7.16 д (2H _{аром.} , J 7.5), 7.35 д (2H _{аром.} , J 7.5), 7.70 с (1H, H ² імідазол), 10.45 ш.с. (2H, OH+NH)
4г	–	3340	3435	1.20 с, 1.48 с (3H, CH ₃), 1.37 д, 1.63 д (3H, CH ₃ , J 6.6), 4.26 д, 4.30 д (1H, CH, J 7.6), 5.71-5.78 м (1H, CH), 7.22 д, 7.30 д (2H _{аром.} , J 7.8), 7.57-7.62 м (3H _{аром.}), 7.66 с, 7.33 с (1H, H ² імідазол), 11.13 ш.с. (2H, OH+NH)
4д	–	3345	3450	1.37 с, 1.64 с (3H, CH ₃), 1.41 д, 1.59 д (3H, CH ₃ , J 6.4), 4.25 д, 4.31 д (1H, CH, J 7.6), 5.64-5.73 м (1H, CH), 7.22-7.41 м (4H _{аром.}), 7.65 с, 7.72 д (1H, H ² імідазол), 10.99 ш.с. (2H, OH+NH)
4e	–	3345	3440	1.25 с, 1.53 с (3H, CH ₃), 1.35 д, 1.59 д (3H, CH ₃ , J 6.4), 2.39 с (3H, CH ₃), 4.23 д, 4.29 д (1H, CH, J 7.6), 5.70-5.76 м (1H, CH), 7.07 д, 7.16 д (2H _{аром.} , J 7.6), 7.30-7.38 м (2H _{аром.}), 7.60 с, 7.68 с (1H, H ² імідазол), 10.94 ш.с. (2H, OH+NH)

Таблиця 3

ЯМР ^{13}C спектри сполук **3a-e**, **4a-e**

Сполука	δ , м.ч. (J, Гц)
3a	32.88 (CH ₃), 118.89 (C ⁵), 123.27 (HC ¹ =), 134.17 (C ²), 135.37 (C ⁴), 141.90 (HC ² =)
3б	116.79 (C _{Ar-F} , ² J _{C-F} 15.1), 119.43 (C ⁵), 123.01 (C ¹ =), 128.81 д (C _{Ar-F} , ³ J _{C-F} 6.2), 130.56 (C _{Ar}), 134.91 (C ²), 135.52 (C ⁴), 141.69 (C ² =), 162.50 д (C _{Ar-F} , ¹ J _{C-F} 258.3)
3в	119.34 (HC ¹ =), 120.12 (C ⁵), 124.45, 130.16, 131.31, 132.49 (C _{Ar}), 138.06 (C ⁴), 140.64 (C ²), 147.69 (C ² =)
3г	15.27 (CH ₃), 119.03 (C ¹ =), 119.84 (C ⁵), 124.63, 139.94, 131.77, 135.32 (C _{Ar}), 138.29 (C ⁴), 139.55 (C ²), 148.38 (C ² =)
3д	15.21 (CH ₃), 116.57 д (C _{Ar-F} , ² J _{C-F} 18.2), 119.22 (C ¹ =), 120.14 (C ⁵), 127.13, 131.52 (C _{Ar}), 131.54 (C ⁴), 139.57 (C ²), 148.85 (C ² =), 162.93 д (C _{Ar-F} , ¹ J _{C-F} 244.6)
3e	15.20 (CH ₃), 20.27 (CH ₃), 119.30 (C ¹ =), 119.94 (C ⁵), 124.67, 130.04, 131.02, 132.67 (C _{Ar}), 138.88 (C ⁴), 139.32 (C ²), 148.50 (C ² =)
4a	9.17 (CH ₃), 21.17 (CH ₃), 28.52 (CH), 74.95 (CH ₂), 95.87 (C ⁴ _{піразол}), 123.59 (C ⁵ _{імідазол}), 125.52 (C ⁴ _{імідазол}), 136.60 (C ² _{імідазол}), 137.48 (C ³ _{піразол}), 150.04 (C ⁵ _{піразол})
4б	9.29 (CH ₃), 28.84 (CH), 74.68 (CH ₂), 95.73 (C ⁴ _{піразол}), 116.50 д (C _{Ar-F} J 22.5) 124.20 (C ⁵ _{імідазол}), 126.51, 129.11 (C _{Ar}), 131.54 (C ⁴ _{імідазол}), 136.97 (C ² _{піразол}), 136.97 (C ³ _{піразол}), 162.21 д (C _{Ar-F} J 248.4), 159.02 (C ⁵ _{піразол}),
4в	8.89 (CH ₃), 20.2 (CH ₃) 28.37 (CH), 74.55 (CH ₂), 95.77 (C ⁴ _{піразол}), 123.76 (C ⁵ _{імідазол}), 126.47, 129.90, 136.96, 139.12 (C _{Ar}), 132.64 (C ⁴ _{імідазол}), 136.42 (C ² _{імідазол}), 137.25 (C ³ _{піразол}), 159.06 (C ⁵ _{піразол})
4г	8.57, 9.11 (CH ₃), 18.52, 18.88 (CH ₃), 34.77, 35.07 (CH), 82.19, 82.84 д (CH), 95.83, 96.33 (C ⁴ _{піразол}), 123.59, 124.50 (C ⁵ _{імідазол}), 124.86, 125.21, 126.66, 127.01, 130.36, 130.73, 138.82, 139.44 (C _{Ar}), 132.18, (C ⁴ _{імідазол}), 136.47, 136.65 (C ² _{імідазол}), 138.83, 139.02 (C ³ _{піразол}), 159.07, 159.25 (C ⁵ _{піразол})
4д	8.53, 9.33 (CH ₃), 19.07, 19.23 (CH ₃), 35.12, 35.15 (CH), 82.16, 82.70 (CH), 95.47, 96.13 (C ⁴ _{піразол}), 116.69, 116.71 (C _{Ar}), 123.81, 124.67 (C ⁵ _{імідазол}), 129.29, 129.72 (C _{Ar}), 131.49, 131.52, (C ⁴ _{імідазол}), 137.10, 137.23 (C ² _{імідазол}), 137.54 (C ³ _{піразол}), 158.88, 159.13 (C ⁵ _{піразол}), 169.30 д (C _{Ar-F} J 253.4)
4e	8.62, 9.17 (CH ₃), 18.61, 18.93 (CH ₃), 20.74, 20.95 (CH ₃), 34.82, 35.15 (CH), 82.12, 82.79 д (CH), 95.75, 96.28 (C ⁴ _{піразол}), 123.66, 124.52 (C ⁵ _{імідазол}), 126.26, 126.31, 126.75, 127.21, 129.96, 130.10, 139.05, 139.32 (C _{Ar}), 132.64, (C ⁴ _{імідазол}), 136.69, 136.87 (C ² _{імідазол}), 139.15, 139.32 (C ³ _{піразол}), 158.98, 159.18 (C ⁵ _{піразол})

ванням двох атропоізомерних форм. Згідно із результатами хромато-мас-спектрометрії співвідношення таких форм у сполучі **4г** становить 34:66%, **4д** – 41:59%, **4е** – 44:56%.

Бактерицидну та протигрибкову дію сполук **3a-e** та **4a-e** вивчали на виділених у хворих антибіотикорезистентних штаммах *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Staphylococ-*

Таблиця 4

Протигрибкова та антимікробна активність сполук **2a-e** та **3a-e**

Сполука	<i>S. albicans</i>		<i>S. aureus</i>		<i>B. cereus</i>		<i>A. fumigatus</i>		<i>A. niger</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
3a	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	250	125
3б	125	62,5	62,5	31,5	125	62,5	125	62,5	62,5	31,5
3в	125	62,5	62,5	31,5	125	62,5	125	62,5	62,5	31,5
3г	125	62,5	7,8	2,9	31,5	15,6	125	62,5	250	125
3д	125	62,5	7,8	2,9	62,5	31,5	125	62,5	250	125
3e	125	62,5	7,8	2,9	31,5	15,6	250	125	250	125
4a	500	250	62,5	31,3	125	62,5	250	125	250	125
4б	500	250	62,5	31,3	125	62,5	250	125	250	125
4в	500	250	15,6	7,8	125	62,5	250	125	250	125
4г	500	250	7,8	3,9	125	62,5	250	125	250	125
4д	125	62,5	250	125	125	62,5	250	125	250	125
4e	125	62,5	250	125	125	62,5	250	125	250	125
Контроль*	3,9	1,95	15,6	7,8	15,6	7,8	1000	500	250	125

* – При визначенні бактерицидної активності як контроль використовували препарат «Фурацилін» виробництва АТ «Галичфарм»; при визначенні протигрибкової активності як контроль використовували препарат «Клотримазол» виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»

cus aureus, *Bacillus cereus* за мінімальною інгібуючою (МІК) та мінімальною бактерицидною (МБЦК) і фунгістатичною (МФСК) та фунгіцидною (МФЦК) концентраціями [13]. Результати досліджень (табл. 4) свідчать, що синтезовані сполуки виявляють високу бактерицидну та фунгіцидну дію. Встановлено, що на величину активності впливає як природа замісника в положенні 1 імідазольного циклу, так і особливості будови фрагмента молекули, що містить нітрогрупу. Зокрема, продукти конденсації з нітроетаном **3г-е** показали в 4-6 разів вищу бактерицидну активність, ніж аналогічні сполуки **3а-в**, отримані конденсацією з нітрометаном. Така ж залежність спостерігається і для продуктів приєднання піразолону **4а-е**, що свідчить про домінуючу роль метильної групи у посиленні бактерицидної дії препаратів. Цікаво, що адукти **4а-е** виявляють в 2-4 рази меншу бактерицидну та протигрибкову активність, ніж відповідні нітроалкени, що, очевидно, пов'язано із зниженням їх біодоступності. Загалом бактерицидна дія досліджуваних сполук в 2-4 рази вища, ніж протигрибкова, що дозволяє зробити припущення про перспективність пошуку нових бактерицидних препаратів серед цього ряду похідних імідазолу.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВр. Спектри ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C реєстрували на спектрофото-

метрі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомакс-спектри одержані на прикладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

1-Алкіл(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли 3а-е. До розчину 0,01 Моль альдегіду **1а-е** в 5 мл нітроалкану **2а,б** додавали 0,39 г (0,005 Моль) ацетату амонію і кип'ятили впродовж 4 год. Надлишок нітроалкану випарювали при зниженому тиску, залишок кристалізували з етанолу.

4-[1-(1-Алкіл(арил)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-оли 4а-е. Суміш 0,005 Моль (2-нітровініл)імідазолу **3а-е** і 0,6 г (0,006 Моль) 3-метил-2-піразолін-5-ону кип'ятили впродовж 3 год у 20 мл води. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, сушили та кристалізували з оцтової кислоти.

Висновки

1. Конденсацією 4-хлоро-1H-5-формілімідазолів з нітроалканами в лужних умовах синтезовані 1-заміщені 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли.

2. Встановлено, що отримані 4-хлоро-(2-нітровініл)імідазоли є ефективними акцепторами реакції Міхаеля і реагують із 3-метил-2-піразолін-5-оном з утворенням 4-[1-(4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-олів.

3. Виявлена висока бактерицидна та помірною фунгіцидна активність синтезованих сполук.

Література

1. Mashkovskiy M. D. *Lekarstvennyye sredstva. 16-e izd., pererab., ispr. i dop.* – М.: Novaya volna, 2012, pp.917-924.
2. *Postanova Kabinetu ministriv Ukrayiny, №333 vid 25.03.2009.*
3. Verma A., Joshi S., Singh D. *Journal of Chemistry*, 2013, Vol. 2013, pp.1-12. doi:10.1155/2013/329412
4. Aleksandrova E. V., Kravchenko A. N., Kochergin P. M. *Khimiya heterotsyklicheskikh soedinenii – Chemistry of heterocyclic compounds*, 2011, Vol. 46, No.11, pp.1295-1317. doi:10.1007/s10593-011-0666-7
5. Pat. WO 2012141338 A1. Chen X., Haraguchi Y., Hashizume H; Publication Date: 18.10.2012.
6. Cavalleri B., Volpe G., Arioli V. *Journal of Medical Chemistry*, 1977, Vol. 20, No.5, pp.656-660. doi:10.1021/jm00215a007
7. Hrozav A. M., Chornous V. O., Palamar A. O., Demydovska S. A., Vovk M. V. *Farmatsevtichnyy zhurnal*, 2012, No.6, pp.61-67.
8. Chornous V. O., Palamar A. O., Yaremiy I. M., Burdenyk I. P., Vovk M. V. *Visnyk farmatsiyi*, 2013, Vol. No.74, pp.30-33.
9. Chornous V. A., Grozav A. N., Todoriko L. D., Vovk M. V. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal – Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2013, Vol. 47, No.10, pp.71-73. doi:10.1007/s11094-014-0996-8
10. Yet L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Katritzky A. R., Ramsden C. A., Scriven E. F. V., Taylor R. J. K.: Elsevier Ltd: USA, 2008, Vol. 4.2, pp.145-388. doi:10.1016/B978-008044992-0.00402-8
11. Meshram H. M., Kumar N. S., Nanubolu J. B., Rao L. Ch., Rao N. N. *Tetrahedron Letters*, 2013, Vol. 54, No.45, pp.5941-5949. doi:10.1016/j.tetlet.2013.08.042
12. Li J.-H., Du D.-M. *Organic Biomolecular Chemistry*, 2013, Vol. 11, No.38, pp. 6215-6223. doi:10.1039/C3OB41045E
13. Pershin G. N. *Metody eksperimentalnoy khimioterapii.* – М., 1959, pp.109-111.

Надійшла до редакції 10.07.2014 р.

УДК 41.64:541.124.7:547.315.2

СИНТЕЗ НОВИХ 4,4-СПИРОЦИКЛОАЛКЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ 1,2-ДИФЕНІЛПІРАЗОЛІДИН-3,5-ДІОНІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ

В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.І.Кашковський

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02094, м. Київ, Харківське шосе, 50, Україна. E-mail: vladimirxpu@rambler.ru

Ключові слова: рутенійкарбенові каталізатори; реакції метатезису; метатезис із закриттям циклу (RCM); піразолідин-3,5-діони; 1,2-діазолідини; біологічна активність

Описано синтез реакцією метатезису із закриттям циклу (RCM) нових 4,4-спіроциклоалкенільних похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів, які можуть виступати в ролі потенційно біологічно активних сполук, оскільки значна кількість 1,2-діазоловмісних структур проявляє широкий спектр фізіологічної активності і з успіхом використовується в біології, медицині, ветеринарії. Вихідні речовини для цих реакцій були синтезовані конденсацією відповідних гідрозобензенів з похідними алілмалонової кислоти, після чого одержані моноалілпіразолідиндіони взаємодією з алкенилгалогенідами були перетворені на ненасичені дизаміщені 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діони, які потім піддавались реакціям метатезису із закриттям циклу. Оптимальним каталізатором для проведення даної конверсії виявився рутенійкарбеновий комплекс Граббса другого покоління, дієва концентрація якого не перевищувала 3 мольних %. Вихід продуктів метатезису складав 75-91%. Попередній комп'ютерний прогноз біологічної активності за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances показав, що одержані сполуки з високою ймовірністю можуть бути інгібіторами L-глутамат оксидази, інгібіторами тестостерон-17β-дегідрогенази (НАДФ+), антагоністами нікотин альфа2βета2 рецептора, а також мати протизапальні властивості.

SYNTHESIS OF NEW 4,4-SPIROCYCLOALKENIC 1,2-DIPHENYLPYRAZOLIDINE-3,5-DIONE DERIVATIVES BY RING-CLOSING METATHESIS REACTIONS

V.M.Holovatiuk, Yu.V.Bezugly, V.I.Kashkovsky

Key words: ruthenium carbene catalysts; metathesis reactions; ring-closing metathesis (RCM); pyrazolidine-3,5-diones; 1,2-diazolidines; biological activity

The present article describes the synthesis of new 4,4-spiroalkenic 1,2-diarylpyrazolidine-3,5-diones by ring-closing metathesis reactions (RCM). They may be potential biological active compounds since a great quantity of 1,2-diazoles show a wide spectrum of both biological and pharmacological activities, and therefore, they are successfully used in biology, medicine, veterinary medicine. The initial compounds for ring closing metathesis cyclization were synthesized by the corresponding hydrazobenzenes condensation with various allylmalonic acid derivatives, whereupon monoallylpyrazolidinediones obtained were alkylated by some halogenoalkenes to form unsaturated disubstituted 1,2-diarylpyrazolidine-3,5-dione with subsequent ring-closing metathesis. The most appropriate catalyst for carrying out the aforementioned conversion appeared to be the ruthenium carbene Grubbs complex of the second generation used in the concentration not more than 3 mol.%. The yield of the metathesis products was 75-91%. The preliminary computer prognosis of the biological activity of the new spirocycloalkenic 1,2-diazoles by means of Prediction of Activity Spectra for Substances programme has shown that the substances obtained with the high probability may be inhibitors of L-glutamate oxidase and testosterone 17-β-dehydrogenase (NADP+), nicotine 2αbeta2 receptor antagonists, as well as they can have the anti-inflammatory properties.

СИНТЕЗ НОВЫХ 4,4-СПИРОЦИКЛОАЛКЕНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИФЕНИЛПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОНОВ РЕАКЦИЯМИ МЕТАТЕЗИСА С ЗАКРЫТИЕМ ЦИКЛА

В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.И.Кашковский

Ключевые слова: рутенійкарбеновые каталізатори; реакции метатезиса; метатезис с закрытием цикла (RCM); піразолідин-3,5-діони; 1,2-діазолідини; биологическая активность

Описан синтез реакцией метатезиса с закрытием цикла (RCM) новых 4,4-спироциклоалкенільных 1,2-диарилпіразолідин-3,5-діонов, которые могут выступать в качестве потенциально биологически активных соединений, так как значительное количество 1,2-діазоловых молекул проявляет широкий спектр физиологической активности и с успехом используется в биологии, медицине, ветеринарии. Исходные соединения для циклизации реакциями метатезиса были синтезированы путем конденсации соответственных гидразобензолов с производными аллилмалоновой кислоты, после чего полученные моноаллилпіразолідиндіоны алкилированием различными алкенилгалогенидами были превращены в ненасыщенные дизамещенные 1,2-диарилпіразолідин-3,5-діоны, которые в дальнейшем подвергались реакциям метатезиса с закрытием цикла. Оптимальным каталізатором для проведения данной конверсии оказался рутенійкарбеновый комплекс Граббса второго поколения, действующая концентрация которого не превышала 3 мольных %. Выход продуктов метатезиса составлял 75-91%. Предварительный компьютерный прогноз биологической активности с помощью программы Prediction of Activity Spectra for Substances показал, что полученные соединения с высокой вероятностью могут быть ингибиторами тестостерон-17β-дегідрогеназы (НАДФ+), антагонистами никотин альфа2βета2 рецептора, а также иметь противовоспалительные свойства.

Піразолідини належать до важливих класів п'ятичленних гетероциклічних нітрогеновмісних сполук, які виявляють широкий спектр фізіологічної активності і з успіхом використовуються в біології, медицині, ветеринарії тощо.

Наприклад, відомий фармацевтичний препарат «Фенілбутазон» (4-бутил-1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діон) **1** є нестероїдним протизапальним препаратом з групи піразолідиндіонів. Він проявляє протизапальну, жарознижуючу та знеболюючу дію [1] та інтенсивно використовується при лікуванні хвороби Бехтерева, ревматоїдного артрити та синдрому Рейтера. Близьким за хімічною структурою є препарат «Фепразон» **2**, який характеризується протизапальними властивостями і застосовується при лікуванні захворювань суглобів опорно-рухового апарату та м'язів [2].

Протизапальна активність 1,2-діазоловмісних лікарських препаратів пояснюється їх здатністю неселективно пригнічувати тканинні ферменти циклооксигенази 1 і 2 типу, що беруть участь у біоконверсії арахідонової кислоти в простагландини, які власне і ескалюють запальні процеси в організмі.

Також відомо, що речовини з піразолідиндіоним фрагментом схильні проявляти антибактеріальну та фунгіцидну активність [3]. Тому створення нових препаратів шляхом модифікації піразолідиндіонового циклу є цікавим і перспективним напрямком сучасних досліджень в галузі органічної та фармацевтичної хімії.

Автори [4] синтезували 1,2-діазоловий спіран – 1-фенілпіразолідин-4-спіроциклопропан-3,5-діон **3**, який може виступати інгібітором ферменту дигідрооротатдегідрогенази, проте в літературі відсутні відомості про ненасичені спіроциклічні похідні піразолідин-3,5-діонів.

Подане дослідження присвячене синтезу нових ненасичених спіроциклічних 1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діонів реакцією метатезису із закриттям циклу. Такого типу сполуки можуть бути потенційно біологічно активними речовинами або напівпродуктами для їх одержання, оскільки по-

двійний зв'язок у подальшому може бути модифікований різними функціональними групами.

Нами здійснено синтез низки моноалкенілпіразолідиндіоновоїх похідних декількома способами. Перший полягає у конденсації відповідного діетилового естеру алілмалонової кислоти **4** з гідразобенzenом **3a** в присутності метоксиду натрію при високій температурі (120-150°C) (схема 1). Суть другого методу зводиться до ацилювання гідразобензенів **3 b-d** дихлороангідридом алілмалонової кислоти **5** в присутності піридину при низькій температурі (-5-0°C) або конденсації алілмалонової кислоти **6** з гідразобенzenами **3 b-d** в присутності дициклогексилкарбодііміду (DCC) як відповідніаючого агента.

Подальшим алкілюванням сполук **7a-c** алілгалогенідами була отримана низка нових діалізаміщених похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів **8a-i** (схема 2).

Через різну активність алкілюючих агентів було використано два підходи до введення алкенільної групи: 1) алкілювання в присутності алкоксиду натрію при температурі 70-80°C протягом 3 годин; 2) використання більш сильної основи – калію третбутоксиду в диметилсульфоксиді при 70°C протягом 7 годин.

Обидва методи дозволяють одержувати діалкенільмісні піразолідиндіони **8a-i** з виходами 70-90% та використовувати їх в подальшому без додаткової очистки.

Отримані 4,4-діалкенільмісні 1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діони **8a-i** було введено в реакцію метатезису із закриттям циклу у відповідні ненасичені спіропохідні піразолідиндіону **9a-i** за допомогою рутенійкарбенового каталізатора метатезису – 1,3-біс(2,6-диметилфеніл)-2-імідазолідинліден)дихлоро(фенілметилен)(трициклогексилфосфін)рутенію **10** (каталізатор Граббса другого покоління) (схема 2). Процес проводили в розчинах абсолютного дихлорометану в атмосфері сухого аргону при температурі 42°C впродовж 2 годин при концентраціях каталізатора 3 мольних %.

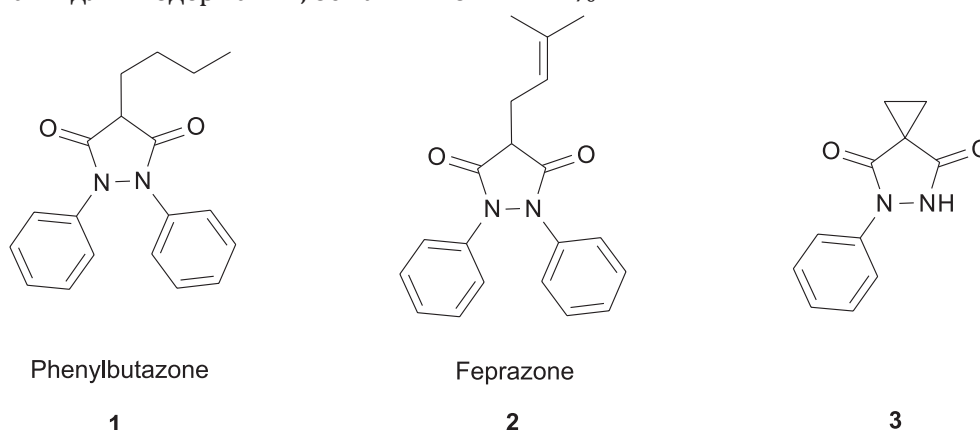


Рис. Нестероїдні протизапальні препарати з групи піразолідиндіонів. 1 – Фенілбутазон; 2 – Фепразон.

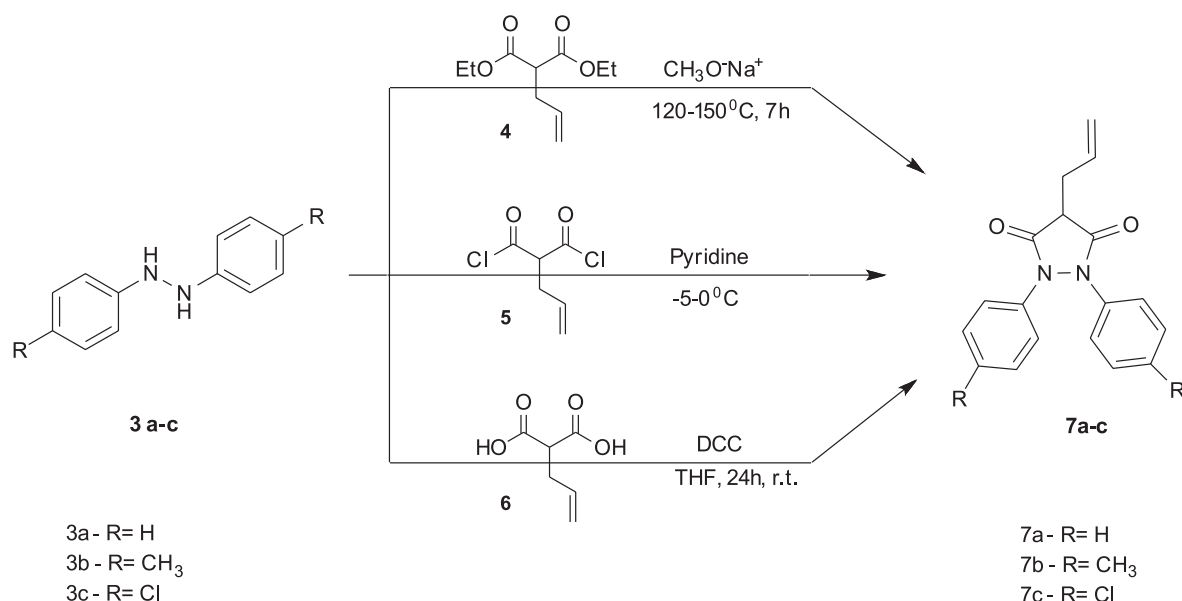


Схема 1

Продукти метатезису відділяли від катализатора методом колонкової хроматографії та ідентифікували за допомогою методу ядерного магнітного резонансу ЯМР ¹H та елементного аналізу.

Попередній комп'ютерний прогноз біологічної активності продуктів метатезису **9a-i** за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances [5] дозволяє зробити припущення, що одержані сполуки з високою ймовірністю (70-85%) можуть бути інгібіторами L-глутамат оксидази, інгібіторами тестостерон-17**бета**-дегідрогенази

(НАДФ+), антагоністами нікотин *альфа2бета2* рецептора, протизапальними засобами.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H записані на приладі Varian Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц у розчинах DMSO-d₆ та CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС. Відповідні гідробензени та дихлорангідрид маленової кислоти синтезовані за методиками [6, 7], катализатор Граббса другого покоління – за методикою [8].

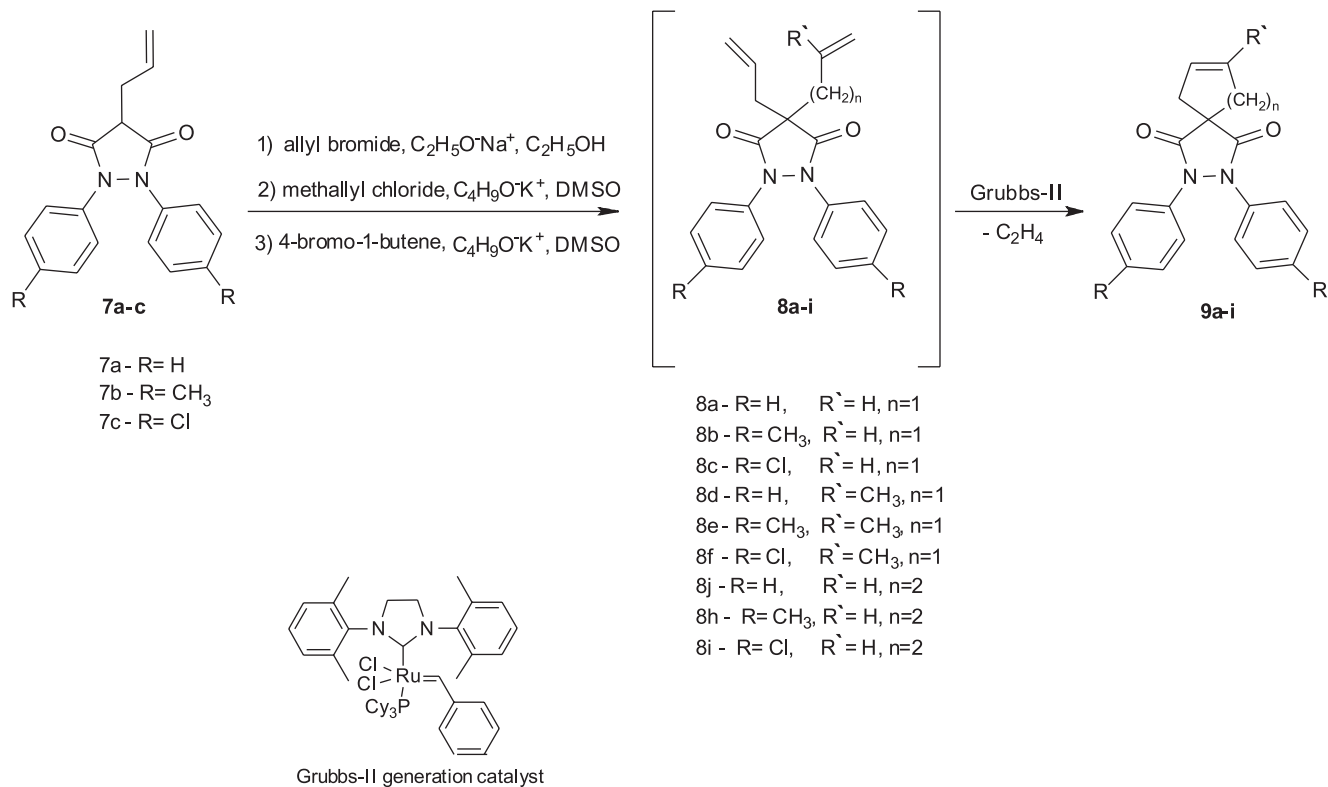


Схема 2

4-Аліл-1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діон 7a.

Попередньо приготовлений розчин 2,8 г (52,5 ммоль) натрію метоксиду в 40 мл абсолютного метанолу переносять у суху ампулу ємністю 100 мл, додають 5,4 г (27,1 ммоль) алілдіетилмалонату (**4**) і 5 г (27,1 ммоль) гідразобензену (**3a**). Ампулу запаюють і нагрівають на масляній бані впродовж 7 годин, поступово підвищуючи температуру від 120 до 150°C. Дану температуру витримують ще 2 години, реакційну масу після охолодження виливають у воду, двічі екстрагують діетиловим етером і, відділивши етерний шар, підкислюють водний залишок 10%-ним розчином соляної кислоти до слабокислого середовища (рН=4). Кристалічний продукт відфільтровують, промивають до нейтральної реакції та перекристалізують із етанолу. Вихід – 5,1 г (64,8%). Т. пл. = 130-132°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.87 (2H, т), 3.49 (1H, т), 5.17(1H, д), 5.27 (1H, д), 7.19 (2H,т), 7,32 (8H, м). C₁₈H₁₆N₂O₂. Знайдено, %: С 73,91; Н 5,50; N 9,46. Обчислено, %: С 73,95; Н 5,52; N 9,58.

4-Аліл-1,2-біс(4-метилфеніл)піразолідин-3,5-діон 7b. До охолодженого до -5-0°C розчину 5 г (27,1 ммоль) гідразобензену (**3b**) в 40 мл сухого дихлорометану додають 4,7 мл абсолютно піридину, а потім при інтенсивному перемішуванні повільно додають 4,9 г (27,1 ммоль) дихлороангідриду алілмалонової кислоти (**5**) з такою швидкістю, щоб температура реакційної маси не перевищувала 0°C. Перемішування продовжують протягом 12 годин при кімнатній температурі, а потім реакційну суміш висаджують п'ятикратною кількістю підкисленої води. Утворений осад відфільтровують, промивають холодною водою та перекристалізують з етанолу. Вихід – 6,7 г (85%). Т. пл. = 145-147°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.25 (6H, с), 2.84 (2H, т), 3.47 (1H, т), 5.15(1H, д), 5.26 (1H, д), 7.10 (4H, д), 7,18 (4H, д). Знайдено, %: С 74.91; Н 6.22; N 8.67. C₂₀H₂₀N₂O₂. Обчислено, %: С, 74.98; Н, 6.29; N, 8.74.

4-Аліл-1,2-біс(4-хлорофеніл)піразолідин-3,5-діон 7c. До охолодженого до 0°C розчину 5 г (27,1 ммоль) гідразобензену (**3c**) та 3,88 г (27,1 ммоль) алілмалонової кислоти (**6**) в 50 мл сухого дихлорометану при перемішуванні додають порціями 11,2 г (54,2 ммоль) дициклогексилкарбодііміду, підтримуючи температуру в межах 5-10°C. Реакційну суміш залишають на 12 годин при кімнатній температурі, відфільтровують осад дициклогексилсечовини, фільтрат упарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують з етанолу. Вихід – 6,3 г (79%). Т. пл. = 154-156°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.86 (2H, т), 3.49 (1H, т), 5.18(1H, д), 5.28 (1H, д), 7.25 (4H, д), 7,31 (4H, д). Знайдено, %: С 59.81; Н 3.87; Cl 19.59; N 7.70. C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂. Обчислено, %: С 59.85; Н 3.91; Cl 19.63; N 7.76.

Загальна методика синтезу сполук 8a-c

До розчину 1,7 ммоль металічного натрію в 10 мл абсолютного етанолу додають 1,7 ммоль відповідного 4-аліл-1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону, перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі та додають 2,3 ммоль алілброміду. Через 30 хвилин перемішування реакційну суміш кип'ятять впродовж 2 годин, натрію бромід відфільтровують, спирт упарюють, отриманий продукт використовують у реакції метатезису без додаткової очистки.

Загальна методика одержання сполук 8d-i

До розчину 1,7 ммоль 4-аліл-1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону в 5 мл абсолютного диметилсульфоксиду додають 1,7 ммоль калію третбутоксиду, перемішують при 50°C протягом 20 хвилин та додають 2,2 ммоль 2-метил-3-хлор-1-пропену (металіхлорид) або 4-бром-1-бутену. Температуру реакційної суміші підвищують до 70°C, перемішують впродовж 8 годин, охолоджують, висаджують водою, екстрагують 2 рази етилацетатом. Органічну фазу висушують над безводним сульфатом натрію, відфільтровують, упарюють при зниженому тиску і отриманий маслоподібний продукт використовують у реакції метатезису із закриттям циклу.

Загальна методика синтезу спіроциклоалкенільних похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів 9a-i

У колбі Шленка розчиняють 1,5 ммоль 4,4-дилкенил-1,2-діарил-піразолідин-3,5-діону в 10 мл сухого дихлорометану, насичують систему сухим аргонном та додають 0,045 ммоль каталізатора Граббса II **10**. Реакційну суміш витримують при 42°C протягом 2 годин, розчинник упарюють, залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі в системі дихлорометан-гексан (1:2), а потім кристалізують з етанолу.

2,3-Дифеніл-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9a. Вихід – 0,41 г (91%). Т. пл. = 110-112°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 3.04 (4H, с), 5.74 (2H, с), 7.19 (2H,т), 7,32-7,35 (8H, м). Знайдено, %: С 74.91; Н 5.27; N 9.16. C₁₉H₁₆N₂O₂. Обчислено, %: С 74.98; Н 5.30; N 9.20.

2,3-Біс(4-метилфеніл)-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9b. Вихід – 0,4 г (81%). Т. пл. = 146-148°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.25 (6H, с), 2.99 (4H, с), 5.70 (2H, с), 7.10 (4H, д), 7,19 (4H, д). Знайдено, %: С, 75.82; Н, 6.02; N, 8.39. C₂₁H₂₀N₂O₂. Обчислено, %: С 75.88; Н 6.06; N 8.43.

2,3-Біс(4-хлорофеніл)-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9c. Вихід – 0,48 г (87%). Т. пл. = 150-152°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 3.01 (4H, с), 5.73 (2H, с), 7.27 (4H, д), 7,32 (4H, д). Знайдено, %: С 61.09; Н 3.71; Cl 18.95; N 7.48. C₁₉H₁₄Cl₂N₂O₂. Обчислено, %: С 61.14; Н 3.78; Cl 19.00; N 7.51.

7-Метил-2,3-дифеніл-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9d. Вихід – 0,38 г (80%). Т. пл. = 105-107°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.79 (3H, с), 2.91 (2H, с), 2.99 (2H, д), 5.33 (1H, т), 7.18 (2H, т), 7.27-7.32 (8H, м). Знайдено, %: С 75.41; Н 5.67; N 8.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С, 75.45; Н, 5.70; N, 8.80.

7-Метил-2,3-біс(4-метилфеніл)-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9e. Вихід – 0,4 г (78%). Т. пл. = 114-116°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.77 (3H, с), 2.27 (6H, с), 2.87 (2H, с), 2.95 (2H, д), 5.31 (1H, т), 7.25 (4H, д), 7.30 (4H, д). Знайдено, %: С 76.22; Н 6.39; N 8.04. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 76.28; Н 6.40; N 8.09.

7-Метил-2,3-біс(4-хлорофеніл)-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9f. Вихід – 0,5 г (85%) Т. пл. = 115-117°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.76 (3H, с), 2.86 (2H, с), 2.94 (2H, д), 5.29 (1H, т), 7.23 (4H, д), 7.28 (4H, д). Знайдено, %: С 61.98; Н 4.12; Cl 18.28; N 7.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 62.03; Н 4.16; Cl 18.31; N 7.23.

2,3-Дифеніл-2,3-діазаспіро[4,5]дец-7-ен-1,4-діон 9g. Вихід – 0,38 г (80%). Т. пл. = 129-131°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.06 (2H, т), 2.39 (2H, м), 2.50 (2H, д), 5.75 (1H, м), 5.91 (1H, м), 7.18 (2H, т), 7.36 (8H, м). Знайдено, %: С 75.41; Н 5.65; N 8.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 75.45; Н 5.70; N 8.80.

2,3-Біс(4-метилфеніл)-2,3-діазаспіро[4,5]дец-7-ен-1,4-діон 9h. Вихід – 0,42 г (82%). Т. пл. = 130-132°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.02 (2H, т), 2.25 (6H, с), 2.35 (2H, м), 2.45 (2H, д), 5.72 (1H, м), 5.88 (1H, м), 7.08 (4H, д), 7.18 (4H, д). Знайдено, %: С 76.25; Н 6.37; N 8.06. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 76.28; Н 6.40; N 8.09.

2,3-Біс(4-хлорофеніл)-2,3-діазаспіро[4,5]дец-7-ен-1,4-діон 9i. Вихід – 0,49 г (84%). Т. пл. = 147-149°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.01 (2H, т), 2.34 (2H, м), 2.45 (2H, д), 5.72 (1H, м), 5.89 (1H, м), 7.23 (4H, д), 7.28 (4H, д). Знайдено, %: С 62.00; Н 4.11; Cl 18.28; N 7.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 62.03; Н 4.16; Cl 18.31; N 7.23.

Висновки

1. Реакцією метатезису із закриттям циклу 4,4-діалкеніл-1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів в присутності рутенійкарбенового каталізатора Граббса другого покоління синтезовані нові ненасичені спіроциклічні похідні 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів.

2. Згідно із прогнозом біологічної активності за програмою Prediction of Activity Spectra for Substances одержані сполуки з високою ймовірністю можуть бути інгібіторами L-глутамат оксидази, інгібіторами тестостерон-17**бета**-дегідрогенази (НАДФ+), антагоністами нікотин **альфа2бета2** рецептора, протизапальними засобами.

Література

1. Rubtsov M. V., Baichikov A. G. *Sinteticheskie khimiko-farmatsevticheskie preparaty (The synthetic chemical and pharmaceutical preparations)*. Moscow, 1971, p.162.
2. Tamotsu Koyama, Yoshihiro Izawa, Hiroshi Wada, Tokutaro Makita, Yoshinobu Hashimoto, Makoto Enomoto. *Toxicological aspects of feprazone, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug*. *Toxicology and applied pharmacology*, 1982, 64 (2), pp.255-270.
3. Cited 2 times. doi: 10.1016/0041-008X(82)90222-8
4. William Fraser, Colin J. Suckling and Hamish C. S. Wood. *Latent inhibitors. Part 7. Inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase by spirocyclopropano-barbiturates*. *Journal of the Chemical Society*, 1990, *Perkin Transactions 1*, No.11, pp.3137-3144.
5. Cited 23 times. doi: 10.1039/P19900003137
6. Kumar and Jain. *Synthesis and antimicrobial evaluation of 4-benzylidene-pyrazolidine-3,5-dione derivatives*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2013, Vol. 4, issue 1, pp.453-457.
7. Filimonov D. A., Poroykov V. V. *Rossiyskiy khimicheskiy jurnal – Russian chemical journal*, 2006, No.2, pp.66-75.
8. Chang-Rui Zhanga, Yu-Lu Wang. *A Simple and Efficient Method for the Reduction of Azo Compounds*. *Synthetic Communications*, 2003, Vol. 33, No.24, pp.4205-4208.
9. Cited 1 times. doi: 10.1081/SCC-120026848
10. Michel K., Matter M. *Synthese von Pyrano[2,3-c]pyrazol-3-onen Über Pyrazole*. *Helvetica Chimica Acta*, 1961, No.22, pp.1025-1030.
11. Cited 3 times. doi: 10.1002/hlca.19610440420
12. Holovatiuk V. M., Bezugly Yu. V., Kashkovsky V. I. *Dopovidi natsionalnoi akademii nauk Ukrainy – Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 2011, No.12, pp.118-124.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.

СИНТЕЗ І ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ АМІНОЕТОКСИДИФЕНІЛІВ

С.О.Заноза, Г.В.Мальцев, С.А.Ляхов, С.А.Андронаті, М.Ю.Зубрицький*,
О.С.Богорад-Кобельська**, О.В.Плотка**, Н.М.Жолобак**, М.Я.Співак**

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України

65080, м. Одеса, Люстдорфська дорога, 86. E-mail: office.physchem@nas.gov.ua

* Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України

** Інститут мікробіології та вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України

Ключові слова: діаміноетоксиdifеніли; протівірусні препарати; цитотоксичність

Механізм реалізації протівірусної активності (ПА) та індукції інтерферону (ІФН) планарними поліциклічними сполуками досі не встановлено, хоча висунута нами гіпотеза про пріоритетну роль інтеркаляції в двоспиральні нуклеїнові кислоти (НК) набула вагомих аргументів на свою користь в наших роботах та роботах іноземних колег. З іншого боку, наявність ПА та здатності індукувати ІФН у похідних дифенілу, не здатних до інтеркаляції у НК, вказує на можливість реалізації альтернативних механізмів. Це й спричинило наш інтерес до поглибленого дослідження аміноалкоксидифенілів (АЕД), початку якого – синтезу та дослідженню цитотоксичності АЕД і присвячена ця стаття. Алкілюванням дигідроксибіфенілу дихлороетаном у суміші водного розчину гідроксиду натрію (20%) з 1,2-дихлороетаном у присутності тетрабутиламонію хлориду (ТБАХ) отримано 4,4'-біс-(2-хлороетокси)біфеніл. Заміну хлору на йод проводили в суміші ксилолу з водним розчином йодиду натрію в присутності ТБАХ з наступним амінуванням низкою первинних та вторинних амінів; синтезована низка АЕД. В мас-спектрах з іонізацією БПА синтезованих сполук наявні інтенсивні піки протонованих молекулярних іонів (МІ), найбільш типовим шляхом фрагментації МІ є розрив зв'язку PhO-CH₂ з відщепленням бокового аміноалкільного фрагменту. В ІЧ-спектрах наявні смуги поглинання, характерні для зв'язків С-Н (аром.), С-Н (аліф), С-О-С та NH протонованих термінальних аміногруп. У спектрах ¹H-ЯМР наявні сигнали від ароматичних та аліфатичних протонів, мультиплетність та інтегральна інтенсивність яких відповідає приписуванім структурам. На клітинах ПТП вивчена цитотоксичність низки 4,4'-біс-(2-аміноетокси)дифенілів, значення якої зіставні з токсичністю аміксину та знаходяться в діапазоні від низьких до помірних.

SYNTHESIS AND CYTOTOXICITY OF AMINOETHOXYDIPHENYLS

S.O.Zanoza, G.V.Maltzev, S.A.Lyakhov, S.A.Andronati, M.Yu.Zubritskiy, O.S.Bogorad-Kobelska, O.V.Plotka, N.M.Zholobak, M.Ya.Spivak

Key words: diaminoethoxydiphenyls; antiviral drugs; cytotoxicity

The implementation mechanism of the antiviral activity (AA) and interferon induction (IFI) by planar polycyclic compounds has not yet been determined. However, our hypothesis of the priority role of intercalation in double strand nucleic acids (NA) has gained strong arguments in its favour in our works and the works of foreign colleagues. On the other hand, the presence of AA and the ability to induce IFI in biphenyl derivatives that are incapable to intercalate in NA indicates the possibility of implementing alternative mechanisms. This determined our interest to the study of aminoethoxydiphenyls (AED), which synthesis and investigation of cytotoxicity become the subject of this article. 4,4'-Bis-(2-chloroethoxy)diphenyl was obtained by alkylation of dihydroxydiphenyl with dichloroethane in its mixture with aqueous sodium hydroxide (20%) in the presence of tetrabutylammonium chloride (TBAC). Series of AED were synthesized by substitution of chlorine by iodine in the mixture of xylene with the aqueous solution of sodium iodide in the presence of TBAC with subsequent amination with primary and secondary amines. The protonated molecular ions (MI) intensive peaks of the compounds synthesized are observed in the mass spectra with FAB ionization. The most common way of MI fragmentation is PhO-CH₂-bond cleavage following the side aminoalkyl fragment detachment. Absorption bands typical for CH (arom.), CH (aliph.), COC bonds and NH protonated terminal amino groups are present in IR spectra. In the ¹H-NMR spectra signals from aromatic and aliphatic protons present, multiplicity and integral intensity correspond to the attributed structures. Cytotoxicity of the compounds synthesized was tested using EPT cells in vitro. All AED tested appeared to be comparable to amixine and are in the range from low to moderate cytotoxicity.

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ АМИНОЭТОКСИДИФЕНИЛОВ

С.А.Заноза, Г.В.Мальцев, С.А.Ляхов, С.А.Андронаті, М.Ю.Зубрицький, Е.С.Богорад-Кобельская, Е.В.Плотка, Н.М.Жолобак, Н.Я.Співак

Ключевые слова: диаминэтоксиdifеніли; протівовірусні препарати; цитотоксичність

Механізм реалізації протівовірусної активності (ПА) і індукції інтерферону (ІФН) планарними поліциклічними соединениями до сих пор не установлен, хоча выдвинутая нами гипотеза о пріоритетной роли интеркаляції в двухспиральные нуклеиновые кислоты (НК) получила весомые аргументы в свою пользу в наших работах и работах зарубежных коллег. С другой стороны, наличие ПА и способности индуцировать ИФН в производных дифеніла, не способных к интеркаляції в НК, указывает на возможность реалізації альтернативных механизмов. Это и определило наш интерес к развернутому исследованию аміноалкоксидифеніла (ААД), началу которого – синтезу и исследованию цитотоксичности ААД и посвящена эта статья. Алкілюванням дигідроксибіфеніла дихлорэтаном в смеси водного раствора гидроксида натрия (20%) с 1,2-дихлорэтаном в присутствии тетрабутиламоніа хлоріда (ТБАХ) получен 4,4'-біс-(2-хлорэтокси) біфеніл. Замена хлора на йод проводили

в смесі ксилола с водным раствором йодида натрия в присутствии ТБАЙ с последующим аминированием рядом первичных и вторичных аминов; синтезирован ряд АЭД. В масс-спектрах с ионизацией БУА синтезированных соединений имеются интенсивные пики протонированных молекулярных ионов (МИ), наиболее типичным путем фрагментации МИ является разрыв связи PhO-CH₂ с отщеплением бокового аминоалкильного фрагмента. В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения, характерные для связей СН (аром.), СН (алиф), СОС и NH протонированных терминальных аминогрупп. В спектрах ¹H-ЯМР имеются сигналы от ароматических и алифатических протонов, мультиплетность и интегральная интенсивность которых соответствуют приписываемым структурам. На клетках ПТП изучена цитотоксичность ряда 4,4'-бис-(2-аминоэтокси)дифенилов, значения сопоставимы с цитотоксичностью амиксина и находятся в диапазоне от низких до умеренных.

Одним з найефективніших противірусних засобів широкого спектра дії є аміксин (**1**), якому притаманні: здатність індукувати інтерферон [1-5], імунотропна активність [6-8], інгібування репродукції вірусів в інтерфероннезалежний спосіб [9], протизапальна [10-12] та антиканцерогенна [13] дія, протипухлинна [14, 15] та радіопротекторна активність [16-18], афінитет до α7nAHP [19], антигіпоксична активність [20], здатність інгібувати перекисне окиснення ліпідів [21]. Якщо щодо деяких видів активності аміксину механізм їхньої реалізації можна вважати встановленим більш менш точно, то стосовно механізму реалізації противірусної та інтерфероніндукуючої активності досі немає загальноприйнятої точки зору. Раніше ми висунули припущення, що здатність інтеркалювати у ДНК може бути «пусковим механізмом» цих видів активності аміксину. Для перевірки цього припущення нами були синтезовані низки планарних сполук, що належать різним класам конденсованих карбо- та гетероциклів і показано, що цим сполукам притаманні як інтеркаляція в ДНК, так і противірусна активність та здатність індукувати інтерферон [22, 23]. Більше того, аналогічні результати були отримані іншими групами дослідників [24, 25]. З іншого боку, похідні дифенілу **2**, **3**, синтезовані нами як такі, що скоріше за все не здатні до інтеркаляції, проявили противірусні та інтерфероніндукуючі властивості аналогічно аміксину [26, 27], але ж, як і передбачалось, не інтеркалювали в ДНК (схема 1).

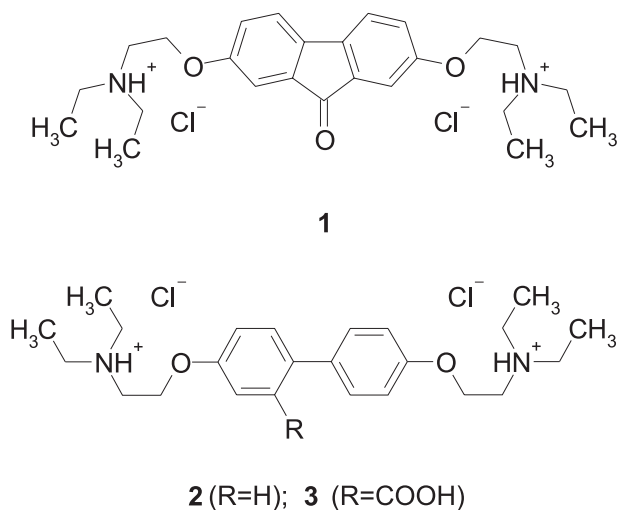


Схема 1

Саме тому похідні дифенілу, аналогічні сполукам **2** та **3**, привернули до себе нашу пильну увагу. В цій статті ми описуємо перші результати детального дослідження цих сполук, а саме їх синтез та цитотоксичні властивості.

Результати та їх обговорення

Синтез цільових сполук здійснювали за схемою 1 хлороалкілюванням 4,4'-дигідроксибіфенілу (**4**) з наступною заміною хлору на йод та амінодейодуванням. 4,4'-Біс-(2-хлороетокси)біфеніл (**5**) одержували хлороалкілюванням **4** 1,2-дихлороетаном у суміші 20% водного розчину гідроксиду натрію з 1,2-дихлороетаном у присутності 10% (від кількості **4**) тетрабутиламонію броміду (ТБАБ).

4,4'-Біс-(2-йодоетокси)біфеніл (**6**) був отриманий кип'ятінням протягом 10 годин суміші розчину **5** в ксилолі (суміш ізомерів) із водним розчином йодиду натрію в присутності тетрабутиламонію йодиду (ТБАІ). Отримана таким чином сполука **6** містила домішки (на рівні 1-5% за ТШХ) продукту монозаміщення (за даними мас-спектрометрії), які не заважали проведенню наступної стадії.

4,4'-Біс-(2-аміноетокси)біфеніли **7-27** отримували взаємодією **6** з первинними або вторинними амінами при кімнатній температурі в розчині диметилформаміду протягом 10-30 діб. За даними ТШХ реакції за участю метил-, етил- та бензиламінів завершувались вже через 10 діб, а з участю дибензиламіну, 4-бензил-, 2- та 4-метилпіперидинів потребували не менше 21 діб для завершення.

Продукти реакції виділяли з розбавленої водою реакційної суміші вибірковою екстракцією хлороформом з водних розчинів при різних значеннях рН. Кінцеві продукти виділяли як дигідрохлориди висадженням розчином безводного хлористого водню в діоксані (схема 2).

У мас-спектрах з іонізацією БПА всіх синтезованих сполук спостерігаються піки, які відповідають протонованим молекулярним іонам. В більшості випадків вони є найінтенсивнішими піками в спектрах. Найбільш типовим є розрив зв'язку PhO-CH₂ з відщепленням бокового аміноалкильного фрагменту, іон якого, як правило, проявляється одним з найінтенсивніших сигналів спектра.

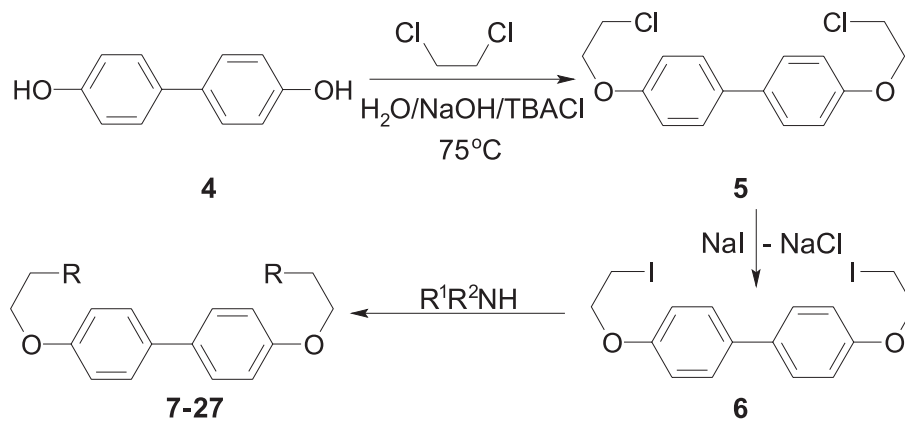


Схема 2

Таблиця 1

Будова амінів, використаних для синтезу 4,4'-біс-(2-аміноетокси)дифенілів (7-27)

Сполука	RH	Сполука	RH
7	$\text{H}_3\text{C}-\text{NH}_2$	8	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
9	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	10	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
11	$\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{NH}_2$	12	$\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$
2	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	13	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$
14	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	15	$\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$
16	$\text{HN}(\text{C}_7\text{H}_{13})$	17	$\text{HN}(\text{C}_5\text{H}_{11})$
18	$\text{HN}(\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{CH}_3$	19	$\text{HN}(\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{CH}_3$
20	$\text{HN}(\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	21	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
22	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	23	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
24	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	25	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$
26	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$	27	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_5\text{H}_{11})$

Таблиця 2

Цитотоксичність аміноетоксифенілів

Сполука	$-lgLC_{50}$	$\pm\epsilon$	Сполука	$-lgLC_{50}$	$\pm\epsilon$
1	4.28	0.01	16	5.04	0.15
2	4.85	0.03	17	4.30	0.06
7	4.41	0.02	18	4.42	0.03
8	4.97	0.06	19	3.5	
9	4.33	0.04	20	3.49	0.3
10	4.44	0.03	21	4.73	0.03
11	4.75	0.04	24	4.71	0.01
12	4.39	0.03	23	5.07	0.15
13	5.05	0.05	25	4.45	0.04
14	4.01	0.07	26	4.77	0.07
15	4.70	0.17	27	3.90	0.07

Наявність молекулярних іонів та основні шляхи їх фрагментації свідчать на користь приписуваним структурам.

В ІЧ-спектрах смуги поглинання, які відповідають коливанням зв'язків N-H протонуваних термінальних аміногруп, знаходяться при 3200-3800 cm^{-1} . Смуги, характерні для коливань C-H зв'язків ароматичних кілець, знаходяться при 3000-3050 cm^{-1} , а коливання C-O-C, характерні для етерів, спостерігаються при 1000-1100 cm^{-1} .

У спектрах ^1H -ЯМР спостерігаються сигнали від протонів як ароматичної, так і аліфатичної «частини» молекули, причому співвідношення інтегральних інтенсивностей цих сигналів відповідають розрахунковим для приписуваних структур. Протонам ароматичної частини молекули відповідають два дублети при 7.43-7.47 та 6.92-6.97 м.ч. Протони аміноетоксильного фрагменту проявляються на спектрі двома триплетами при 4.08-4.14 та 2.74-3.06 м.ч. Характер та розташування сигналів від протонів аліфатичної частини амінного фрагменту залежать від будови останнього та знаходяться при менших значеннях хімічного зсуву.

Цитотоксичність похідних 4,4'-дигідроксибіфенілу

Цитотоксичність сполук *in vitro* визначали за величиною $-lgLC_{50}$ (LC_{50} – їх концентрацією, що призводила до загибелі 50% клітин). Цю величину отримували нелінійною апроксимацією (крива доза-ефект) залежності ступеня летальності від негативного логарифму концентрації досліджуваних сполук. Отримані результати наведені в табл. 2. Більшість сполук характеризується значеннями LC_{50} в діапазоні 10-100 мкМ.

Найменшу цитотоксичність проявили сполуки, які містять 4-заміщений піперидин як термінальну аміногрупу (19, 20). Сполука 17, що містить незаміщений піперидин майже на один порядок більш цитотоксична за її заміщені анало-

ги. Сполуки з найбільшою цитотоксичністю (13, 16, 23) не мають загальних структурних ознак (13 – ациклічний амін, 16 – азагетероцикл, 23 – діамін), або, принаймні, такі загальні відстежити не вдається. Більшість сполук за своєю цитотоксичністю близька до аміксину (1).

Матеріали та методи

Для синтезів використовували реактиви кваліфікації не нижче «чда». Диметилформамід очищували від амінів.

ІЧ-спектри отримані на спектрофотометрі з Фур'є-перетворенням «SHIMADZU» в таблетках KBr.

Спектри ^1H ЯМР реєстрували в розчинах DMCO-d_6 та CDCl_3 відносно ТМС на приладі «Varian VXR-300» (300 МГц), мас-спектри БША – на спектрометрі «VG 70-70 EQ» (іонізацію здійснювали пучком атомів аргону з енергією 10 кВ; речовини розчиняли у 3-нітробензиловому спирті), мас-спектри електронного удару – на спектрометрі «MX-1321» (із прямим введенням зразка, температура випромінювача – 220°C, іонізацію здійснювали пучком електронів з енергією 70 еВ).

Для контролю чистоти синтезованих речовин використовували метод ТШХ на пластинках «Sorbfil ПТСХ-АФ-У-254» із використанням елюентів різного складу (хлороформ-ацетон 10:1; бензол-триетиламін 10:1; бензол-триетиламін-метанол 10:2:1).

Для приготування буферних, проміжних і робочих розчинів застосовані реактиви кваліфікації не нижче «хч» і дистильована вода. Досліджувані сполуки були хроматографічно гомогенними при нанесенні на пластинку 100 мкг. Для приготування розчинів використано мірний посуд різного номіналу II класу точності.

Синтез 4,4'-біс-(2-хлороетокси)дифенілу (5).

Суміш 20 г (0,11 Моль) 4,4'-діоксидифенілу (4), 200 мл (250 г, 2,53 Моль) 1,2-дихлороетану, 50 мл 50% розчину гідроксиду натрію та 8,75 г (0,027 Моль) тетрабутиламонію хлориду інтенсивно перемішують при 75°C впродовж 16 годин. Охолоджують, органічний шар відокремлюють, промивають водою, висушують хлоридом кальцію та випаровують на ротаційному випарнику досуха. Вихід продукту реакції становить 27,4 г (80%). М.В. 311.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_2$. Т. пл. – 190-191°C (C_7H_{16}).

Синтез 4,4'-біс-(2-йодоетокси)дифенілу (6).

До розчину 25 г (0,08 Моль) 4,4'-біс-(2-хлороетокси)дифенілу у 200 мл ксилолу додають розчин 24 г (0,16 Моль) йодиду натрію у 70 мл води та 30,11 г (0,082 Моль) тетрабутиламонію йодиду. Кип'ятять впродовж 10 годин, охолоджують, органічний шар відокремлюють, промивають 5% розчином тіосульфату натрію, водою, висушують безводним сульфатом натрію та випаровують на ротаційному випарнику досуха. Вихід становить 35,6 г

(90%). M.W. 494.11. $C_{16}H_{16}I_2O_2$. Т. пл. – 170-171°C (C_7H_{16}).

Синтез 4,4'-біс-(2-аміноетокси)дифенілів.

4,4'-Біс-(2-метиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (7). Розчиняють 1 г (0,002 Моль) 4,4'-біс-(2-йодоетокси)дифенілу у 5 мл диметилформаміду та додають 1,35 г (0,01 Моль) водного розчину метиламіну. Витримують при кімнатній температурі 5 днів. Розбавляють 200 мл води, доводять додаванням соляної кислоти рН до 2-3, екстрагують хлороформом. До водного шару додають розчин гідроксиду натрію до рН 12-13, ретельно екстрагують хлороформом, екстракт промивають водою до нейтрального рН водного шару. Органічний шар висушують безводним сульфатом натрію, випаровують на ротаційному випарнику досуха, залишок розчиняють у діоксані, переводять розчином хлористого водню в діоксані до стану дигідрохлориду, фільтрують. Осад кип'ятять у 20 мл ацетону, фільтрують. Процедуру кип'ятіння в ацетоні з наступним фільтруванням повторюють, доки речовина не буде хроматографічно гомогенною. Вихід продукту реакції – 0,220 г (30%). M.W. 373.32. Т. пл. – 221-222°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.36 с (6H, $2CH_3$); 2.76 т (J=5.7 Hz, 4H, $2CH_2$); 4.11 т (J=5.6 Hz, 4H, $2CH_2$); 6.97 д (J=8.3 Hz, 4H, 4CH); 7.47 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH). Знайдено, %: C 72.06; H 8.08; N 9.43. $C_{18}H_{24}N_2O_2$. MH^+ 301. Вирахувано, %: C 71.97; H 8.05; N 9.33.

Аналогічно одержують сполуки 8-27.

4,4'-Біс-(2-етиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (8). Вихід продукту реакції – 0,254 г (31%). M.W. 401.38. Т. пл. – 228-229°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.17 т (J=7.1 Hz, 6H, $2CH_3$); 2.73 – 2.78 к (J=7.0 Hz, 4H, $2CH_2$); 3.04 т (J=4.9 Hz, 4H, $2CH_2$); 4.13 т (J=5.3 Hz, 4H, $2CH_2$); 6.96 д (J=8.3 Hz, 4H, 4CH); 7.47 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH). Знайдено, %: C 73.07; H 8.55; N 8.58. $C_{20}H_{28}N_2O_2$. MH^+ 329. Вирахувано, %: C 73.14; H 8.59; N 8.53.

4,4'-Біс-(2-бутиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (9). Вихід продукту реакції – 0,315 г (34%). M.W. 457.49. Т. пл. – 232-233°C. Знайдено, %: C 74.97; H 9.40; N 7.33. $C_{24}H_{36}N_2O_2$. MH^+ 385. Вирахувано, %: C 74.96; H 9.44; N 7.28.

4,4'-Біс-(2-бензиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (10). Вихід продукту реакції – 0,322 г (35%). M.W. 425.52. Т. пл. – 260-261°C. Знайдено, %: C 79.51; H 7.14; N 6.23. $C_{30}H_{32}N_2O_2$. MH^+ 453. Вирахувано, %: C 79.61; H 7.13; N 6.19.

4,4'-Біс-(2-циклогексиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (11). Вихід продукту реакції – 0,371 г (30%). M.W. 509.56. Т. пл. – 264-265°C. Знайдено, %: C 77.04; H 9.18; N 6.33. $C_{28}H_{40}N_2O_2$. MH^+ 437. Вирахувано, %: C 77.02; H 9.23; N 6.42.

4,4'-Біс-(2-диметиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (12). Вихід продукту реакції – 0,269 г (34%). M.W. 401.38. Т. пл. – 255-256°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.34 с (12H, $4CH_3$); 2.74 т (J=5.6 Hz, 4H, $2CH_2$);

4.08 т (J=5.7 Hz, 4H, $2CH_2$); 6.94 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH); 7.43 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH). Знайдено, %: C 73.17; H 8.65; N 8.49. $C_{20}H_{28}N_2O_2$. MH^+ 329. Вирахувано, %: C 73.14; H 8.59; N 8.53.

4,4'-Біс-(2-діетиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (2). Вихід продукту реакції – 0,283 г (31%). M.W. 457.49. Т. пл. – 235-236°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.09 т (J=7.1 Hz, 12H, $4CH_3$); 2.66-2.71 к (J=7.1 Hz, 8H, $4CH_2$); 2.92 т (J=6.0 Hz, 4H, $2CH_2$); 4.10 т (J=6.1 Hz, 4H, $2CH_2$); 6.92 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH); 7.43 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH). Знайдено, %: C 74.99; H 9.39; N 7.35. $C_{24}H_{36}N_2O_2$. MH^+ 385. Вирахувано, %: C 74.96; H 9.44; N 7.28.

4,4'-Біс-(2-метилбутиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (13). Вихід продукту реакції – 0,272 г (28%). M.W. 485.54. Т. пл. – 244-244,5°C. Знайдено, %: C 75.72; H 9.81; N 6.83. $C_{26}H_{40}N_2O_2$. MH^+ 413. Вирахувано, %: C 75.68; H 9.77; N 6.79.

4,4'-Біс-(2-добензиламіноетокси)дифеніл дигідрохлорид (14). Вихід продукту реакції – 0,491 г (35%). M.W. 705.77. Т. пл. – 265-265,5°C. Знайдено, %: C 83.49; H 7.01; N 4.47. $C_{44}H_{44}N_2O_2$. MH^+ 633. Вирахувано, %: C 83.51; H 7.01; N 4.43.

4,4'-Біс-(2-морфоліноетокси)дифеніл дигідрохлорид (15). Вихід продукту реакції – 0,312 г (32%). M.W. 485.45. Т. пл. – 248-249°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.59 нер. т. (8H, $4CH_2$); 2.82 т (J=5.6 Hz, 4H, $2CH_2$); 3.74 м (8H, $3CH_2$); 4.14 т (J=5.6 Hz, 4H, $2CH_2$); 6.93 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH); 7.43 д (J=8.3 Hz, 4H, 4CH). Знайдено, %: C 69.80; H 7.78; N 6.88. $C_{24}H_{32}N_2O_4$. MH^+ 413. Вирахувано, %: C 69.88; H 7.82; N 6.79.

4,4'-Біс-(2-гексаметиленаміноетокси)дифеніл дигідрохлорид (16). Вихід продукту реакції – 0,327 г (31%). M.W. 509.56. Т. пл. – 235-236°C. Знайдено, %: C 76.97; H 9.18; N 6.43. $C_{28}H_{40}N_2O_2$. MH^+ 436. Вирахувано, %: C 77.02; H 9.23; N 6.42.

4,4'-Біс-(2-піперидиноетокси)дифеніл дигідрохлорид (17). Вихід продукту реакції – 0,345 г (35%). M.W. 481.51. Т. пл. – 255-255,6°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.44 м (4H, $2CH_2$); 1.61 м (8H, $4CH_2$); 2.52 м (8H, $4CH_2$); 2.79 т (J=6.0 Hz, 4H, $2CH_2$); 4.13 т (J=6.0 Hz, 4H, $2CH_2$); 6.92 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH); 7.43 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH). Знайдено, %: C 76.38; H 8.79; N 6.93. $C_{26}H_{36}N_2O_2$. MH^+ 409. Вирахувано, %: C 76.43; H 8.88; N 6.86.

4,4'-Біс-(2-(2-метилпіперидино)етокси)дифеніл дигідрохлорид (18). Вихід продукту реакції – 0,311 г (30%). M.W. 509.56. Т. пл. – 275-275,5°C. Знайдено, %: C 77.02; H 9.17; N 6.35. $C_{28}H_{40}N_2O_2$. MH^+ 437. Вирахувано, %: C 77.02; H 9.23; N 6.42.

4,4'-Біс-(2-(4-метилпіперидино)етокси)дифеніл дигідрохлорид (19). Вихід продукту реакції – 0,305 г (29%). M.W. 509.56. Т. пл. – 280-280,5°C. Знайдено, %: C 76.93; H 9.13; N 6.44. $C_{28}H_{40}N_2O_2$. MH^+ 437. Вирахувано, %: C 77.02; H 9.23; N 6.42.

4,4'-Біс-(2-(4-бензилпіперидино)етокси)дифеніл дигідрохлорид (20). Вихід продукту реакції –

0,441 г (33%). М.В. 661.76. Т. пл. – 245-246°C. Знайдено, %: С 81.68; Н 8.28; N 4.69. $C_{40}H_{48}N_2O_2$. MH^+ 589. Вираховано, %: С 81.59; Н 8.22; N 4.76.

4,4'-Біс-(2-диметиламіноетиламіноетокси)дифеніл тетрагідрохлорид (**21**). Вихід продукту реакції – 0,381 г (34%). М.В. 560.44. Т. пл. – 258-258,5°C. Знайдено, %: С 69.58; Н 9.22; N 13.49. $C_{24}H_{38}N_4O_2$. MH^+ 415. Вираховано, %: С 69.53; Н 9.24; N 13.51.

4,4'-Біс-(2-диметиламінопропіламіноетокси)дифеніл тетрагідрохлорид (**22**). Вихід продукту реакції – 0,437 г (36%). М.В. 588.49. Т. пл. – 262-263°C. Знайдено, %: С 70.57; Н 9.61; N 12.65. $C_{26}H_{42}N_4O_2$. MH^+ 443. Вираховано, %: С 70.55; Н 9.56; N 12.66.

4,4'-Біс-(2-діетиламіноетиламіноетокси)дифеніл тетрагідрохлорид (**23**). Вихід продукту реакції – 0,374 г (30%). М.В. 616.54. Т. пл. – 263-263,5°C. Знайдено, %: С 71.38; Н 9.85; N 11.83. $C_{28}H_{46}N_4O_2$. MH^+ 471. Вираховано, %: С 71.45; Н 9.85; N 11.9.

4,4'-Біс-(2-діетиламінопропіламіноетокси)дифеніл тетрагідрохлорид (**24**). Вихід продукту реакції – 0,371 г (29%). М.В. 644.60. Т. пл. – 267-267,5°C. Знайдено, %: С 72.22; Н 10.16; N 11.17. $C_{30}H_{50}N_4O_2$. MH^+ 499. Вираховано, %: С 72.25; Н 10.1; N 11.23.

4,4'-Біс-(2-морфоліноетиламіноетокси)дифеніл тетрагідрохлорид (**25**). Вихід продукту реакції – 0,392 г (30%). М.В. 644.51. Т. пл. – 271-272°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.47 нер. т (8H, 4CH₂); 2.54 т (J=6.1 Hz, 4H, 2CH₂); 2.81 т (J=6.1 Hz, 4H, 2CH₂); 3.06 т (J=5.0 Hz, 4H, 2CH₂); 3.72 т (8H, 4CH₂); 4.13 т (J=5.1 Hz, 4H, 2CH₂) 6.96 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH) 7.47 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH). Знайдено, %: С 67.50; Н 8.47; N 11.23. $C_{28}H_{42}N_4O_4$. MH^+ 499. Вираховано, %: С 67.44; Н 8.49; N 11.24.

4,4'-Біс-(2-морфолінопропіламіноетокси)дифеніл тетрагідрохлорид (**26**). Вихід продукту реакції – 0,386 г (28%). М.В. 672.57. Т. пл. – 277-277,5°C. Знайдено, %: С 68.38; Н 8.70; N 10.55. $C_{30}H_{46}N_4O_4$. MH^+ 527. Вираховано, %: С 68.41; Н 8.8; N 10.64.

4,4'-Біс-(2-піперидиноетиламіноетокси)дифеніл тетрагідрохлорид (**27**). Вихід продукту реакції – 0,412 г (32%). М.В. 640.57. Т. пл. – 274-275°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.44 нер. м (4H, 2CH₂); 1.56-1.62 м (8H, 4CH₂); 2.40 нер. т. (8H, 4CH₂); 2.49 т (J=6.4 Hz, 4H, 2CH₂); 2.81 т (J=6.4 Hz, 4H, 2CH₂); 3.05 т (J=5.3 Hz, 4H, 2CH₂); 4.12 т (J=5.3 Hz, 4H, 2CH₂); 6.96 д (J=8.8 Hz, 4H, 4CH); 7.46 д (J=8.6 Hz, 4H, 4CH). Знайдено, %: С 72.93; Н 9.42; N 11.25. $C_{30}H_{46}N_4O_2$. MH^+ 495. Вираховано, %: С 72.83; Н 9.37; N 11.33.

Визначення цитотоксичності

До сформованого моношару клітин ПТП у 96-лункових планшетах («Sarstedt») додавали досліджені сполуки у концентраціях 1,0-2,0 мг/мл з послідовним двократним розведенням та вирощували клітини впродовж 24-48 годин при 37°C. На кожну концентрацію речовин використовували по 3 лунки із клітинами. Цілісність плазматичної мембрани досліджених клітин визначали за відсутністю їх забарвлення 0,5% розчином трипанового синього («Sigma»), який не проникає у живі клітини, тоді як інтенсивно накопичується у клітинах із пошкодженою мембраною. Як контроль використовували клітини, не оброблені дослідженими сполуками. Облік кількості живих клітин проводили під мікроскопом за допомогою камери Горяєва.

Висновки

Показано, що постадійне нарощування аміноалкоксильного ланцюга є ефективним та ресурсозберігаючим шляхом при синтезі низки сполук із варіюванням термінальної аміногрупи.

Синтезовані аміноетоксидифеніли, будова яких підтверджена сучасними спектральними методами, характеризуються цитотоксичністю від низької до помірної (зіставною з цитотоксичністю аміксину), що робить доцільним їх подальше дослідження як потенційних противірусних агентів та індукторів інтерферону.

Література

- Mayer G. D., Krueger R. F. Antiviral activity of bis-DEAE-fluorenone, an oral interferone inducer – *Fed. Proc.*, 1970, Vol. 29, No.2, pp.635-640.
- Ермольєва З. В., Корнеева Л. Е., Балезина Т. И., Николаева О. В., Гвазава И. С. Тилорон как индуктор интерферона – *Антибиотики*, 1973, Т. 18, No.6, с.517-520.
- DeClercq E. Synthetic interferon inducers – *Topics in Cur. Chem.*, 1974, Vol. 52, No.2, pp.173-208.
- Чижов Н. П., Строганов В. И. Низкомолекулярные индукторы интерферона – *Физиологически активный журнал*, 1981, №13, с.3-9.
- Тазулахова Е. Б., Амитина Н. Н., Ершов Ф. И. Интерферониндуцирующая активность тилорона гидрохлорида – *Антибиот. мед. биотехнол.*, 1985, Т. 30, No.9, с.668-671.
- Chandra P., Wright G. J. Tilorone hydrochloride: the drug profile – *Top. Curr. Chem.*, 1977, Vol. 72, No.1, pp.125-148.
- Філіпова Т. О., Головенко М. Я. Тилорон: профіль біологічної активності. I. Фармакологічні властивості – *Інтегративна Антропологія*, 2006., No.1, pp.18-23.
- Філіпова Т. О., Головенко М. Я. Тилорон: профіль біологічної активності. II. Фармакокінетика, токсичність, механізми дії – *Інтегративна Антропологія*, 2006., No.2, pp.36-41.
- Katz E., Margalith E., Winer B. The effect of tilorone hydrochloride on the growth of several animal viruses in tissue cultures – *J. Gen. Virol.*, 1976, Vol. 31, No.1, pp.125-129.
- Chang Y. H. Adjuvant polyarthrititis. Suppression by tilorone – *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1977, Vol. 203, No.1, pp.156-161.
- Pasternak R. D., Marks R. L., Hubbs S. J., DiPasquale G. Effect of antirheumatic agents on the mitogen response of arthritic rat spleen cells – *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1985, Vol. 48, No.3, pp.353-367.
- Hiyama Y., Kuriyama K. Dissociation between antiinflammatory action of tilorone and its interferon inducing activity – *Agents Actions*, 1991, Vol. 33, No.3-4, pp.229-232.
- Логонова Т. С., Кинзирский А. С., Паршина О. В. Мирская Е. Е., Ершов Ф. И. Влияние индукторов интерферона на химически индуцированный мутагенез и канцерогенез – *Вест. Рос. Акад. мед. наук*, 1996, No.3, с.28-33.

14. Ершов Ф. И. Влияние индукторов интерферона на химически индуцированный мутагенез и канцерогенез – *Вестн. Рос. акад. мед. наук*, 1996, No.3, с.28-33.
15. Fung K., Ng S. W., Ha D. K., Choy Y. M. *Suppression of glucose transport of Ehrlich ascites tumour cell by interferon inducers – Chemotherapy*, 1986, Vol. 32, No.5, pp.458-463.
16. Кавецкий Р. Е., Балацкий К. П., Векслер И. Г., Ветрова Е. П. Тилорон – синтетический иммуностимулятор, обладающий противоопухолевой активностью – *Вопр. онкологии*, 1977, No.11, с.88-93.
17. Talas M., Fedorenko B., Batkai L., Stoger I. *Interferon production by and radioprotective effect of poly I : C and tilorone in mice exposed to helium alpha irradiation – Acta Microbiol.Hung*, 1985, Vol. 32, No.3, pp.225-231.
18. Чертков К. С., Талос М., Мосина З. М., Преображенский Ю. Ю. Радиопротекторная эффективность тилорона – *Радиобиология*, 1979, Т. 19, No.3, с.455-458.
19. Kim K., Pollard J. M., Norris A. J., McDonald J. T., Sun Y., Micewicz E., Pettijohn K., Damoiseaux R., Iwamoto K. S., Sayre J. W., Price B. D., Gatti R. A., McBride W. H. *High-throughput screening identifies two classes of antibiotics as radioprotectors: Tetracyclines and fluoroquinolones – Clinical Cancer Research*, 2009, Vol. 15, No.23, pp.7238-7245.
20. Briggs C. A., Schrimpf M. R., Anderson D. J., Gubbins E. J., Ween H., Thorin-Hagene K. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist properties of tilorone and related tricyclic analogues – *British Journal of Pharmacology*, 2008, Vol. 153, No.5, pp.1054-1061.
21. Ratan R. R., Siddiq A., Aminova L., Langley B. McConoughey S., Karpisheva K., Lee H. H., Carmichael T., Kornblum H., Coppola G., Geschwind D. H., Hoke A., Smirnova N., Rink C., Roy S., Sen C., Beattie M. S., Hart R. P., Grumet M., Sun D., Freeman R. S., Semenza G. L., Gazaryan I. *Small molecule activation of adaptive gene expression: tilorone or its analogs are novel potent activators of hypoxia inducible factor-1 that provide prophylaxis against stroke and spinal cord injury – Ann. N. Y. Acad. Sci*, 2008, Vol. 1147, pp.383-394.
22. Галкин Б. Н., Баринов В. А., Туинов Л. А., Филиппова Т. О., Иванова В. А., Головенко Н. Я., Литвинова Л. А. Влияние тилорона на системы перекисного окисления и антиперекисной защиты в норме и при гипоксии – *Вопросы медицинской химии*, 1990, Т. 36, No.1, с.60-62.
23. Доровських І. В., Карпенко О. С., Андронаті С. А., Жолобак Н. М., Співак М. Я. Аміноалкілнафтальміди як протівірусні та інтерфероніндукуючі агенти. Синтез та властивості – *Ukrainica Bioorganica Acta*, 2008, No.1, с.42-48.
24. Shibinskaya M. O., Mazepa A. V., Andronati S. A., Turov A. V., Zholobak N. M., Spivak N. Ya. *Synthesis, cytotoxicity, antiviral activity and interferon inducing ability of 6-(2-aminoethyl)-6h-indolo[2,3-b]quinoxalines – European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, Vol. 45, I. 3, pp.1237-1243.
25. Mucsi I., Molnar J., Tanaka M., Santelli-Rouvier C., Patelis A. M., Galy J. P., Barbe J. *Effect of acridine derivatives on the multiplication of herpes simplex virus – Anticancer Res*, 1998, Vol. 18, No.4C, pp.3011-3015.
26. Alcaro S., Arena A., Neri S., Ottana R., Ortuso F., Pavone B., Vigorita M. G. *Design and synthesis of DNA-intercalating 9-fluoren-beta-O-glycosides as potential IFN-inducers, and antiviral and cytostatic agents – Bioorg. Med. Chem*, 2004, Vol. 12, No.7, pp.1781-1791.
27. Шай Д. С., Жолобак Н. М., Мальцев Г. В., Фернандес де Рівас С. О., Литвинова Л. О., Андронаті С. А., Співак М. Я. Інтерфероногена активність аналогів аміксину та похідних дифенілу – *Мікробіологічний журнал*, 2007, Т. 69, No.5, pp.59-64.
28. Bogorad-Kobelska O. S., Zholobak N. M., Dolga O. V., Maltzev G. V., Andronati S. A., Spivak M. Ya. *Diphenyl derivatives: cytotoxicity, antiviral and IFN-inducing activities in vitro – International Journal of Biomedicine*, 2011, Vol. 1, No.3, pp.153-157.

Надійшла до редакції 10.07.2014 р.

УДК 547.241:547.789

СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНА ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ФЛУОРОАЛКІЛЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛІДИНОНІВ ТА ТІАЗИНАНОНІВ, ЩО МІСТЯТЬ АМІНОФОСФОНАТНИЙ АБО АМІНОКАРБОКСИЛАТНИЙ ФРАГМЕНТ

І.П.Єленіч, Ю.В.Рассукана, Я.Я.Хомутник, М.М.Корнет*, О.А.Бражко*, А.Д.Синиця, П.П.Онисько

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: onysko@rambler.ru

* Запорізький національний університет

Ключові слова: тiazолідинони; тiazинанони; бензотiazинанони; флуороалкіл; амінофосфонати; амінокарбоксилати; біологічна активність

Циклоконденсацією флуороалкілзаміщених імінофосфонатів та імінокарбоксилатів, $R_FCH(R)=NH$ [$R = (EtO)_2P(O), COOMe, R_F = CF_3, CHF_2$], з тiоєгліколевою, 3-меркаптопропіоною або тiосалициловою кислотою синтезовано 2-R-2-R_F-4-оксо-тiazолідини, тiazинани та бензотiazинани, що містять фрагмент амінофосфонової або амінокарбонової кислоти та флуороалкільну групу біля С-2 атома гетероциклу. Проведено первинний скринінг сполук на антиоксидантну та антибактеріальну активність. Антиоксидантну активність визначали методом, що базується на аутоокисненні адреналіну, а антибактеріальну – методом двократних серійних розведень з використанням бульйону Хоттинґера. Вивчені сполуки проявляють тільки незначний антиоксидантний ефект та є малоактивними по відношенню до досліджених штамів бактерій *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis* та *St. aureus*. Сполуки з діетоксифосфонільною або метоксикарбонільною групою біля С-2 атома п'яти- або шестичленного гетероциклу загалом проявляють подібну активність. Для 2-флуороалкілзаміщених 4-тiazолідинон- або 4-бензотiazинанон фосфонатів виявлено значний приріст біомаси культур порівняно з контролем, що може знайти застосування для стимулювання росту продуцентів біологічно активних сполук. Сполуки з фрагментом тiazинанону або бензотiazинанону проявляють прооксидантний ефект, що може стати основою для прояву протипухлинної та антимікробної активності.

SYNTHESIS, THE ANTIOXIDANT AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF FLUOROALKYL SUBSTITUTED THIAZOLIDINONES AND THIAZINANONES INCORPORATING AN AMINOPHOSPHONATE OR AMINOCARBOXYLATE FRAGMENT

I.P.Yelenich, Yu.V.Rassukana, Ya.Ya.Khomutnyk, M.M.Kornet, O.A.Brazhko, A.D.Synytsya, P.P.Onys'ko
Key words: thiazolidinones; thiazinanones; benzothiazinanones; fluoroalkyl; aminophosphonates; aminocarboxylates; biological activity

2-R-2-R_F-4-oxo-thiazolidines, thiazinanes, and bezothiazinanes incorporating a fragment of aminophosphonic or aminocarboxylic acid and a fluoroalkyl group at C-2 atom of the heterocycle have been prepared by cyclocondensation of the corresponding iminophosphonates or iminocarboxylates, $R_FCH(R)=NH$ [$R = (EtO)_2P(O), COOMe, R_F = CF_3, CHF_2$], with mercaptoacetic, 3-mercaptopropionic or thiosalicylic acid. The primary screening of the compounds on the antioxidant and antibacterial activity has been carried out. The antioxidant activity has been determined by the method based on auto-oxidation of adrenaline; the antibacterial activity has been investigated by the method of double serial dilution with the use of Hottinger broth. The compounds investigated show only an insignificant antioxidant effect and the low activity towards the strains of such bacteria as *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis* and *St. aureus*. Compounds bearing diethoxyphosphonyl or methoxycarbonyl group at C-2 atom of a five- or six-member heterocycle show the similar activity in general. For 2-fluoroalkyl substituted 4-thiazolidinon- or 4-bezothiazinanones a considerable growth of the culture biomass has been revealed, and it can find application for growth stimulation of producers of biologically active compounds. Compounds incorporating the thiazinanones or bezothiazinanones fragment reveal the prooxidant effect, and it can become a basis for manifestation of the antineoplastic or antimicrobial activity.

СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛИДИНОНОВ И ТИАЗИНАНОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОФОСФОНАТНЫЙ ИЛИ АМИНОКАРБОКСИЛАТНЫЙ ФРАГМЕНТ

І.П.Єленіч, Ю.В.Рассуканая, Я.Я.Хомутник, М.М.Корнет, А.А.Бражко, А.Д.Синиця, П.П.Онисько
Ключевые слова: тiazолідиноны; тiazинаноны; бензотiazинаноны; фторалкіл; амінофосфонаты; амінокарбоксилаты; біологіческая активність

Циклоконденсацией фторалкілзамещенных иминофосфонатов и иминокарбоксилатов, $R_FCH(R)=NH$ [$R = (EtO)_2P(O), COOMe, R_F = CF_3, CHF_2$], с тiоєгліколевой, 3-меркаптопропіоновою или тiосалициловою кислотой синтезированы 2-R-2-R_F-4-оксо-тiazолідини, тiazинаны и бензотiazинаны, содержащие фрагмент амінофосфонової или амінокарбонової кислоти и фторалкільную группу возле С-2 атома гетероцикла. Проведен первичный скрининг соединений на антиоксидантную и антибактеріальную активність. Антиоксидантную активність определяли методом, базирующимся на ауто-

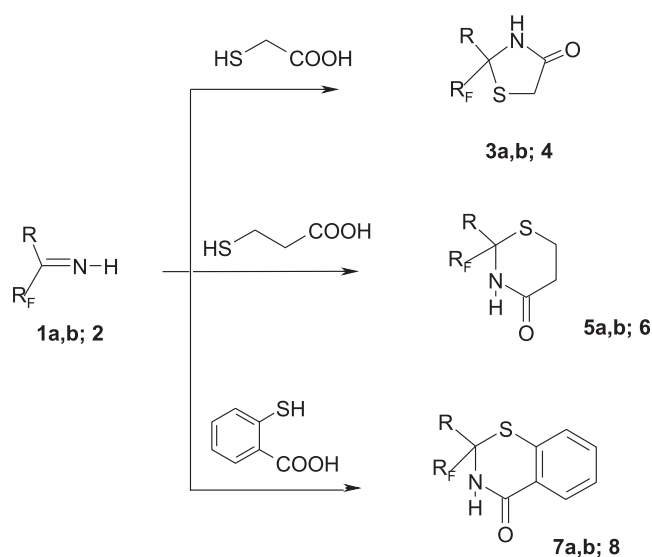
окислени адреналина, а антибактеріальну – методом двукратних серійних розбавлень з використанням бульйона Хоттингера. Изученные соединения проявляют только незначительный антиоксидантный эффект и являются малоактивными в отношении исследованных штаммов бактерий *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis* и *St. aureus*. Соединения с диэтоксифосфонильной или метоксикарбонильной группой возле С-2 атома пяти- или шестичленного гетероцикла в общем проявляют близкую активность. Для 2-фторалкилзамещенных 4-тиазолидинон- или 4-бензотиазинанон фосфонатов выявлен значительный прирост биомассы культур в сравнении с контролем, что может найти применение для стимулирования роста продуцентов биологически активных соединений. Соединения с фрагментом тиазинанона или бензотиазинанона проявляют прооксидантный эффект, что может стать основой для проявления противоопухолевой и противомикробной активности.

Похідні α -амінокислот та їх фосфорних аналогів викликають неослабний інтерес, що обумовлено перш за все широким спектром їх біологічної активності. Особливо важливими в цьому відношенні є сполуки, що містять також один або декілька атомів Флуору оскільки добре відомо, що заміна атома Гідрогену на Флуор або введення трифлуорометильної групи замість метильної може покращити фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики з одночасною зміною електронних, ліпофільних та стеричних параметрів, а також стійкості до метаболізму [1, 2]. Через це синтез селективно флуорованих аналогів біологічно активних сполук є одним із перспективних сучасних підходів до пошуку ефективних біомедичних препаратів. З іншого боку, похідні тіазолідинонів та тіазинонів виявляють широкий спектр біологічної активності, серед яких, зокрема, виявлені ефективні антиоксиданти, інгібітори ВІЛ-транскриптази, сполуки з протипухлинною, антивірусною, антигістамінною, антиконвульсантною, антигельмінтною, серцево-судинною, протитуберкульозною та іншими типами біоактивності [3, 4], а структурний фрагмент цих гетероциклів використовується при розробці нових біоактивних сполук. Похідні 4-тіазолідонону, зокрема, є перспективними для пошуку протипаразитар-

них агентів [5]. Незважаючи на значну кількість робіт у даній області, тіазолідонони або тіазинони, що містять фосфонатну або карбоксилатну групу біля С-2 атома, до наших досліджень залишались невідомими. Метою даної роботи є синтез та дослідження антиоксидантної та антибактеріальної активності сполук, які поєднують в одній молекулі флуороалкілзаміщені структурні фрагменти тіазолідонону або тіазинону та фармакофорні амінофосфонатні або амінокарбоксилатні залишки.

Недавно нами були розроблені методи синтезу невідомих раніше флуороалкілзаміщених NH-імінофосфонатів (**1**) та імінокарбоксилатів (**2**) і показано, що вони є зручними попередниками для одержання різноманітних ациклічних та гетероциклічних похідних з фармакофорними залишками амінокарбонової або амінофосфонової кислот та флуороалкільними групами [6]. Циклоконденсацією NH-імінів **1, 2** з тіогліколевою кислотою синтезовані відповідні 4-оксо-2-флуороалкіл-тіазолідин-2-фосфонати (**3**) або карбоксилати (**4**), взаємодія з 3-меркаптопропіоновою кислотою приводить до 1,3-тіазинан-4-онів (**5, 6**), а реакція з 2-меркаптобензойною кислотою – до їх бензоаналогів (**7, 8**) (схема) [6].

Антиоксидантну та прооксидантну активність синтезованих сполук визначали методом, що базується на аутоокисненні адреналіну [7, 8]. Дослідження антибактеріальної активності проводили *in vitro* за методикою серійних двократних розведень у рідкому поживному середовищі (бульйон Хоттингера) [9]. Результати визначення антиоксидантної активності наведені в табл. 1, а антибактеріальної активності – в табл. 2. Аналіз одержаних даних свідчить, що досліджені сполуки не проявляють значної антирадикальної активності (% інгібування більше 10) (табл. 1). Разом з тим виявлені сполуки, що мають протилежний ефект – додатково стимулюють утворення вільних радикалів (сполуки з негативним % інгібування) у межах 3-21%. Відомо, що прооксидантний ефект може стати основою для протипухлинної та антимікробної активності. Аналіз результатів експерименту (табл. 1) показав, що прооксидантний ефект є найвищим для сполук, які містять фрагмент бензотіазинанону (**7a,b, 8**) або тіазинанону (фосфонат **5b**). В той же час для тіазолідино-



1a, 3a, 5a, 7a: R = P(O)(OEt)₂, R_F = CF₃
1b, 3b, 5b, 7b: R = P(O)(OEt)₂, R_F = CHF₂
2, 4, 6, 8: R = COOMe, R_F = CF₃

Схема

Таблиця 1

Антиоксидантна активність
синтезованих сполук

Сполука	Концентрація, мкмоль/л	ΔD	Інгібування, %
3a	125	0,424±0,008**	2,5
	25	0,460±0,007**	-5,8
	5	0,483±0,010**	-11
3b	125	0,511±0,005*	1
	25	0,503±0,002*	2,5
	5	0,493±0,012*	4,5
4	125	0,490±0,005*	5
	25	0,506±0,010*	2
	5	0,488±0,010*	5,4
5a	125	0,516±0,003*	0
	25	0,494±0,005*	4,3
	5	0,487±0,007*	5,6
5b	125	0,603±0,008*	-16,9
	25	0,528±0,009*	-2,3
	5	0,496±0,003*	3,9
6	125	0,533±0,009*	-3,3
	25	0,515±0,007*	0
	5	0,514±0,002*	0
7a	125	0,506±0,012**	-16,3
	25	0,488±0,007**	-12,2
	5	0,499±0,009**	-14,7
7b	125	0,442±0,007**	-1,6
	25	0,485±0,008**	-11,5
	5	0,495±0,010**	-13,8
8	125	0,509±0,007**	-17
	25	0,522±0,006**	-20
	5	0,527±0,008**	-21,1
Ацетил- цистейн	125	0,063±0,001**	85,5
	25	0,337±0,011**	22,5
	5	0,437±0,009**	0
Контроль	–	0,516±0,012* 0,435±0,010**	–

нів прооксидантна активність не проявляється (сполуки **3b**, **4**) або є незначною (фосфонат **3a**). Сполуки з діетоксифосфонільною або метоксикарбонільною групою біля С-2 атома п'яти- або шестичленного гетероциклу загалом проявляють подібну активність. В той же час заміна трифлуорометильної групи в тіазинаноні **5a** на дифлуорометильну (сполука **5b**) приводить до появи прооксидантної активності.

Отримані результати антимікробної активності свідчать про те, що синтезовані сполуки у переважній більшості є малоактивними по відношенню до досліджених бактерій (табл. 2). Шта-

Таблиця 2

Антибактеріальна активність
синтезованих сполук

Сполука	Години	Штами бактерій			
		<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
3a	24	+	±	±	+*
	48	+	+	+	+*
3b	24	+	±	±	+
	48	+	+	+	+
4	24	+	±	«250»	+
	48	+	+	+	+
5a	24	+	«250»	«250»	+
	48	+	+	+	+
5b	24	+	±	«250»	+
	48	+	+	+	+
6	24	+	«250»	«250»	+
	48	+	+	+	+
7a	24	+	±	«250»	+
	48	+	+	+	+
7b	24	+	+	±	+*
	48	+	+	+	+*
8	24	+	+	±	+
	48	+	+	+	+
Еталон: Нітроксолін	24	15,6	1,9	31,25	62,5
	48	15,6	1,9	31,25	62,5

Примітки: «+» – сполука в концентрації 250 мкг/мл не пригнічує ріст культури, що вивчалась; «±» – спостерігається пригнічення росту культури; «250» – концентрація, при якій ріст культури відсутній; * – спостерігається збільшення біомаси культури порівняно з контролем.

ми бактерій *E. coli* та *Ps. aeruginosa* виявили резистентність до всіх досліджуваних сполук у діапазоні концентрацій 250-15.625 мкг/мл. Штами *B. subtilis* та *St. aureus* виявилися більш чутливими до дії сполук, але цей вплив поширювався тільки на найвищу концентрацію – 250 мкг/мл, а сполуки переважно пригнічували ріст культур тільки у першу добу, на другу добу ріст культур відновлювався до рівня контролю. Синтезовані сполуки у переважній більшості є малоактивними по відношенню до досліджених штамів. Також слід зазначити, що у деяких випадках спостерігався значний приріст біомаси культур порівняно з контролем (зокрема сполука **3a** та **7b**). При проведенні додаткових досліджень в майбутньому цей ефект може знайти своє застосування для стимулювання росту продуцентів біологічно активних сполук та ін.

Експериментальна частина

Синтез та фізико-хімічні властивості сполук **3a** [10], **3b** [6], **4**, **6** [11], **5a,b**, **7a,b**, **8** [6] описані нами раніше.

Дослідження антиоксидантної активності

Визначення антиоксидантної активності проводили з використанням моделі аутоокиснення адреналіну [8, 9]. У роботі використано 0,1%-ний розчин адреналіну, 0,2 М бікарбонатний буфер рН=10,65. Розчини готувалися на бідистильованій воді. Величина оптичної густини розчинів реєструвалася на спектрофотометрі (НАСН LANGE DR 2800). Контрольні (бікарбонатний буфер + 0,1%-ний розчин адреналіну) та досліджені проби (бікарбонатний буфер + 0,1%-ний розчин адреналіну + розчин речовини) ставились в один і той же день і в однакових умовах. Концентрація речовини в розчині складала 125, 25, 5 мкмоль/л. До 2 мл бікарбонатного буфера додавали 100 мкл 0,1%-ний розчин адреналіну, щільно та швидко перемішували. В подальшому зразки поміщали в спектрофотометр і вимірювали величину оптичної густини (довжина хвилі 347 нм) через кожні 15 секунд упродовж 3-5 хвилин. Дослідження проводилися у п'ятикратній повторюваності. Реакція перебігає при температурі 35-36°C. У якості еталону було використано відомий антиоксидант – ацетилцистеїн.

Про величину антирадикальної активності сполук робили висновок за відсотком інгібування. Відсоток інгібування обчислювали за формулою: $\% \text{інгібування} = [1 - (\Delta D_d / \Delta D_k)] \times 100\%$, де ΔD_d і ΔD_k – різниця оптичної густини швидкості реакції аутоокиснення адреналіну в присутності (дослід) та у відсутності сполуки (контроль), відповідно.

Література

1. Smart B. E. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2001, Vol. 109, pp.3-11.
2. Ismail F. M. D. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2002, Vol. 118, pp.27-33, and references therein.
3. Amit V., Shailendra K. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, Vol. 43, pp.897-905.
4. Hua Chen, Le Hao, Mo Zhu, Tianyu Yang, Sinan Wei, Zhanbin Qin, Pingzhu Zhang, Xiaoliu Li *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, No.15, pp.3426-3429.
5. Kryshchshyn A. P., Kamenskyi D. V., Zelisko N. I., Khyliuk D. V., Hrelie F., Lesyk R. B. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, 2(42), pp.57-62.
6. Rassukana Yu. V., Yelenich I. P., Synytsya A. D., Onys'ko P. P. *Tetrahedron*, 2014, Vol. 70, No.18, pp.2928-2937.
7. Hubs'kyi Yu. I., Dunaiev V. V., Bielenichev I. F. *Metody otsinky antyoksydantnykh vlastyvoستي fiziologichno aktyvnykh spolyuk pry initsiiuvanni vilno radykalnykh protsesiv u doslidakh in vitro (Methods of estimation of antioxidant activity of physiologically active compounds by initiation of free radical processes in experiments in vitro)*. Kyiv, 2002, 26 p.
8. Syrota T. V. *Voprosy meditsynskoi khimii – Problems of medicinal chemistry*, 1999, No.3, pp.20-29.
9. Briher M. O. *Spravochnik po mikrobiologicheskim i virusologicheskim metodam (Handbook on microbiological and virologic methods)*. Moscow, Medicine, 1982, 462 p.
10. Rassukana Yu. V., Kolotylo M. V., Sinitsa O. A., Pirozhenko V. V., Onys'ko P. P., Mikolajczyk M. *Synthesis*, 2007, No.17, pp.2627-2630.
11. Rassukana Yu. V. *Synthesis*, 2011, No.21, pp.3426-3428.

Надійшла до редакції 22.07.2014 р.

Дослідження антибактеріальної активності сполук проводили *in vitro* за методикою серійних двократних розведень у рідкому поживному середовищі (бульйон Хоттингера) [9]. Як тест-культури були використані колекційні штами бактерій: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* – грам позитивні культури, *Escherichia coli* (штам 1257), *Pseudomonas aeruginosa* – грамнегативні культури. Мікробне навантаження готувалось відповідно до оптичного стандарту мутності та складало 500 тисяч мікробних клітин в 1 мл добової культури бактерій. Пробірки із сумішшю ставили в термостат при $t=37^\circ\text{C}$ на 24 год. Облік проводили двічі (через 24 та 48 год). Антимікробну активність оцінювали за мінімальною концентрацією, що пригнічувала ріст бактерій.

Висновки

Синтезовано тіазолідин-4-они, тіазинан-4-они та бензотіазинан-4-они, що містять флуороалкільну та діетоксифосфонільну або метоксикарбонільну групу біля С-2 атома гетероциклу і вивчена їх антиоксидантна та антибактеріальна активність. Встановлено, що вивчені сполуки проявляють тільки незначний антиоксидантний ефект та є малоактивними по відношенню до досліджених штамів бактерій *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *B. Subtilis* та *St. aureus*. Для 2-флуороалкілзаміщених 4-тіазолідинон- або 4-бензотіазинанон фосфонатів виявлено значний приріст біомаси культур порівняно з контролем, що може знайти застосування для стимулювання росту продуцентів біологічно активних сполук. Сполуки з фрагментом тіазинанону або бензотіазинанону проявляють прооксидантний ефект, що може стати основою для прояву протипухлинної та антимікробної активності.

УДК 547.835:54.057:001.891

МЕТОДИ СИНТЕЗУ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-НІТРО-9-N-АРИЛАМІНОАКРИДИНІВ

С.Г.Ісаєв, Г.О.Єрьоміна, Т.А.Костіна, Н.Ю.Шевельова

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Блюхера, 4. E-mail: medchimia@mail.ru**Ключові слова:** синтез; 5-нітро-9-N-ариламіноакридини; фармакологічна активність

З метою пошуку нових малотоксичних біологічно активних речовин здійснено синтез дев'яти метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (2а-з) взаємодією відповідних 5-нітро-9-хлоракридинів з ароматичними амінами двома способами: у середовищі фенолу (спосіб А) та у середовищі діоксану в присутності хлористоводневої кислоти (спосіб Б). Експериментально доведено, що спосіб Б є більш раціональним, так як для нього характерні: легкість проведення синтезу, скорочення часу експерименту, відсутність у синтезі токсичного фенолу, високий вихід цільових продуктів (87-94%). Будову та індивідуальність неописаних у літературі синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-, ПМР-спектрального та хроматографічного аналізу. Вибір спектра фармакологічного скринінгу проводили, опираючись на дані PASS-прогнозу, наукової та патентної літератури. За результатами експериментальних біологічних досліджень виявлено, що для синтезованих сполук (2а-з) характерна помірна бактеріо- і фунгістатична, виражена протизапальна та анальгетична, висока діуретична (сполуки 2г-е) та антидіуретична (сполуки 2ж-з) активність. За класифікацією К.К.Сидорова синтезовані речовини при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних сполук. Проаналізовано деякі закономірності зв'язку «структура – біологічна активність – токсичність», що є важливим елементом для визначення напрямків подальшої наукової роботи по створенню нових біологічно активних субстанцій.

METHODS OF SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-NITRO-9-N-ARYLAMINOACRIDINES

S.G. Isaev, H.O. Yeryomina, T.A. Kostina, N.Yu. Sheveleva

Key words: synthesis; 5-nitro-9-N-arylaminoacridines; pharmacological activity

With the purpose of search of new biologically active substances the synthesis of nine derivatives of 5-nitro-9-N-arylaminoacridinium (2a-i) has been carried out by interaction of the corresponding 5-nitro-9-chloracridines and aromatic amines in two ways: in the phenol medium (method A) and in the dioxane medium in the presence of hydrochloric acid (method B). It has been experimentally proven that method B is more expedient because it is characterized by the absence of toxic phenol in the synthesis, reduction of the experiment time, a high yield of the desired product (87-94%). The structure and individuality of compounds synthesized that are undescribed in the literature have been confirmed by IR-, NMR-spectral and chromatographic analysis. The choice of the pharmacological screening spectrum has been conducted using data of PASS-prognosis, scientific and patent literature. It has been found experimentally that the substances synthesized possess a moderate bacteriostatic and fungistatic, expressed anti-inflammatory and analgesic, high diuretic (compounds 2d-f) and antidiuretic (compounds 2h-i) activities. According to the classification by K.K.Sidorov the compounds synthesized when introduced intragastrically belong to low toxic compounds. Some regularities of the "structure – biological activity – toxicity" dependence have been analyzed, and it is an important element in determining the areas for further research to develop new biologically active substances.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-НИТРО-9-N-АРИЛАМИНОАКРИДИНОВ

С.Г.Исаев, А.А.Еремينا, Т.А.Костина, Н.Ю.Шевельова

Ключевые слова: синтез; 5-нітро-9-N-ариламіноакридини; фармакологічна активність

С целью поиска новых малотоксичных биологически активных веществ осуществлен синтез девяти метоксизамещенных 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (2а-з) взаимодействием соответствующих 5-нітро-9-хлоракридинов с ароматическими аминами двумя способами: в среде фенола (способ А) и в среде диоксана в присутствии хлористоводородной кислоты (способ Б). Экспериментально доказано, что способ Б является более рациональным, так как для него характерны: легкость проведения синтеза, сокращение времени эксперимента, отсутствие в синтезе токсического фенола, высокий выход целевых продуктов (87-94%). Строение и индивидуальность неописанных в литературе синтезированных соединений подтверждены данными ИК-, ПМР-спектрального и хроматографического анализа. Выбор спектра фармакологического скрининга проводили, опираясь на данные PASS-прогноза, научной и патентной литературы. По результатам экспериментальных биологических исследований выявлено, что для синтезированных соединений (2а-з) характерна умеренная бактерио- и фунгистатическая, выраженная противовоспалительная и анальгетическая, высокая диуретическая (соединения 2г-е) и антидиуретическая (соединения 2ж-з) активность. По классификации К.К.Сидорова синтезированные вещества при внутрижелудочном введении относятся к классу малотоксичных соединений. Проанализированы некоторые закономерности связи «структура – биологическая активность – токсичность», что является важным элементом для определения направлений дальнейшей научной работы по созданию новых биологически активных субстанций.

Розпочате використання похідних аміноакридину в якості барвників привело до відкриття ефективних антимікробних препаратів [1]. Акридино-ва система з великою площею та значною π -електронною густиною створює сприятливі умови для конструювання лікарських засобів. Результатом всебічних досліджень похідних акридину стало розширення спектра фармакологічної активності, про що свідчать і сучасні дослідження [2-5].

Продовжуючи пошук біологічно активних сполук в ряду аміноакридинів, ми були зацікавлені долучити в коло досліджень 5-нітро-9-N-ариламіноакридини.

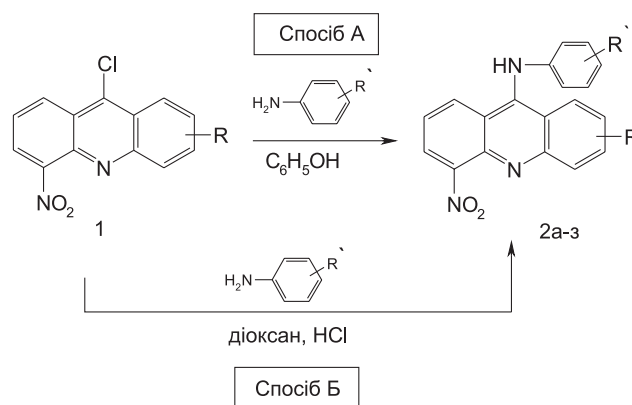
Синтез метоксизаміщених 5-нітро-9-N-арил-амінопохідних акридину (2а-з) здійснено взаємодією відповідних 5-нітро-9-хлоракридинів (1) з ароматичними амінами двома способами згідно зі схемою.

Переваги способу Б: легкість проведення синтезу, скорочення часу експерименту, відсутність у синтезі токсичного фенолу, високий вихід кінцевих продуктів (87-94%).

Цільові сполуки (2а-з) (табл. 1) являють собою кристалічні речовини жовтого, червоно-оранжевого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, хлоро-

формі, ДМСО. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ- та ПМР-спектрів, методом тонкошарової хроматографії.

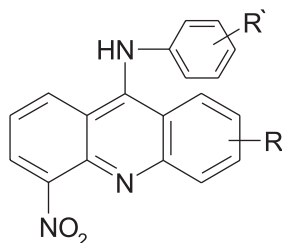
В ІЧ-спектрах метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів (табл. 2) інтерпретовані смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням: $3342-3282\text{ см}^{-1}$ (ν_{NH}), $1612-1598\text{ см}^{-1}$ (ν_{C-Ph}), $1532-1505\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{NO_2}^{as}$), $1354-1309\text{ см}^{-1}$ ($\nu_{NO_2}^s$). У спектрограмах сполук 2г-є ідентифікована смуга поглинання в ділянці $1670-1638\text{ см}^{-1}$, яка відповідає валентним коливанням карбонільної групи.



Схема

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламінопохідних акридину



Сполука	R	R'	Вихід ¹ , %	Т. пл., °C ²	Знайдено, %			Брутто-формула	Вираховано, %			Rf ³	
					C	N	H		C	N	H	1	2
2а	1-OCH ₃	2'-CH ₃	75/87	214-216	69,99	11,75	4,72	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	70,18	11,69	4,77	0,39	0,55
2б	1-OCH ₃	3'-CH ₃	77/89	226-228	70,15	11,70	4,62	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	70,18	11,69	4,77	0,40	0,54
2в	2-OCH ₃	2',5'-(CH ₃) ₂	78	210-212	70,82	11,35	5,08	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	70,76	11,25	5,12	0,37	0,44
2г	2-OCH ₃	2'-COOH 4',5'-(OCH ₃) ₂	75	217-218	61,51	9,43	4,22	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₇	61,47	9,35	4,26	0,33	-
2д	2-OCH ₃	2'-COOH 5'-Br	74	197-199	53,86	9,07	2,98	C ₂₁ H ₁₄ BrN ₃ O ₅	53,86	8,97	3,01	0,35	-
2е	3-OCH ₃	3'-COOH	83	209-211	63,99	7,08	8,61	C ₂₁ H ₁₄ N ₃ O ₅	63,94	7,10	8,69	0,45	0,58
2є	3-OCH ₃	4'-COOH	84/94	214-215	63,90	7,12	8,77	C ₂₁ H ₁₄ N ₃ O ₅	63,94	7,10	8,69	0,43	0,56
2ж	3-OCH ₃	2'-CH ₃ , 5'-NO ₂	80/92	234-236	62,33	13,35	3,90	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₅	62,37	13,85	3,99	0,34	0,42
2з	3-OCH ₃	2'-CH ₃ , 6'-NO ₂	78/90	228-230	62,31	13,97	4,05	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₅	62,37	13,85	3,99	0,32	0,41

Примітки. ¹ – Синтез проводили в середовищі фенолу (числвник) і в середовищі діоксану (знаменник); ² – сполуки кристалізують із водного діоксану; ³ – значення Rf наведені в системах: 1 – етанол-гексан (1:3); 2 – етанол-хлороформ-гексан (1:1:1,5).

Таблиця 2

ІЧ-спектральні характеристики метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹							
	ν_{NH}	$\nu_{CH_3}^{as}$	$\nu_{C=O}$	ν_{C-Ph}	δ_{NH}	$\nu_{NO_2}^{as}$	$\nu_{NO_2}^s$	ν_{C-Hal}
2а	3328	2928 2845	–	1605	1578	1508	1310	–
2б	3320	2825 2840	–	1610	1580	1510	1317	–
2в	3315	2930 2840	–	1612	1582	1515	1320	–
2г	3310	2924 2835	1650	1603	1578	1512	1315	670
2д	3308	2920 2828	1655	1605	1578	1510	1312	–
2е	3305	2936 2845	1670	1608	1580	1520	1325	–
2є	3316	2930 2840	1665	1610	1574	1518	1322	–
2ж	3295	2923 2835	–	1600	1572	1510	1318	–
2з	3290	2925 2838	–	1598	1570	1512	1315	–

Таблиця 3

Біологічна активність метоксизаміщених 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів

Сполука	Противапальна дія, % у дозі 10 мг/кг	Аналгетична дія, % у дозі 20 мг/кг	Бактеріостатична, МПК (мкг/мл)								Фунгістатична, ММК мкг/мл			DL ₅₀ ^г мг/кг (внутрішньошлунково)
			Salmonella*				золотистий стафілокок	сінна паличка	кишкова паличка	сирьогнійна паличка	Candida			
			1	2	3	4					albicans	triadis	tripicalis	
2а	35,4	44,2	62,5	125	62,5	125	125	250	31,2	125	250	250	250	>5000
2б	6,4	0	31,2	62,5	125	125	125	250	31,2	125	250	250	125	–
2в	11,4	9,4	125	125	125	125	62,5	125	62,5	125	125	250	250	–
2г	15,2	31,4	31,2	125	62,5	125	31,2	125	62,5	125	15,6	125	125	–
2д	29,8	38,3	125	62,5	125	125	31,2	125	62,5	125	31,2	125	125	–
2е	32,3	42,3	31,2	62,5	125	125	15,6	31,2	7,8	15,6	15,6	125	125	>5500
2є	24,3	25,6	31,2	62,5	62,5	125	15,6	31,2	15,6	31,2	15,6	125	125	–
2ж	0	0	125	125	125	62,5	31,2	125	31,2	62,5	125	125	250	–
2з	8,3	0	62,5	62,5	125	125	31,2	125	62,5	125	125	125	250	>3000
Натрію диклофенак DE ₅₀ =8 мг/кг	37,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Анальгін DE ₅₀ =55 мг/кг	–	53,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Етакридину лактат	–	–	125	125	125	125	31,2	15,6	31,2	62,5	–	–	–	–

* Примітка. Як тест-мікроорганізми використовували: 1. *Salmonella choleraesuis*; 2. *Salmonella* Dublin; 3. *Salmonella thyphimurium*; 4. *Salmonella thyphisuis*.

Таблиця 4

Діуретична активність 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів

Сполука	2 год в мл	% до контролю	4 год в мл	% до контролю
2а	2,33±0,13	87,8	4,67±0,13	104,0
2б	4,29±0,08	162,6	6,55±0,14	147,3
2в	2,56±0,13	96,7	6,18±0,15	139,2
2г	7,37±0,15	279,17	11,33±0,18	255,2
2д	3,03±0,14	114,7	11,09±0,18	249,5
2е	4,05±0,33	153,4	13,76±0,55	309,8
2є	3,48±0,21	131,8	10,02±0,18	225,5
2ж	1,50±0,12	8,25	4,00±0,16	58,8
2з	2,88±0,15	109,1	3,08±0,13	69,5
Контроль	2,64±0,17	100	4,44±0,16	100,0
Фуросемід	9,05±0,15	342,8	12,8±0,15	286,03
Гіпотіазид	3,56±0,19	134,8	7,92±0,22	178,3

У ПМР-спектрах сполук 2а та 2б інтерпретовані сигнали протонів акридинової системи в ділянці 7,35-8,80 м.ч., ароматичних протонів 9-N-арильного фрагменту – при 6,90-7,28 м.ч. Уширине синглетне поглинання з хімічним зсувом 9,48 м.ч. та 9,62 м.ч. відповідає протону NH-групи.

Спираючись на дані PASS-прогнозу, наукової та патентної літератури, синтезовані сполуки (2а-з) були досліджені на наявність діуретичної, проти-запальної, аналгетичної, бактеріостатичної та фунгістатичної активності (табл. 3, 4).

За результатами експериментальних біологічних досліджень виявлено, що для синтезованих сполук (2а-з) характерна помірна бактеріо- і фунгістатична дія, виражена протизапальна та аналгетична (табл. 3), висока діуретична (сполуки 2г-е) та антидіуретична (сполуки 2ж-з) активність (табл. 4). Встановлено, що діуретичну активність проявляють речовини, які в 9-N-арильному фрагменті містять карбоксильну групу, а антидіуретичну – речовини, які в 9-N-арильному фрагменті містять нітрогрупу.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі «Spectord M-80» (концентрація 0,5%) в таблетках KBr з призмиами NaCl та LiF. ПМР-спектри сполук реєстрували на спектрометрі «Bruker WP-100 SY» в розчині диметилсульфоксиду. В якості внутрішнього стандарту використовували тетраметилсилан. Хроматографію в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках «Silufol UV-254» і «Армсorb».

2-Метокси-5-нітро-9-(2'-метилфеніл)аміноакридин (2а)

Спосіб А. Суміш 2,82 г (0,01 Моль) 1-метокси-5-нітро-9-хлоракридину, 1,07 г (0,01 Моль) орто-толуїдину в 10 г фенолу нагрівають впродовж

2 год при температурі 110-115°C, потім виливають у 10% розчин NaOH. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід – 2,69 г (75%).

Сполуки 2а-з одержані аналогічно.

Спосіб Б. До суміші 2,82 г (0,01 Моль) 1-метокси-5-нітро-9-хлоракридину, 1,07 г (0,01 Моль) орто-толуїдину додають HCl до рН 3 і 10 мл діоксану. Нагрівають суміш впродовж 3 хв, охолоджують, потім виливають у 10% розчин NaOH. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід – 3,12 г (87%).

Сполуки 2б, 2є-з одержані аналогічно.

Суміш сполук, одержаних за способом А та Б, депресії температури плавлення не дає.

Дослідження на антимікробну активність проводились методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі, на протигрибкову – методом серійних розведень у агарі Сабуро з глюкозою. Діуретичну активність 5-нітро-9-N-арил-аміноакридинів визначали за методом Є.Б.Берхіна, аналгетичну – на моделі «гарячої пластинки», протизапальну – на моделі карагенінового набряку [6].

Висновки

- Здійснено синтез та підтверджено будову 5-нітро-9-N-ариламіноакридинів.
- Експериментально доведено, що конденсацію 9-хлоракридинів з ароматичними амінами доцільніше проводити в середовищі діоксану в присутності хлористоводневої кислоти.
- Встановлено, що синтезовані сполуки належать до малотоксичних речовин та проявляють протизапальну, аналгетичну, бактеріо- та фунгістатичну, діуретичну та антидіуретичну активність. Визначені деякі закономірності зв'язку «структура-активність-токсичність».

Література

1. Volyanskiy Yu. L., Krestetska S. L. *Visn. nauk. doslidzhen – Journal of scientific research*, 2002, No.4, pp.5-8.
1. Ershov F. I., Kiselev V. I., Kiselev O. I. *Vestnik Rossiyskoy Akademii med. nauk – Bulletin of the Russian Academy of med. sciences*, 2004, No.2, pp.29-34.
2. Gregory D. Cuny, Maxime Robin, Natalia P. Ulyanova, Debasis Patnaik, Valerie Pique, Gilles Casano, Ji-Feng Liu, Xiangjie Lin, Jun Xian, Marcie A. Glicksman, Ross L. Stein, Jonathan M. G. Higgins. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, 2010, Vol. 20, Is. 12. pp.3491-4394.
3. Malachowska-Ugarte M., Cholewinskia G., Dzierzbicka K., Trzonkowskib P. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 54, No.8, pp.197-201.
4. Tlegenov R. T. *Him.-farmats. zhurn. – Chem.-pharm. Journal*, 2008, Vol. 42, No.10, pp.27-28.
5. Stefanov O. V. *Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv: metod. rekomendatsiyi (Preclinical studies of drugs: methodical recommendations)*. Kiyiv: Avitsenna, 2001, 528 p.

Надійшла до редакції 24.07.2014 р.

СЕЛЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ТА ОКИСНЕННЯ 1-АРИЛ-5-АРИЛСУЛЬФАНІЛ-6-ФЕНІЛПІПЕРИДИН-2-ОНІВ

Н.М.Цизорик, А.І.Васькевич*, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

* Національний технічний університет України «КПІ»

Ключові слова: 1-арил-5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-они; відновлення; окиснення; діастереомери

Робота присвячена дослідженню реакцій селективного відновлення та окиснення нового типу піперидинових систем – транс-5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онів. Встановлено, що при дії на 1,6-дифеніл-5-(4-толил)сульфанілпіперидин-2-он відновлюючої системи $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ має місце селективне відновлення карбонільної групи і утворення 3-(4-толил)сульфаніл-1,2-дифенілпіперидину, який був виділений з виходом 83% у вигляді гідрохлориду. При відновленні 1-арил-5-фенілсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онів нікелем Ренея спостерігається відщеплення фенілсульфанільної групи, що приводить до 1-арил-6-фенілпіперидин-2-онів, подальша обробка яких LiAlH_4 в присутності AlCl_3 дає 1-арил-2-фенілпіперидини, виділені із виходами 85-88% у вигляді гідрохлоридів. При взаємодії 5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онів із пероксидом водню в ацетоні при кімнатній температурі арилсульфанільний фрагмент легко окиснюється до сульфоксидного. В результаті утворюється діастереомерна суміш 5-сульфінілпохідних із практично однаковим вмістом кожного ізомера, які наочно відрізняються за величиною хімічних зсувів протонів біля хіральних атомів вуглецю. Методом дрібної кристалізації отримана суміш була розділена на індивідуальні ізомери. Селективне окиснення 1,6-дифеніл-5-арилсульфанілпіперидин-2-онів у відповідні сульфони здійснено при використанні як окисника оксона в розчині метанолу. Склад усіх синтезованих сполук доведено елементним аналізом і хроматомас-спектрами, а структура підтверджена методами ІЧ та ЯМР ^1H (^{13}C) спектроскопії.

SELECTIVE REDUCTION AND OXIDATION OF 1-ARYL-5-ARYL-SULFANYL-6-PHENYLPYPERIDINE-2-ONES

N.M.Tsyzoryk, A.I.Vaskevych, M.V.Vovk

Key words: 1-aryl-5-arylsulfanyl-6-phenylpiperidine-2-ones; reduction; oxidation; diastereomers

The work is devoted to investigation of reactions of selective reduction and oxidation of a new type of piperidine systems – trans-5-arylsulfanyl-6-phenylpiperidine-2-ones. It has been found that the use of the reduction system $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ onto 1,6-diphenyl-5-(4-tolyl)sulfanyl piperidine-2-one provided a selective reduction of the carbonyl group and formation of 3-(4-tolyl)sulfanyl-1,2-diphenylpiperidine isolated as a hydrochloride with the yield of 83%. At the same time, reduction of 1-aryl-5-phenylsulfanyl-6-phenylpiperidine-2-ones by Ni-Raney runs with decomposition of the phenylsulfanyl group and leads to 1-aryl-6-phenylpiperidine-2-ones. Processing the latest by LiAlH_4 in the presence of AlCl_3 gives 1-aryl-2-phenylpiperidines isolated as hydrochlorides with the yields of 85-88%. It should be noted that hydrogen peroxide in acetone oxidates the arylsulfanyl moiety of 5-arylsulfanyl-6-phenylpiperidine-2-ones to the arylsulfanyl group at room temperature. As a result, a mixture of diastereomeric 5 sulfonil derivatives is formed with almost the same content of each isomer differing by quantity of chemical shifts of protons at the chiral carbons. The selective oxidation of 1,6-diphenyl-5-arylsulfanyl piperidine-2-ones to the corresponding sulfones has been successfully conducted using oxone as an oxidizer in methanol solution. The composition of all compounds synthesized has been proven by elemental analysis and chromatomass-spectra, their structure has been confirmed by IR and ^1H NMR (^{13}C) spectroscopy.

СЕЛЕКТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ОКИСЛЕНИЕ 1-АРИЛ-5-АРИЛСУЛЬФАНИЛ-6-ФЕНИЛПИПЕРИДИН-2-ОНОВ

Н.М.Цизорик, А.И.Васькевич, М.В.Вовк

Ключевые слова: 1-арил-5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-они; відновлення; окиснення; діастереомери

Робота посвящена дослідженню реакцій селективного відновлення та окиснення нового типу піперидинових систем – транс-5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онів. Установлено, що при дії на 1,6-дифеніл-5-(4-толил)сульфанілпіперидин-2-он відновлюючої системи $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ має місце селективне відновлення карбонільної групи і утворення 3-(4-толил)сульфаніл-1,2-дифенілпіперидину, який був виділений з виходом 83% у вигляді гідрохлориду. При відновленні 1-арил-5-фенілсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онів нікелем Ренея спостерігається відщеплення фенілсульфанільної групи, що приводить до 1-арил-6-фенілпіперидин-2-онів, подальша обробка яких LiAlH_4 в присутності AlCl_3 дає 1-арил-2-фенілпіперидини, виділені із виходами 85-88% у вигляді гідрохлоридів. При взаємодії 5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онів із пероксидом водню в ацетоні при кімнатній температурі арилсульфанільний фрагмент легко окиснюється до сульфоксидного. В результаті утворюється діастереомерна суміш 5-сульфінілпохідних із практично однаковим вмістом кожного ізомера, які наочно відрізняються за величиною хімічних зсувів протонів біля хіральних атомів вуглецю. Селективне окиснення 1,6-дифеніл-5-арилсульфанілпіперидин-2-онів у відповідні сульфони здійснено при використанні як окисника оксона в розчині метанолу. Склад усіх синтезованих сполук доведено елементним аналізом і хроматомас-спектрами, а структура підтверджена методами ІЧ та ЯМР ^1H (^{13}C) спектроскопії.

2-Піперидиновий цикл є важливим структурним фрагментом багатьох алкалоїдів та фізіологічно активних сполук [1-3], через що різноманітні варіанти модифікації піперидинового ядра останнім часом стають синтетично привабливим підходом до конструювання його нових похідних. Нещодавно [4] на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації N-алкіл(арил)амідів цинамілоцтової кислоти з арилсульфенілхлоридами ми розробили ефективний стереоселективний метод синтезу раніше невідомих 5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онів. Ці сполуки містять чутливі до дії відновників карбонільну та сульфанільну групи (остання також схильна до окиснення) і є зручними моделями для дослідження селективності перебігу таких перетворень. При цьому важливо відзначити, що в практиці синтезу аналогів природних і біоактивних сполук широко використовується методологія циклосульфенілування з подальшим відновлювальним видаленням сульфанільних груп [5-8].

У поданій роботі на прикладах піперидин-2-онів **1a-g** із *транс*-конфігурацією 5-арилсульфанільного та 6-фенільного замісників нами була досліджена можливість як часткового, так і повного відновлення та окиснення обох функціональних груп. Встановлено, що при дії на сполуку **1b** системи $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ спостерігається м'яке селективне відновлення карбонільної групи і утворення 3-толілсульфаніл-1,2-дифенілпіперидину, який був виділений з виходом 83% у вигляді гідрохлориду **2**. В його ІЧ-спектрі відсутня смуга поглинання групи C=O в області 1655 см^{-1} , а в спектрі ЯМР ^1H в діапазоні 1.62-4.36 м.ч. наявні мультиплети С-Н протонів піперидинового циклу, інтегральна інтенсивність яких складає 8Н. Спектр ЯМР ^{13}C характеризується відсутністю синглету C=O групи піридонового циклу при 168.35 м.ч. і появою додаткового синглету атома C^2 при 77.33 м.ч.

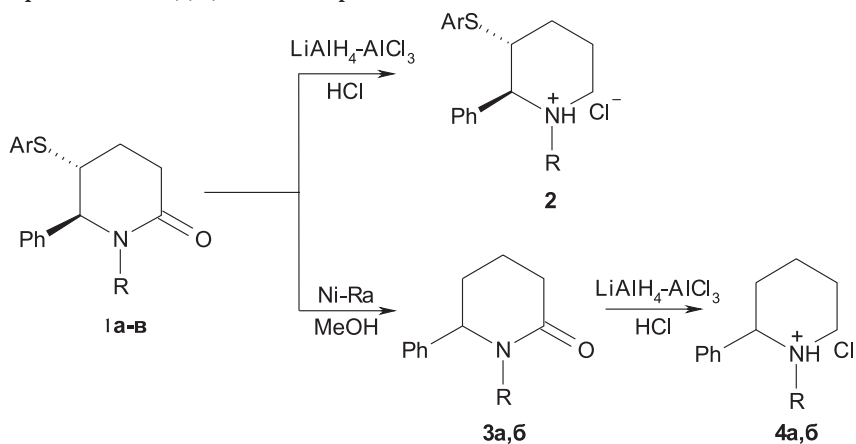
У свою чергу при відновленні сполук **1a,v** нікелем Ренея спостерігається відщеплення феніл-

сульфанільної групи, що приводить до 1-арил-6-фенілпіперидин-2-онів **3a,b**, подальша обробка яких LiAlH_4 у присутності AlCl_3 дає 1-арил-2-фенілпіперидин, виділені з виходами 85-88% у вигляді гідрохлоридів **4a,b**. У спектрах ЯМР ^1H сполук **3a,b** та **4a,b** відсутні сигнали ароматичних замісників сульфанільного фрагмента і виявлені мультиплети метинових та метиленових протонів спільно піридонового та піримідинового циклів.

Знайдені реакції мають препаративну перевагу перед описаними в літературі багатостадійними і такими, що вимагають спеціальних умов і реагентів, підходами до синтезу 1,6-дифенілпіперидин-2-ону [9, 10] та 1-арил-2-фенілпіперидинів [11, 12].

Відомо, що сполуки, які містять сульфанільну групу, є ключовими об'єктами для отримання хімічно та біологічно перспективних сульфоксидів та сульфонів [13-16]. Нами знайдено, що при обробці 5-сульфанілпіримідинонів **3b,g** пероксидом водню в ацетоні при кімнатній температурі арилсульфанільний фрагмент легко окиснюється до сульфоксидного. З урахуванням хіральної природи останнього таке перетворення приводить до утворення сполук **5** та **6**, кожна з яких складається з пари практично однакових за вмістом діастереомерів **5A,B** та **6A,B**. Методом дробної кристалізації з суміші гексан-бензол (1:1) вказані діастереомерні суміші були розділені та охарактеризовані як індивідуальні речовини. В спектрах ЯМР ^1H одного з діастереомерів **5A**, **6A** сигнали метинових протонів C^5H та C^6H знаходяться відповідно при 4.90-5.18 м.ч. та 3.06-3.26 м.ч., а другого з діастереомерів **5B**, **6B** – при 5.63-5.74 м.ч. та 3.01-3.14 м.ч. У спектрах ЯМР ^{13}C для ізомерів **5A**, **6A** характерними є сигнали C^5 (67.62-67.76 м.ч.) і C^6 (64.00-64.17 м.ч.), а для ізомерів **5B**, **6B** – відповідно C^5 при (68.49-68.53 м.ч.) і C^6 при (61.78-62.27 м.ч.).

Для селективного перетворення 5-сульфанілпіримідинонів **3a,b,g** на відповідні сульфони ефективним окиснювачем виявився оксон (KHSO_5). З'я-



1, R=Ar=Ph (a); R=Ph, Ar=4-MeC₆H₄ (б); R=4-MeOC₆H₄, Ar=Ph (в);
2, R = Ph, Ar = 4-MeC₆H₄; 3,4, R = Ph (a), R = 4-MeOC₆H₄ (б)

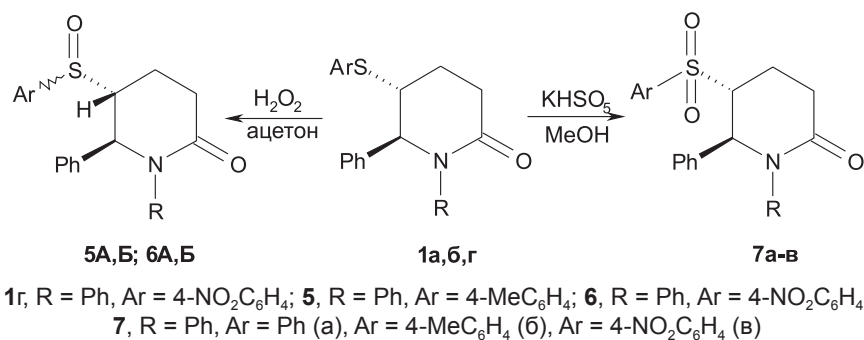


Схема 2

совано, що його 2-кратний надлишок є оптимальним для отримання 1,6-дифеніл-5-(арилсульфоніл)піперидин-2-онів **7a-в** із виходами 97-98%. Особливістю спектрів ЯМР ¹H синтезованих сполук є слабкопольний зсув сигналів протонів C⁵H в область 5.51-5.54 м.ч., що обумовлено акцепторним характером арилсульфонільної групи.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВr. Спектри ЯМР ¹H зареєстровані на спектрофотометрі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині CDCl₃, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent 110\DAD\HSD\VLG 119562.

3-[(4-Метилфеніл)сульфаніл]-1,2-дифенілпіперидинію хлорид (2). До суспензії 152 мг (0,4 ммоль) літію алюмогідриду та 535 мг (0,4 ммоль) хлориду алюмінію(III) в 25 мл діетилового ефіру додавали 500 мг (0,133 ммоль) піперидинону **3б** і перемішували при кімнатній температурі 2 год. Реакційну суміш послідовно обробляли 15 мл 10%-ного NaOH, 10 мл 10%-ної HCl, органічний шар екстрагували хлороформом (3×10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, розчинник упарювали, залишок розчиняли в 10 мл діоксану, насичували газоподібним HCl. Розчинник упарювали, твердий залишок кристалізували з діетилового ефіру. Вихід – 83%. Т. пл. – 102-103°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3415, 2485, 1490. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 1.62-1.85 м (1H, CH), 1.91-2.03 м (1H, CH), 2.25 с (3H, CH₃), 2.40-2.51 м (1H, CH), 3.14-3.30 м (1H, CH), 3.38-3.52 м (1H, CH), 3.71-3.83 м (1H, CH), 4.14-4.36 м (2H, 2CH), 6.81-7.29 м (12H_{аром.}), 7.45-8.53 м (2H_{аром.}), 13.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.ч.: 20.99 (CH₃), 22.76 (C⁵), 31.66 (C⁴), 47.98 (C³), 58.69 (C⁶), 77.33 (C²), 127.85, 129.13, 129.39, 129.55, 129.58, 132.18, 134.22, 138.27, 140.73 (C_{аром.}). Мас-спектр: *m/z* 360.1 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 72.70; H 6.57; N 3.59. C₂₄H₂₆ClNS. Вирахувано, %: C 72.79; H 6.62; N 3.54.

1-Арил-6-фенілпіперидин-2-они (3a,б). До розчину 2 ммоль піперидинону **1a,в** в 15 мл метанолу при 20°C при перемішуванні добавляли 7 г Ні-Ренея. Реакційну суміш перемішували впродовж

5 год, осад відфільтровували, фільтрат упарювали, залишок кристалізували з гексану.

1,6-Дифенілпіперидин-2-он (3a). Вихід – 89%. Т. пл. – 127-128°C. (Літ. Т. пл. – 127-128°C [13]).

1-(4-Метоксифеніл)-6-фенілпіперидин-2-он (3б). Вихід – 91%. Т. пл. – 140-141°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3435, 1650 (C=O), 1509. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 1.63-2.0 м (3H, CH), 2.25-2.35 м (1H, CH), 2.57-2.74 м (2H, CH), 3.69 с (3H, OCH₃), 4.90-4.93 м (1H, CH), 6.73 д (2H_{аром.}, J 8.8 Гц), 7.00 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.16-7.30 м (5H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.ч.: 17.17 (C⁴), 31.88 (C³), 32.18 (C⁵), 54.90 (OCH₃), 64.99 (C⁶), 113.72, 126.59, 127.03, 127.98, 128.04, 134.74, 141.06, 157.51 (C_{аром.}), 170.64 (C²). Мас-спектр: *m/z* 282.2 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 76.90; H 6.77; N 4.95. C₁₈H₁₉NO₂. Вирахувано, %: C 76.84; H 6.81; N 4.98.

1-Арил-2-фенілпіперидинію хлориди (4a,б). До суспензії 137 мг (0,36 ммоль) літію алюмогідриду та 480 мг (0,36 ммоль) хлориду алюмінію(III) в 25 мл діетилового ефіру добавляли 0,12 ммоль піперидинону **1a,в** і перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш послідовно обробляли 15 мл 10%-ного NaOH, 10 мл 10%-ного HCl, органічний шар екстрагували хлороформом (3×10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, розчинник упарювали, залишок розчиняли в 10 мл діоксану, насичували газоподібним HCl. Розчинник упарювали, твердий залишок кристалізували з діетилового ефіру.

1,2-Дифенілпіперидинію хлорид (4a). Вихід – 85%. Т. пл. – 174-175°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3434, 2945, 2409, 1492. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 1.72-1.99 м (2H, 2CH), 2.08-2.19 м (2H, CH₂), 2.89-2.99 м (1H, CH), 3.08-3.19 м (1H, CH), 3.41-3.52 м (1H, CH), 3.83 д (1H, CH, J 11.2 Гц), 4.31 т (1H, CH, J 10.4 Гц), 7.08-7.26 м (6H_{аром.}), 7.51-7.75 м (4H_{аром.}), 13.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.ч.: 22.90 (C⁴), 23.49 (C⁵), 31.58 (C³), 59.83 (C⁶), 73.41 (C²), 128.70, 128.91, 129.31, 129.57, 134.95, 140.99 (C_{аром.}). Мас-спектр: *m/z* 238.2 [M+1]⁺. Знайдено, %: C 74.49; H 7.34; N 5.11. C₁₇H₂₀ClN. Вирахувано, %: C 74.57; H 7.36; N 5.12.

1-(4-Метоксифеніл)-2-фенілпіперидинію хлорид (4б). Вихід – 88%. Т. пл. – 187-188°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3431, 2429, 1515, 1268. Спектр ЯМР

^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.68-2.16 м (4H, $\text{CH}_2 + 2\text{CH}$), 2.81-2.92 м (1H, CH), 3.01-3.15 м (1H, CH), 3.39-3.51 м (1H, CH), 3.65 с (3H, OCH_3), 3.73-3.82 м (1H, CH), 4.23-4.37 м (1H, CH), 6.63-6.71 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.09-7.20 м ($3\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.51-7.70 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 13.57 с (1H, NH). Мас-спектр: m/z 268.2 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 71.20; H 7.28; N 4.64. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}$. Вирахувано, %: C 71.12; H 7.30; N 4.61.

Діастереомерна суміш 5-[(4-арил)сульфініл]-1,6-дифенілпіперидин-2-онів (5А,Б, 6А,Б). До розчину 0,2 мл 30%-ного пероксиду водню в 15 мл ацетону додавали 0,1 ммоль піперидинону **16,г** і перемішували при 50°C протягом 5 год. Розчинник упарювали, залишок кристалізували з води. Діастереомери розділяли методом дробної кристалізації із суміші гексан-бензол, 1:1.

5-[(4-Метилфеніл)сульфініл]-1,6-дифенілпіперидин-2-он (5А). Вихід – 38%. Т. пл. – 174-175°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1650 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.95-2.07 м (1H, CH), 2.33-2.48 м (4H, $\text{CH}_3 + \text{CH}$), 2.61-2.72 м (1H, CH), 2.87-2.98 м (1H, CH), 3.06-3.13 м (1H, CH), 4.91 д (1H, CH, J 4.8 Гц), 7.01 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.08 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 6.8 Гц), 7.18-7.37 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.45 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.ч.: 16.39 (C^4), 21.38 (CH_3), 29.69 (C^3), 64.00 (C^6), 67.62 (C^5), 124.90, 126.76, 126.87, 126.94, 128.21, 128.84, 128.92, 130.13, 138.17, 139.27, 141.51, 142.45 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 169.80 (C^2). Мас-спектр: m/z 390.0 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 74.10; H 5.91; N 3.57. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C 74.00; H 5.95; N 3.60.

5-[(4-Метилфеніл)сульфініл]-1,6-дифенілпіперидин-2-он (5Б). Вихід – 31%. Т. пл. – 164-165°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1650 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.45-1.55 м (1H, CH), 2.33-2.45 м (4H, $\text{CH}_3 + \text{CH}$), 2.72-2.78 м (2H , CH_2), 3.02-3.06 м (1H, CH), 5.70-5.74 м (1H, CH), 7.18-7.37 м ($12\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.63 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.ч.: 17.33 (C^4), 21.42 (CH_3), 28.84 (C^3), 62.27 (C^6), 68.53 (C^5), 125.17, 126.62, 127.18, 127.23, 127.93, 128.89, 129.02, 130.19, 138.73, 138.98, 141.89, 142.85 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 169.11 (C^2). Мас-спектр: m/z 390.0 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 74.10; H 5.91; N 3.57. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C 74.00; H 5.95; N 3.60.

5-[(4-Нітрофеніл)сульфініл]-1,6-дифенілпіперидин-2-он (6А). Вихід – 42%. Т. пл. – 178-179°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1653 ($\text{C}=\text{O}$), 1520. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.84-1.95 м (1H, CH), 2.28-2.40 м (1H, CH), 2.53-2.72 м (1H, CH), 2.80-2.95 м (1H, CH), 3.13-3.26 м (1H, CH), 5.12-5.18 м (1H, CH), 6.95-7.03 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.10-7.38 м ($8\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.62-7.73 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.26-8.35 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.ч.: 16.75 (C^4), 30.32 (C^3), 64.17 (C^6), 67.76 (C^5), 124.09, 125.39, 126.57, 126.81, 126.84, 128.36, 128.65, 128.91, 138.42, 140.72, 148.65, 149.47 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 169.18 (C^2). Мас-спектр: m/z 421.2 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 65.80; H 4.70; N 6.63. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: C 65.70; H 4.79; N 6.66.

5-[(4-Нітрофеніл)сульфініл]-1,6-дифенілпіперидин-2-он (6Б). Вихід – 36%. Т. пл. – 169-170°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1651 ($\text{C}=\text{O}$), 1521, 1344. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.62-1.74 м (1H, CH), 2.12-2.26 м (1H, CH), 2.77-2.92 м (2H , CH_2), 3.04-3.14 м (1H, CH), 5.63-5.70 м (1H, CH), 7.11-7.36 м ($10\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.92 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8 Гц), 8.38 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.ч.: 17.71 (C^4), 28.90 (C^3), 61.78 (C^6), 68.49 (C^5), 124.46, 126.02, 126.63, 127.18, 127.38, 128.26, 129.04, 129.11, 138.28, 141.55, 149.64, 149.97 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 168.58 (C^2). Мас-спектр: m/z 421.2 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 65.78; H 4.75; N 6.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: C 65.70; H 4.79; N 6.66.

5-(Арилсульфоніл)-1,6-дифенілпіперидин-2-они (7а-в). До розчину 1 ммоль піперидинону **1а,б,г** в 5 мл метанолу додавали при перемішуванні 990 мг (0,16 ммоль) оксону, розчиненого в 5 мл води. Реакційну суміш перемішували впродовж 5 год при 55°C, охолоджували, неорганічний осад відфільтровували, залишок упарювали і кристалізували з води.

1,6-Дифеніл-5-(фенілсульфоніл)піперидин-2-он (7а). Вихід – 98%. Т. пл. – 151-152°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1674 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.15-2.23 м (2H , CH_2), 2.59-2.69 м (1H, CH), 2.88-2.99 м (1H, CH), 3.44-3.50 м (1H, CH), 5.53 с (1H, CH), 7.10-7.34 м ($10\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.49-7.59 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.63-7.70 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.91 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.ч.: 17.89 (C^4), 28.49 (C^3), 61.82 (C^6), 64.68 (C^5), 125.91, 126.60, 126.90, 127.94, 128.32, 128.76, 128.82, 129.24, 133.96, 136.88, 139.41, 141.87 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 169.38 (C^2). Мас-спектр: m/z 392.2 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 70.51; H 5.39; N 3.61. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 70.56; H 5.41; N 3.58.

5-[(4-Метилфеніл)сульфоніл]-1,6-дифенілпіперидин-2-он (7б). Вихід – 97%. Т. пл. – 159-160°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1652 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.14-2.23 м (2H , CH_2), 2.44 с (3H, CH_3), 2.57-2.67 м (1H, CH), 2.85-2.97 м (1H, CH), 3.43-3.48 м (1H, CH), 5.51 с (1H, CH), 7.14-7.36 м ($12\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.78 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.ч.: 18.22 (C^4), 21.52 (CH_3), 28.76 (C^3), 62.09 (C^6), 65.01 (C^5), 126.14, 126.80, 127.09, 128.12, 128.62, 128.97, 129.04, 130.11, 134.10, 139.86, 142.19, 145.38 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 169.67 (C^2). Мас-спектр: m/z 406.2 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 71.13; H 5.68; N 3.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 71.08; H 5.72; N 3.45.

5-[(4-Нітрофеніл)сульфоніл]-1,6-дифенілпіперидин-2-он (7в). Вихід – 98%. Т. пл. – 197-198°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1657 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.19-2.36 м (2H , CH_2), 2.65-2.75 м (1H, CH), 2.90-3.01 м (1H, CH), 3.57-3.64 м (1H, CH), 5.54 с (1H, CH), 7.14-7.38 м ($10\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.11 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8 Гц), 8.38 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8 Гц). Мас-спектр: m/z 437.1 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 63.33; H 4.60; N 6.39. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вирахувано, %: C 63.29; H 4.62; N 6.42.

Висновки

1. Знайдені умови селективного відновлення карбонільної та арилсульфанільної груп в 1-арил-5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онах.

2. Розроблені методи селективного окиснення 1-арил-5-арилсульфаніл-6-фенілпіперидин-2-онів до сульфоксидних та сульфонільних похідних із використанням в ролі окиснюючих реагентів стосовно пероксиду водню та оксону.

Література

1. Kobayashi J., Hirasawa Y., Yoshida N., Morita H. *J. Org. Chem.*, 2001, Vol. 66, pp.5901-5904.
2. Parreira R. L. T., Abrahao O., Galembeck S. E. *Tetrahedron*, 2001, Vol. 57, pp.3243-3265.
3. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., Takenaka O., Kohmura N., Ogasawara A., Hatekeyama S., Ohgon M., Ueno M., Nishizawa Y. *Epilepsia*, 2011, Vol. 52, pp.1331-3140.
4. Vaskevich A. I., Tsyzyryk N. M., Staninets V. I., Rusanov E. B., Vovk M. V. *Zhurnal organicheskoy khimiji – Russian journal of organic chemistry*, 2011, Vol. 47, pp.1146-1152.
5. Ohsawa T., Ihara M., Fukumoto K., Kametani T. *J. Org. Chem.*, 1983, Vol. 48, pp.3644-3648.
6. Nicolaou K. C., Seitz S. P., Sipio W. J., Blount J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, Vol. 101, pp.3884-3893.
7. Françoise T., Grierson D. S., Husson H.-P. *Tetrahedron Lett.*, 1990, Vol. 31, pp.523-526.
8. Koriyama Y., Nozawa A., Hayakawa R. *Tetrahedron*, 2002, Vol. 58, pp.9621-9629.
9. Bennet D. J., Blake A. J., Cooke P. A., Gadfrey C. R. A., Pickering P. L., Simpkins N. S., Walker M. D., Wilson C. *Tetrahedron*, 2004, Vol. 60, pp.4491-4511.
10. Fuwa H., Kaneko A., Sugimoto Y., Tomita T., Iwatsubo T., Sasaki M. *Heterocycles*, 2006, Vol. 70, pp.101-106.
11. Lewis F. D., Wagner-Brennan J. M., Miller A. M. *Canad. J. Chem.*, 1999, Vol. 77, pp.595-604.
12. Giera D. S., Siskert M., Schneider C. *Org. Lett.*, 2008, Vol. 10, pp.4259-4262.
13. Soladie G. *Synthesis*, 1981, No.3, pp.181-196.
14. Madeslaire M. *Tetrahedron*, 1986, Vol. 42, pp.5459-5495.
15. Carreno M. C. *Chem. Rev.*, 1995, Vol. 95, pp.1717-1760.
16. Prilezhayeva E. N. *Uspekhi khimiyi – Russian Chemical Review*, 2000, Vol. 69, pp.367-408.

Надійшла до редакції 22.07.2014 р.

УДК 547.298.71+541.49

КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ 4-АМІНОБЕНЗГІДРОКСАМОВОЇ КИСЛОТИ З ІОНАМИ Ru(III), Rh(III) ТА Pd(II)

Ю.Л.Зборовський, І.В.Бабічук*, В.В.Орисик, С.І.Орисик*, В.І.Пехньо*, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: zborovsky@ioch.kiev.ua

* Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І.Вернадського НАН України

Ключові слова: 4-амінобензгідроксамова кислота; реакції комплексоутворення; комплекси Ru(III), Rh(III) та Pd(II); O,O'-координація

Синтезовано ряд гідроксаматних та гідроксиматних комплексів Ru(III), Rh(III) і Pd(II) із 4-аміно-N-гідроксибензамідом (АГБА) та досліджено їх ІЧ, ЕСП та ЯМР ¹H спектральні характеристики. Встановлено, що АГБА взаємодіє з іонами металів головним чином за типом O,O'-координації, причому будова комплексів значною мірою залежить від рН середовища. В кислому та слабокислому середовищах АГБА утворює переважно гідроксаматні комплекси з координацією гідроксамової кислоти в нейтральній або монодепротонованій формах. В ЯМР ¹H спектрах гідроксаматних комплексів синглет NH протона зсувається в сильне поле, що пов'язано з утворенням металохелатних циклів. В лужному або близькому до нейтрального середовищах АГБА взаємодіє як діаніон, що приводить до утворення гідроксиматних комплексів аніонного типу. В ЯМР ¹H спектрах таких комплексів синглету NH та OH протонів відсутні. В залежності від природи металу центральний іон формує координаційний вузол у формі плоского квадрата [комплекси Pd(II)] або октаедра [комплекси Ru(III) і Rh(III)], що підтверджується наявністю d-d переходів в електронних спектрах поглинання. В ІЧ-спектрах комплексів найбільш характерними є смуги поглинання валентних коливань зв'язку N–O оксимної групи, які зазнають низькочастотного зміщення на $\Delta\nu = -(24-44)$ см⁻¹. Отримані результати, а також аналіз літературних даних показують, що в реакціях комплексоутворення гідроксамових кислот з іонами перехідних металів підвищення рН середовища сприяє бідентатній координації АГБА з утворенням п'ятичленних металоциклів хелатного типу.

COMPLEXATION OF 4-AMINO-N-HYDROXYBENZAMIDE WITH Ru(III), Rh(III) AND Pd(II) IONS

Yu.L.Zborovskii, I.V.Babichuk, V.V.Orysyk, S.I.Orysyk, V.I.Pekhnyo, M.V.Vovk

Key words: 4-aminobenzhydroxamic acid; complexation reactions; complexes of Ru(III), Rh(III) and Pd(II); O,O'-coordination

A series of hydroxamate and hydroximate complexes of Ru(III), Rh(III) and Pd(II) with 4-amino-N-hydroxybenzamide (AHBA) has been synthesized, and their IR, UV-Vis and NMR ¹H spectral characteristics have been studied. It has been found that AHBA interacts with metal ions mainly by the type of O,O'-coordination, wherein the structure of the complexes is largely dependent on the pH of medium. In acidic and weakly acidic media AHBA predominantly forms hydroxamate complexes with coordination of hydroxamic acid in neutral or mono deprotonated states. In NMR ¹H spectra of hydroxamate complexes a singlet of NH protons is shifted upfield, which is associated with formation of cyclic metal chelates. In alkaline or near neutral media AHBA reacts as dianion to form anionic type hydroxamate complexes. In NMR ¹H spectra of such complexes the singlets of NH and OH are absent. Depending on the nature of the metal, the central ion forms a square-planar [complexes of Pd(II)] or octahedral [complexes of Ru(III)] coordination unit, and it confirms the presence of d-d transition in electronic absorption spectra. The most characteristic of absorption bands in IR-spectra of the complexes are oxime group N–O of stretching vibrations that undergo low frequency offset by $\Delta\nu = -(24-44)$ cm⁻¹. The results obtained, as well as analysis of the published data show that increase of pH in the complexation reactions of hydroxamic acids leads to bidentate coordination of AHBA with formation of five-membered metallocycles.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ 4-АМИНОБЕНЗГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ С ИОНАМИ Ru(III), Rh(III) И Pd(II)

Ю.Л.Зборовский, И.В.Бабичук, В.В.Орысык, С.И.Орысык, В.И.Пехньо, М.В.Вовк

Ключевые слова: 4-аминобензгідроксамова кислота; реакції комплексоутворення; комплекси Ru(III), Rh(III) і Pd(II); O,O'-координація

Синтезовано ряд гідроксаматних та гідроксиматних комплексів Ru(III), Rh(III) і Pd(II) з 4-аміно-N-гідроксибензамідом (АГБА) та изучены их ИК, ЭСП и ЯМР ¹H спектральные характеристики. Установлено, что АГБА взаимодействует с ионами металлов главным образом по типу O,O'-координации, причем строение комплексов в значительной степени зависит от рН среды. В кислой и слабокислой средах АГБА образует преимущественно гидроксаматные комплексы с координацией гидроксамовой кислоты в нейтральной или монодепротонированной формах. В ЯМР ¹H спектрах гидроксаматных комплексов синглет NH протона смещается в сильное поле, что связано с образованием металлохелатных циклов. В щелочной или близкой к нейтральной средах АГБА взаимодействует как дианион, что приводит к образованию гидроксиматных комплексов анионного типа. В ЯМР ¹H спектрах таких комплексов синглеты NH и OH протонов отсутствуют. В зависимости от природы металла центральный ион формирует координационный узел в форме плоского квадрата [комплексы Pd(II)] или октаэдра [комплексы Ru(III) и Rh(III)], что подтверждает наличие d-d переходов в электронных спектрах поглощения. В ИК-спектрах комплексов наиболее характерными являются полосы поглощения валентных колебаний связи N–O оксимной группы, которые претерпевают низкочастотное смещение на $\Delta\nu = -(24-44)$ см⁻¹. Полученные результаты, а также анализ литературных данных показывают, что в реакциях комплексообразования гидроксамовых кислот с ионами переходных металлов повышение рН среды способствует бидентатной координации АГБА с образованием пятичленных металоциклов хелатного типа.

Інтерес до вивчення властивостей комплексних сполук платинових металів (ПМ) пов'язаний із можливістю їх практичного застосування. Так, ряд комплексів ПМ з органічними лігандами запропоновано використовувати як високоєфективні фотолюмінісцентні матеріали [1, 2], каталізатори хімічних реакцій [3-5], а також в ролі проміжних сполук у процесах селективної екстракції іонів ПМ та їх кількісного визначення [6].

Предметом інтенсивних досліджень впродовж останніх 15-20 років стали реакції комплексоутворення іонів ПМ з поліфункціональними органічними реагентами, що здатні входити до складу комплексів як полідентатні ліганди, утворюючи п'яти- або шестичленні металоцикли. Такі комплексні сполуки відзначаються високою стійкістю у водних розчинах у широкому діапазоні рН, а також у фізіологічних середовищах, що дозволяє використовувати їх як перспективні субстрати для дизайну нових фармацевтичних препаратів [5, 7-9].

Ефективними *O,O'*-донорними хелатуючими реагентами є гідроксамові кислоти, які в залежності від рН середовища, в монодепротонованій (гідроксаматній) або бідепротонованій (гідроксиматній) формах [10, 11] утворюють з іонами перехідних металів стійкі п'ятичленні металоцикли (схема 1).

В поданій роботі як металохелатор був використаний 4-аміно-*N*-гідроксibenзамід (АГБА, H_2ahba) [12] – реагент, що містить *N,O*-нуклеофільні реакційні центри, здатні до координації з іонами ПМ, а також фрагмент *para*-амінобензойної кислоти – природного метаболіту та попередника в біосинтезі фолієвої кислоти [13, 14].

Синтез комплексних сполук **1-6** представлений на схемах 2-4. Їх ідентифікацію проводили ме-

тодами елементного хімічного аналізу, ІЧ-, ЕСП- та ЯМР 1H спектроскопії. Встановлено, що спосіб координації АГБА до іона металу залежить як від природи останнього, так і від умов проведення реакції.

В кислому середовищі АГБА як слабка кислота реагує з $PdCl_2$ в нейтральній (непротонованій формі), утворюючи комплекс **1** (схема 2) з монодентатною координацією ліганду через атом азоту аміногрупи.

Реакція $K_2[PdCl_4]$ з двократним надлишком АГБА в середовищі 0,1 М КСl при не менше ніж 2 год нагріванні супроводжується бідепротонованням ліганду, що приводить до утворення 5-членного металоциклу аніонного типу **2**, в якому, на відміну від **1**, АГБА координована бідентатно хелатним способом атомами кисню двічі депротонованої *N*-гідроксамідної групи. При співвідношенні $M:L=1:1$ гідроксиматний комплекс паладію виділити в твердому стані не вдалось.

Взаємодія трис(трифенілфосфін)хлориду рутенію(II) з АГБА у співвідношенні компонентів $M:L=1:2$ приводить до змішанолігандного комплексу **3** (схема 3) з хелатною *O,O'*-координацією двох молекул монодепротонованої гідроксамової кислоти та молекули трифенілфосфіну. Вакантне координаційне місце в оточенні металу займає аніон хлору. При цьому відбувається окиснення рутенію(II) до більш стабільного рутенію(III), про що свідчать дані ЕСП (наявність d-d переходів) та РФС ($E_{зв. Ru3d_{5/2}}=281.3$ eВ). Такі зміни спостерігаються і візуально: в процесі синтезу відбувається зміна кольору розчину з коричневого до фіолетового. При тривалому нагріванні (більше 4 год) та співвідношенні $M:L = 1:3$ реакція супро-

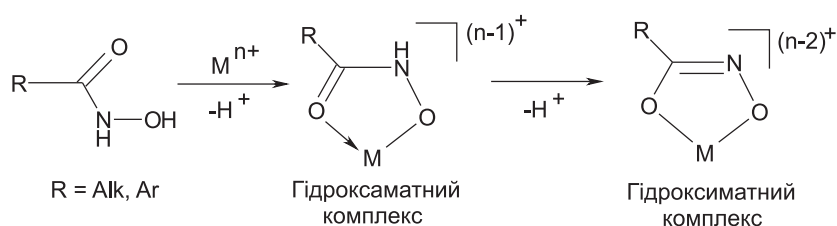


Схема 1

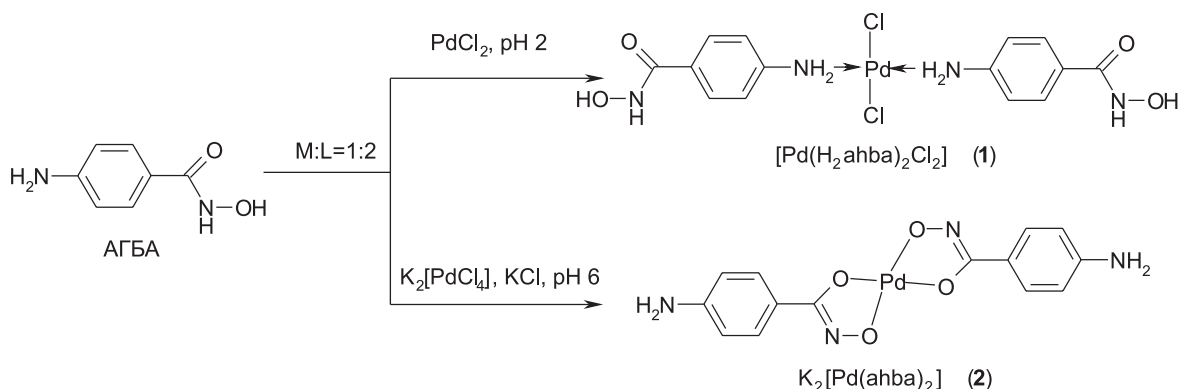


Схема 2

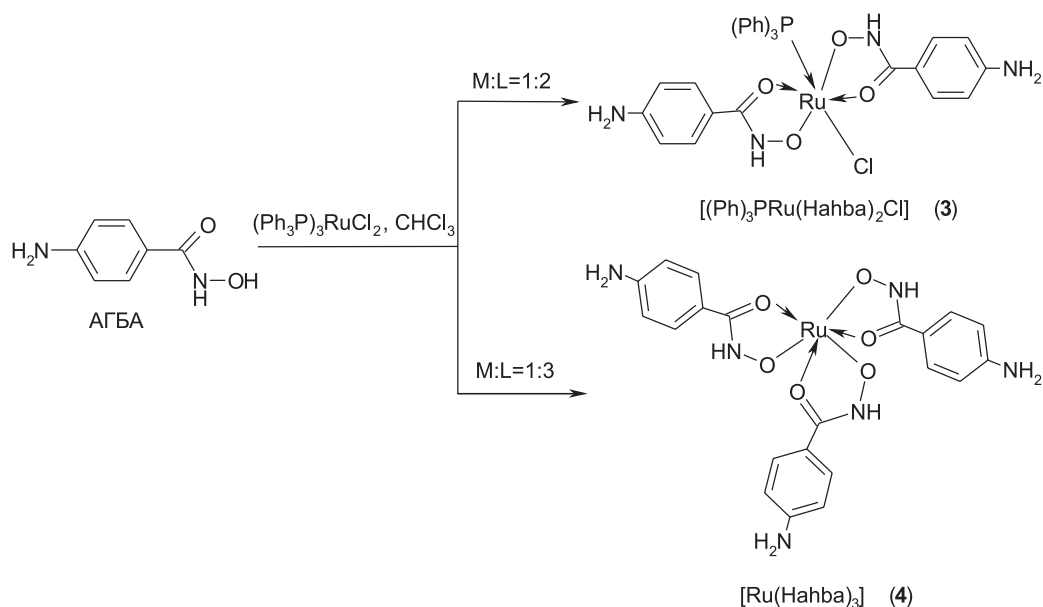


Схема 3

воджується депротонуванням АГБА з утворенням комплексу **4**, в якому іон рутенію також знаходиться в тривалентному стані, а молекули гідроксамової кислоти повністю витісняють трифенілфосфін з координаційного оточення металу.

Комплексоутворення трихлориду родію з АГБА в кислому середовищі при співвідношенні компонентів $\text{M:L}=1:2$ приводить (аналогічно до **3** та **4**) до гідроксаматного комплексу **5** з O,O' -координацією двох молекул АГБА в монодепротонаній формі (схема 4). Вакантні координаційні місця в оточенні металу займають хлорид-аніон та молекула води. При $\text{M:L}=1:3$ в середовищі спиртового розчину KOH (подібно до комплексу **2**) виділено гідроксаматний комплекс **6** з бідепротонаною формою трьох координуваних молекул АГБА.

Таким чином, АГБА взаємодіє з іонами Ru(III) , Rh(III) і Pd(II) переважно за типом O,O' -координації з депротонуванням оксимної групи, що залежить від pH середовища. В кислому та слабкокислому середовищі АГБА утворює гідроксаматні комплекси з координацією гідроксамової кислоти в нейтральній (комплекс **1**) або монодепротонаній формі (комплекси **3**, **4**, **5**). В середовищі KOH та при $\text{pH}>6$ АГБА взаємодіє як діаніон, що приводить до гідроксаматних комплексів **2**, **6** аніонного типу. В залежності від природи металу центральний іон формує координаційний вузол у формі плоского квадрата [Pd(II)] або октаедра [Ru(III) , Rh(III)].

Електронний спектр поглинання АГБА включає одну широку смугу з максимумом при 35700 cm^{-1} .

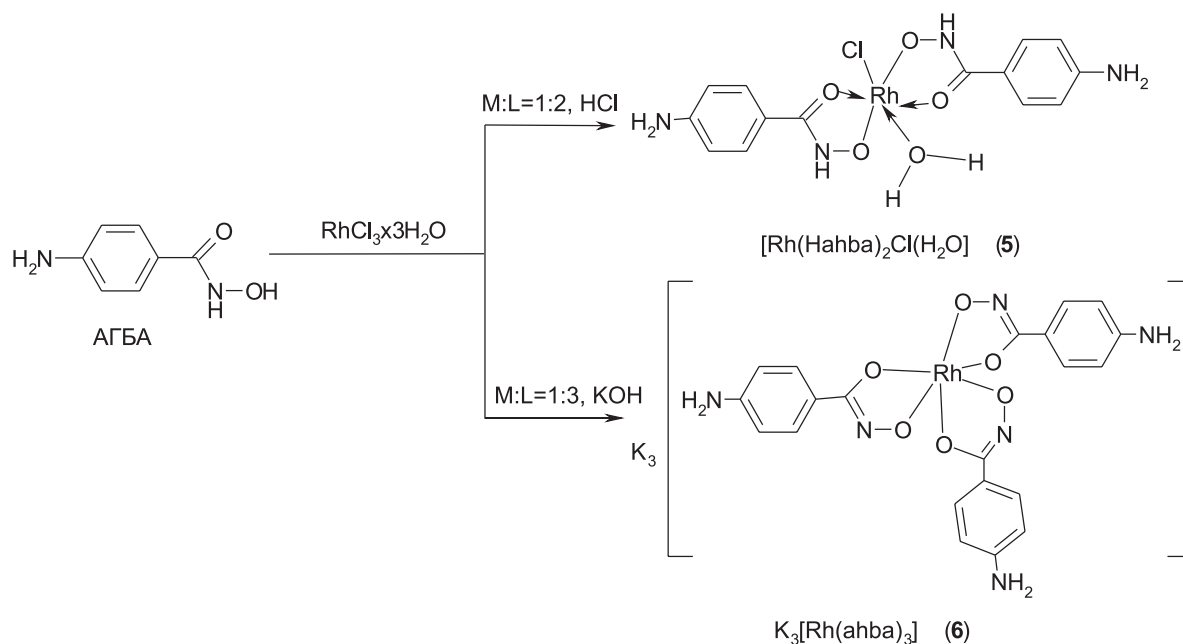


Схема 4

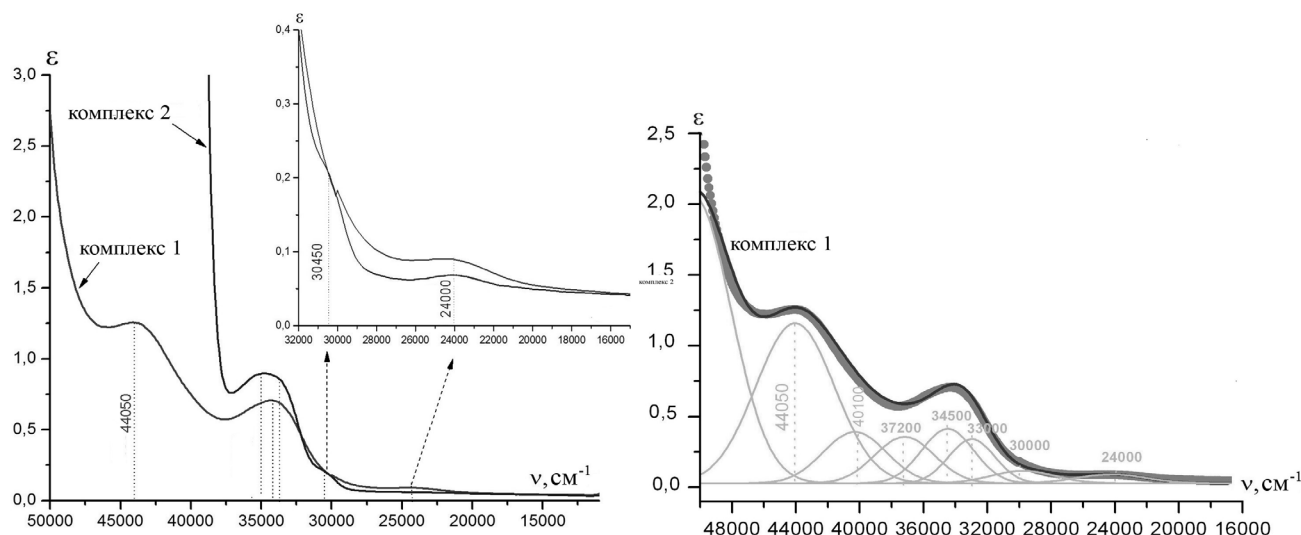


Рис. Електронні спектри поглинання комплексів **1**, **2** з ППЗЛМ та d-d переходи (справа показано розклад ЕСП **1** на Гаусові компоненти).

Однак розкладення її на Гаусові компоненти показує наявність чотирьох складових, обумовлених внутрішньомолекулярними електронними переходами $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ анілінового фрагмента ($46200\text{--}35700\text{ cm}^{-1}$) та $n \rightarrow \pi^*$ переходами (C=O) групи (33600 cm^{-1}) [15]. В комплексі **1** смуги поглинання даних електронних переходів зміщені в довгохвильову область спектра на $\Delta\nu = 2150, 1670, 1200, 600\text{ cm}^{-1}$. Крім того, в спектрі присутні смуги поглинання, зумовлені переходами з переносом заряду з ліганду на метал (ППЗЛМ) при 30000 cm^{-1} , та d-d переходами при 24000 cm^{-1} , що свідчить про формування викривленого гетероатомного плоскокватратного координаційного вузла [16]. В комплексі **2** смуга поглинання анілінового фрагмента зазнає довгохвильового зміщення на $\Delta\nu = 1100\text{ cm}^{-1}$. Оскільки в комплексі **2** молекули АГБА координовані до іона металу атомами кисню, то ППЗЛМ проявляються при вищих (порівняно з **1**) значеннях частот, а саме при 30450 cm^{-1} . Як і в комплексі **1**, d-d переходи проявляються при 24000 cm^{-1} (рис.).

На відміну від комплексів **1**, **2**, в ЕСП гідроксаматного комплексу **3** смуги поглинання електронних переходів $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ анілінового фрагмента зміщені у високочастотну область на $\Delta\nu = 150\text{ cm}^{-1}$, що ймовірно пов'язано з координацією до іона рутенію молекули трифенілфосфіну. В ЕСП комплексу **4** смуги поглинання $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ переходів в аніліновому ядрі та (C=O) групі зміщені у низькочастотну область на 420 та 600 cm^{-1} відповідно. ППЗЛМ проявляються при 30600 cm^{-1} , а d-d переходи – при $26000, 19200, 16000\text{ cm}^{-1}$, що свідчить про октаедричну форму координаційного вузла, який містить іон тривалентного рутенію [16]. Розкладання ЕСП комплексу **5** на Гаусові компоненти показав зміщення смуг поглинання $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ переходів в аніліновому фрагменті та (C=O) групі на $900\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ в низькочастотну

область. При цьому d-d переходи проявляються при 23000 cm^{-1} , що вказує на октаедричну форму координаційного вузла.

В ЯМР ^1H спектрі комплексу **1** хімічні зсуви сигналів ОН та НН протонів N-гідроксамідного фрагмента, а також сигналів протонів бензольного ядра співпадають з відповідними сигналами протонів некоординованої молекули АГБА. Разом з тим, сигнал протонів NH_2 групи зазнає слабкого зсуву на 0.115 м.ч. , що пов'язано з координацією атома азоту цієї групи до іона металу. На відміну від комплексу **1** в ЯМР ^1H спектрі комплексу **2** відсутні сигнали протонів як НН, так і ОН груп N-гідроксамідного фрагмента, що пов'язано з їх депротонуванням при переході АГБА в імідольну таутомерну форму. При цьому всі сигнали протонів зазнають слабкого зсуву ($\text{C}^{2,6}\text{H}$ д, $7.65, J=8.1\text{ Гц}$, 2H , $\Delta\delta = +0.163\text{ м.ч.}$; $\text{C}^{3,5}\text{H}$ д, $6.58, J=8.7\text{ Гц}$, 2H , $\Delta\delta = +0.042\text{ м.ч.}$; NH_2 ш.с., $5.95, 2\text{H}$ $\Delta\delta = +0.324\text{ м.ч.}$) відносно некоординованої АГБА внаслідок координації ліганду хелатним способом.

В ЯМР ^1H спектрах комплексів **3**, **4** слабкого зсуву зазнають також сигнали протонів $\text{C}^{2,6}\text{H}$ ($\Delta\delta = +0.22\text{ м.ч.}$) та $\text{C}^{3,5}\text{H}$ ($\Delta\delta = +0.17\text{ м.ч.}$), а синглет НН групи N-гідроксамідного фрагмента зміщується у сильне поле на $\Delta\delta = -0.22\text{ м.ч.}$, що пов'язано з утворенням металоциклу. На відміну від комплексів **1**, **2**, **4** в спектрі комплексу **3** наявний мультиплет в діапазоні $7.65\text{--}7.59\text{ м.ч.}$, що відповідає сигналам протонів молекули трифенілфосфіну, яка також координована до центрального іона металу. ЯМР ^1H спектр комплексу **5** подібний до спектра сполуки **3**, за винятком відсутнього в ньому мультиплету протонів трифенілфосфіну. Молекули АГБА в комплексі **6** координовані до іона родію у формі діаніону, тому в їх спектрах відсутні сигнали протонів НН і ОН груп N-гідроксамідного фрагмента, а сигнали протонів бензоль-

ного ядра і NH_2 групи зазнають слабкого зсуву ($\Delta\delta_{\text{CH}_2,6} = +0.228-0.168$; $\Delta\delta_{\text{CH}_3,5} = +0.172-0.053$; $\Delta\delta_{\text{NH}_2} = +0.32-0.38$ м.ч.) відносно некоординованої АГБА.

У високочастотній області ІЧ-спектра АГБА присутні смуги поглинання коливань внутрішньомолекулярного водневого зв'язку при 3634 см^{-1} , $\nu(\text{NH})$ аміно- і оксимної груп при 3352 та 3302 см^{-1} , а також асиметричних і симетричних коливань зв'язків C-H ароматичного ядра при 3084 та 2962 см^{-1} . Область коливань у діапазоні $1800-200 \text{ см}^{-1}$ містить ряд смуг поглинання, серед яких характерними є деформаційні коливання $\delta(\text{NH})_{\text{NH}_2}$ (1644 см^{-1}) та валентні коливання $\nu(\text{C}=\text{O})$ (1600 см^{-1}) і $\nu(\text{N}-\text{O})$ оксимної групи при 1092 см^{-1} [15]. В залежності від способу координації АГБА в ІЧ-спектрах всіх комплексів відбувається відповідне зміщення даних смуг поглинання. Смуги поглинання (СП) у високочастотній області ІЧ-спектрів комплексів **1** та **2** також суттєво відрізняються. Наявність у спектрі комплексу **1** чітко виражених СП при 3365 , 3300 , 3200 см^{-1} , що відповідають валентним коливанням $\nu(\text{OH})_{\text{NH-OH}}$, $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$, $\nu(\text{NH})_{\text{NH-OH}}$ вказує на координацію ліганду в нейтральній формі. Порівняно з вихідним АГБА, СП даного комплексу зміщені в низькочастотну область на $\Delta\nu = -(65, 52, 102) \text{ см}^{-1}$. В ІЧ-спектрі комплексу **2** СП $\nu(\text{OH})_{\text{NH-OH}}$ та $\nu(\text{NH})_{\text{NH-OH}}$ відсутні, що вказує на їх депротонування в процесі комплексоутворення, а СП $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$ зазнає низькочастотного зміщення на $\Delta\nu = -52 \text{ см}^{-1}$. Відмінними є також положення СП в діапазоні частот $1800-200 \text{ см}^{-1}$. В комплексі **1** СП $\nu(\text{C}=\text{O})$ зазнає високочастотного зсуву, в той час як у комплексі **2** вона не проявляється. Натомість ІЧ-спектр комплексу **2** характеризується чітко вираженою СП при 1220 см^{-1} , яка, вірогідно, відповідає коливанням одинарного зв'язку $\nu(\text{C}-\text{O})$. У низькочастотній області спектра комплексу **1** присутня інтенсивна СП коливань зв'язку ($\text{Pd}-\text{Cl}$) при 305 см^{-1} .

Високочастотна область ІЧ-спектрів комплексів **3**, **4** містить СП внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (в.в.з) при $3625/3630 \text{ см}^{-1}$, валентних коливань $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$ (3320 см^{-1}), $\nu(\text{NH})_{\text{NH-OH}}$ ($3223/3225 \text{ см}^{-1}$) та асиметричних і симетричних коливань ($\text{C}-\text{H}$) ароматичного ядра при $3065/3069$, $2943/2940 \text{ см}^{-1}$ [15]. При цьому СП $\nu(\text{NH})$ аміно- та оксимної груп зазнають низькочастотного зсуву на $\Delta\nu = -32$ та $-79/77 \text{ см}^{-1}$, що пов'язано з хелатним способом координації АГБА до центрального іона металу. Високочастотна область спектрів даних комплексів не містить СП валентних коливань $\nu(\text{OH})$ оксимної групи, що обумовлено її депротонуванням при комплексоутворенні. Характеристичні смуги поглинання деформаційних коливань $\delta(\text{NH})_{\text{NH}_2}$ зазнають високочастотного зміщення на $\Delta\nu = +11-8 \text{ см}^{-1}$, а валентних коливань

$\nu(\text{C}=\text{O})$ – незначного низькочастотного на 5 см^{-1} . Крім того, СП валентних коливань $\nu(\text{N}-\text{O})$ оксимної групи зазнає значного низькочастотного зсуву на $\Delta\nu = -48/44 \text{ см}^{-1}$, що пов'язано з її участю у формуванні металоциклу. Особливістю ІЧ-спектрів комплексів **3** і **4** є присутність валентних коливань зв'язку $\text{Ru}-\text{Cl}$ при 316 см^{-1} , а також у комплексі **3** інтенсивної широкої смуги поглинання коливань ароматичного кільця трифенілфосфіну ($1560-1558 \text{ см}^{-1}$). У спектрах сполук **5** та **6**, подібно до комплексу **3**, СП валентних коливань $\nu(\text{N}-\text{O})$ оксимної групи зазнають низькочастотного зсуву на $\Delta\nu = -31/24 \text{ см}^{-1}$, а в спектрі комплексу **5** присутня смуга $\nu(\text{Rh}-\text{Cl})$ при 319 см^{-1} . На відміну від комплексів **3-5** високочастотна область спектра комплексу **6**, так само як і **2**, не містить смуг поглинання валентних коливань $\nu(\text{OH})$ та $\nu(\text{NH})$ оксимної групи, що пов'язано з їх депротонуванням при переході АГБА в імідолічну таутомерну форму внаслідок комплексоутворення.

Експериментальна частина

ЯМР ^1H спектри записані на спектрометрі Varian VXR-300 МГц в $\text{DMSO}-d_6$ із стандартом ТМС. ІЧ-спектри отримані на приладі Spesord M80 в діапазоні частот $4000-200 \text{ см}^{-1}$ в таблетках KBr . Електронні спектри поглинання (ЕСП) зареєстровані на спектрофотометрі Spesord M40 в діапазоні частот ($50000-11000 \text{ см}^{-1}$).

АГБА отримували згідно з методом [17].

Комплекс $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{ahba})_2\text{Cl}_2]$ (1**).** До розчину $8,9 \text{ мг}$ ($0,05 \text{ ммоль}$) PdCl_2 в 4 мл 2н HCl і 10 мл етанолу при перемішуванні поступово додавали розчин $15,2 \text{ мг}$ ($0,1 \text{ ммоль}$) АГБА в 15 мл етанолу. Реакційну суміш витримували при $35-40^\circ\text{C}$ протягом $1,5$ год і залишали при кімнатній температурі на 3 доби. Кристалічний осад янтарного кольору відфільтровували, промивали етанолом і сушили при кімнатній температурі. Вихід – 69% . Т. розкл. $> 170^\circ\text{C}$. Знайдено, %: $\text{C } 34.77$, $\text{H } 3.39$, $\text{Cl } 14.52$, $\text{N } 11.47$, $\text{Pd } 21.97$. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Pd}$. Вирахувано, %: $\text{C } 34.91$, $\text{H } 3.35$, $\text{Cl } 14.72$, $\text{N } 11.63$, $\text{Pd } 22.10$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.74 ш.с ($2\text{H}, \text{NH}_2$), 6.55 д ($2\text{H}, \text{C}^3,5\text{H}$, $J = 8.3$ Гц), 7.49 д ($2\text{H}, \text{C}^2,6\text{H}$, $J = 8.3$ Гц), 8.62 ш.с ($1\text{H}, \text{NH}$), 10.76 с (OH). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3620 в.в.з, 3365 $\nu(\text{OH})_{\text{NH-OH}}$, 3300 $\nu(\text{NH})_{\text{NH}_2}$, 3200 $\nu(\text{NH})_{\text{NH-OH}}$, 3096 $\nu_{\text{as}}(\text{CH})_{\text{Ph}}$, 2970 $\nu_{\text{s}}(\text{CH})_{\text{Ph}}$, 1694 $\delta(\text{NH})_{\text{NH}_2}$, 1655 $\nu(\text{C}=\text{O})$, $1605-1475$ $\nu(\text{Ph})$, 1430 $\delta(\text{CH})_{\text{plane}}$, 1313 , 1290 $\nu(\text{C}-\text{N})_{\text{NH}_2\text{Ph}}$, 1178 $\nu(\text{C}-\text{N})_{\text{CONHOH}}$, 1110 $\nu_{\text{as}}(\text{Ph})$, 1085 $\nu(\text{N}-\text{O})$, 1017 $\nu_{\text{s}}(\text{Ph})$, 945 , 897 $\delta(\text{C}-\text{H})_{\text{Ph}}$, 852 позаплощинні $\delta(\text{C}-\text{H})_{\text{Ph}}$, $756-620$ $\delta(\text{C}-\text{H})_{\text{Ph}}$, 543 $\delta(\text{N}-\text{O})_{\text{NHOH}}$, 467 , 385 $\delta(\text{C}-\text{C})$, 305 $\nu(\text{Pd}-\text{Cl})$. Гаусові компоненти ЕСП, ν , см^{-1} : 44050 , 40100 , 37200 , 34500 , 33000 , 30000 , 24000 .

Комплекс $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{ahba})_2]$ (2**).** До розчину $15,2 \text{ мг}$ ($0,1 \text{ ммоль}$) АГБА в 7 мл етанолу послідовно додавали при перемішуванні розчин $16,3 \text{ мг}$ ($0,05 \text{ ммоль}$) $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ в 5 мл води, $0,5 \text{ мл}$ 0.1M KCl і $0,05 \text{ мл}$ 0.1M

КОН. Реакційну суміш витримували при 35°C впродовж 2 год. Утворений через 3 год аморфний осад темно-жовтого кольору відфільтровували, промивали етанолом і сушили при кімнатній температурі. Вихід – 47%. Т. розкл. > 175°C. Знайдено, %: С 34.55, Н 2.68, К 15.97, N 11.49, Pd 21.78. $C_{14}H_{12}K_2N_4O_4Pd$. Вирахувано, %: С 34.68, Н 2.49, К 16.13, N 11.55, Pd 21.95. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5.95 ш.с (2H, NH_2), 6.58 д (2H, $C^{3,5}H$, J = 8.4 Гц), 7.65 д (2H, $C^{2,6}H$, J = 8.4 Гц). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3600 в.в.з, 3300 $\nu(NH)_{NH_2}$, 3045 $\nu_{as}(CH)_{Ph}$, 2920 $\nu_s(CH)_{Ph}$, 1635 $\delta(NH)_{NH_2}$, 1500-1527 $\nu(Ph)$, 1380 $\delta(CH)_{plane}$, 1310 $\nu(C-N)_{NH_2Ph}$, 1220 $\nu(C-O)$, 1148 $\nu_{as}(Ph)$, 1120 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1035 $\nu(N-O)$, 1017 $\nu_s(Ph)$, 895 $\delta(C-H)_{Ph}$, 845 позаплощинні $\delta(C-H)_{Ph}$, 748-630 $\delta(C-H)_{Ph}$, 558 $\delta(N-O)_{NHOH}$, 503, 400, 395 $\delta(C-C)$. Гаусові компоненти ЕСП, ν , cm^{-1} : 37200, 35000, 33700, 30450, 24000.

Комплекс $[(Ph_3)PRu(Hahba)_2Cl]$ (3). До розчину 7,7 мг (0,05 ммоль) АГБА в 5 мл етанолу при 45°C і постійному перемішуванні протягом 3 год додавали розчин 24 мг (0,025 ммоль) $[(C_6H_5)_3P]_3RuCl_2$ в 5 мл хлороформу. При цьому спостерігається зміна кольору розчину від зеленого до синього та фіолетового, що свідчить про перебіг окисно-відновної реакції. Через 3 доби утворений дрібнокристалічний осад темно-фіолетового кольору відфільтровували, промивали етанолом та сушили при кімнатній температурі. Вихід – 72%. Т. розкл. > 185°C. Знайдено, %: С 54.77, Н 4.33, Cl 5.00, N 8.10, Ru 14.29. $C_{32}H_{29}ClN_4O_4PRu$. Вирахувано, %: С 54.82, Н 4.17, Cl 5.06, N 7.99, Ru 14.42. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5.84 ш.с (2H, NH_2), 6.71 д (2H, $C^{3,5}H$, J = 8.4 Гц), 7.59-7.65 м (5H, Ph_3P), 7.70 д (2H, $C^{2,6}H$, J = 8.4 Гц). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3625 в.в.з, 3320 $\nu(NH)_{NH_2}$, 3223 $\nu(NH)_{NH-OH}$, 3065 $\nu_{as}(CH)_{Ph}$, 2943 $\nu_s(CH)_{Ph}$, 1655 $\delta(NH)_{NH_2}$, 1595 $\nu(C=O)$, 1560-1558 $\nu(Ph)_{pph_3}$, 1500-1413 $\nu(Ph)$ та $\delta(CH)_{plane}$, 1342, 1281 $\nu(C-N)_{NH_2Ph}$, 1195 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1135 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1044 $\nu(N-O)$, 1037 $\nu_s(Ph)$, 867 $\delta(C-H)_{Ph}$, 800 позаплощинні $\delta(C-H)_{Ph}$, 733 $\delta(C-H)_{Ph}$, 545 $\delta(N-O)_{NHOH}$, 400, 370 $\delta(C-C)$, 316 $\nu(Ru-Cl)$. Гаусові компоненти ЕСП, ν , cm^{-1} : 35850, 33600, 30600, 26000, 19200, 16000.

Комплекс $[Ru(Hahba)_3]$ (4). До розчину 47,9 мг (0,05 ммоль) $[(C_6H_5)_3P]_3RuCl_2$ в 5 мл хлороформу і 15 мл етанолу додавали при перемішуванні при 30-40°C і рН=4-5 22,8 мг (0,15 ммоль) АГБА. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 1 год і ще 2 год при 60°C. Спостерігали зміну кольору розчину від зеленого до синього та фіолетового. Реакційну суміш упарювали до третини вихідного об'єму і залишали в захищеному від світла місці для кристалізації. Через 2-3 доби утворювався чорний дрібнокристалічний осад, який відфільтровували, промивали етанолом та сушили при кімнатній температурі. Вихід – 63%. Т. розкл. > 190°C. Знайдено, %: С 45.35, Н 4.01, N 15.00, Ru 18.01. $C_{21}H_{21}N_6O_6Ru$. Вирахувано, %: С 45.49,

Н 3.82, N 15.16, Ru 18.23. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5.75 ш.с (2H, NH_2), 6.78 д (2H, $C^{3,5}H$, J = 8.4 Гц), 7.81 д (2H, $C^{2,6}H$, J = 8.4 Гц), 8.52 ш.с (1H, NH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3630 в.в.з, 3225 $\nu(NH)_{NH-OH}$ та $\nu(NH)_{NH_2}$, 3069 $\nu_{as}(CH)_{Ph}$, 2940 $\nu_s(CH)_{Ph}$, 1652 $\delta(NH)_{NH_2}$, 1585 $\nu(C=O)$, 1484-1404 $\nu(Ph)$ та $\delta(CH)_{plane}$, 1279 $\nu(C-N)_{NH_2Ph}$, 1194 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1124 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1048 $\nu(N-O)$, 1033 $\nu_s(Ph)$, 867 $\delta(C-H)_{Ph}$, 798 позаплощинні $\delta(C-H)_{Ph}$, 723 $\delta(C-H)_{Ph}$, 545 $\delta(N-O)_{NHOH}$, 400, 370 $\delta(C-C)$. Гаусові компоненти ЕСП, ν , cm^{-1} : 35280, 33000, 30600, 26000, 19200, 16000.

Комплекс $[Rh(Hahba)_2Cl(H_2O)]$ (5). До розчину 26,3 мг (0,1 ммоль) $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ в 1 мл 2N HCl та 4 мл етанолу додавали при перемішуванні 30,4 мг (0,2 ммоль) АГБА. Реакційну суміш нагрівали при 40°C протягом 1 год, а потім ще 1 год при 60°C. Розчин оранжевого кольору залишали в захищеному від світла місці. Через 4-5 діб утворився дрібнокристалічний коричнево-червоний осад, який відфільтровували, промивали етанолом та сушили при кімнатній температурі. Вихід – 68%. Т. розкл. > 178°C. Знайдено, %: С 36.45, Н 3.44, Cl 7.60, N 12.00, Rh 22.29. $C_{14}H_{16}ClN_4O_5Rh$. Вирахувано, %: С 36.66, Н 3.52, Cl 7.73, N 12.22, Rh 22.44. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5.88 ш.с (2H, NH_2), 6.75 д (2H, $C^{3,5}H$, J = 8.4 Гц), 7.82 д (2H, $C^{2,6}H$, J = 8.4 Гц), 8.47 ш.с (1H, NH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3625 в.в.з, 3460 $\nu(OH)_{H_2O}$, 3255 $\nu(NH)_{NH_2}$, 3225 $\nu(NH)_{NH-OH}$, 3072 $\nu_{as}(CH)_{Ph}$, 2945 $\nu_s(CH)_{Ph}$, 1655 $\delta(NH)_{NH_2}$, 1605 $\nu(C=O)$, 1530, 1485 $\nu(Ph)$, 1425 $\delta(CH)_{plane}$, 1300 $\nu(C-N)_{NH_2Ph}$, 1215 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1130 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1061 $\nu(N-O)$, 1030, 1015 $\nu_s(Ph)$, 893 $\delta(C-H)_{Ph}$, 847 позаплощинні $\delta(C-H)_{Ph}$, 748 $\delta(C-H)_{Ph}$, 681, 545 $\delta(N-O)_{NHOH}$, 495, 412, 390 $\delta(C-C)$, 319 $\nu(Rh-Cl)$. Гаусові компоненти ЕСП, ν , cm^{-1} : 45120, 40300, 37250, 34800, 33000, 26900, 23000.

Комплекс $K_3[Rh(ahba)_3]$ (6). До нагрітого до 35-40°C розчину 26,3 мг (0,1 ммоль) $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ в 5 мл води при перемішуванні додавали розчин 45,6 мг (0,3 ммоль) АГБА в 5 мл етанолу та 0,3 мл 0,1 M КОН. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год при 40°C, після чого залишали в захищеному від світла місці. Через 3-4 доби жовтий аморфний осад відфільтровували, промивали етанолом та сушили при кімнатній температурі. Вихід – 47%. Т. розкл. > 168°C. Знайдено, %: С 37.45, Н 2.82, К 17.53, N 12.39, Rh 15.29. $C_{21}H_{18}K_3N_6O_6Rh$. Вирахувано, %: С 37.61, Н 2.71, К 17.49, N 12.53, Rh 15.35. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5.95 ш.с (2H, NH_2), 6.71 д (2H, $C^{3,5}H$, J = 8.4 Гц), 7.71 д (2H, $C^{2,6}H$, J = 8.4 Гц). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3635 в.в.з, 3300 $\nu(NH)_{NH_2}$, 3065 $\nu_{as}(CH)_{Ph}$, 2935 $\nu_s(CH)_{Ph}$, 1655 $\delta(NH)_{NH_2}$, 1500-1404 $\nu(Ph)$ та $\delta(CH)_{plane}$, 1275 $\nu(C-N)_{NH_2Ph}$, 1188 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1129 $\nu(C-N)_{CONHOH}$, 1068 $\nu(N-O)$, 1030 $\nu_s(Ph)$, 890 $\delta(C-H)_{Ph}$, 835 позаплощинні $\delta(C-H)_{Ph}$, 740 $\delta(C-H)_{Ph}$, 545 $\delta(N-O)_{NHOH}$, 495, 400, 390 $\delta(C-C)$. Гаусові компоненти ЕСП, ν , cm^{-1} : 45120, 40300, 37300, 34600, 33000, 30000, 26000, 23000.

Висновки

1. Встановлено, що в реакції комплексоутворення 4-аміно-N-гідроксibenзаміду (АГБА) з іонами платинових металів в залежності від рН середовища ліганд входить до складу комплексів у вигляді нейтральної (не депротонованої), монодепротонованої або бідепротонованої форм.

2. Розроблені методи синтезу комплексних сполук АГБА з іонами Ru(III), Rh(III) та Pd(II), склад і будова яких доведені методами елементного аналізу, ЯМР ^1H , ІЧ- і ЕСП-спектроскопії.

3. Показано, що в залежності від природи металу центральний іон формує координаційний вузол у формі плоского квадрата [комплекси Pd(II)] або октаедра [комплекси Ru(III) і Rh(III)].

Література

1. Yang X., Yao C. *Platinum Metals Review*, 2013, Vol. 57, No.1, pp.2-16.
2. Leung S.-K., Kwok K. Y., Zhang K. Y., Lo K. K.-W. *Inorganic Chemistry*, 2010, Vol. 49, No.11, pp.4984-4995.
3. Paul P., Bhattacharya S. *The Journal of Chemical Sciences*, 2012, Vol. 124, No.6, pp.1165-1173.
4. Jansen E., Jongbloed L. S., Tromp D. S., Lutz M., de Bruin B., Cornelis J., Elsevier C. J. *Chem. Sus. Chem.*, 2013, Vol. 6, No.9, pp.1737-1744.
5. Noffke A. L., Habtemariam A., Pizarro A. M., Sadler P. J. *Chemical Communications*, 2012, Vol. 48, No.43, pp.5219-5246.
6. Shen Y. F., Xue W. Y. *Separation and Purification Technology*, 2007, Vol. 56, No.3, pp.278-283.
7. Leung C.-H., Zhong H.-J., Chan D. S.-H., Ma D.-L. *Coordination Chemistry Reviews*, 2013, Vol. 257, No.11-12, pp.1764-1776.
8. Karki S. S., Thota S., Darj S. Y., Balzarini J., de Clercq E. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2007, Vol. 15, No.21, pp.6632-6641.
9. Che C.-M., Siu F.-M. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, Vol. 14, No.2, pp.255-261.
10. Codd R. *Coordination Chemistry Reviews*, 2008, Vol. 252, No.12-14, pp.1387-1408.
11. Gez S., Luxenhofer R., Levina A., Codd R., Lay P. A. *Inorganic Chemistry*, 2005, Vol. 44, No.8, pp.2934-2943.
12. Chen Y., Gao Q., Liu Y., Cao Y., Gao D., Liu J. et al. *Advances Royal Society of Chemistry*, 2014, Vol. 4, No.1, pp.147-153.
13. Wegkamp A., van Oorschot W., de Vos W. M., Smid E. J. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, Vol. 73, No.8, pp.2673-2681.
14. Walsh C. T., Haynes S. W., Ames B. D. *Natural Product Reports*, 2012, Vol. 29, No.1, pp.37-59.
15. Kazitsina L. A. Kupletskaya N. B. *Primenenie UF-, IK- i YaMR-spektroskopii v organicheskoy himii (Application of the UV, IR and NMR Spectroscopy in Organic Chemistry)*, 1971, pp.61-95.
16. Liver E. *Elektronnaya spektroskopiya neorganicheskikh soedinenii (Electron spectroscopy of inorganic compounds)*, 1987, Pt. 1, 494 p.
17. Gaynor D., Starikova Z. A., Haase W., Nolan K. B. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 2001, No.10, pp. 1578-1581.

Надійшла до редакції 22.07.2014 р.

УДК 547.792:547.865.5

СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ 2-ГІДРАЗИНОХІНАЗОЛІН-4-ОНІВ ЯК ІНТЕРМЕДІАТІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

С.Ю.Данильченко, О.Г.Друшляк, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова:* 2-гідразінохіназолін-4-он; 2-тіоксохіназолін-4-он; гідразин; нуклеофільне заміщення

Запропоновано і апробовано зручну та ефективну схему синтезу 2-гідразінохіназолін-4-онів, здатну забезпечити велике хімічне різноманіття кінцевих продуктів. Розроблена нами схема виходить з естерів 2-ізотіоціанатобензойних кислот, які при реакції з первинними амінами легко та з великим виходом утворюють 3-заміщені 2-тіоксохіназолін-4-они. При кип'ятінні останніх в гетерогенній емульсії діоксану та гідразингідрату відбувається нуклеофільне заміщення атома сульфуру з утворенням 3-заміщених 2-гідразінохіназолін-4-онів, які накопичуються в діоксановій фазі. Після відділення діоксанового шару та розбавлення його водою утворюється осад достатньо чистих цільових гідразінохіназолінів. За таких умов не відбувається розщеплення амідної групи, що може входити до складу замісників. Але у випадку амідів (4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)оцтової кислоти після вхождення замісника гідразину відбувається циклізація внаслідок внутрішньомолекулярного заміщення залишку аміну амідного фрагмента з утворенням 2H-[1,2,4]тріазино[3,4-b]хіназолін-3,6(1H,4H)-діону. Будова синтезованих сполук доведена за допомогою елементного аналізу та даних ¹H ЯМР-спектроскопії. Отримані сполуки є перспективними синтонами для конструювання різноманітних гетероциклічних систем, які можуть викликати інтерес як потенційні фармакологічні субстанції.

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-HYDRAZINOQUINAZOLIN-4-ONES AS INTERMEDIATES FOR HETERO-CYCLIC COMPOUNDS SYNTHESIS

S.Yu.Danilchenko, O.G.Drushlyak, S.M.Kovalenko

Key words: 2-hydrazinoquinazolin-4-one; 2-thioxoquinazolin-4-one; hydrazine; nucleophilic substitution

A suitable and effective scheme for the synthesis of 2-hydrazinoquinazolin-4-ones has been suggested and tested. It can provide a wide chemical diversity of the final products. The scheme developed starts from esters of 2-isothiocyanobenzoic acids, which easily form 3-substituted 2-thioxoquinazolin-4-ones with a high yield in the reaction with primary amines. When refluxing the latter in a heterogenic emulsion of dioxane and hydrazine hydrate the nucleophilic substitution of the sulfur atom occurs with 3-substituted 2-hydrazinoquinazolin-4-ones formation accumulated in the dioxane phase. After separation of the dioxane layer and dilution with water the precipitate of sufficiently pure target 2-hydrazinoquinazolin-4-ones is formed. Under these conduction there is no splitting of the amide group, which can be a part of substituents. But in case of amides of (4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)acetic acid after inserting of the hydrazine substituent the cyclization occurs as a result of the intramolecular substitution of the amine residue of the amide fragment with formation of 2H-[1,2,4]triazino[3,4-b]quinazolin-3,6(1H,4H)-dione. The structure of the compounds synthesized has been proven by elemental analysis and ¹H NMR spectroscopy data. The compounds obtained are promising syntheses for construction of diversified heterocyclic systems, which can be of interest as potential pharmacological substances.

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ГИДРАЗИНОХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ КАК ИНТЕРМЕДИАТОВ ДЛЯ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

С.Ю.Данильченко, А.Г.Друшляк, С.Н.Коваленко

Ключевые слова: 2-гидразинохиназолін-4-он; 2-тіоксохіназолін-4-он; гідразин; нуклеофільне заміщення

Предложена и апробирована удобная и эффективная схема синтеза 2-гидразинохиназолін-4-онов, которая способна обеспечить большое химическое разнообразие конечных продуктов. Разработанная нами схема исходит из эфиров 2-изотіоціанатобензойных кислот, которые при реакции с первичными аминами легко и с большим выходом образуют 3-замещенные 2-тіоксохіназолін-4-оны. При кипячении последних в гетерогенной эмульсии диоксана и гидразингідрата происходит нуклеофільное заміщення атома серы с образованием 3-замещенных 2-гідразінохіназолін-4-онов, которые накапливаются в диоксановой фазе. После отделения диоксанового слоя и разбавления его водой образуется осадок достаточно чистых целевых 2-гідразінохіназолін-4-онов. При этих условиях не происходит расщепления амідної групи, которая может входить в состав заместителей. Но в случае амидов (4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)уксусной кислоты после вхождення заместителя гидразина происходит циклізація вследствие внутримолекулярного заміщення остатка амина амідного фрагмента с образованием 2H-[1,2,4]тріазино[3,4-b]хіназолін-3,6(1H,4H)-діона. Строение синтезированных соединений доказано при помощи элементного анализа и данных ¹H ЯМР-спектроскопии. Полученные соединения являются перспективными синтонами для конструирования разнообразных гетероцикліческих систем, которые могут вызывать интерес в качестве потенциальных фармакологических субстанций.

Сучасні стратегії пошуку біологічно активних речовин потребують досліджень великої кількості різноманітних хімічних сполук. Тому велике значення має розробка зручних та технологічних схем синтезу нових біологічно активних речовин та напівпродуктів їх синтезу. Одними з важливих багатофункціональних синтонів є гетероциклічні гідразини, в яких гідразиногрупа міститься у 2 положенні до атому нітрогену. Такі сполуки можуть утворювати як анельовані гетероцикли – похідні [1, 2, 4] триазолу, що можуть містити як карбоний замісник, так і оксо- або тіоксогрупу при реакції з відповідними карбонільними сполуками або сірковуглецем [1], або похідні [1, 2, 4] триазину за допомогою α -дикарбонільних сполук [2, 3] або малеїнового ангідриду [2], так і латеральні гетероцикли – похідні 2-піразолів при реакції з β -дикарбонільними сполуками [4] та похідні амінопіролідін-2,5-діону при взаємодії з бурштиновим ангідридом [5].

Похідні хіназолін-4-ону з анельованими гетероциклами проявляють антигістамінну [6-9], антигіпертензивну [10-12], протиракову цитотоксичну [13] та антибактеріальну і антигрибкову [5] активність. Тому метою даної роботи стала розробка зручного методу синтезу 3-заміщених 2-гідразинохіназолін-4-онів для подальшого використання їх в якості синтонів для отримання похідних хіназолін-4-ону з анельованими гетероциклами.

Результати та їх обговорення

Відомі методи синтезу 2-гідразинохіназолін-4-онів виходять з нуклеофільного заміщення сірковмісного замісника в 2 положенні під дією гідразингідрату. Відповідні 2-тіоксохіназолін-4-они **3** легко отримують при взаємодії естерів 2-ізо-

тіоціанатобензойних кислот **1** з первинними амінами [5]. Найлегше заміщення відбувається при використанні 2-алкілтіохіноксалін-4-онів **4** [7-9]. Але в цьому випадку видаляється токсичний та сморідний алкілмеркаптан, що може завдати проблем при великих масштабах синтезу, та ця схема має додаткову стадію алкілювання 2-тіоксохіназолін-4-ону. Безпосереднє заміщення сульфуру в 2-тіоксохіназолін-4-онах проходить при кип'ятінні в гідразингідраті або в його спиртовому розчині впродовж декількох годин [14, 15], але при цьому можливе розкриття піримідинового циклу з заміщенням замісника у 3 положенні на залишок гідразингідрату [15] (схема 1).

Крім того, в таких достатньо жорстких умовах імовірний гідразиноліз амідів з утворенням відповідних гідразидів, що суттєво зменшує можливий вибір замісників в хіназолін-4-оні. Щоб уникнути цих недоліків, ми розробили методику проведення заміщення сульфуру на гідразин у двофазній системі, а саме в суміші гідразингідрату та діоксану, що має неповну взаємну розчинність. При цьому вихідний 2-тіоксохіназолін-4-он утворює сіль з гідрaziном та чудово розчиняється в гідразингідраті, а кінцевий продукт переходить в фазу діоксану, де концентрація гідразину значно менше, що перешкоджає перебігу побічних реакцій. Після розділення фаз 2-гідразинохіназолін-4-он випадає в осад при розбавленні водою. Таким чином були отримані 2-гідразинохіназолін-4-они, що містять аміно-, алкіл-, арил-, амід оцтової або пропіонової кислоти у 3 положенні або галоген або карбоксамід у 7 положенні. Будову одержаних сполук **3**{1-40} та **5**{1-27} підтверджено даними ^1H ЯМР спектроскопії (таблиця). У спектрах тіонів **3**{1-40} спостерігається характерний сигнал тіоамідного протону при 12,80-13,20 м.ч. У спек-

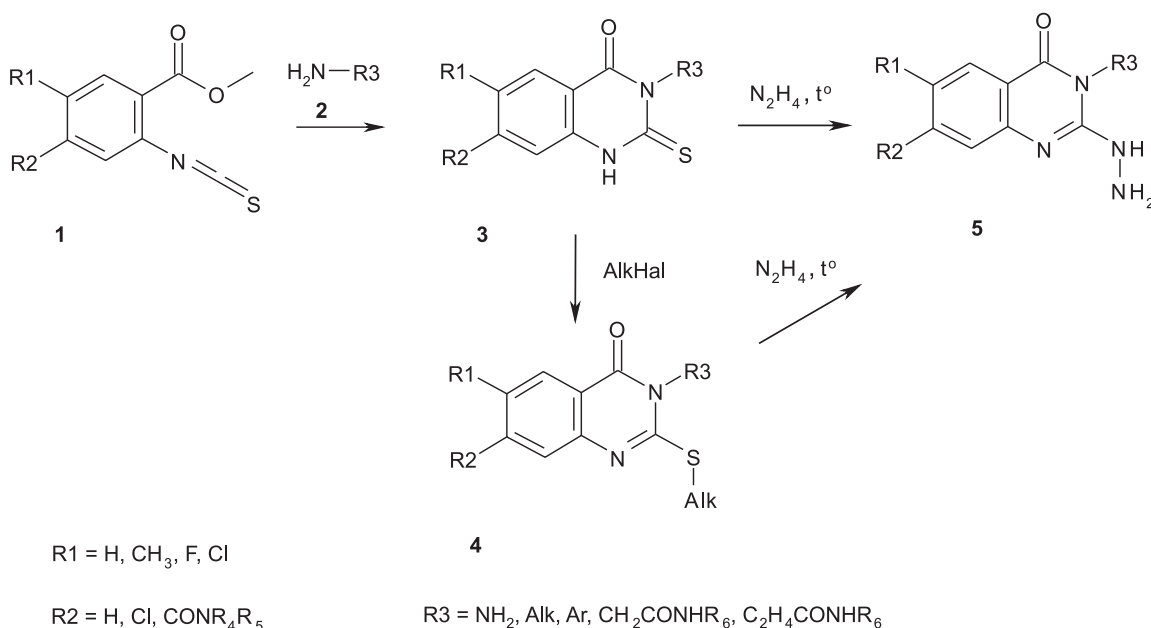


Схема 1

Властивості синтезованих сполук

Код сполуки	R	Вихід, %	Брутто-формула	N, % розр./експ.	Сигнали спектрів ¹ H ЯМР, δ, м.ч., J гц
1	2	3	4	5	6
3{1}	R1=H R2=H R3=NH ₂	82	C ₈ H ₇ N ₃ OS	21,75/ 21,73	6,50 с (2H, NH ₂), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,47 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,66 т (J 7,6, 1H, H-7), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,80 с (1H, NH)
3{2}	R1=H R2=H R3=C ₃ H ₇	90	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12,72/ 12,70	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,80 с (1H, NH)
3{3}	R1=H R2=H R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	92	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	11,96/ 11,95	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,32 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,80 с (1H, NH)
3{4}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	93	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	11,28/ 11,27	0,82 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,45-1,63 м (3H, CH, CH ₂ -2'), 4,35 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,80 с (1H, NH)
3{5}	R1=H R2=H R3=Bn	95	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	10,44/ 10,45	5,62 с (2H, CH ₂), 7,16-7,32 м (6H, H-6, 6H-Ar), 7,38 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)
3{6}	R1=H R2=H R3=4-ClBn	96	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ OS	9,25/ 9,26	5,62 с (2H, CH ₂), 7,28-7,48 м (6H, H-6, 8, 4H-Ar), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,10 с (1H, NH)
3{7}	R1=H R2=H R3=4-FBn	96	C ₁₅ H ₁₁ FN ₂ OS	9,78/ 9,77	5,62 с (2H, CH ₂), 7,10 т (J 8,0, 2H, 2H-Ar), 7,28-7,48 м (4H, H-6, 8, 2H-Ar), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,10 с (1H, NH)
3{8}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ Bn	91	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	9,92/ 9,93	2,18 с (3H, CH ₃), 5,60 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,38 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,00 с (1H, NH)
3{9}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ OBn	94	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	9,39/ 9,41	3,70 с (3H, OCH ₃), 5,55 с (2H, CH ₂), 6,83 д (J 7,8, 2H, H-Ar), 7,26-7,34 м (3H, H-6, 2H-Ar), 7,38 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,00 с (1H, NH)
3{10}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ Ph	78	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	10,44/ 10,42	2,33 с (3H, CH ₃), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,38 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,00 с (1H, NH)
3{11}	R1=CH ₃ R2=H R3=C ₃ H ₇	83	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	11,96/ 11,97	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,62 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 4,30 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,70 с (1H, H-5), 12,90 с (1H, NH)
3{12}	R1=F R2=H R3=C ₃ H ₇	85	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ OS	11,76/ 11,77	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,33 κ (J 8,0, 1H, H-8), 7,60-7,80 м (2H, H-5, 7), 12,95 с (1H, NH)
3{13}	R1=Cl R2=H R3=C ₃ H ₇	88	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ OS	11,00/ 10,99	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,38 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,75 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,87 с (1H, H-5), 12,95 с (1H, NH)
3{14}	R1=Cl R2=H R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	90	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ OS	10,42/ 10,44	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,32 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,38 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,75 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,87 с (1H, H-5), 12,95 с (1H, NH)
3{15}	R1=H R2=Cl R3=C ₃ H ₇	84	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ OS	11,00/ 11,02	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,30 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25-7,35 м (2H, H-6, 8), 7,95 д (J 8,0, 1H, H-5), 12,90 с (1H, NH)
3{16}	R1=H R2=Cl R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	87	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ OS	10,42/ 10,43	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,33 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25-7,35 м (2H, H-6, 8), 7,95 д (J 8,0, 1H, H-5), 12,90 с (1H, NH)
3{17}	R1=H R2=COOCH ₃ R3=C ₃ H ₇	91	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	10,06/ 10,05	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,90 с (3H, OCH ₃), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)
3{18}	R1=H R2=COOCH ₃ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	92	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9,58/ 9,57	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,33 м (1H, CH), 3,90 с (3H, OCH ₃), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
3{19}	R1=H R2=COOCH ₃ R3=CH ₂ CH=CH ₂	83	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	10,14/ 10,13	3,90 с (3H, OCH ₃), 4,98 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,05-5,20 м (2H, =CH ₂), 5,80-5,95 м (1H, =CH), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)
3{20}	R1=H R2=COOCH ₃ R3=4-CH ₃ Bn	94	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	8,23/ 8,22	2,18 с (3H, CH ₃), 3,90 с (3H, OCH ₃), 5,60 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,80 с (1H, H-8), 8,02 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)
3{21}	R1=H R2=COOH R3=C ₃ H ₇	96	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	10,60/ 10,62	0,85 τ (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,33 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH), 13,40 с (1H, OH)
3{22}	R1=H R2=COOH R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	96	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	10,06/ 10,07	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,33 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH), 13,40 с (1H, OH)
3{23}	R1=H R2=COOH R3=CH ₂ CH=CH ₂	93	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	10,68/ 10,67	4,98 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,05-5,20 м (2H, =CH ₂), 5,80-5,95 м (1H, =CH), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH), 13,40 с (1H, OH)
3{24}	R1=H R2=COOH R3=4-CH ₃ Bn	97	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8,58/ 8,60	2,18 с (3H, CH ₃), 5,60 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,80 с (1H, H-8), 8,02 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH), 13,40 с (1H, OH)
3{25}	R1=H R2=H R3=CH ₂ COOH	89	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃ S	11,86/ 11,86	5,07 с (2H, CH ₂), 7,25 τ (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,30 с (1H, OH), 12,80 с (1H, NH)
3{26}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ COOH	78	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	11,19/ 11,21	2,63 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,55 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,25 τ (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,30 с (1H, OH), 12,80 с (1H, NH)
3{27}	R1=Cl R2=H R3=(CH ₂) ₂ COOH	76	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₃ S	9,84/ 9,82	2,63 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,55 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,38 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,75 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,87 с (1H, H-5), 12,35 с (1H, OH), 12,90 с (1H, NH)
3{28}	R1=CH ₃ R2=H R3=(CH ₂) ₂ COOH	75	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	10,60/ 10,61	2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 2,63 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,55 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,70 с (1H, H-5), 12,35 с (1H, OH), 12,80 с (1H, NH)
3{29}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=C ₃ H ₇	85	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,76/ 13,78	0,85 τ (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,12 м (1H, CH), 4,33 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,55 д (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{30}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂ R3=C ₃ H ₇	88	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	13,16/ 13,14	0,80-0,92 м (9H, 3CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 1,78-1,88 м (1H, CH), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,33 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,75 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{31}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	84	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	13,16/ 13,15	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,33 м (1H, CH), 4,12 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,55 д (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{32}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	86	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	12,60/ 12,58	0,80-0,92 м (12H, 4CH ₃), 1,78-1,88 м (1H, CH), 2,22-2,33 м (1H, CH), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,75 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{33}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH=CH ₂	79	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	13,85/ 13,83	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 4,12 м (1H, CH), 4,98 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,05-5,20 м (2H, =CH ₂), 5,80-5,95 м (1H, =CH), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,55 д (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{34}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH-(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH=CH ₂	80	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,24/ 13,27	0,87 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,78-1,88 м (1H, CH), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,98 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,05-5,20 м (2H, =CH ₂), 5,80-5,95 м (1H, =CH), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,75 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{35}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=4-CH ₃ Bn	85	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	11,44/ 11,42	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,18 с (3H, CH ₃), 4,12 м (1H, CH), 5,60 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,80 с (1H, H-8), 8,02 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,57 д (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{36}	R1=H R2=H R3=CH ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	84	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	15,15/ 15,16	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 4,12 м (1H, CH), 5,07 с (2H, CH ₂), 7,25 τ (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,10 д (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)
3{37}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	88	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	14,42/ 14,42	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,63 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,12 м (1H, CH), 4,55 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,25 τ (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,10 д (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
3{38}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONH- CH ₂ CH(CH ₃) ₂	88	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,76/ 13,75	0,87 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,78-1,88 м (1H, CH), 2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,05 т (J 7,2, 2H, NCH ₃), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,20 н (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)
3{39}	R1=Cl R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	83	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S	12,90/ 12,88	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,12 м (1H, CH), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,38 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,75 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,87 с (1H, H-5), 8,10 д (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)
3{40}	R1=CH ₃ R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	80	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,76/ 13,77	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,12 м (1H, CH), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,70 с (1H, H-5), 8,10 д (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)
5{1}	R1=H R2=H R3=NH ₂	83	C ₈ H ₉ N ₅ O	36,63/ 36,67	4,33 с (2H, NH ₂), 5,39 с (2H, NH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,55 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,22 с (1H, NH)
5{2}	R1=H R2=H R3=C ₃ H ₇	86	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	25,67/ 25,70	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,93 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{3}	R1=H R2=H R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	84	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O	24,12/ 24,14	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,02-2,14 м (1H, CH), 3,85 д (J 7,2, 2H, CH ₂), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,37 с (1H, NH)
5{4}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	87	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O	22,75/ 22,75	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,35 к (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 1,53-1,63 м (1H, CH), 3,95 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{5}	R1=H R2=H R3=Bn	90	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	21,04/ 21,05	4,45 с (2H, NH ₂), 5,23 с (2H, CH ₂), 7,06-7,36 м (7H, H-6, 8, 5H-Ar), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{6}	R1=H R2=H R3=4-ClBn	93	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄ O	18,63/ 18,64	4,45 с (2H, NH ₂), 5,20 с (2H, CH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,28-7,48 м (5H, H-8, 4H-Ar), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{7}	R1=H R2=H R3=4-FBn	92	C ₁₅ H ₁₃ FN ₄ O	19,71/ 19,69	4,45 с (2H, NH ₂), 5,20 с (2H, CH ₂), 7,05-7,14 м (3H, H-8, 2H-Ar), 7,18-7,48 м (3H, H-6 2HAr), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{8}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ Bn	88	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O	19,99/ 20,00	2,18 с (3H, CH ₃), 4,45 с (2H, NH ₂), 5,19 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (5H, H-6, 4H-Ar), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{9}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ OBn	91	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	18,91/ 18,89	3,66 с (3H, OCH ₃), 4,45 с (2H, NH ₂), 5,05 с (2H, CH ₂), 6,83 д (J 7,8 2H, H-Ar), 7,05-7,22 м (3H, H-8, 2H-Ar), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{10}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ Ph	86	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	21,04/ 21,02	2,33 с (3H, CH ₃), 4,30 с (2H, NH ₂), 6,80 с (1H, NH), 7,06-7,14 м (3H, H-6, 2H-Ar), 7,16-7,24 м (3H, H-8, 2H-Ar), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5)
5{11}	R1=CH ₃ R2=H R3=C ₃ H ₇	80	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O	24,12/ 24,10	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 3,91 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,70 с (1H, H-5), 8,30 с (1H, NH)
5{12}	R1=F R2=H R3=C ₃ H ₇	85	C ₁₁ H ₁₃ FN ₄ O	23,72/ 23,74	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,93 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,25 к (J 8,0, 1H, H-8), 7,50-7,68 м (2H, H-5, 7), 8,55 с (1H, NH)
5{13}	R1=Cl R2=H R3=C ₃ H ₇	88	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄ O	22,17/ 22,15	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,93 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,28 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,58 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,80 с (1H, H-5), 8,55 с (1H, NH)
5{14}	R1=Cl R2=H R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	88	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ O	21,01/ 20,99	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,02-2,14 м (1H, CH), 3,85 д (J 7,2, 2H, CH ₂), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,28 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,58 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,80 с (1H H-5), 8,55 с (1H, NH)
5{15}	R1=H R2=Cl R3=C ₃ H ₇	81	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄ O	22,17/ 22,18	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,93 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,10 д (J 8,0, 1H, H-6), 7,30 с (1H, H-8), 7,88 д (J 8,0, 1H, H-5), 8,55 с (1H, NH)
5{16}	R1=H R2=Cl R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	84	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ O	21,01/ 21,00	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,02-2,14 м (1H, CH), 3,85 д (J 7,2, 2H, CH ₂), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,10 д (J 8,0, 1H, H-6), 7,30 с (1H, H-8), 7,88 д (J 8,0, 1H, H-5), 8,55 с (1H, NH)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
5{18}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH-(CH ₃) ₂ R3=C ₃ H ₇	83	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	22,07/ 22,08	0,80-0,92 м (9H, 3CH ₃), 1,57 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 1,80-1,90 м (1H, CH), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 3,92 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,50 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 8,60 с (1H, NH)
5{19}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	82	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	22,07/ 22,10	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,00-2,08 м (1H, CH-2'), 3,92 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,05-4,17 м (1H, NCH), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,45 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 8,50 с (1H, NH)
5{20}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH-(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	84	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₂	21,13/ 21,11	0,80-0,88 м (12H, 4CH ₃), 1,80-1,90 м (1H, CH), 2,00-2,09 м (1H, CH-2'), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 3,92 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,50 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 8,60 с (1H, NH)
5{21}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH=CH ₂	80	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₂	23,24/ 23,23	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 4,12 м (1H, CH), 4,45 с (2H, NH ₂), 4,60 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,00-5,15 м (2H, =CH ₂), 5,70-5,90 м (1H, =CH), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,55 с (1H, NH)
5{22}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH-(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH=CH ₂	82	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₂	22,21/ 22,18	0,87 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,78-1,88 м (1H, CH), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,45 с (2H, NH ₂), 4,60 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,00-5,15 м (2H, =CH ₂), 5,70-5,90 м (1H, =CH), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 8,60 с (1H, NH)
5{23}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=4-CH ₃ Bn	87	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	19,16/ 19,13	1,10 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22 с (3H, CH ₃), 4,05-4,17 м (1H, CH), 4,45 с (2H, NH ₂), 5,20 с (2H, CH ₂), 7,05-7,16 м (4H, 4H-Ar), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,55 с (1H, NH)
5{24}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	83	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂	24,21/ 24,22	1,02 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,53 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,72-3,82 м (1H, CH), 4,07 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 τ (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,04 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,50 с (1H, NH)
5{25}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONH- CH ₂ CH(CH ₃) ₂	82	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂	23,09/ 23,12	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,55-1,65 м (1H, CH), 2,53 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 2,93 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,07 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 τ (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,04 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,50 с (1H, NH)
5{26}	R1=Cl R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	81	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	21,63/ 21,61	1,02 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,53 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,72-3,83 м (1H, CH), 4,07 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,28 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,60 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,80 с (1H, H-5), 7,98 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,70 с (1H, NH)
5{27}	R1=CH ₃ R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	78	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂	23,09/ 23,11	1,02 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 2,53 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,73-3,83 м (1H, CH), 4,07 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,70 с (1H, H-5), 7,96 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,40 с (1H, NH)
6	R1=H R2=H	55	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₂	25,91/ 25,95	4,12 с (2H, CH ₂), 6,88-7,00 м (2H, H-6, 8), 7,48 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,76 д (J 7,6, 1H, H-5), 10,25 с (1H, NH), 10,60 с (1H, NH)

трах гідразинів 5{1-27} цей сигнал відсутній, але присутній сигнал NH-2 групи гідразинового фрагменту при 4,30-4,50 м.ч.

Вихідні 2-тіоксохіназолін-4-они 3{1-20} були отримані при взаємодії естерів 2-ізотіоціанатобензойних кислот 1 з первинними амінами 2 [5] або гідразингідратом при кип'ятінні в *i*-пропанолі впродовж декількох хвилин [16]. В цих умовах при використанні гідразингідрату ще не відбувається заміщення атому сульфуру, та утворюється 3-аміно-2-тіоксохіназолін-4-он 3{1}. Для синтезу (4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)оцтової 3{25} або 3-(4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)пропанових 3{26-28} кислот було застосовано амінооцтову та 3-амінопропанову кислоти відповідно. 3-Заміщені 4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбонові кис-

лоти 3{21-24} були отримані при лужному гідролізі відповідних естерів 3{17-20} в *i*-пропанолі. Амідні вищезазначених кислот 3{29-40} були синтезовані при взаємодії їх імідазолідів з амінами в безводному діоксані.

Слід зазначити, якщо заміщення атома сульфуру в амідах як 4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбонової кислоти 3{29-35}, так і 3-(4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)пропанової кислоти 3{37-40} пройшло без ускладнень та дало відповідні гідразиди 5{17-27} з достатньо високими виходами, то у випадку амідної (4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)оцтової 3{36} кислоти після входження замісника гідразину відбувалася циклізація внаслідок внутрішньомолекулярного заміщення залишку аміноамідного фрагменту з утворенням 2H-[1,2,4]

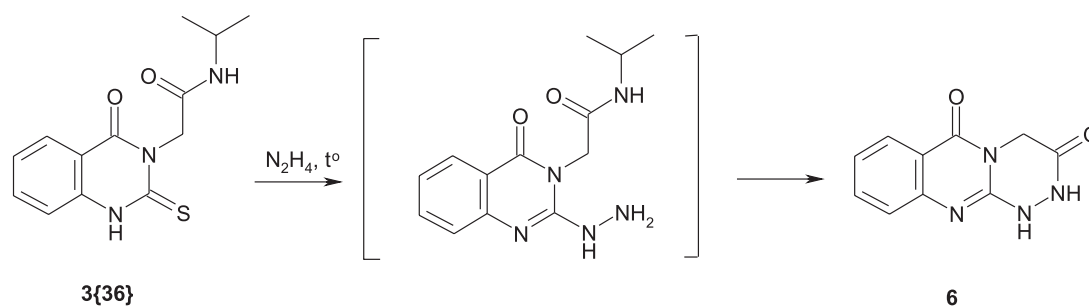


Схема 2

триазино[3,4-*b*]хіназолін-3,6(1*H*,4*H*)-діону **6** (схема 2).

Будову сполуки **6** підтверджено даними ^1H ЯМР спектроскопії (таблиця). В її спектрі присутні сигнали NH протонів як уширені синглети при 10,25 м.ч та 10,60 м.ч. та сигнал CH2 протонів як синглет при 4,12 м.ч. Те, що не виявилось щеплення цього сигналу на сигнали екваторіального та аксіального протонів, свідчить про достатню гнучкість гідрованого триазинового циклу.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H зняті на спектрометрі Varian Mercury VX-200 у розчині DMSO-d_6 із зовнішнім стандартом – тетраметилсиланом. Точки плавлення визначені на приладі Vuchi B-520. Елементний аналіз виконано на приладі Euro EA-3000.

Загальна методика синтезу 3-заміщених 2-тіоксохіназолін-4-онів 3{1-16}. До розчину 0,1 Моль відповідного естеру 2-ізотіоціанатобензойної кислоти **1** в 100 мл *i*-пропанолу додають 0,1 Моль відповідного первинного аміну **2**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні протягом 5-30 хв в залежності від реакційної здатності амінів. Після охолодження додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із *i*-пропанолу або суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

Загальна методика синтезу 3-заміщених 4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбонових кислот 3{21-24}. До суспензії 0,1 Моль відповідного 2-тіоксохіназолін-4-ону **3{17-20}** в 300 мл метанолу при перемішуванні додають 50 мл 20% водного розчину NaOH. Отриманий розчин кип'ятять протягом 3 годин, потім розбавляють 500 мл води та додають приблизно 30 мл хлороводневої кислоти до pH 2,5-3. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл води, 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

(4-Оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)оцтова кислота 3{25}. До розчину 0,1 Моль метилового естеру 2-ізотіоціанатобензойної кислоти **1** в 100 мл *i*-пропанолу додають розчин 11,1 г (15,4 мл, 0,11 Моль) триетиламіну та 7,5 г (0,1 Моль) гліцину у 100 мл води. Реакційну суміш кип'ятять

при перемішуванні протягом 30 хв. Після охолодження додають приблизно 10-11 мл хлороводневої кислоти до pH 2,5-3. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

3-(4-Оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)пропанові кислоти 3{26-28}. Сполуки отримують згідно з попередньою методикою із 0,1 Моль відповідного естеру 2-ізотіоціанатобензойної кислоти **1** та 8,9 г (0,1 Моль) β -аланіну.

Загальна методика синтезу 2-тіоксохіназолін-4-онів, що містять карбоксамидний фрагмент 3{29-40}. Суспензію 0,1 Моль відповідної кислоти **3{21-28}** в 200 мл безводного діоксану при перемішуванні нагрівають до 90°C та додають 0,18 г (0,11 Моль) 1,1-карбонілдімідазолу (КДІ). Суспензію кип'ятять протягом 2 годин, потім додають 0,12 Моль відповідного аміну. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 годин. Після охолодження розбавляють 500 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

Загальна методика синтезу 3-заміщених 2-гідразинохіназолін-4-онів 5{1-27}. До суміші 150 мл діоксану та 80 мл гідразингідрату при перемішуванні додають 0,1 Моль відповідного 2-тіоксохіназолін-4-ону **3{1-16, 29-40}**. Утворену емульсію кип'ятять протягом 3 годин та збирають нижню діоксанову фазу, яку розбавляють 200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 200 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

2*H*-[1,2,4]Триазино[3,4-*b*]хіназолін-3,6(1*H*,4*H*)-діон **6**. До суміші 150 мл діоксану та 80 мл гідразингідрату при перемішуванні додають 27,3 г (0,1 Моль) *N*-ізопропіл-2-(4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)ацетаміду **3{36}**. Утворену емульсію кип'ятять протягом 3 годин та після охолодження розбавляють 500 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

Висновки

Запропонована методика дозволяє отримати систематичні ряди цільових продуктів – 3-замі-

щених 2-гідразинохіназолін-4-онів. Отримані сполуки можуть бути застосовані для синтезу великої кількості гетероциклічних сполук, що містять хіназолін-4-оновий фрагмент.

Література

1. Savitsky P. V., Vas'kevich R. I., Staninets V. I., Vovk M. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, No.2(42), pp.3-19.
2. Voskoboynik O. Yu., Kovalenko S. I., Karpenko O. V., Skorina D. Yu., Berest G. G., Nosulenko I. S., Krivoshey O. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2012, Vol. 10, No.1(37), pp.3-18.
3. Ibrahim Y. A., Elwahy A. H. M. *Heteroatom Chemistry*, 1994, Vol. 5, No.2, pp.97-101.
4. Alvarez-Builla J., Vaquero J. J., Barluenga J. *Modern heterocyclic chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2011, Vol. 1, pp.659.
5. Ghorab M. M., Ragab F. A., Heiba H. I., Bayomi A. A. *Arzneimittelforschung*, 2011, Vol. 61, No.12, pp.719-726.
6. Shawali A. S., Hassaneen H. M., Shurrah N. K. *Heterocycles*, 2008, Vol. 75, No.6, pp.1479-1488.
7. Alagarsamy V., Parthiban P., Solomon V. R., Dhanabal K., Murugesan S., Saravanan G., Anjana G. V. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2008, Vol. 45, No.3, pp.709-715.
8. Alagarsamy V., Sharma H. K., Parthiban P., Singh J. C. H., Murugesan S., Solomon V. R. *Pharmazie*, 2009, Vol. 64, No.1, pp.5-9.
9. Alagarsamy V., Rupeshkumar M., Kavitha K., Meena S., Shankar D., Siddiqui A. A., Rajesh R. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, Vol. 43, No.11, pp.2331-2337.
10. Ram V. J., Srimal R. C., Kushwaha D. S., Mishra L. *Journal of Protein Chemistry*, 1990, Vol. 332, No.5, pp.629-639.
11. Liu K. C., Hu M. K. *Archiv der Pharmazie*, 1986, Vol. 319, No.2, pp.188-189.
12. Liu K. C., Hu M. K. *Archiv der Pharmazie*, 1987, Vol. 320, No.8, pp.765-766.
13. Saleh M. A., Abdel-Megeed M. F. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2003, Vol. 22, No.2, pp.79-94.
14. Deshmukh M. B., Patil Suresh S., Patil Sanjeevani S., Jadhav S. D. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2010, Vol. 47, No.5, pp.1144-1147.
15. Murdoch R., Tully W. R., Westwood R. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1986, Vol. 23, No.3, pp.833-841.
16. Ivachtchenko A. V., Kovalenko S. M., Drushlyak O. G. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2003, Vol. 5, No.6, pp.775-788.

Надійшла до редакції 23.07.2014 р.

УДК 547.792 + 547.785.5

ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-(5-АМІНО-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ІЛ)-ТА 3-(2-АМІНО-1H-БЕНЗО[d]ІМІДАЗОЛ-1-ІЛ)-3-ФЕНІЛПРОПАНГІДРАЗІДІВ

Н.В.Світлична, О.О.Шишкіна*, В.В.Бородіна, Ф.Г.Яременко, В.В.Ліпсон**/**, В.І.Мусатов***, В.М.Бондаренко****

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України»
61002, м. Харків, вул. Артема, 10. E-mail: lipson@ukr.net

* Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

** Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

*** ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України

**** Мале науково-виробниче медичне підприємство «Екомікробіолог», м. Харків

Ключові слова: дигідро-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-он; дигідро-4-фенілпіримідо[1,2-а]бензімідазол-2-он; гідразіноліз; 3-(5-аміно-1,2,4-триазоліл)-3-фенілпропангідрозид; 3-(2-амінобензо[d]імідазоліл)-3-фенілпропангідрозид; хімічні властивості; карбонільні електрофіли; антимікробна активність

Реакції 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)- та 3-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідрозидів з карбонільними електрофілами – ацетилацетоном, ароматичними та гетероциклічними альдегідами у спиртовому середовищі завершуються утворенням відповідних гідрозонів у вигляді E-геометричних ізомерів і s-trans/cis конформерів по відношенню до амідного зв'язку. В більш жорстких умовах відбувається елімінація гідрозонних фрагментів та ретроконденсація аміноазолофенілпропіонільних залишків у дигідрозолопіримідинони. Склад та будову вперше синтезованих гідрозонів доведено за допомогою елементного аналізу, інфрачервоної спектроскопії (ІЧ), ядерного магнітного резонансу на протонах (ЯМР ¹H) та мас-спектрометрії. Віртуальний скринінг одержаних речовин, проведений із використанням програми PASS за 780 видами фармакологічної дії, засвідчив, що ці сполуки доцільно тестувати на наявність у них антибактеріальних та фунгіцидних властивостей. Однак експериментальна оцінка антимікробної активності N¹-іліденових похідних 3-фенілпропангідрозидів, проведена на п'яти музейних штамах тест-культур, виявила слабку активність відносно *Staphylococcus aureus* лише у 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N¹-бензіліден-3-фенілпропангідрозиду.

CHEMICAL PROPERTIES OF 3-(5-AMINO-1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)- AND 3-(2-AMINO-1H-BENZO[d]IMIDAZOL-1-YL)-3-PHENYLPROPANEHYDRAZIDES

N.V.Svitlichna, O.O.Shishkina, V.V.Borodina, F.G.Yaremenko, V.V.Lipson, V.I.Musatov, V.M.Bondarenko

Key words: dihydro-7-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-one; dihydro-4-phenylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-one; hydrazinolysis; 3-(5-amino-1,2,4-triazolyl)-3-phenylpropanehydrazide; 3-(2-aminobenzo[d]imidazolyl)-3-phenylpropanehydrazide; chemical properties; carbonyl electrophiles; antimicrobial activity

Reactions of 3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)- and 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-phenylpropanehydrazides with carbonyl electrophiles such as acetylacetone, aromatic and heterocyclic aldehydes in the alcoholic medium complete by formation of the corresponding hydrazones as a E-geometric isomers and s-trans/cis conformers with respect to the amide bond. In more severe conditions elimination of hydrazone fragments and retrocondensation of aminoazolophenylpropionyl residues in dihydroazolopyrimidinones have been observed. The composition and structure of the hydrazones synthesized for the first time have been proven by data of elemental analysis, infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance on protons (¹H NMR) and mass spectra. Virtual screening of the substances obtained carried out by using the PASS programme for 780 types of pharmacological action has shown that these compounds are advisable to test for the presence of their antibacterial and fungicidal properties. However, the experimental evaluation of the antimicrobial activity of N¹-ylidene derivatives of 3-phenylpropanehydrazides performed on five museum strains of test cultures has revealed a weak activity against *Staphylococcus aureus* only in 3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N¹-benzilidene-3-phenylpropanehydrazide.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-(5-АМИНО-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)- И 3-(2-АМИНО-1H-БЕНЗО[d]ИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)-3-ФЕНИЛПРОПАНГИДРАЗИДОВ

Н.В.Светличная, Е.О.Шишкина, В.В.Бородина, Ф.Г.Яременко, В.В.Липсон, В.И.Мусатов, В.М.Бондаренко

Ключевые слова: дигидро-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-он; дигідро-4-фенілпіримідо[1,2-а]бензімідазол-2-он; гідразіноліз; 3-(5-аміно-1,2,4-триазоліл)-3-фенілпропангідрозид; 3-(2-амінобензо[d]імідазоліл)-3-фенілпропангідрозид; химические свойства; карбонильные электрофилы; антимикробная активность

Реакции 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)- и 3-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідрозидов с карбонільними електрофілами – ацетилацетоном, ароматическими и гетероциклическими альдегидами в спиртовой среде завершаются образованием соответствующих гидразонов в виде E-геометрических изомеров и s-trans/cis конформеров по отношению к амидной связи. В более жестких условиях происходит элиминирование гидразонных фрагментов и ретроконденсация аміноазоло-

фенилпропионильных остатков в дигидроазолопиримидиноны. Состав и строение впервые синтезированных гидразонов доказано с помощью элементного анализа, инфракрасной спектроскопии (ИК), ядерного магнитного резонанса на протонах (ЯМР ^1H) и масс-спектрометрии. Виртуальный скрининг полученных веществ, проведенный с использованием программы PASS по 780 видам фармакологического действия, показал, что эти соединения целесообразно тестировать на наличие у них антибактериальных и фунгицидных свойств. Однако экспериментальная оценка антимикробной активности N^1 -илиденовых производных 3-фенилпропангидразидов, проведенная на пяти музейных штаммах тест-культур, обнаружила слабую активность относительно *Staphylococcus aureus* только у 3-(5-амино-1H-1,2,4-триазол-1-ил)- N^1 -бензилиден-3-фенилпропангидразида.

Наявність у молекулах 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)- і 3-(2-аміно-1H-бенз[*d*]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразидів **1**, **2** гідразинного фрагменту, карбонільної та аміногрупи створює певні можливості для їх хімічної модифікації (схема 1). До того ж, вони мають деяку структурну аналогію із речовинами, які проявляють виразні антидіабетичні властивості, такими як відомий препарат метформін (диметилбігуанід) та нещодавній кандидат у лікарські засоби пімагедин (аміногуанідину гідрохлорид) [1], а також оригінальна сполука **3** (3-(4-бромфеніл)-*N*-(2H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(2H-1,2,4-триазол-3-іламіно)пропанамід L-2264), якій притаманні виразні антиоксидантні і гіпотензивні властивості. Крім цього, показано, що речовина L-2264 гальмує розвиток інсулінорезистентності та пов'язаних із нею метаболічних розладів як на стадії порушеної толерантності до вуглеводів, так і при цукровому діабеті 2 типу з різним ступенем функціональної неповноцінності панкреатичних β -клітин [2-6]. Тому пошук шляхів побудови нових гетероциклічних систем на основі вказаних молекулярних платформ є актуальним і має певне практичне значення.

3-(5-Аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-фенілпропангідразид (L-1106) **1** одержано за відомою методикою [7] при кип'ятінні 6,7-дигідро-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4H)-ону **4a** [8] з гідразингідратом у 2-пропанолі (схема 2). Аналогічно проведено гідразиноліз 3,4-дигідро-4-фенілпіримідо[1,2-*a*]бензімідазол-2(1H)-ону **4b** [9].

Гідразид **1** ідентифіковано зіставленням його фізико-хімічних і спектральних характеристик з описаними у роботі [7]. Склад та будову вперше

синтезованого 3-(2-аміно-1H-бензо[*d*]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразиду **2** доведено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ^1H спектральними методами. У ІЧ-спектрі сполуки **2** найбільш характеристичними є смуги поглинання карбонільної групи при 1684 cm^{-1} та асоційованих NH, NH_2 -груп в інтервалі $3380\text{--}2515\text{ cm}^{-1}$. У спектрі ЯМР ^1H цієї речовини наявні три розширені синглети у слабкому полі, які зникають у присутності D_2O і належать протону NH-групи з $\delta\ 9.19$ та двом NH_2 -групам з $\delta\ 4.15$ і 6.14 м.ч. Більша величина хімічного зсуву притаманна NH_2 -групі азольного циклу. Поряд з цим у спектрі присутні три однопротонні мультиплети при 2.81 , 3.50 , 5.93 м.ч., які відповідають триспіновій системі ABX, утвореної $\text{C}^2\text{H}_2\text{--C}^3\text{H}$ фрагментом ($J_{\text{AX}} = 6.8$, $J_{\text{BX}} = 7.2$, $J_{\text{AB}} = -15.6$ Гц).

Відомо, що гідразид **1** з ацетоном легко утворює гідразон **5c** [7, 10]. При взаємодії сполук **1**, **2** з ацетилацетоном у 2-пропанолі при кімнатній температурі одержані гідразони **5a,b**, а не системи **6A**, що складаються із двох різних гетероциклів, об'єднаних між собою фенілпропіонільним лінкером (схема 3). На користь гідразонів **5a,b** свідчить відсутність у спектрах ЯМР ^1H сигналу N-аміногрупи при 4.15 м.ч. за наявності резонансу NH-групи, який може спостерігатися лише тоді, коли гетероциклізація не відбулася. Окрім розширеного синглету протону цієї групи, який зсунуто на $2.3\text{--}2.8$ м.д. у бік слабого поля ($\delta\ 11.46\text{--}11.88$ м.ч.) порівняно із вихідними сполуками **1**, **2**, в ЯМР ^1H спектрах гідразонів **5a,b**, наявні розширений синглет NH_2 -групи азольного циклу ($\delta\ 6.24\text{--}6.37$ м.ч.), мультиплет ароматичних протонів, синглети метильних груп та синглет з інтенсивністю 1H при $6.31\text{--}6.53$ м.ч. C=CH-протону. Окремі сигнали в ЯМР спектрах ацилгідразонів подвоюються. У мас-спектрі речовини **5b** пік молекулярного іону з $m/z\ 377$ має низьку інтенсивність у 10%. Подальший розпад відбувається шляхом відриву фрагментів $[\text{MeC}(\text{OH})\text{CHC}(\text{N-NH})\text{Me}]^+$ з $m/z\ 263$ (32%) та $[\text{MeC}(\text{OH})\text{CHC}(\text{N-NH})\text{MeCO}]^+$ з $m/z\ 235$ (18%).

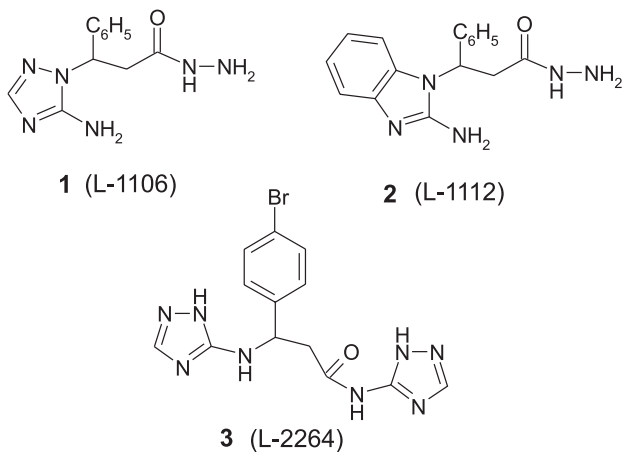


Схема 1

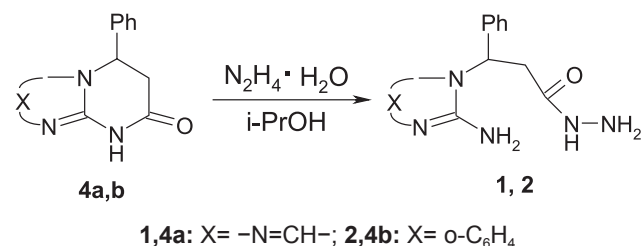
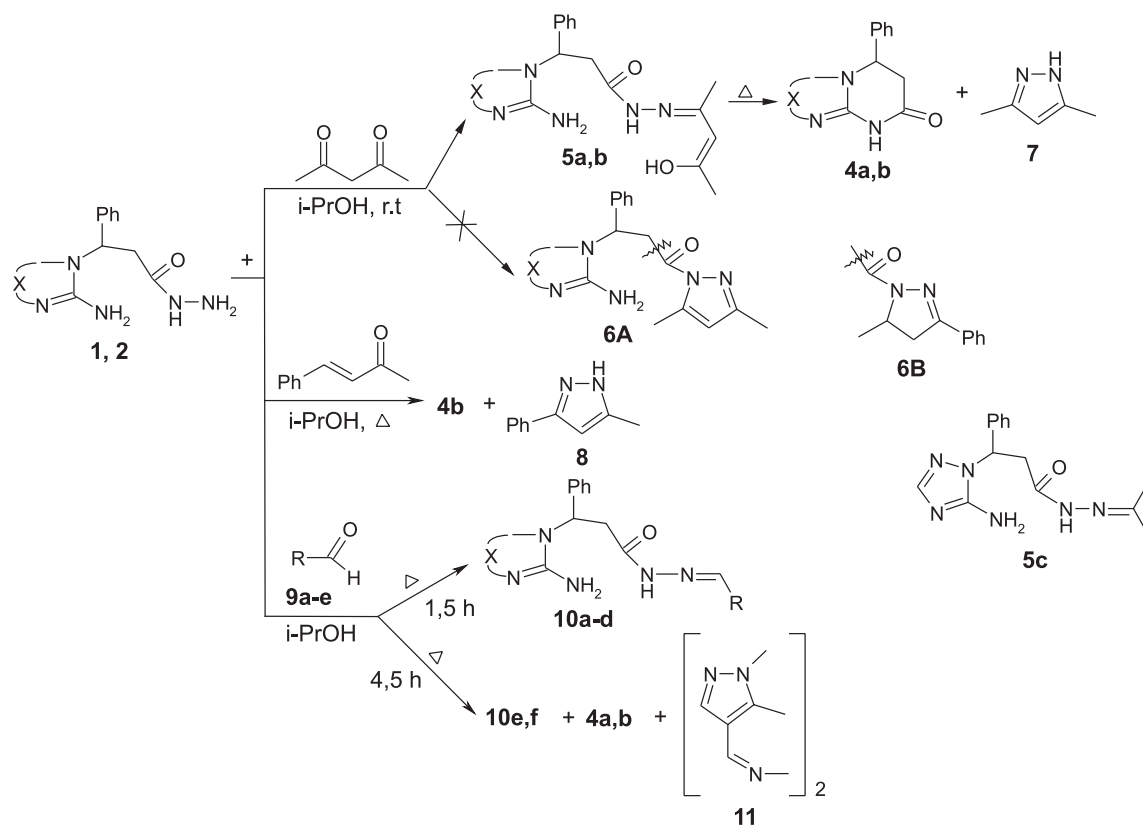


Схема 2



1,4a,5a,10a-e: X = -N=CH-, **2,4b,5b,10f**: X = *o*-C₆H₄; **9: a** R = C₆H₅, **b** R = C₆H₄-4-N(Me)₂,
c R = C₆H₄-4-NO₂, **d** R = 2-фурил, **e** R = 1,5-Диметилпіразол-4-іл

Схема 3

Максимальний за інтенсивністю пік з m/z 131 відповідає амінобензімідазолільному радикалу C₇H₆N₂.

Спроба одержати сполуки **6A** кип'ятінням азидів **5a,b** у 2-пропанолі закінчилася утворенням дигідро-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-ону **4a** та дигідро-4-фенілпіримідо[1,2-*a*]бензімідазол-2-ону **4b** і диметилпіразолу **7**. Імовірно, ретроконденсація (5-аміно-1,2,4-триазол-1-іл)- і (2-аміно-бензо[*d*]імідазол-1-іл)фенілпропіонільних залишків у дигідропіримідинони **4a,b** відбувається внаслідок формування диметилпіразольного циклу **7**, який легко елімінує. Сполуки **4a,b**, **7** ідентифіковано зіставленням їх фізико-хімічних і спектральних характеристик з описаними у літературі [8, 9, 11, 12]. Утворення піразолу **7** відбувається, ймовірно, і при електронному ударі, про що свідчить мас-спектр речовини **5b**.

Відомо, що ацилгідразини при реакції з α,β -ненасиченими кетонами утворюють *N*-ацил-D²-піразоліни (у нашому випадку це сполуки типу **6B**). Однак виявилось, що халкон при тривалому кип'ятінні у 2-пропанолі з гідразидом **2** не реагує, а продуктами реакції з бензальацетоном є дигідропіримідинон **4b** та піразол **8**. Очевидно, і в цьому випадку спостерігається ретроконденсація проміжного **6B** з елімуванням відповідного NH-піразоліну та його наступним окисненням у піразол **8**.

Як і очікувалось, альдегіди реагують з гідразиди **1, 2** в більш м'яких умовах. Так, при не-

тривалому нагріванні гідразиду **1** з альдегідами **9a-d** у 2-пропанолі одержано гідразони **10a-d** з високими виходами. Однак менш реакційно здатний 1,5-диметил-4-формілпіразол **9e** з гідразиди **1, 2** утворює азин **11**, продукт ретроконденсації **4a,b** та гідразони **10e,f**. Склад та будову вперше синтезованих сполук **10a-f** та **11** доведено даними елементного аналізу, мас-, ІЧ-, ЯМР ¹H спектральними методами.

В мас-спектрах піразольних похідних присутні піки молекулярних іонів (для азину **11** такий пік є максимальним за інтенсивністю) та фрагментів [N(Me)NCHC(CH=N)C(Me)]⁺ (m/z 122), [N(Me)NCHC(CH)C(Me)]⁺ (m/z 108), [N(Me)NCHCC(Me)]⁺ (m/z 95). Найбільш стабільний фрагментний іон в спектрах гідразонів відповідає складу ацильного залишку (для **10e** m/z 215, **10f** m/z 264), який в подальшому розпадається з викидом молекул CO та CH₂CO (піки з m/z 187 і 173 для **10e** та 236 і 222 для **10f**). В ЯМР ¹H спектрах гідразонів **10a-f**, як і згадуваних вище **5a,b**, подвоюються сигнали від NH₂, NH, CH₂, N=CH- груп. Причиною цього може бути присутність у розчинах *E/Z*-геометричних ізомерів відносно азометинових N=CH- зв'язків, кожен з яких може існувати у вигляді двох конформерів за рахунок загальмованого внутрішнього обертання навколо амідного C(O)-NH-зв'язку в ацилгідразонному фрагменті R-C(O)-NHN=CR¹R².

Таблиця

ЯМР ^1H спектральні дані сполук **1**, **5c**, **10a**, **10b**

Сполука	Група	Конформер, δ , м.ч., КССВ J, Гц				Відношення A/B
		A		B		
1	NH	9.07 р.с, 1H				–
	Ar, C ² H	7.2-7.4 м, 6H				
	C-NH ₂	6.25 р.с, 2H				
	C ³ H	5.78 т, 1H, (J = 8.4)				
	N-NH ₂	4.15 р.с, 2H				
	C ² H ₂	3.09 д.д, 1H, (8.5, -15.0)				
	C ² H ₂	2.85 д.д, 1H, (8.4, -15.0)				
5c	NH	9.99 р.с, 1H		9.95 р.с, 1H		60 : 40
	Ar, C ² H	7.2-7.4 м, 12H				
	C-NH ₂	6.21 р.с, 2H		6.16 р.с, 2H		
	C ³ H	5.78 д.д, 2H, (5.8, 9.0)				
	C ² H ₂	3.2-3.4 м*, 1H		3.67 д.д, 1H, (9.0, -16.8)		
	C ² H ₂	2.99 д.д, 1H, (5.8, -15.8)		3.10 д.д, 1H, (6.0, -17.0)		
	CH ₃	1.85 с, 3H	1.74 с, 3H	1.88 с, 3H	1.78 с, 3H	
10a	NH	11.50 р.с, 1H		11.29 р.с, 1H		40 : 60
	N=CH	8.09 с, 1H		7.94 с, 1H		
	Ar, C ² H	7.3-7.7 м, 22H				
	C-NH ₂	6.31 р.с, 2H		6.24 р.с, 2H		
	C ³ H	5.86 д.д, 2H, (5.1, 9.0)				
	C ² H ₂	3.20-3.50 м*, 1H		3.85 д.д, 1H, (9.4, -16.9)		
	C ² H ₂	3.03 д.д, 1H, (5.4, -15.4)		3.20-3.50 м*, 1H		
10b	NH	11.19 р.с, 1H		11.00 р.с, 1H		50 : 50
	N=CH	7.93 с, 1H		7.80 с, 1H		
	Ar, C ² H	7.25-7.50 м, 16H, 6.69 д, 4H, (8.4)				
	C-NH ₂	6.30 р.с, 2H		6.24 р.с, 2H		
	C ³ H	5.84 д.д, 2H, (5.6, 9.0)				
	C ² H ₂	3.20-3.30 м*, 1H		3.79 д.д, 1H, (9.7, -16.7)		
	C ² H ₂	2.30-3.05 м*, 1H		2.90-3.05 м*, 1H		
	CH ₃	2.93 с, 12H				

* – частково перекриті сигналами від H₂O.

Для вирішення питання щодо того, які з чотирьох форм присутні у розчинах ДМСО, було проаналізовано ЯМР ^1H спектри на прикладі більш розчинних гідразонів **10a,b** та модельного гідразону **5c** на основі ацетону і гідразиду **1** (табл.). При переході від вихідного гідразиду **1** до гідразонів **10a,b** найбільш істотних змін зазнає хімічний зсув NH-протонів амідного зв'язку, його слабопольне зміщення сягає 0.9-2.4 м.ч. В спектрах гідразонів цей сигнал подвоюється на майже рівноінтенсивні з різницею у хімічному зсуві до 0.2 м.ч. Це стосується і сполуки **5c** з R₁=R₂, для якої геометрична ізомерія неможлива. Отже ми маємо справу з *s-cis/trans* конформерами **A**, **B** (схема 4). Однакові хімічні зсуви для двох конформерів мають

лише віддалені від гідразонного фрагменту метинові протони C²H₂-C³H системи та триазольного циклу.

Віднесення сигналів до того чи іншого з конформерів здійснено на підставі відомих критеріїв [13-15], найбільш вагомим з яких є дезекранування протонів метиленової групи, просторово зближеною з C=N групою в *s-trans* конформері. Цікавою відмінністю є більша гемінальна КССВ у C²H₂-C³H системі (-16.7-17.0 Гц) для *s-trans* конформера порівняно з *s-cis*-формою (-15.4-15.8 Гц).

Для всіх ариліденпохідних типу **10** ми схилиємося на користь *E*-орієнтації амідного зв'язку і R₁=Ar (Ht) при R₂=H у формах **A** і **B**. Підставою для цього є рентгеноструктурні дані щодо існування

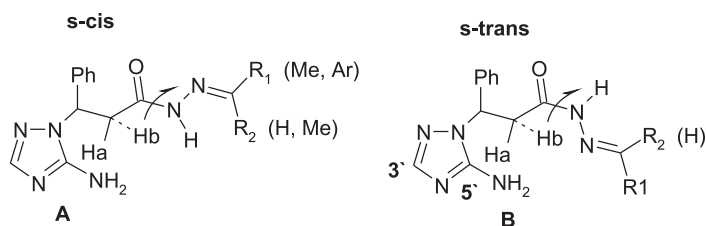


Схема 4

ариліденацилгідразонів у вигляді *trans*-геометричних ізомерів [16], винятком є лише α -піридилметиленгідразида, в яких *Z*-геометричний ізомер стабілізується за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку [17].

Віртуальний скринінг гідразонів **5a,b** та **10a-f**, проведений із використанням програми PASS за 780 видами фармакологічної дії [18], засвідчив, що ці сполуки доцільно випробовувати на наявність у них антибактеріальних і фунгіцидних властивостей. Експериментальна оцінка цих видів активності була здійснена у Малому науково-виробничому медичному підприємстві «Екомікробіолог» (м. Харків) на п'яти музейних штаммах тест-культур: *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 F-51), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Candida albicans* (ATCC 885/653), *Bacillus licheniformis* (149 B₆). Кількісну оцінку антимікробної активності сполук здійснювали, вимірюючи діаметр зон гальмування росту мікроорганізмів. Найбільший ефект було відмічено у речовини **10a** (4 мм) по відношенню до *Staphylococcus aureus*.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри зареєстровано на спектрометрі SreCORD M-82 для таблеток KBr, ЯМР ¹H спектри – на спектрометрі Varian-200 для розчинів у DMSO-d₆, внутрішній стандарт – TMS. Мас-спектри виміряно на хромато-мас-спектрометрі Varian 1200 L при прямому введенні зразка в іонне джерело, іонізуюча напруга – 70 eV.

3-(2-Аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразид 2. До розчину 1 ммоль (0,26 г) піримідобензімідазол-2-ону **4b** у 10 мл 2-пропанолу додають 1 мл 20% гідразингідрату і кип'ятять протягом 20 хв, видаляють залишок розчинника при зниженому тиску. До рідини, яка залишилася, додають 3 мл CCl₄. Білий аморфний осад гідразиду **2**, що утворився, відфільтровують, очищують перекристалізацією з 2-пропанолу. Вихід гідразиду **2** – 90%. Т. пл. – 195-197°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3380-2515 (NH, NH₂), 1684 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.81 д.д (1H, C²H₂, J_{AX} = 6.8, J_{AB} = -15.6 Гц), 3.50 д.д (1H, C²H₂), 4.15 р.с (2H, NH₂), 5.93 т (1H, C³H, J_{BX} = 7.2 Гц), 6.14 р.с (2H, NH₂), 6.78-7.46 м (9H, Ar), 9.19 р.с (1H, NH). Знайдено, %: C 65,07; H 5,77; N 23,78. C₁₆H₁₇N₅O. Розраховано, %: C 65,09; H 5,76; N 23,73.

Взаємодія 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-і 3-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразидів 1, 2 з ацетилацетоном. До розчину 1 ммоль (0,25 г) гідразиду **1** у 15 мл 2-пропанолу додають 1 мл ацетилацетону та перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Після закінчення вказаного часу надлишок розчинника видаляють при зниженому тиску до появи аморфного осаду, який відфільтровують і перекристалізують з ацетону. Вихід 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N¹-(4-гідроксипент-3-ен-2-іліден)-3-фенілпропангідразиду **5a** – 63%. Т. пл. – 159-161°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3380-2820 (NH, NH₂, OH), 1652 (C=O), 1520. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.62 с (3H, CH₃), 1.65 с (3H, CH₃), 1.91 с (6H, 2CH₃), 2.75-2.81 м (2H, C²H₂), 3.00-3.18 м (1H, C²H₂), 3.67 д.д (1H, C²H₂, J_{BX} = 9.2, J_{AB} = -17.2 Гц), 5.75 м (2H, 2C³H), 6.24 р.с (4H, 2NH₂), 6.31 с (2H, 2(-CH=)), 7.21-7.30 м (12H, Ar, 2C²H), 11.71 р.с (1H, NH), 11.88 р.с (1H, NH). Знайдено, %: C 58,52; H 6,05; N 25,56. C₁₆H₂₀N₆O₂. Розраховано, %: C 58,54; H 6,10; N 25,61.

Аналогічно одержують сполуку **5b**.

3-(2-Аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-N¹-(4-гідроксипент-3-ен-2-іліден)-3-фенілпропангідразид 5b. Вихід – 56%. Т. пл. – 230-233°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3420-2815 (NH, NH₂, OH), 1652 (C=O), 1520. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.58 с (3H, CH₃), 1.67 с (3H, CH₃), 1.86 с (3H, CH₃), 1.93 с (3H, CH₃), 2.71-2.93 м (1H, C²H₂), 3.00 м (1H, C²H₂), 3.30-3.52 м (1H, C²H₂), 3.63 м (1H, C²H₂), 6.05 т (2H, 2C³H, J_{AX} = 5.6, J_{BX} = 7.0 Гц), 6.37 р.с (4H, 2NH₂), 6.53 с (2H, 2(-CH=)), 6.73-6.88 м (4H, Ar), 7.06 т (4H, Ar, J = 7.5 Гц), 7.28 м (10H, Ar), 11.46 р.с (1H, NH), 11.52 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 377[M]⁺(10), 263(32), 235(18), 131(100), 105(37), 96(10), 90(29), 77(46). Знайдено, %: C 66,82; H 6,07; N 18,56. C₂₁H₂₃N₅O₂. Розраховано, %: C 66,84; H 6,10; N 18,57.

Перетворення 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)- та 3-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-N¹-(4-гідроксипент-3-ен-2-іліден)-3-фенілпропангідразидів 5a,b на триазолопіримідин-5-он 4a і піримідобензімідазол-2-он 4b відповідно. Розчин 1 ммоль (0,33 г) сполуки **5a** у 7 мл 2-пропанолу кип'ятять впродовж 2,5 год. Охолоджують, осад триазолопіримідинону **4a** відфільтровують. Вихід – 43%. Т. пл. – 215-217°C. Т. пл. (літ.) – 215-217°C [7, 8]. З фільтрату після видалення розчинника одержують 39% диметилпіразолу **7** з Т. пл. – 105-107°C [12].

Аналогічно перетворюють сполуку **5b** на суміш піримідобензімідазолону **4b** і диметилпіразолу **7**. Виходи – 42% (Т. пл. – 288-290°C [9]) та 35% (Т. пл. – 105-107°C [12]) відповідно.

Взаємодія амінобензо[*d*]імідазоліфенілпропангідрозиду **2 з бензальацетоном.** Суміш 1 ммоль (0,30 г) гідрозиду **2** та 1 ммоль (0,15 г) бензальацетону у 6 мл 2-пропанолу кип'яють впродовж 3 год. Осад піримідобензімідазолону **4b** відфільтровують. Вихід – 45%. Т. пл. – 288-290°C [9]. З фільтрату після виділення сполуки **4b** одержують 38% метилфенілпіразолу **8**. Т. пл. – 136-138°C [12].

Синтез *N*¹-метиленових похідних амінотріазоліфенілпропангідрозидів **10a-d. Загальна методика.** До розчину 2,5 ммоль (0,63 г) гідрозиду **1** у 20 мл 2-пропанолу додають 3 ммоль відповідного альдегіду **9a-d** і кип'яють на протязі 1,5 год. Після охолодження осад речовин **10a-d** відфільтровують.

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*N*¹-бензиліден-3-фенілпропангідрозид **10a.** Вихід – 56%. Т. пл. – 192-195°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3450-2800 (NH, NH₂), 1652 (C=O), 1568, 1516. Знайдено, %: C 64,68; H 5,37; N 25,22. C₁₈H₁₈N₆O. Розраховано, %: C 64,67; H 5,39; N 25,15.

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*N*¹-[4-(диметиламіно)бензиліден]-3-фенілпропангідрозид **10b.** Вихід – 52%. Т. пл. – 236-238°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3450-2800 (NH, NH₂), 1680 (C=O). Знайдено, %: C 63,68; H 6,07; N 25,93. C₂₀H₂₃N₇O. Розраховано, %: C 63,66; H 6,10; N 26,00.

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*N*¹-(4-нітробензиліден)-3-фенілпропангідрозид **10c.** Вихід – 64%. Т. пл. – 258-261°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3400-2800 (NH, NH₂), 1672 (C=O), 1596, 1514, 1340 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.05 д.д (4H, 2C²H₂), 3.30-3.45 м (1H, C²H₂), 3.88 д.д (1H, C²H₂, J_{BX} = 9.2, J_{AB} = -17.5 Гц), 5.85 м (2H, 2C³H), 6.26 р.с (2H, NH₂), 6.32 р.с (2H, NH₂), 7.26-7.31 м (12H, Ar, 2C²H), 7.89 д.д (4H, Ar, J = 8.2 Гц), 8.04 с (1H, -CH=), 8.20 с (1H, -CH=), 8.25 д (4H, Ar, J = 8.2 Гц), 11.60 р.с (1H, NH), 11.83 р.с (1H, NH). Знайдено, %: C 56,98; H 4,47; N 25,89. C₁₈H₁₇N₇O₃. Розраховано, %: C 56,99; H 4,49; N 25,86.

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-3-феніл-*N*¹-((фуран-2-іл)метилен)пропангідрозид **10d.** Вихід – 55%. Т. пл. – 185-187°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3250-2800 (NH, NH₂), 1672 (C=O), 1604. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.00-3.20 м (2H, C²H₂), 3.47 д.д (1H, C²H₂, J_{AX} = 5.4, J_{AB} = -17.4 Гц), 3.78 д.д (1H, C²H₂, J_{BX} = 9.2 Гц), 5.82 м (2H, 2C³H), 6.28 р.с (2H, NH₂), 6.33 р.с (2H, NH₂), 6.57 м (2H, 2CH), 6.78 м (2H, 2CH), 6.83 м (2H, 2CH), 7.30-7.40 м (10H, Ar), 7.46 с (2H, 2C²H), 7.83 с (1H, -CH=), 7.98 с (1H, -CH=), 11.27 р.с (1H, NH), 11.51 р.с (1H, NH). Знайдено, %: C 59,28; H 4,97; N 25,98. C₁₆H₁₆N₆O₂. Розраховано, %: C 59,26; H 4,94; N 25,93.

Взаємодія амінотріазоліл- і амінобензімідазоліл-3-фенілпропангідрозидів **1, 2 з 1,5-диметил-1*H*-піразол-4-карбальдегідом **9e**.** До розчину 1 ммоль (0,25 г) гідрозиду **1** у 10 мл 2-пропанолу додають 1 ммоль (0,12 г) альдегіду **9e** і кип'яють протягом 4,5 год. Азин **11** відфільтровують, вихід – 30%. З фільтрату після виділення сполуки **11** одержують 25% осаду гідрозиду **10e** та 28% триазолопіримідинону **4a** з Т. пл. – 215-217°C, Т. пл. (літ.) – 215-217°C [7, 8].

Аналогічно, виходячи з 3-(2-аміно-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідрозиду **2**, одержують сполуки **10f, 11** та **4b**. Для піримідобензімідазолону **4b** Т. пл. – 288-290°C. Т. пл. (літ.) – 288-290°C [9].

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*N*¹-((1,5-диметил-1*H*-піразол-4-іл)метилен)-3-фенілпропангідрозид **10e.** Вихід – 25%. Т. пл. – 205-207°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3380-2700 (NH, NH₂), 1688 (C=O), 1616. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.34 с (3H, CH₃), 2.36 с (3H, CH₃), 2.90-2.99 м (2H, C²H₂), 3.15-3.20 м (2H, C²H₂), 3.71 с (6H, 2CH₃), 5.82 д.д (2H, 2C³H, J_{AX} = 5.2, J_{BX} = 6.8 Гц), 6.28 р.с (2H, NH₂), 6.33 р.с (2H, NH₂), 7.24-7.40 м (12H, Ar, 2C²H), 7.57 с (2H, 2CH), 7.84 с (1H, 2(-CH=)), 7.97 с (1H, 2(-CH=)), 10.96 р.с (1H, NH), 11.16 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 352[M]⁺(13), 215(100), 187(22), 173(40), 146(23), 131(78), 122(21), 108(20), 95(10), 77(22). Знайдено, %: C 57,98; H 5,67; N 31,87. C₁₇H₂₀N₈O. Розраховано, %: C 57,96; H 5,68; N 31,82.

3-(2-Аміно-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)-*N*¹-((1,5-диметил-1*H*-піразол-4-іл)метилен)-3-фенілпропангідрозид **10f.** Вихід – 27%. Т. пл. – 223-225°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3480-2750 (NH, NH₂), 1688 (C=O), 1608. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.38 с (3H, CH₃), 2.93-3.01 д.д (2H, C²H₂, J_{AX} = 5.1, J_{AB} = -16.2 Гц), 3.18-3.30 м (2H, C²H₂), 3.85 с (6H, 2CH₃), 5.88 д.д (2H, 2C³H, J_{BX} = 6.4 Гц), 6.30 р.с (2H, NH₂), 6.35 р.с (2H, NH₂), 7.15-7.70 м (20H, Ar, 2CH), 7.87 с (1H, -CH=), 8.01 с (1H, -CH=), 11.18 р.с (1H, NH), 11.24 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 401[M]⁺(23), 264(100), 236(18), 222(36), 208(25), 122(22), 108(36), 95(18), 77(28). Знайдено, %: C 65,88; H 5,77; N 24,47. C₂₂H₂₃N₇O. Розраховано, %: C 65,84; H 5,74; N 24,44.

1,2-Біс((1,5-диметил-1*H*-піразол-4-іл)метилен)гідрозин **11.** Вихід – 28%. Т. пл. – 241-244°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1638, 1504, 1448. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.45 с (6H, 2CH₃), 3.75 с (6H, 2CH₃), 7.69 с (2H, 2CH), 8.49 с (2H, 2(-CH=)). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 244[M]⁺(100), 122(67), 108(18), 95(29), 81(11), 56(28). Знайдено, %: C 59,08; H 6,57; N 34,46. C₁₂H₁₆N₆. Розраховано, %: C 59,02; H 6,56; N 34,43.

Оцінка антибактеріальної активності сполук **5a,b, 10a-f.** Добові агарові культури штамів мікроорганізмів вирощені на скошеному 2% м'ясопептоному агарі при 37°C впродовж 18-24 год.

Для первинного виявлення антимікробної активності наважку речовин за допомогою стерильної бактеріологічної петлі, змоченої у стерильному розчині NaCl, наносили в середину відведеного на чашці сектора, засіяного газонном досліджуваних культур. Після нанесення чашки залишали зачиненими на 30 хв при кімнатній температурі, потім інкубували у термостаті (бактеріальні культури – при температурі 35-37°C протягом 2 діб; гриби – при температурі 25-27°C впродовж 40-48 год). Урахування результатів затримки росту проводили шляхом вимірювання зон гальмування росту відповідних культур. Використані культури були попередньо перевірені на чутливість до стандартних антибіотиків диско-дифузійним способом з використанням стандартних комерційних дисків з антибактеріальними та фунгіцидними препаратами порівняння фірми «HIMEDIA» (Індія).

Література

1. Bolton W. K., Abdel-Rahman E. Pimagidine: a novel therapy for diabetic nephropathy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2002, Vol. 11 (4), pp.565-574. doi: 10.1517/13543784.11.4.565
2. Ivanova O. V., Poltorak V. V., Gorbenko N. I. *Eksperimentalna i klinichna meditsina – Experimental and Clinical Medicine*, 2004, No.4, pp.40-43.
3. Pat. 43676 (2001) Ukraine. B. V., 2001, No.11.
4. Ivanova O., Poltorak V., Gorbenko N., Lipson V. Abstracts. *The 37th Annual Meeting of the EASD, Glasgow, 2001*, A. 226.
5. Ivanova O., Gorbenko N., Poltorak V., Gladkich A., Leshchenko Z. *Antiatherogenic effect of new antioxidant L-2264 in diabetic rabbits*, *Diabetologia*, 2004, Vol. 47, Suppl. 1, P. A 278.
6. Lipson V. V., Poltorak V. V., Ivanova O. V., Karnozhits'ka T. M., Svitlychna N. V., Shirobokova M. G., Vorobiova N. P. *Aktual'ni problemy sintezu i stvorennya novykh biologichno aktyvnykh spoluk ta farmatsefychnykh preparativ: Tezy dopovidei Natsional'noi naukovo-tekhnichnoi konferentsii z mizhnarodnoyu uchastyu (Actual Problems of Synthesis and Creation of New Biologically Active Compounds and Pharmaceuticals: Abstracts of the National Science and Technology Conference with International Participation)*, Lviv, 2008, p.84.
7. Lipson V. V., Desenko S. M., Orlov V. D., Shishkin O. V., Shirobokova M. G., Chernenko V. N., Zinov'eva L. I. *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2000, No.11, pp.1542-1549.
8. Lipson V. V., Desenko S. M., Orlov V. D., Karnozhitskaya T. M., Shirobokova M. G. *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1999, No.5, pp.664-668.
9. Lipson V. V., Orlov V. D., Desenko S. M., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Shirobokova M. G. *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2000, No.9, pp.1190-1196.
10. Lipson V. V. *Azoloazynovi systemy z chastkovo gidrogenizovanyim azynovym fragmentom (Avtoreferat dysertatsii ... doktora khimichnykh nauk) – Azoloazine systems with partially hydrogenated azine fragment (Synopsis of the dissertation ... of Doctor of Chemical Sciences)*. Kharkov, 2007, 33 p.
11. Desenko S. M., Lipson V. V., Shishkin O. V., Komykhov S. A., Orlov V. D., Lakin S. E., Kuznetsov V. P., Meier H. *Cyclocondensation of 3-amino-1,2,4-triazole with substituted methyl cinnamates*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1999, Vol. 36, pp.205-208.
12. Lide D. R. (ed.). *Handbook of chemistry and physics*. London, CRC Press, 1994, 324 p.
13. Kuodis Z., Rutavičius A., Matijoška A., Eicher-Lorka O. *Synthesis and isomerism of hydrazones of 2-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio) acetohydrazide*, *Central European Journal of Chemistry*, 2007, Vol. 5, pp.996-1006.
14. Patorski P., Wyrzykiewicz E., Bartkowiak G. *Synthesis and Conformational Assignment of N-(E)-Stilbenyloxymethylenecarbonyl-Substituted Hydrazones of Acetone and o-(m- and p-) Chloro- (nitro-) benzaldehydes by Means of 1H and 13C NMR Spectroscopy*, *Journal of Spectroscopy*, 2013, Vol. 2013, Article ID 197475, 12 p.
15. Palla G., Predieri G., Domiano P. *Conformational behaviour and E/Z isomerization of N-acyl and N-aroilylhydrazones*, *Tetrahedron*, 1986, Vol. 42, pp.3649-3654.
16. Litvinov I. A., Kataeva O. N., Ermolaeva L. V., Vagina G. A., Troepol'skaya T. V., Naumov V. A. *Crystal and molecular structure of aroyl- and acetylhydrazones of acet- and benzaldehydes*, *Bulletin of the USSR Academy of Sciences, Division of Chemical Sciences (English Translation)*, 1991, Vol. 40, pp.62-67.
17. Wyrzykiewicz E., Blaszczyk A. *New isomeric N-substituted hydrazones of 2-, 3- and 4-pyridinecarboxaldehydes and methyl-3-pyridylketone*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2000, Vol. 37, No.4, pp.975-981.
18. www.ibmc.msk.ru/pass

Надійшла до редакції 29.07.2014 р.

Висновки

1. Реакції 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)- та 3-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідрозидів з карбонільними електрофілами у спиртовому середовищі завершуються утворенням відповідних гідрозонів.

2. Перетворенню гідрозонів у більш жорстких умовах на системи, що складаються з двох різних гетероциклів, з'єднаних між собою фенілпропіонільним лінкером, перешкоджає формування фрагментів, які легко елімують, та ретроконденсація аміноазолфенілпропіонільних залишків у дигідроазолопіримідинони.

3. Експериментальна оцінка антибактеріальних та фунгіцидних властивостей гідрозонів **5a,b** та **10a-f**, проведена на п'яти музейних штамах тест-культур, виявила слабку активність відносно *Staphylococcus aureus* лише у 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N¹-бензиліден-3-фенілпропангідрозиду **10a**.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЖУРНАЛОВ И СПРАВОЧНИКОВ

Биоорганическая химия	Биоорг. хим.
Българска Академия на науките. Известия на отделението за химическите науки	Изв. Бълг. АН
Бюллетень изобретений	Б. И.
Бюлетень винаходів	Б. В.
Высокомолекулярные соединения	Высокомол. соед.
Гласник хемиского друштва	Гласн. хем. друштва
Доклады Академии наук СССР	Докл. АН СССР (с 1992 г. – Докл. РАН)
Журнал аналитической химии	ЖАХ
Журнал неорганической химии	ЖНХ
Журнал общей химии	ЖОХ
Журнал органической химии	ЖОрХ
Журнал прикладной спектроскопии	Ж. прикл. спектр.
Журнал прикладной химии	ЖПХ
Журнал структурной химии	ЖСХ
Журнал физической химии	ЖФХ
Известия Академии наук СССР. Серия химическая	Изв. АН СССР. Сер. хим. (с 1992 – Изв. РАН. Сер. хим.)
Известия высших учебных заведений	Изв. вузов.
Химия и химическая технология	Хим. и хим. технол.
Коллоидный журнал	Колл. журн.
Металлоорганическая химия	Металлоорг. хим.
Оптика и спектроскопия	Опт. и спектр.
Реакционная способность органических соединений	Реакц. способн. орг. соед.
Реферативный журнал «Химия»	РЖХим.
Российский химический журнал	Рос. хим. журн.
Синтезы органических препаратов	Синт. орг. преп.
Теоретическая и экспериментальная химия	ТЭХ
Украинский химический журнал	Укр. хим. журн.
Успехи химии	Усп. хим.
Фармакология и токсикология	Фармакол. и токсикол.
Химия гетероциклических соединений	ХГС
Химия природных соединений	ХПС
Accounts of Chemical Research	Acc. Chem. Res.
Acta Chemica Scandinavica	Acta Chem. Scand.
Acta chimica academiae scientiarum Hungaricae	Acta chim. acad. sci. Hung.
Analytical Chemistry	Anal. Chem.
Angewandte Chemie	Angew. Chem.
Angewandte Chemie, International Edition	Angew. Chem., Int. Ed.
Annalen der Chemie (Justus Liebig's Annalen der Chemie)	Lieb. Ann.
Annales de chimie (Paris)	Ann. chim.
Arkiv for Kemi	Ark. Kemi
Australian Journal of Chemistry	Austral. J. Chem.
Beilsteins Handbuch der organischen Chemie	Beilst.
Bioorganic Medical Chemistry	Bioorg. Med. Chem.
Bioorganic Medical Chemistry Letters	Bioorg. Med. Chem. Lett.
Bulletin of the Chemical Society of Japan	Bull. Chem. Soc. Jpn
Bulletin de la Societe chimique de France	Bull. Soc. Chim. Fr.
Canadian Journal of Chemistry	Canad. J. Chem.
Chemical Abstracts	C.A.

Chemical Communications	Chem. Commun.
Chemical European Journal	Chem. Eur. J.
Chemical Reviews	Chem. Rev.
Chemische Zeitung	Chem. Ztg.
Chemische Berichte	Chem. Ber.
Chemistry and Industry	Chem. Ind.
Chimie analytique	Chim. analyt.
Collection of Czechoslovak Chemical Communications	Coll. Czech. Chem. Commun.
Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des Sciences	C. r.
Gazzetta chimica italiana	Gazz. chim. ital.
Heterocycles	Heterocycles
Helvetica chimica acta	Helv. chim. acta
Industrial and Engineering Chemistry	Ind. Eng. Chem.
Journal of the American Chemical Society	J. Am. Chem. Soc.
Journal of Chemical Physics	J. Chem. Phys.
Journal of the Chemical Society (London)	J. Chem. Soc.
Journal de chimie physique et de physicochimie biologique	J. chim. phys.
Journal of Heterocyclic Chemistry	J. Heterocycl. Chem.
Journal of the Indian Chemical Society	J. Indian Chem. Soc.
Journal of Medical Chemistry	J. Med. Chem.
Journal of Organic Chemistry	J. Org. Chem.
Journal of Organometallic Chemistry	J. Organometal. Chem.
Journal of Physical Chemistry	J. Phys. Chem.
Journal fuer praktische Chemie	J. pr. Chem.
Monatshefte fuer Chemie	Monatsh. Chem.
Nature (London)	Nature
Nippon Kagaku Zasshi (Journal of the Chemical Society of Japan. Pure Chemistry Section)	Nippon Kagaku Zasshi
Organic Preparations and Procedures International	Org. Prep. Proced.
Pure and Applied Chemistry	Pure Appl. Chem.
Quarterly Reviews	Quart. Rev.
Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas	Rec. trav. chim.
Revista de chimie (Bucharest)	Rev. chim.
Roczniki Chemii	Roczn. Chem.
Spectrochimica acta	Spectr. acta
Synlett	Synlett
Synthesis	Synthesis
Tetrahedron	Tetrahedron
Tetrahedron Letters	Tetrahedron Lett.
Transactions of the Faraday Society	Trans. Faraday Soc.

Условные сокращения названий, не вошедших в список журналов и периодических изданий, приводятся в соответствии с сокращениями, принятыми в С.А. (для журналов, использующих кириллицу, – в РЖХим).

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ З ВИКОРИСТАННЯМ NCNCC+C ПІДХОДУ Д.С.Гранат, А.В.Бійцева, О.О.Григоренко, С.В.Рябухін.....	3
Synthesis of fused pyrimidine derivatives using NCNCC+C approach / D.S.Granat, A.V.Biitseva, O.O.Grygorenko, S.V.Ryabukhin Синтез конденсированных производных пиримидина с использованием NCNCC+C подхода / Д.С.Гранат, А.В.Бийцева, А.О.Григоренко, С.В.Рябухін	
INVESTIGATION OF SORPTION OF CALIX[4]ARENE AND CALIX[4]RESORCINARENE TETRAALKYL DERIVATIVES WITH THE LiChrosorb RP 18 SURFACE BY RP HPLC AND MOLECULAR MODELLING METHODS / O.I.Kalchenko, S.O.Cherenok, L.I.Savonik, A.V.Solovyov, V.V.Gorbachuk, V.I.Kalchenko	17
Дослідження сорбції тетраалкільних похідних калікс[4]аренів і калікс[4]резорцинаренів з поверхнею LiChrosorb RP 18 методами ОФ ВЕРХ та молекулярного моделювання / О.І.Кальченко, С.О.Черенок, Л.І.Савонік, А.В.Соловійов, В.В.Горбачук, В.І.Кальченко Исследование сорбции тетраалкильных производных каликс[4]аренов и каликс[4]резорцинаренов с поверхностью LiChrosorb RP 18 методами ОФ ВЭЖХ и молекулярного моделирования / О.И.Кальченко, С.А.Черенок, Л.И.Савоник, А.В.Соловийов, В.В.Горбачук, В.И.Кальченко	
УЛУЧШЕННИЙ СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 2-ГИДРОКСИ-8-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-а]ПИРИМИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ / И.В.Украинец, Н.Л.Березнякова, Е.А.Таран, А.А.Давиденко.....	23
Improved synthesis, spectral characteristics and spatial structure of ethyl 2-hydroxy-8-methyl-4-oxo- 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylate / I.V.Ukrainets, N.L.Bereznyakova, K.A.Taran, O.O.Davidenko Покращений синтез, спектральні характеристики та просторова будова етилового естеру 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-3-карбонової кислоти / І.В.Українець, Н.Л.Березнякова, К.А.Таран, О.О.Давиденко	
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 4-ХЛОРО-5-(2-НІТРОВІНІЛ)-1Н-ІМІДАЗОЛІВ І ПРОДУКТІВ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ З 3-МЕТИЛ-2-ПІРАЗОЛІН-5-ОНОМ / В.О.Чорноус, О.Я.Мельник, А.М.Грозав, Н.Д.Яковичук, М.В.Вовк.....	28
Synthesis and antimicrobial activity of 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)-1H-imidazoles and products of their interaction with 3-methyl-2-pyrazolin-5-one / V.O.Chornous, O.Ya.Mel'nyk, A.M.Grozav, N.D.Yakovychuk, M.V.Vovk Синтез и противомикробная активность 4-хлор-5-(2-нитровинил)-1Н-имидазолов и продуктов их взаимодействия с 3-метил-2-пиразолин-5-оном / В.А.Чорноус, О.Я.Мельник, А.Н.Грозав, Н.Д.Яковичук, М.В.Вовк	
СИНТЕЗ НОВИХ 4,4-СПИРОЦИКЛОАЛКЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ 1,2-ДИФЕНІЛПІРАЗОЛІДИН-3,5-ДІОНІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ / В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.І.Кашковський.....	33
Synthesis of new 4,4-spirocycloalkenic 1,2-diphenylpyrazolidine-3,5-dione derivatives by ring-closing metathesis reactions / V.M.Holovatiuk, Yu.V.Bezugly, V.I.Kashkovsky Синтез новых 4,4-спироциклоалкенильных производных 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дионов реакциями метатезиса с закрытием цикла / В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглый, В.И.Кашковский	
СИНТЕЗ І ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ АМІНОЕТОКСИДИФЕНІЛІВ / С.О.Заноза, Г.В.Мальцев, С.А.Ляхов, С.А.Андронаті, М.Ю.Зубрицький, О.С.Богорад-Кобельська, О.В.Плотка, Н.М.Жолобак, М.Я.Співак.....	38
Synthesis and cytotoxicity of aminoethoxydiphenyls / S.O.Zanoza, G.V.Maltzev, S.A.Lyakhov, S.A.Andronati, M.Yu.Zubrisky, O.S.Bogorad-Kobelska, O.V.Plotka, N.M.Zholobak, M.Ya.Spivak Синтез и цитотоксичность аминоэтоксидифенилов / С.А.Заноза, Г.В.Мальцев, С.А.Ляхов, С.А.Андронаті, М.Ю.Зубрицький, Е.С.Богорад-Кобельская, Е.В.Плотка, Н.М.Жолобак, Н.Я.Співак	
СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНА ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ФЛУОРОАЛКІЛЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛІДИНОНІВ ТА ТІАЗІНАНОНІВ, ЩО МІСТЯТЬ АМІНОФОСФОНАТНИЙ АБО АМІНОКАРБОКСИЛАТНИЙ ФРАГМЕНТ / І.П.Єленіч, Ю.В.Рассукана, Я.Я.Хомутник, М.М.Корнет, О.А.Бражко, А.Д.Синиця, П.П.Онисько.....	45
Synthesis, the antioxidant and antibacterial activity of fluoroalkyl substituted thiazolidinones and thiazinanones incorporating an aminophosphonate or aminocarboxylate fragment / I.P.Yelenich, Yu.V.Rassukana, Ya.Ya.Khomutnyk, M.M.Kornet, O.A.Brazhko, A.D.Synytsya, P.P.Onys'ko Синтез, антиоксидантная и антибактериальная активность фторалкилзамещенных тиазолидинонов и тиазинанонов, содержащих аминофосфонатный или аминокарбоксилатный фрагмент / И.П.Еленич, Ю.В.Рассуканая, Я.Я.Хомутник, М.М.Корнет, А.А.Бражко, А.Д.Синиця, П.П.Онысько	

МЕТОДИ СИНТЕЗУ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-НІТРО-9-N-АРИЛАМІНОАКРИДИНІВ / С.Г.Ісаєв, Г.О.Єрьоміна, Т.А.Костіна, Н.Ю.Шевельова.....	49
Methods of synthesis, structure and biological activity of 5-nitro-9-N-arylaminoacridines / S.G.Isaev, H.O.Yeryomina, T.A.Kostina, N.Yu.Sheveleva	
Методи синтезу, строение и биологическая активность 5-нитро-9-N-ариламиноакридинов / С.Г.Ісаєв, А.А.Ереміна, Т.А.Костіна, Н.Ю.Шевелева	
СЕЛЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ТА ОКИСНЕННЯ 1-АРИЛ-5-АРИЛСУЛЬФАНИЛ- 6-ФЕНІЛПІПЕРИДИН-2-ОНІВ / Н.М.Цизорик, А.І.Васькевич, М.В.Вовк.....	54
Selective reduction and oxidation of 1-aryl-5-aryl-sulfanyl-6-phenylpiperidine-2-ones / N.M.Tsyzoryk, A.I.Vaskevych, M.V.Vovk	
Селективное восстановление и окисление 1-арил-5-арилсульфанил- 6-фенилпиперидин-2-онов / Н.М.Цизорик, А.И.Васькевич, М.В.Вовк	
КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ 4-АМІНОБЕНЗГІДРОКСАМОВОЇ КИСЛОТИ З ІОНАМИ Ru(III), Rh(III) ТА Pd(II) / Ю.Л.Зборовський, І.В.Бабічук, В.В.Орисик, С.І.Орисик, В.І.Пехньо, М.В.Вовк.....	59
Complexation of 4-amino-N-hydroxybenzamide with Ru(III), Rh(III) and Pd(II) ions / Yu.L.Zborovskii, I.V.Babichuk, V.V.Orysyk, S.I.Orysyk, V.I.Pekhnyo, M.V.Vovk	
Комплексообразование 4-аминобензгидроксамовой кислоты с ионами Ru(III), Rh(III) и Pd(II) / Ю.Л.Зборовский, И.В.Бабичук, В.В.Орысык, С.И.Орысык, В.И.Пехньо, М.В.Вовк	
СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ 2-ГІДРАЗИНОХІНАЗОЛІН-4-ОНІВ ЯК ІНТЕРМЕДІАТИВ ДЛЯ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК / С.Ю.Данильченко, О.Г.Друшляк, С.М.Коваленко	66
Synthesis of substituted 2-hydrazinoquinazolin-4-ones as intermediates for heterocyclic compounds synthesis / S.Yu.Danilchenko, O.G.Drushlyak, S.M.Kovalenko	
Синтез замещенных 2-гидразинокиназолин-4-онов как интермедиатов для синтеза гетероциклических соединений / С.Ю.Данильченко, А.Г.Друшляк, С.Н.Коваленко	
ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-(5-АМІНО-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ІЛ)- ТА 3-(2-АМІНО-1H-БЕНЗО[d]ІМІДАЗОЛ-1-ІЛ)-3-ФЕНІЛПРОПАНГІДРАЗИДІВ / Н.В.Світлична, О.О.Шишкіна, В.В.Бородіна, Ф.Г.Яременко, В.В.Ліпсон, В.І.Мусатов, В.М.Бондаренко	74
Chemical properties of 3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)- and 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)- 3-phenylpropanehydrazides / N.V.Svitlichna, O.O.Shishkina, V.V.Borodina, F.G.Yaremenko, V.V.Lipson, V.I.Musatov, V.M.Bondarenko	
Химические свойства 3-(5-амино-1H-1,2,4-триазол-1-ил)- и 3-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)- 3-фенилпропангидразидов / Н.В.Светличная, Е.О.Шишкіна, В.В.Бородіна, Ф.Г.Яременко, В.В.Ліпсон, В.И.Мусатов, В.М.Бондаренко	
УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ НАЗВАНИЙ ЖУРНАЛОВ И СПРАВОЧНИКОВ	81