


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**

2016 – том 14, выпуск 4 (56)

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), М.К.Братенко (Чернівці), В.С.Броварець (Київ),
Ж.Ф.Буйон (Руан, Франція), З.В.Войтенко (Київ), В.А.Георгіянц (Харків),
О.І.Гриздуб (Харків), В.А.Загорій (Київ), С.М.Коваленко (Харків),
С.І.Коваленко (Запоріжжя), В.М.Ковальов (Харків), М.І.Короткіх (Київ),
Р.Б.Лесик (Львів), В.В.Ліпсон (Харків), В.П.Новіков (Львів),
М.Д.Обушак (Львів), П.П.Онисько (Київ), О.Б.Смолій (Київ),
В.М.Тимошенко (Київ), А.О.Толмачов (Київ), І.В.Українець (Харків),
А.А.Фокін (Київ), 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), Б.С.Зіменковський (Львів),
Г.Л.Камалов (Одеса), А.Катц (Берклі, США), В.П.Кухар (Київ),
А.Хаас (Бохум, Німеччина), В.А.Чебанов (Харків), Ю.Г.Шермоллович (Київ)

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” включений до затвердженого МОН України Переліку наукових фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з хімічних та фармацевтичних наук (наказ МОН України від 16.05.2016 р. № 515); реферується в Chemical Abstracts, РЖХим, включений до наукометричної бази Index Copernicus.

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії НАН України, протокол №19 від 28.11.2016 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №3 від 30.11.2016 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@nuph.edu.ua, orgpharm-journal@nuph.edu.ua. Сайт: <http://ophcj.nuph.edu.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 16.12.2016 р. Формат 60x84 1/8.

Папір офсетний. Друк ризо. Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 100 прим.

Редактори — О.Ю.Гурко, А.Л.Краснікова. Комп’ютерна верстка — О.М.Білинська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 14, випуск 4 (56), 2016

ISSN 2308-8303

UDC 615.212:615.276:615.281:542.057

THE SYNTHESIS, ANTI-INFLAMMATORY, ANALGESIC AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF ETHYL 2-AMINO-4-ALKYL-4,6-DIHYDROPYRANO[3,2-*c*][2,1]BENZOTHIAZIN-3-CARBOXYLATE 5,5-DIOXIDES AND TRIETHYLAMMONIUM 3-[(4-HYDROXY-1-ETHYL-2,2-DIOXIDO-1H-2,1-BENZOTHIAZIN-3-YL)ALKYL]-1-ETHYL-1H-2,1-BENZOTHIAZIN-5-OLAT 2,2-DIOXIDES

D.A.Lega, N.I.Filimonova, I.A.Zupanets, S.K.Shebeko, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk

National University of Pharmacy

53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine. E-mail: leonid.shemchuk@gmail.com

Key words: 2,1-benzothiazine 2,2-dioxide; aliphatic aldehydes; ethyl cyanoacetate; 2-amino-4H-pyran; triethylammonium; enolate; antimicrobial activity; anti-inflammatory activity; analgesic activity

The search for new groups of anti-inflammatory and analgesic drugs is a topical issue of the current medicinal chemistry. It is caused by numerous diseases that are accompanied by pain and inflammation, as well as by imperfection of the existing drugs aimed to provide treatment of these pathological conditions. Derivatives of 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide are promising chemicals to search and develop drugs with the pharmacological properties required. This heterocyclic system is structurally close to 2H-1,2-benzothiazin-4-one 1,1-dioxide, which is the core of the famous non-steroidal anti-inflammatory drugs related to the "oxicam" group. Moreover, derivatives of 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide are also considered to be promising structures for searching effective antimicrobial substances among them. The present article is devoted to the synthesis of new derivatives of 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide, namely ethyl 2-amino-4-alkyl-4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxides and triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)alkyl]-1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-5-olat 2,2-dioxides. Condensed 2-amino-4-alkyl-4H-pyran-3-carboxylates were synthesized via the three-component one-pot interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide with ethyl cyanoacetate and aliphatic aldehydes. The abovementioned triethylammonium salts were obtained by the two component interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide with aliphatic aldehydes in the presence of the equimolar amount of triethylamine. The study of the anti-inflammatory and analgesic activity has demonstrated high prospects of new effective drugs when searching among two classes of the compounds synthesized. The screening of the antimicrobial activity has shown that the compounds synthesized are the most active against the fungal strain of *C. albicans*.

СИНТЕЗ, ПРОТИЗАПАЛЬНА, АНАЛГЕТИЧНА ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЕТИЛ 2-АМІНО-4-АЛКІЛ-4,6-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-*c*][2,1]БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСИЛАТ 5,5-ДІОКСИДІВ І ТРИЕТИЛАМОНІЙ 3-[(4-ГІДРОКСИ-1-ЕТИЛ-2,2-ДІОКСИДО-1H-2,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-ІЛ)АЛКІЛ]-1-ЕТИЛ-1H-2,1-БЕНЗОТІАЗИН-5-ОЛАТ 2,2-ДІОКСИДІВ

Д.О.Лега, Н.І.Філімонова, І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, В.П.Черних, Л.А.Шемчук

Ключові слова: 2,1-бензотіазин 2,2-діоксид; аліфатичні альдегіди; етилціаноацетат; 2-аміно-4H-піран; триетиламоній; енолят; антимікробна активність; протизапальна активність; аналгетична активність

Пошук нових груп протизапальних та аналгетичних лікарських препаратів є актуальним завданням сучасної медичної хімії. Це обумовлено великою кількістю захворювань, що супроводжуються болем і запаленням, а також недосконалістю існуючих на теперішній час препаратів для боротьби з даними патологічними станами. Однією з перспективних хімічних груп для пошуку і розробки препаратів з даними фармакологічними властивостями є похідні 1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду. Вказана гетероциклічна система є структурно близькою до 2H-1,2-бензотіазин-4-он 1,1-діоксиду, що лежить в основі комерційно успішних нестероїдних протизапальних засобів ряду оксикамів. Крім того, похідні 1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду розглядаються як перспективні сполуки для пошуку серед них ефективних антимікробних субстанцій. Запропонована стаття присвячена синтезу нових похідних 1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду, а саме етил-2-аміно-4-алкіл-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензотіазин-3-карбоксилат 5,5-діоксидів і триетиламоній 3-[(4-гідрокси-1-етил-2,2-діоксидо-1H-2,1-бензотіазин-3-іл)алкіл]-1-етил-1H-2,1-бензотіазин-5-олат 2,2-діоксидів. Синтез конденсованих етил-2-аміно-4-алкіл-4H-піран-3-карбоксилатів був здійснений за допомогою трикомпонентної взаємодії між 1-етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксидом, етилціаноацетатом та аліфатичними альдегідами. Синтез триетиламонієвих солей проведений шляхом двокомпонентної взаємодії 1-етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду з аліфатичними альдегідами у присутності еквімолярної кількості триетиламіну. Вивчення протизапальної та аналгетичної активності показало високу перспективність пошуку серед двох класів синтезованих сполук нових ефективних лікарських субстанцій. Скринінг антимікробної активності показав, що найбільшу активність тестовані сполуки виявляють проти грибкового штаму *C. albicans*.

СИНТЕЗ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛ 2-АМИНО-4-АЛКИЛ-4,6-ДИГИДРОПИРАНО[3,2-с][2,1]БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОКСИЛАТ 5,5-ДИОКСИДОВ И ТРИЭТИЛАММОНИЙ 3-[(4-ГИДРОКСИ-1-ЭТИЛ-2,2-ДИОКСИДО-1Н-2,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-ИЛ)АЛКИЛ]-1-ЭТИЛ-1Н-2,1-БЕНЗОТИАЗИН-5-ОЛАТ 2,2-ДИОКСИДОВ**Д.А.Лега, Н.И.Филимонова, И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, В.П.Черных, Л.А.Шемчук****Ключевые слова:** 2,1-бензотиазин 2,2-диоксид; алифатические альдегиды; этилцианоацетат; 2-амино-4Н-пиран; триэтиламмоний; фенолят; антимикробная активность; противовоспалительная активность; анальгетическая активность

Поиск новых групп противовоспалительных и анальгетических лекарственных препаратов является актуальной задачей современной медицинской химии. Это обусловлено большим количеством заболеваний, которые сопровождаются болью и воспалением, а также несовершенством существующих препаратов для борьбы с данными патологическими состояниями. Одной из перспективных химических групп для поиска и разработки препаратов с такими фармакологическими свойствами являются производные 1Н-2,1-бензотиазин-4(3Н)-он 2,2-диоксида. Данная гетероциклическая система является структурно схожей с системой 2Н-1,2-бензотиазин-4-он 1,1-диоксида, которая лежит в основе коммерчески успешных нестероидных противовоспалительных препаратов ряда оксикамов. Кроме того, производные 1Н-2,1-бензотиазин-4(3Н)-он 2,2-диоксида рассматриваются как перспективные соединения для поиска среди них эффективных антимикробных субстанций. Предложенная статья посвящена синтезу новых производных 1Н-2,1-бензотиазин 2,2-диоксида, а именно этил 2-амино-4-алкил-4,6-дигидропирано[3,2-с][2,1] бензотиазин-3-карбоксилат 5,5-диоксидов и триэтиламмоний 3-[(4-гидрокси-1-этил-2,2-диоксидо-1Н-2,1-бензотиазин-3-ил)алкил]-1-этил-1Н-2,1-бензотиазин-5-олат 2,2-диоксидов. Синтез конденсированных этил 2-амино-4-алкил-4Н-пиран-3-карбоксилатов был осуществлен с помощью трехкомпонентного взаимодействия между 1-этил-1Н-2,1-бензотиазин-4(3Н)-он 2,2-диоксидом, этилцианоацетатом и алифатическими альдегидами. Синтез триэтиламмониевых солей проведен путем двухкомпонентного взаимодействия 1-этил-1Н-2,1-бензотиазин-4(3Н)-он 2,2-диоксида с алифатическими альдегидами в присутствии эквимолярного количества триэтиламина. Изучение противовоспалительной и анальгетической активности показало высокую перспективность поиска среди двух классов синтезированных соединений новых эффективных лекарственных субстанций. Скрининг противомикробной активности показал наибольшую активность тестируемых веществ против грибового штамма *C. albicans*.

The inflammatory process is a natural host-defensive process in the innate immunity response, and it is usually associated with pain as a secondary process resulting from release of pain mediators [1]. These disease states involve a series of events that can be elicited by numerous stimuli such as infectious agents, ischemia, antigen-antibody interaction and a thermal or physical injury.

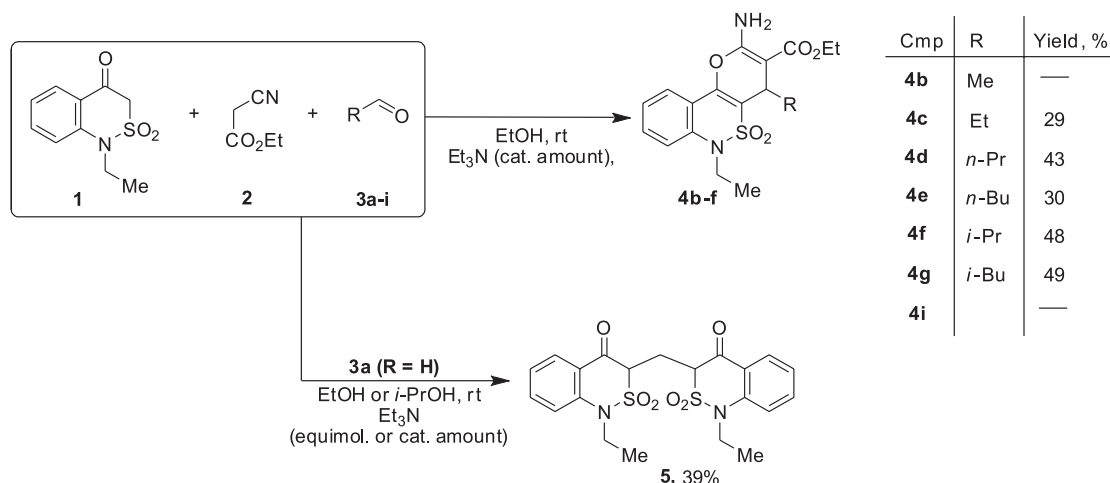
The most common drugs currently used for the treatment of pain and inflammatory conditions are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Over the past years a lot of NSAIDs have been prepared and marketed through design and development of new drug substances. These drugs play the immense role in management of various inflammatory conditions such as rheumatism, arthritis and others associated with pain. Currently, more than 30 million people worldwide take NSAIDs every day, and 40% of these patients are aged over 60 years; about 20% of inpatients receive NSAIDs [2, 3]. The high prevalence of NSAIDs is caused by the unique combination of analgesic and anti-inflammatory activities. However, these drugs are known to provoke numerous adverse effects, among them gastrointestinal irritation is the most widespread. In particular, 30-40% of patients taking NSAIDs note the presence of dyspeptic disorders, 10-20% of patients have erosions and ulcers of the stomach and duodenum, and 2-5% of them have gastrointestinal bleeding and perforation [4, 5]. In this regard, intensive studies concerning design and development of new highly efficient and safe NSAIDs continue worldwide.

Derivatives of 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide are very promising for searching new sub-

stances to treat inflammatory disorders and states accompanied with pain. This heterocyclic system is structurally close to 2H-1,2-benzothiazin-4-one 1,1-dioxide, which is the core of famous NSAIDs related to the "oxicam" group. N-R-1H-2,1-benzothiazin-3-carboxamides have been shown to possess a high level of the analgesic activity [6]. Moreover, 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxides are a prospective core structure for creating new antimicrobial drugs as previously reported [7, 8]. Therefore, the present article is devoted to the synthesis of new derivatives of 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide and evaluation of their anti-inflammatory, analgesic activities and antimicrobial properties.

The first step of our investigations was to synthesize 1H-2,1-benzothiazine 2,2-dioxides condensed with 4-alkyl substituted ethyl 2-amino-4H-pyran-3-carboxylate core via the three-component interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (**1**) with ethyl cyanoacetate (**2**) and aliphatic aldehydes **3** (Scheme 1). In our previous works [9, 10] we showed that application of malonitrile in the three-component interaction with 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide and aldehydes unambiguously led to 2-amino-3-cyano-4H-pyrans condensed with 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazine 2,2-dioxide core, while utilization of ethyl cyanoacetate in this reaction was accompanied with side processes and lower yields of target products, namely fused ethyl 2-amino-4H-pyran-3-carboxylates.

The results of the three-component interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (**1**) with ethyl cyanoacetate (**2**) and aliphatic alde-



Scheme 1. Aliphatic aldehydes in the three-component interaction with 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide and ethyl cyanoacetate.

aldehydes **3a-i** are presented in Scheme 1. As one can see, we managed to obtain the target 2-amino-4*H*-pyrans **4** only in the cases of aldehydes **3c-g**. In the cases of acetaldehyde **3b** and glutaric aldehyde **3i** we were unable to identify isolated products. The desired 2-amino-4*H*-pyrans **4c-g** were formed at the room temperature in the presence of catalytic amounts of triethylamine, but apparently in low to moderate yields. We failed in our attempts to increase the yields of the products **4** despite the application of different reaction conditions.

When formaldehyde **3a** was introduced in the three-component interaction with **1** and **2** under conditions shown in Scheme 1, the isolated product was bis(1-ethyl-1*H*-2,2-dioxido-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-on-3-yl) methane **5**. It is interesting that product **5** was obtained as a dicarbonyl form though one could expect to isolate it as a triethylammonium salt since the equimolar amount of triethylamine was applied in the reaction, and it was in our results previously reported [10]. If the interaction of **3a** with **1** and **2** was carried out at 35–40°C, the admixture of triethylammonium salt **7a** was observed in the isolated product (not shown in Scheme 1).

The structure of bis-product **5** was proven by ¹H NMR and ¹³C NMR-spectroscopic data (Fig. 1).

As one can see, protons of the CH₂ group bridging appear in the ¹H NMR-spectrum as a set of signals in the spectral range of 2.77–3.10 ppm (Fig. 1a), and it can be explained by the existence of compound **5** as two diastereomers (Fig. 2). This also explains the appearance of the signals in the ¹³C NMR-spectrum (Fig. 1b) having highly similar chemical shifts, which relate to the same carbons of two diastereomeric forms.

Based on the ¹H NMR-spectroscopic data it has been also found that compound **5** exists exclusively in the diketoform in solutions of compounds unable to form hydrogen bonds (such as chloroform, see Fig. 1a), while such solvent as dimethylsulfoxide (DMSO) en-

tails formation of the equilibrium between diketoform **5** and keto-enol form **6** (Scheme 2). The molar ratio of these forms according to the ¹H NMR (DMSO-*d*₆) spectrum is about 1:0.55.

According to our research plan, we also aimed to obtain triethylammonium salts of 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)alkyl]-1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-5-olat 2,2-dioxides. These salts are new derivatives of 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide and, so, they are of interest for evaluation of their biological activity in order to develop new effective anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial substances.

In our previous works [9, 10], similar triethylammonium salts were synthesized in high yields via the interaction of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide with (het)arylcarbaldehydes (the molar ratio – 2:1) in the alcoholic solution in the presence of the equimolar amount of triethylamine. Such conditions were applied for the interaction of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide **1** with aliphatic aldehydes **3**. Thus, when formaldehyde **3a** was introduced into the reaction, the mixture of triethylammonium salt **7a** and bis-product **5** in the approximate molar ratio of 1:0.2 was isolated (Scheme 3). To avoid formation of undesirable products **5** the tenfold excess of triethylamine was used; the reaction was carried out under reflux for 7 h. But the mixture of **7a** and **5** was isolated in this case too. This result serves as evidence that a formaldehyde derived product is not inclined to easy enolization and thereby to formation of enol salts.

Utilization of other aliphatic aldehydes **3b-i** allowed to obtain the desired triethylammonium salts **7b-i** in good yields. Reactions in all cases were conducted in refluxing alcohol (ethanol or 2-propanol) in the presence of the equimolar quantity of triethylamine. The yields of compounds **7b-i** synthesized are presented in Scheme 3.

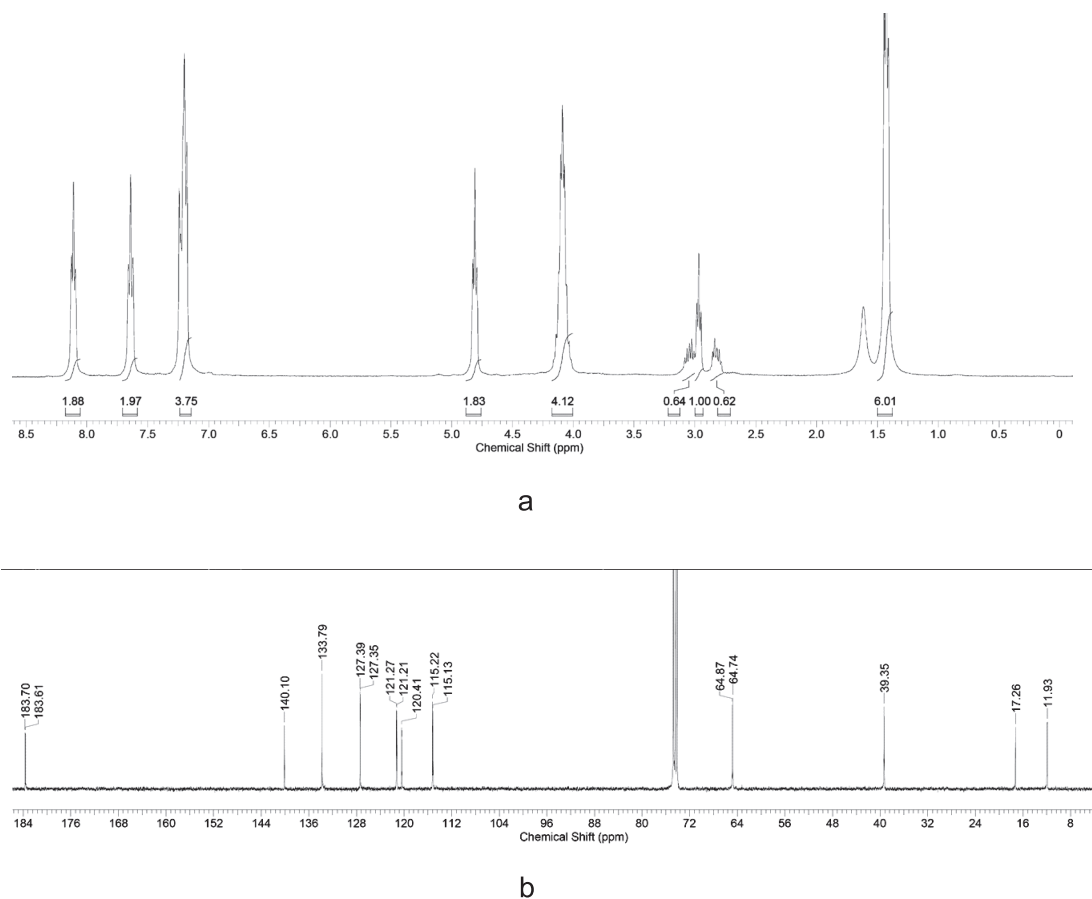


Fig. 1. ^1H NMR (a) and ^{13}C NMR (b) spectra of **5** (solvent – CDCl_3).

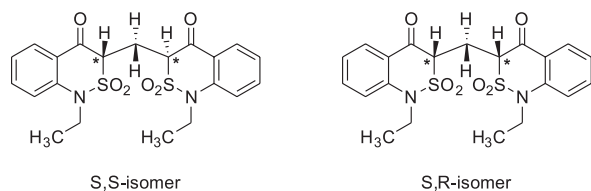
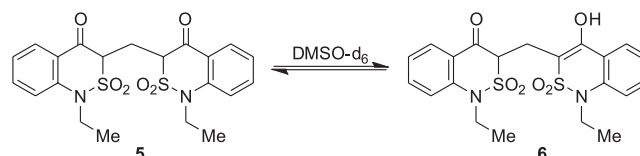


Fig. 2. Two possible diastereomers of compound **5**.

The next stage of our investigations was evaluation of the anti-inflammatory (AIA) and analgesic (AA) activity. Compounds **4g** and **7g** as representatives of each group of the derivatives synthesized were used for this purpose. The anti-inflammatory and analgesic properties of **4g** and **7g** were studied in albino adult rats weighing 200-240 g in full compliance with the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [11] and with the Ukrainian Law No. 3447-IV "On protection of animals from severe treatment" [12].

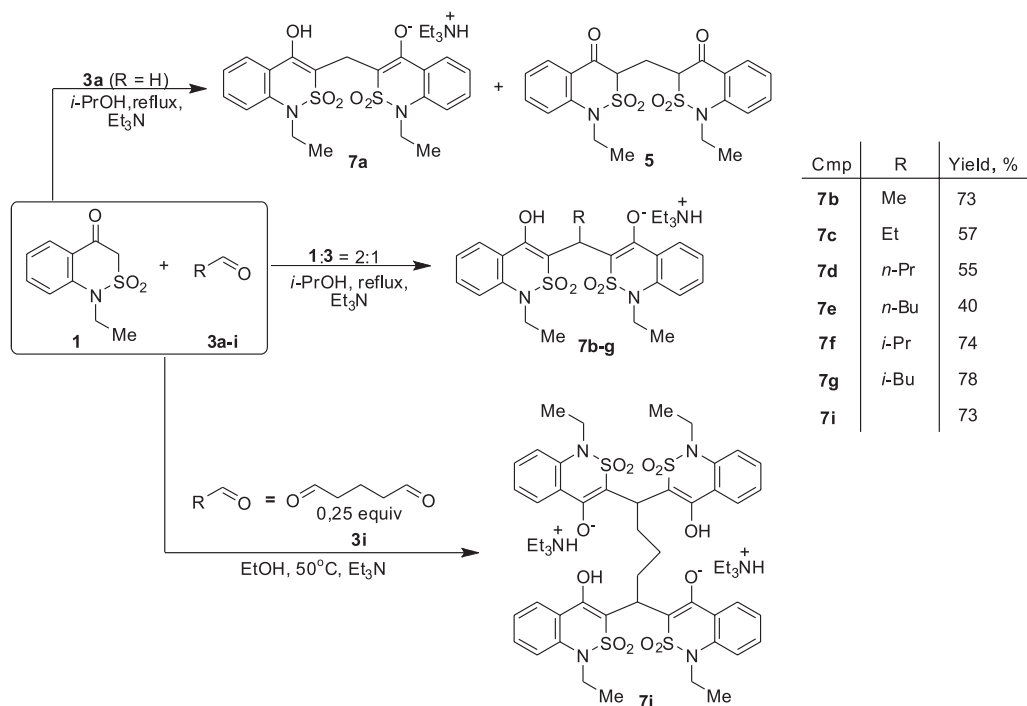
AIA was studied on the model of carrageenan-induced paw edema [13, 14], and AA was determined on the model of local inflammatory hyperalgesia [14, 15]. Pathology in both cases was reproduced by the intraplantar injection of 0.1 mL of 1% solution of λ -carrageenan ("Fluka", Switzerland) into the right hind limb of the rats [14, 15]. Piroxicam (Sopharma, Bulgaria) was used as a reference drug because of its



Scheme 2. The equilibrium between diketoform **5** and keto-enol form **6** in DMSO-d_6 solution.

2*H*-1,2-benzothiazin-4-one 1,1-dioxide core being structurally similar to the compounds tested. The substances under research and the reference drug were introduced orally one hour before the carrageenan injection in the form of fine aqueous suspensions stabilized with Tween-80 (0.5 mL/100 g). The screening dose of Piroxicam was 2 mg/kg, the compounds studied were introduced in doses that were equimolar to Piroxicam. The control group received the equivalent amount of Tween-80 water solution. Seven experimental animals were involved in each experimental group to obtain statistically reliable results.

The initial and final paw volumes were measured by the water displacement method using a plethysmometer; the final value of the paw volume was obtained in three hours after the phlogogen agent injection. The anti-inflammatory activity (%) was calculated as the percentage of edema inhibition in the animals treated with the substances studied and Piroxicam compared to the control rats.



Scheme 3. The synthesis of triethylammonium salts.

Table 1

The data of the anti-inflammatory and analgesic activity for 4g and 7g

Compound	Dose, mg/kg	Volume of edema, %	AIA, %	Decrease of PT, %	AA, %
 4g	2.4	53.0±4.8 ^{*/**}	29.6±6.3 ^{**}	37.5±3.1 [*]	41.4±4.8
 7g	3.7	48.2±3.7 [*]	35.9±4.9	33.0±4.0 [*]	48.5±6.2
Piroxicam	2.0	40.1±2.6 [*]	46.7±3.5	29.4±3.4 [*]	54.1±5.3
Control	–	75.2±7.8	–	64.1±4.0	–

Note: * – differences were significant at $p < 0.05$ compared to the control group; ** – differences were significant at $p < 0.05$ compared to Piroxicam.

The analgesic effect (in %) was assessed by the change of the pain threshold (PT) checked on the inflamed paw in rats receiving **4g**, **5g** and Piroxicam in three hours after administration of the test substances compared to the vehicle-treated animals.

The comparative analysis of the experimental data is given in Tab. 1. The results were calculated using standard math procedures and presented in the form of *arithmetic mean ± standard error of the mean*. The results of biological tests were also processed by the method of variation statistics using Student's t-criterion.

Carrageenan-induced pathology is commonly used as an experimental model in animals for acute inflammation and indicated the anti-exudative activity of the compounds synthesized, as well as their ability to inhibit the action of pain mediators. This is connected with biphasic evolution of the disease process in this case [16, 17]. The initial phase of the carrageenan model is mainly mediated by histamine, serotonin and the increased synthesis of prostaglandins in the damaged tissue. The next phase is supported by prostaglandin release and mediated by bradykinin,

Table 2

The data of the antimicrobial activity for compounds 4 and 7

Compound	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	<i>S. aureus</i> (ATCC 6538)	<i>E. coli</i> (ATCC 8739)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 9027)	<i>C. albicans</i> (ATCC 10231)
4c	250	250	250	500	250
4d	500	250	125	250	250
4e	250	250	125	125	125
4f	250	500	250	62.5	62.5
4g	125	125	250	125	62.5
7b	250	250	250	125	125
7c	250	125	125	125	62.5
7d	growth	growth	growth	growth	growth
7f	250	250	125	125	62.5
7g	250	250	125	125	125
7i	250	250	250	125	125
DMSO*	275	137.5	137.5	275	550

Note: *– the concentration for DMSO was calculated based on its density value of 1.1 mg/mL.

leukotrienes, polymorphonuclear cells and prostaglandins produced by tissue macrophages. All of the mediators released are the main inflammation factors and act at their receptors to increase permeability of small blood vessels and thereby to support the progress of exudation. The chemosensitivity of nociceptors allows the released mediators to act on these neurons and causes the appearance of hyperalgesia. These features allow to determine the inhibition effect of the test compounds at the second (exudative) stage of inflammation, as well as to identify the peripheral component affecting the nociceptive system in the mechanism of the analgesic effect of the substances studied.

During pharmacological studies of anti-inflammatory and analgesic agents (especially during the screening phase), a substantial level of the pharmacological activity must be not less than 20% [7]. In this regard, the results of AIA of the compounds assessed are promising (Tab. 1). Compound **4g** administered in the dose of 2.4 mg/kg moderately decreased development of edema ($29.6 \pm 6.3\%$) in 3 h after the phlogogen injection, whereas triethylammonium salt **7g** was slightly more active and in the equimolar dose of 3.7 mg/kg decreased development of edema at the level of $35.9 \pm 4.9\%$.

The similar results were obtained for the study of AA. Both of the compounds studied showed the high level of AA (Tab. 1). While 4H-pyran annulated derivative **4g** showed AA of $41.4 \pm 4.8\%$, triethylammonium salt **7g** ($48.5 \pm 6.2\%$) was almost as good as the reference drug Piroxicam ($54.2 \pm 5.3\%$).

The results obtained allow considering 4H-pyran annulated derivatives **4** and triethylammonium salts

7 as the basis for design of highly effective substances which will be useful for treatment of various diseases accompanied by inflammation and pain such as inflammatory arthropathies, injuries, etc.

The antimicrobial activity of 2-amino-4H-pyranes **4** and triethylammonium enolates **7** in vitro was studied according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (1 ed.) by the double serial dilution method in the liquid growth medium. The compounds synthesized were tested against Pharmacopoeial Gram positive (*S. aureus* – ATCC 6538, *B. subtilis* – ATCC 6633) and Gram negative (*E. coli* – ATCC 8739, *P. aeruginosa* – ATCC 9027) strains of bacteria, as well as against the fungal strain of *C. albicans* (ATCC 10231) [18, 19]. The solutions of the compounds studied with the concentrations of 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62 $\mu\text{g/mL}$ were prepared using dimethylsulfoxide (DMSO) as a solvent and the broth as a growth medium. Since DMSO exhibits a moderate antimicrobial activity [20], it is used as a reference drug. Inocula of the bacterial and fungal cultures were prepared according to the optical turbidity standard of 0.5 ME from a daily agar culture. The microbial load was 150×10^6 microbes per mL. The test-tubes containing bacterial cultures were kept in the thermostat at 37°C for 24 h, and test-tubes containing *C. albicans* culture were kept in the thermostat at 25°C for 48 h and observed for the presence of turbidity. The lowest concentration when no growth of microorganisms was observed was taken as the minimum inhibitory concentration (MIC) value. The MIC values detected for the solutions studied are presented in Tab. 2.

From the activity report it can be noticed that most of the test compounds did not reveal any activity or

displayed a slight antimicrobial activity against the bacterial strains. Furthermore, it is interesting that DMSO solutions of the derivatives studied showed the higher MIC values against bacterial strains compared to the reference DMSO.

At the same time, all of the compounds studied exhibited a moderate or high antifungal activity against *C. albicans*. Among 2-amino-4*H*-pyrans **4** the most active were isobutyric and isovaleric aldehyde derived products **4f,g**; in addition, compound **4g** was also moderately active against *P. aeruginosa* strain. Isobutyric and isovaleric aldehyde derived products **7f,g** and propionaldehyde derived compound **7c** displayed the lowest values of MIC among triethylammonium salts **7**. Thus, 4*H*-pyran derivatives **4** and triethylammonium salts **7** containing the branched alkyl chain were the most active compounds studied. These results are of interest for discovering a new class of compounds to treat fungal related diseases.

Experimental Part

Chemical Part

The starting aldehydes and ethyl cyanoacetate were obtained from commercial sources and used without further purification. The starting 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide was obtained according to the procedure previously described [21]. The new compounds are characterized by the data of melting points (obtained on a Gallenkamp melting point apparatus, Model MFB-595 in open capillary tubes), ¹H and ¹³C NMR-spectroscopic data (recorded on a Varian WXR-400 spectrometer in DMSO-d₆ or CDCl₃ using TMS as an internal standard, chemical shifts in parts per million) and elemental analysis (carried out using a Carlo Erba CHNS-O EA 1108 analyzer).

The general procedure for the synthesis of ethyl 2-amino-6-ethyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxides (4c-g). To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide **1** (0.225 g, 0.001 Mol), ethyl cyanoacetate **2** (0.112 g, 0.001 Mol) and appropriate aldehyde **3c-g** (0.001 Mol) in ethanol (5-10 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Allow the mixture to stand at the room temperature. Filter the resulting precipitates of **4c-g**, wash with cold ethanol and dry on the air.

Ethyl 2-amino-4,6-diethyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxide (4c). Yield – 0.11 g (29%), colourless prisms. M. p. – 163-165°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.67 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H, CHCH₂CH₃), 1.12-1.24 (m, 6H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 1.58-1.73 (m, 2H, CHCH₂CH₃), 3.90 (t, *J* = 3.67 Hz, 1H, CHCH₂CH₃), 3.97-4.19 (m, 4H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 7.33 (t, *J* = 7.52 Hz, 1H, Ar-H), 7.51-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.58-7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.71 (s, 2H, NH₂), 7.92 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H, Ar-H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₅S: C, 57.13; H, 5.86; N, 7.40; S, 8.47. Found: C, 57.25; H, 5.71; N, 7.54; S, 8.23.

Ethyl 2-amino-4-propyl-6-ethyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxide (4d). Yield – 0.17 g (43%), colourless prisms. M. p. – 180-182°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.77 (t, *J* = 7.17 Hz, 3H, CHCH₂CH₂CH₃), 1.03-1.27 (m, 8H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃, CHCH₂CH₂CH₃), 1.50-1.69 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₃), 3.88 (t, *J* = 3.73 Hz, 1H, CHCH₂CH₂CH₃), 3.96-4.20 (m, 4H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 7.32 (t, *J* = 7.48 Hz, 1H, Ar-H), 7.49-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.57-7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.69 (s, 2H, NH₂), 7.92 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H, Ar-H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₄N₂O₅S: C, 58.15; H, 6.16; N, 7.14; S, 8.17. Found: C, 58.30; H, 6.03; N, 7.08; S, 8.41.

Ethyl 2-amino-4-butyl-6-ethyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxide (4e). Yield – 0.12 g (30%), colourless prisms. M. p. – 131-133°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.69-0.81 (m, 3H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.98-1.32 (m, 10H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.53-1.73 (m, 2H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.86-3.93 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.97-4.22 (m, 4H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 7.33 (t, *J* = 7.14 Hz, 1H, Ar-H), 7.50-7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.58-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.69 (s, 2H, NH₂), 7.93 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H, Ar-H). Anal. Calcd for C₂₀H₂₆N₂O₅S: C, 59.09; H, 6.45; N, 6.89; S, 7.89. Found: C, 59.23; H, 6.70; N, 7.07; S, 7.52.

Ethyl 2-amino-4-(propan-2-yl)-6-ethyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxide (4f). Yield – 0.19 g (48%), colourless prisms. M. p. – 160-162°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.70 (d, *J* = 6.60 Hz, 3H, CHCH(CH₃)₂), 0.79 (d, *J* = 6.97 Hz, 3H, CHCH(CH₃)₂), 1.11-1.24 (m, 6H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 1.88-2.02 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 3.84 (d, *J* = 2.93 Hz, 1H, CHCH(CH₃)₂), 3.96-4.19 (m, 4H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 7.33 (t, *J* = 7.52 Hz, 1H, Ar-H), 7.50-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.57-7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.70 (s, 2H, NH₂), 7.95 (d, *J* = 7.70 Hz, 1H, Ar-H). Anal. Calcd for C₁₉H₂₄N₂O₅S: C, 58.15; H, 6.16; N, 7.14; S, 8.17. Found: C, 58.34; H, 6.21; N, 7.27; S, 8.30.

Ethyl 2-amino-4-(2-methylpropyl)-6-ethyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxide (4g). Yield – 0.20 g (49%), colourless prisms. M. p. – 155-157°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.78 (d, *J* = 6.24 Hz, 3H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 0.85 (d, *J* = 6.24 Hz, 3H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.13-1.24 (m, 6H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 1.32-1.41 (m, 1H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.46-1.63 (m, 2H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 3.84 (dd, *J* = 6.42, 4.22 Hz, 1H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 3.97-4.23 (m, 4H, NCH₂CH₃, OCH₂CH₃), 7.32 (t, *J* = 7.52 Hz, 1H, Ar-H), 7.50-7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.57-7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.71 (s, 2H, NH₂), 7.95 (d, *J* = 7.70 Hz, 1H, Ar-H). Anal. Calcd for C₂₀H₂₆N₂O₅S: C, 59.09; H, 6.45; N, 6.89; S, 7.89. Found: C, 59.01; H, 6.32; N, 7.13; S, 7.72.

The synthesis of bis(1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-on-3-yl)methane (5). To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide **1** (0.225 g, 0.001 Mol) in 2-propanol (10 mL)

add 40% water solution of formaldehyde **3a** (0.075 g, 0.001 Mol), ethyl cyanoacetate (0.112 g, 0.001 Mol) and triethylamine (0.101 g, 0.001 Mol). Allow the solution to stand at the room temperature for 48 h. After that evaporate the solvent in vacuum, dissolve the residue in methanol, and cool the solution to 5°C. Filter the precipitate formed, wash with cold methanol and dry on the air to obtain a pure product. Yield – 0.09 g (39%), a white powder. M. p. – 147-149°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.43 (t, *J* = 6.79 Hz, 6H, 2×NCH₂CH₃), 2.77-3.10 (m, 2H, CH₂ bridged), 4.01-4.17 (m, 4H, 2×NCH₂CH₃), 4.81 (t, *J* = 6.79 Hz, 2H, 2×SO₂CHCO), 7.13-7.23 (m, 4H, Ar-H), 7.64 (t, *J* = 7.70 Hz, 2H, Ar-H), 8.11 (t, *J* = 6.97 Hz, 2H, Ar-H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.93 (2×NCH₂CH₃), 17.26 (CH₂ bridged), 39.29 (NCH₂CH₃), 39.25 (NCH₂CH₃), 64.74 (SO₂CHCO), 64.87 (SO₂CHCO), 115.13, 115.22, 120.36, 120.41, 121.21, 121.27, 127.35, 127.39, 133.79, 140.10, 140.12, 183.61 (SO₂CHCO), 183.70 (SO₂CHCO) Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₆S₂: C, 54.53; H, 4.79; N, 6.06; S, 13.86. Found: C, 54.42; H, 4.85; N, 5.91; S, 13.58.

The general procedure for the synthesis of triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)alkyl]-1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4-olate 2,2-dioxides (7b-g). To the solution of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide **1** (0.450 g, 0.002 Mol) and aldehyde **3b-g** (0.001 Mol) in 2-propanol (10 mL) add triethylamine (0.14 mL, 0.001 Mol). Stir the solution and reflux for 2 h, and cool the mixture to the room temperature. Filter the precipitates formed, wash with 2-propanol and dry on the air. Recrystallize the crude products from 2-propanol to obtain pure products **7b-g**.

Triethylammonium 3-[1-(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)ethyl]-1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4-olate 2,2-dioxide (7b). Yield – 0.42 g (73%), a white crystalline powder. M. p. – 110-112°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 1.06-1.16 (m, 15H, 2×NCH₂CH₃, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 1.57 (d, *J* = 7.32 Hz, 3H, CH₃CH), 3.00 (q, *J* = 7.32 Hz, 6H, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 3.86 (q, *J* = 6.92 Hz, 4H, 2×NCH₂CH₃), 7.12 (t, *J* = 7.48 Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (d, *J* = 7.93 Hz, 2H, Ar-H), 7.35-7.41 (m, 2H, Ar), 7.92 (d, *J* = 7.63 Hz, 2H, Ar-H), 17.58 (br. s, 1H, OH). Anal. Calcd for C₂₈H₃₉N₃O₆S₂: C, 58.21; H, 6.80; N, 7.27; S, 11.10. Found: C, 58.34; H, 6.93; N, 7.38; S, 11.32.

Triethylammonium 3-[1-(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)propyl]-1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4-olate 2,2-dioxide (7c). Yield – 0.34 g (57%), a white crystalline powder. M. p. – 121-123°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.73 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H, CH₃CH₂CH), 1.05-1.15 (m, 15H, 2×NCH₂CH₃, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 2.09 (quin, *J* = 7.48 Hz, 2H, CH₃CH₂CH), 2.98 (q, *J* = 7.12 Hz, 6H, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 3.85 (q, *J* = 7.02 Hz, 4H, 2×NCH₂CH₃), 4.20 (t, *J* = 8.09 Hz, 1H, CH₃CH₂CH), 7.09 (t, *J* = 7.48 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H, Ar-H), 7.33-7.39 (m, 2H, Ar), 7.89

(d, *J* = 7.93 Hz, 2H, Ar-H), 17.53 (br. s, 1H, OH). Anal. Calcd for C₂₉H₄₁N₃O₆S₂: C, 58.86; H, 6.98; N, 7.10; S, 11.84. Found: C, 58.70; H, 7.11; N, 7.21; S, 11.93.

Triethylammonium 3-[1-(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)butyl]-1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4-olate 2,2-dioxide (7d). Yield – 0.33 g (55%), a white crystalline powder. M. p. – 118-120°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.79 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH), 1.06-1.18 (m, 17H, 2×NCH₂CH₃, HN⁺(CH₂CH₃)₃, CH₃CH₂CH₂CH), 2.06 (q, *J* = 7.99 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH), 3.01 (q, *J* = 7.34 Hz, 6H, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 3.85 (q, *J* = 6.85 Hz, 4H, 2×NCH₂CH₃), 4.34 (t, *J* = 8.19 Hz, 1H, CH₃CH₂CH₂CH), 7.09 (t, *J* = 7.46 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 8.07 Hz, 2H, Ar-H), 7.34-7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.87-7.93 (m, 2H, Ar-H), 17.47 (br. s, 1H, OH). Anal. Calcd for C₃₀H₄₃N₃O₆S₂: C, 59.48; H, 7.15; N, 6.94; S, 10.59. Found: C, 59.39; H, 7.27; N, 7.03; S, 10.75.

Triethylammonium 3-[1-(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)pentyl]-1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4-olate 2,2-dioxide (7e). Yield – 0.25 g (40%), a white powder. M. p. – 170-172°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.75 (t, *J* = 7.15 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 1.07-1.26 (m, 19H, 2×NCH₂CH₃, HN⁺(CH₂CH₃)₃, CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 2.08 (q, *J* = 7.70 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 3.29-3.36 (m, 6H, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 3.85 (q, *J* = 6.97 Hz, 4H, 2×NCH₂CH₃), 4.31 (t, *J* = 8.07 Hz, 1H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 7.09 (t, *J* = 7.34 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 8.07 Hz, 2H, Ar-H), 7.33-7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (d, *J* = 7.70 Hz, 2H, Ar-H), 17.54 (br. s, 1H, OH). Anal. Calcd for C₃₁H₄₅N₃O₆S₂: C, 60.07; H, 7.32; N, 6.78; S, 10.35. Found: C, 59.93; H, 7.48; N, 6.59; S, 10.53.

Triethylammonium 3-[1-(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)-2-methylpropyl]-1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4-olate 2,2-dioxide (7f). Yield – 0.45 g (74%), white prisms. M. p. – 157-159°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.81 (d, *J* = 6.50 Hz, 6H, (CH₃)₂CHCH), 1.10-1.19 (m, 16H, 2×NCH₂CH₃, HN⁺(CH₂CH₃)₃, (CH₃)₂CHCH), 3.02-3.10 (m, 6H, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 3.82-3.90 (m, 5H, 2×NCH₂CH₃, (CH₃)₂CHCH), 7.08 (t, *J* = 7.34 Hz, 2H, Ar-H), 7.19 (d, *J* = 8.07 Hz, 2H, Ar-H), 7.33-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.86-7.90 (m, 2H, Ar-H), 17.65 (br. s, 1H, OH). Anal. Calcd for C₃₀H₄₃N₃O₆S₂: C, 59.48; H, 7.15; N, 6.94; S, 10.59. Found: C, 59.58; H, 7.14; N, 7.10; S, 10.41.

Triethylammonium 3-[1-(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)-3-methylbutyl]-1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4-olate 2,2-dioxide (7g). Yield – 0.48 g (78%), white prisms. M. p. – 120-122°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 0.80 (d, *J* = 6.71 Hz, 6H, (CH₃)₂CHCH₂CH), 1.07-1.16 (m, 15H, 2×NCH₂CH₃, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 1.28-1.39 (m, 1H, (CH₃)₂CHCH₂CH), 1.97 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H, (CH₃)₂CHCH₂CH), 3.02 (q, *J* = 7.32 Hz, 6H, HN⁺(CH₂CH₃)₃), 3.85 (q, *J* = 6.92 Hz, 4H, 2×NCH₂CH₃), 4.43 (t, *J* = 8.09 Hz, 1H,

(CH₃)₂CHCH₂CH), 7.09 (t, *J* = 7.48 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H, Ar-H), 7.33-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (d, *J* = 7.93 Hz, 2H, Ar-H), 17.49 (br. s, 1H, OH). Anal. Calcd for C₃₁H₄₅N₃O₆S₂: C, 60.07; H, 7.32; N, 6.78; S, 10.35. Found: C, 59.91; H, 7.48; N, 6.54; S, 10.50.

The procedure for the synthesis of di(triethylammonium) 3,3'-[1,5-bis(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1H-2,1-benzothiazin-3-yl)pentane-1,5-diyl]bis(1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4-olat 2,2-dioxide) (7i). To the solution of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide **1** (0.450 g, 0.002 Mol) and 50% water solution of glutaric aldehyde **3i** (0.105 g, 0.0005 Mol) in ethanol (10 mL) add triethylamine (0.101 g, 0.001 Mol). Stir the solution at 50°C for 30 min, cool to the room temperature and allow it to stand

overnight. Treat the oily precipitate formed with water until it becomes solid. Filter it, wash with water and dry on the air to obtain a pure product **5i**. Yield – 0.42 g (73%), a pink powder. M. p. – 125-127°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 1.05-1.17 (m, 32H, 4×NCH₂CH₃, 2×HN⁺(CH₂CH₃)₃, CHCH₂CH₂CH₂CH), 2.02 (q, *J* = 7.32 Hz, 4H, CHCH₂CH₂CH₂CH), 3.00 (q, *J* = 7.21 Hz, 12H, 2×HN⁺(CH₂CH₃)₃), 3.63-3.73 (m, 4H, 2×NCH₂CH₃), 3.76-3.86 (m, 4H, 2×NCH₂CH₃), 4.19 (t, *J* = 7.89 Hz, 2H, CHCH₂CH₂CH₂CH), 7.08 (t, *J* = 7.34 Hz, 4H, Ar-H), 7.16 (d, *J* = 8.07 Hz, 4H, Ar-H), 7.34 (t, *J* = 7.52 Hz, 4H, Ar-H), 7.85 (d, *J* = 7.70 Hz, 4H, Ar-H), 17.48 (br. s, 2H, OH). Anal. Calcd for C₅₇H₇₈N₆O₁₂S₄: C, 58.64; H, 6.73; N, 7.20; S, 10.99. Found: C, 58.52; H, 6.81; N, 7.03; S, 11.12.

References

- Osadebe P. O., Okoye F. B. C. J. *Ethnopharmacol.*, 2003, Vol. 89, pp.19-24.
- Mahmood Z., McNamara D. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2003, Vol. 18, pp.31-37.
- Champion G. D., Feng P. H., Azuma T. et al. *Drugs*, 1997, Vol. 53, pp.6-19.
- Страчунский Л. С., Козлов С. Н. *Нестероидные противовоспалительные средства: Методическое пособие*, Смоленск, 2006.
- Green G. A. *Clinical Cornerstone*, 2001, Vol. 3, pp.50-59.
- Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Liu Y. *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)*, 2014, Vol. 50, pp.564-572.
- Pieroni M., Sabatini S., Massari S., Kaatz G. W., Cecchetti V., Tabarrini O. *Med. Chem. Comm.*, 2012, Vol. 3, pp.1092-1097.
- Shafiq M., Zia-Ur-Rehman M., Khan I. U., Arshad M. N., Khan S. A. J. *Chil. Chem. Soc.*, 2011, Vol. 56, pp.527-531.
- Lega D. A., Chernykh V. P., Shemchuk L. A., *J. of Org. and Pharmac. Chem.*, 2016, Vol. 14, pp.6-16.
- Lega D. A., Gorobets N. Y., Chernykh V. P., Shishkina S. V., Shemchuk L. A. *RSC Adv*, 2016, Vol. 6, pp.16087-16099.
- Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 [Електронний ресурс]. Official J. of the Eur. Union, 2010, Режим доступу до ресурсу: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>.
- Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [Електронний ресурс], 2006, Режим доступу до ресурсу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
- Winter C. A., Risley E. A., Nuss G. W. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, Vol. 111, pp.544-547.
- Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекоменд. / под ред. А. В. Стефанова, К: Авиценна, 2002, 528 с.
- Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1*, М.: Гриф и К, 2012, 944 с.
- Antônio M. A., Souza Brito A. R. M. J. *Ethnopharmacol.*, 1998, Vol. 61, pp.215-228.
- Ravi V., Saleem T. M., Patel S. S., Raatamurthy J., Gauthaman K. *Intern. J. of Applied Res. in Natural Products*, 2009, Vol. 2, p.4.
- Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», Х.: PIPEP, 2001, 556 с.
- Микробиология: Руководство к лабораторным занятиям. Учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / И. Л. Дикий, И. И. Сидорчук, И. Ю. Холупяк, Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002, С. 153.
- Компендіум on-line. [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://compendium.com.ua/akt/68/2330/dimethylis-sulfoxidum>
- Shemchuk L. A., Lega D. A., Redkin R. G., Chernykh V. P., Shishkin O. V., Shishkina S. V. *Tetrahedron*, 2014, Vol. 70, pp.8348-8353.

Надійшла до редакції 13.09.2016 р.

УДК 547.435 + 547.787

ВЗАЄМОДІЯ 1-АЦИЛАМІНО-2,2-ДИХЛОРОЕТЕНІЛФОСФОНІЮ ХЛОРИДІВ З МОНОЕТАНОЛАМІНОМ ТА N-МЕТИЛМОНОЕТАНОЛАМІНОМ

Е.Р.Абдурахманова, О.В.Головченко, В.С.Броварець

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Україна, 02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Ключові слова: 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілтрифенілфосфонію хлориди; 4-фосфорильовані 5-аміно-1,3-оксазоли; 1,3-оксазолідин-2-ілідени; моноетаноламін; N-метилмоноетаноламін; аміноспирти

Представлений синтез нових похідних 5-аміно-2R-1,3-оксазол-4-ілтрифенілфосфонієвих солей та невідомих раніше (ациламіно-(3-метил-1,3-оксазолідин-2-іліден)метил)трифенілфосфонієвих солей. Показано, що взаємодія доступних 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілтрифенілфосфонію хлоридів з моноетаноламіном приводить до утворення лише 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу, які містять у положенні 5 залишок 2-гідроксиетиламіну. В аналогічних умовах N-метилмоноетаноламін з 1-ациламіно-2,2-дихлороетенілтрифенілфосфонію хлоридами утворює фосфорильовані похідні 1,3-оксазолідин-2-ілідену, в яких трифенілфосфонієва група знаходиться в бічному ланцюгу. Будову нових 2-R-5-(2-гідроксиетиламіно)-1,3-оксазол-4-ілтрифенілфосфонію перхлоратів та (ациламіно-(3-метил-1,3-оксазолідин-2-іліден)метил)трифенілфосфонію перхлоратів надійно доведено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ¹H-, ¹³C-, ³¹P-спектроскопії, мас-спектрометрії. Зокрема, для похідних 1,3-оксазолу характерними є сигнали ядер вуглецю у спектрах ЯМР ¹³C, які проявляються у вигляді дублетів за рахунок спин-спінової взаємодії з ядром атома фосфору. Дані сигнали відсутні в оксазолідинових похідних, натомість присутні сигнали ациламінінх залишків. Запропонований метод синтезу є зручним та препаративним, оскільки перетворення проходить у м'яких умовах, що дозволяє отримати такі речовини з середніми та високими виходами та не вимагає трудомістких операцій очистки кінцевих продуктів.

THE INTERACTION OF 1-ACETYLAMINO-2,2-DICHLOROETHENYLPHOSPHONIUM CHLORIDES WITH MONOETHANOLAMINE AND N-METHYLMONOETHANOLAMINE

E.R.Abdurakhmanova, O.V.Holovchenko, V.S.Brovarets

Key words: 1-acylamino-2,2-dichloroethyltriphenylphosphonium chlorides; 1,3-oxazolidin-2-ylidenes; monoethanolamine; N-methylmonoethanolamine; 4-phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles; amino alcohols

This paper presents the synthesis of new derivatives of 5-amino-2R-1,3-oxazol-4-yltriphenylphosphonium salts and (acylamino-(3-methyl-1,3-oxazolidin-2-ylidene)methyl)triphenylphosphonium salts previously unknown. It has been shown that the interaction of available 1-acylamino-2,2-dichloroethyltriphenylphosphonium chlorides with monoethanolamine leads only to formation of 4-phosphorylated 1,3-oxazole derivatives, which contain a residue of 2-hydroxyethylamine in position 5. Under similar conditions N-methylmonoethanolamine with 1-acylamino-2,2-dichloroethyltriphenylphosphonium chlorides forms phosphorylated 2-methylen-1,3-oxazolidine derivatives, which contain the triphenylphosphonium group in the side chain. The structure of the new 2-R-5-(2-hydroxyethylamino)-1,3-oxazol-4-yltriphenylphosphonium perchlorates and (acylamino(3-methyl-1,3-oxazolidin-2-ylidene)methyl)triphenylphosphonium perchlorates has been reliably proven by elemental analysis, IR-, ¹H NMR-, ¹³C-, ³¹P-spectroscopy and mass-spectrometry. In particular, derivatives of 1,3-oxazole have characteristic signals of carbon nuclei in ¹³C NMR-spectra, which appear as doublets due to the spin-spin interaction with a phosphorus nucleus. These signals are absent in 2-methylen-1,3-oxazolidine derivatives, but for these derivatives the signals of acylamino residues are characteristic. The synthetic method proposed is convenient and preparative since the transformation takes place in mild conditions to provide the final products with medium to high yields and does not require time-consuming purification operations of the final products.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-АЦИЛАМИНО-2,2-ДИХЛОРЕТЕНИЛФОСФОНИЯ ХЛОРИДОВ С МОНОЭТАНОЛАМИНОМ И N-МЕТИЛМОНОЭТАНОЛАМИНОМ

Э.Р.Абдурахманова, А.В.Головченко, В.С.Броварец

Ключевые слова: 1-ациламино-2,2-дихлорэтенилтрифенилфосфония хлориды; 4-фосфорилированные 5-амино-1,3-оксазолы; 1,3-оксазолидин-2-илидены; моноэтаноламин; N-метилмоноэтаноламин; аминоспирты

Представлен синтез новых производных 5-амино-2R-1,3-оксазол-4-илтрифенилфосфониевых солей и неизвестных ранее (ациламино-(3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден)метил)трифенилфосфониевых солей. Показано, что взаимодействие доступных 1-ациламино-2,2-дихлорэтенилтрифенилфосфония хлоридов с моноэтаноломином приводит к образованию только 4-фосфорилированных производных 1,3-оксазола, которые содержат в положении 5 остаток 2-гидроксиэтиламина. В аналогичных условиях N-метилмоноэтанололамин с 1-ациламино-2,2-дихлорэтенилтрифенилфосфония хлоридами образует фосфорилированные производные 1,3-оксазол-4-илтрифенилфосфония перхлоратов и (ациламино-(3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден)метил)трифенилфосфония перхлоратов надежно доказано с помощью элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-, ¹³C-, ³¹P-спектроскопии, масс-спектрометрии. В частности, для производных 1,3-оксазола характерны сигналы ядер углерода в спектрах ЯМР ¹³C, которые проявляются в виде дублетов за счет спин-спиновой взаимодействия с ядром атома фосфора. Данные сигналы отсутствуют в оксазолидиновых производных, но для них характерными являются сигналы ациламинных остатков. Предложенный метод синтеза является удобным и препаративным, поскольку превращение проходит в мягких условиях, что позволяет получать такие вещества со средними и высокими выходами и не требует трудоемких операций очистки конечных продуктов.

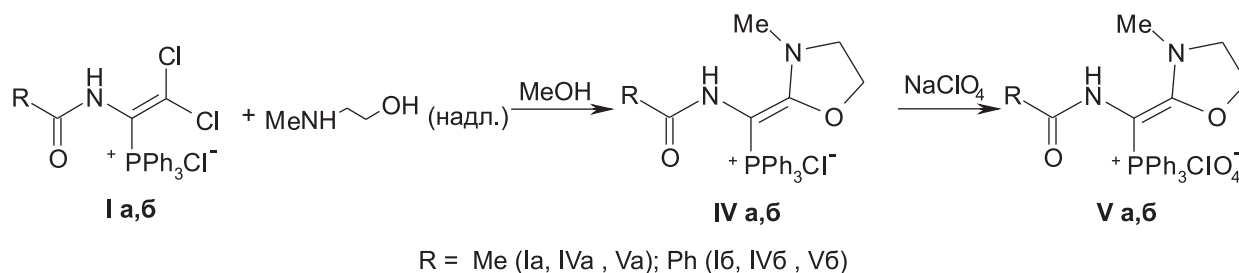


Схема 2

коливання карбонільної групи проявляються у вигляді інтенсивних смуг в області 1669-1671 cm^{-1} та смуги середньої інтенсивності при δ 1606-1608 cm^{-1} .

Варто зауважити, що така поведінка 1-ацетил-аміно-2,2-дихлороетилтрифенілфосфонієвих солей по відношенню до моноетаноламіну та N-метилмоноетаноламіну, очевидно, пов'язана з різною участю електронних пар та груп атомів у внутрішньомолекулярному водневому зв'язку в гідроксіалкіламінному залишку проміжних продуктів циклізації, що буде детально розглянуто у наступних публікаціях.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри речовин реєстрували на спектрометрі Vertex 70 у таблетках з KBr. Спектри ЯМР (ДМСО- d_6) отримані на приладі Bruker AVANCE DRX-500: ^1H (500 МГц) та ^{13}C (125 МГц) відносно ТМС (внутрішній стандарт), а ^{31}P (202 МГц) – відносно 85% фосфорної кислоти (зовнішній стандарт). Хромато-мас-спектри записані при використанні рідинної хроматомас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL із швидким перемиканням режимів іонізації позитивний/негативний. Параметри хроматомас-аналізу: колонка Zorbax SBC18 1,8 мкм 4,6×15 мм (PN 821975-932); розчинники: ацетонітрил-вода (95:5), 0,1% трифтороцтова кислота; потік елюента – 3 мл/хв; об'єм вприскування – 1 мкл; УФ детектори – 215, 254, 265 нм; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску, діапазон сканування – m/z 80-1000. Елементний аналіз проведений в аналітичній лабораторії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Температури плавлення вимірювали на приладі Fisher-Johns. Контроль за ходом реакцій і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (дихлорометан-метанол, 98:2), проявник – УФ опромінення.

1-Ацетиламіно-2,2-дихлороетилтрифенілфосфонію хлорид (Ia) та **1-бензоіламіно-2,2-дихлороетилтрифенілфосфонію хлорид (Ib)** синтезували за методикою [7].

2-Метил(феніл)-5-[(2-гідроксіетил)аміно]-1,3-оксазол-4-ілтрифенілфосфонію перхлорати

(IIIa,b). До розчину 0,001 Моль сполуки **Ia,b** у 50 мл метанолу додавали 0,21 г (0,0035 Моль) моноетаноламіну, суміш перемішували впродовж 8 год при 18-25°C. Розчинник видаляли у вакуумі до 1/3 об'єму, додавали 30 мл метил-трет-бутилового етеру, перемішували та залишали на 0,5 год, розчинники декантували, оливоподібний залишок витримували у вакуумі до повного видалення розчинників. Додавали 40 мл води, відфільтровували і до водного розчину додавали 5 мл насиченого водного розчину NaClO_4 . Осад, що випав, відфільтровували і сполуки **IIIa,b** очищали перекристалізацією з метанолу.

Сполука (IIIa): Вихід – 67%, безбарвний порошок. Т. пл. – 163-165°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3507, 3352, 1646, 1601, 1107. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7,91-7,84 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7,78-7,66 м (12H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6,63 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 5,6 Гц, NH), 4,74 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 5,3 Гц, OH), 3,38-3,30 м (2H, CH_2), 3,20 с (2H, NCH_2), 2,33 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 164,37 д ($\text{C}_{\text{окс}}^5$, $^2J_{\text{PC}}$ 29,3 Гц), 153,29 д ($\text{C}_{\text{окс}}^2$, $^3J_{\text{PC}}$ 21,3 Гц), 135,31 д ($\text{C}_{\text{феніл}}^4$, $^4J_{\text{PC}}$ 2,9 Гц), 134,51 д ($\text{C}_{\text{феніл}}^3$, $^3J_{\text{PC}}$ 11,0 Гц), 130,58 д ($\text{C}_{\text{феніл}}^2$, $^2J_{\text{PC}}$ 12,5 Гц), 119,60 д ($\text{C}_{\text{феніл}}^1$, $^1J_{\text{PC}}$ 93,9 Гц), 81,62 д ($\text{C}_{\text{окс}}^4$, $^1J_{\text{PC}}$ 154,8 Гц), 60,14 (CH_2O), 46,36 (N-C), 13,85 (CH_3). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.ч.: 10,50. Мас-спектр, $[M+1]^+$ -99: [404]. Знайдено, %: Cl 7,11; N 5,68; P 6,09. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$. Розраховано, %: Cl 7,05; N 5,57; P 6,16.

Сполука (IIIb): Вихід – 81%, безбарвний порошок. Т. пл. – 180-182°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3437, 3274, 1622, 1584, 1063. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7,97-7,88 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7,85-7,72 м (14H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7,55-7,46 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7,00 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 5,3 Гц, NH), 4,85 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 5,3 Гц, OH), 3,49-3,45 м (2H, CH_2), 3,41-3,35 м (2H, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 164,37 д ($\text{C}_{\text{окс}}^5$, $^2J_{\text{PC}}$ 29,3 Гц), 153,30 д ($\text{C}_{\text{окс}}^2$, $^3J_{\text{PC}}$ 20,5 Гц), 135,42 д ($\text{C}_{\text{феніл}}^4$, $^4J_{\text{PC}}$ 2,9 Гц), 134,64 д ($\text{C}_{\text{феніл}}^3$, $^3J_{\text{PC}}$ 11,0 Гц), 130,91 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130,63 д ($\text{C}_{\text{феніл}}^2$, $^2J_{\text{PC}}$ 13,2 Гц), 129,65, 126,24, 125,74 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 119,43 д ($\text{C}_{\text{феніл}}^1$, $^1J_{\text{PC}}$ 93,9 Гц), 84,15 д ($\text{C}_{\text{окс}}^4$, $^1J_{\text{PC}}$ 153,3 Гц), 60,22 (CH_2O), 46,52 (N-C), 13,85 (CH_3). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.ч.: 10,70. Мас-спектр, $[M+1]^+$ -99: [466]. Знайдено, %: Cl 6,17; N 5,08; P 5,42. $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{P}$. Розраховано, %: Cl 6,28; N 4,96; P 5,48.

[Ациламіно-(3-метил-1,3-оксазолідин-2-іліден)метил]трифенілфосфонію перхлорати (Va,b). До розчину 0,001 Моль сполуки **Ia,b** у 50 мл метанолу додавали 0,26 г (0,0035 Моль) N-метил-

моноетаноламіну, суміш перемішували впродовж 8 год при 18-25°C. Розчинник видаляли у вакуумі до 1/3 об'єму, додавали 30 мл метил-*трет*-бутилового етеру, перемішували та залишали на 0,5 год, розчинники декантували, оливоподібний залишок витримували у вакуумі до повного видалення розчинників. Додавали 40 мл води, відфільтровували від домішок і до водного розчину додавали 5 мл насиченого водного розчину NaClO₄. Осад, що випав, відфільтровували і сполуки **Va,б** очищали перекристалізацією з метанолу.

Сполука (Va): Вихід – 58%, безбарвна кристалічна речовина. Т. пл. 209-211°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3487, 3420, 1669, 1608, 1105. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 9,09 с (1H, NH), 7,80-7,58 м (15H, 3CH_{аром}), 4,22-4,02 м (1H, CHO), 4,02-3,88 м (1H, CHO), 3,74-3,63 м (2H, CH₂), 3,12 с (3H, CH₃), 1,43 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 173,04 (C=O), 164,75 д (C²_{оксазолід}, ²J_{PC} 25,7 Гц), 134,26 д (C³_{феніл}, ³J_{PC} 10,3 Гц), 133,98 д (C⁴_{феніл}, ⁴J_{PC} 2,9 Гц), 129,75 д (C²_{феніл}, ²J_{PC} 12,5 Гц), 122,56 д (C¹_{феніл}, ¹J_{PC} 91,0 Гц), 66,67 (C_{H₂O}), 55,55 д (C-P, ¹J_{PC} 136,4 Гц), 52,33, 33,37 (N-C), 21,91 (CH₃). Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.ч.: 23,62. Мас-спектр [M+1]⁺-99: [418]. Знайдено, %: Cl 6,92; N 5,48; P 6,07. C₂₅H₂₆ClN₂O₆P. Розраховано, %: Cl 6,86; N 5,42; P 5,99.

Література

1. Oxazoles / Ed. I. J. Turchi, New York: John Wiley, 1986, 1064 p.
2. Oxazoles: Synthesis, Reactions and Spectroscopy / Ed. D. C. Palmer, Hoboken: John Wiley, 2003, Pt A, 640 p.
3. Ross M. F., Kelso D. F., Bleyka F. Kh. Biokhimiya, 2005, Vol. 70, No.2, pp.273-284.
4. Drach B. S., Sviridov E. P., Kirsanov A. V. Zhurnal obshchey khimii, 1975, Vol. 45, No.1, pp.12-16.
5. Martynyuk A. P., Brovarets V. S., Lobanov O. P., Drach B. S. Zhurnal obshchey khimii, 1983, Vol. 54, No.10, pp.2186-2200.
6. Drach B. S., Sviridov E. P., Kisilenko A. A., Kirsanov A. V. Zhurnal obshchey khimii, 1973, Vol. 9, No.9, pp.1818-1824.
7. Brovarets V. S. (1999) Syntezy biorehulatoriv heterotsyklichnoi pryrody na osnovi atsylaminozamishchenykh vinylfosfoniivnykh solei ta yikh analogiv [Synthesis of heterocyclic nature bioregulators based acyl amino substituted vinyl phosphonium salts and their analogues] (PhD Thesis), Kyiv, Natsionalna akademiia nauk Ukrainy Instytut bioorganichnoi khimii ta naftokhimii.

Надійшла до редакції 23.10.2016 р.

Сполука (Vб): Вихід – 61%, безбарвна кристалічна речовина. Т. пл. 218-219°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3344, 1671, 1606, 1104. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 9,25 с (1H, NH), 7,91-7,59 м (15H, 3CH_{аром}), 7,53-7,28 м (5H, CH_{аром}) 4,25-4,09 м (1H, CHO), 4,06-3,95 м (1H, CHO), 3,79-3,69 м (2H, CH₂), 3,11 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 169,87 (C=O), 164,67 д (C²_{оксазолід}, ²J_{PC} 26,4 Гц), 134,37 д (C³_{феніл}, ³J_{PC} 10,3 Гц), 133,92 д (C⁴_{феніл}, ⁴J_{PC} 2,9 Гц), 133,54, 132,09 (C_{аром}), 129,69 д (C²_{феніл}, ²J_{PC} 12,5 Гц), 128,62, 127,78 (C_{аром}), 122,46 д (C¹_{феніл}, ¹J_{PC} 91,0 Гц), 67,77 (C_{H₂O}), 55,64 д (C-P, ¹J_{PC} 138,6 Гц), 52,39, 33,51 (N-C). Спектр ЯМР ³¹P, δ , м.ч.: 23,72. Мас-спектр [M+1]⁺-99: [480]. Знайдено, %: Cl 6,08; N 4,98; P 5,42. C₂₅H₂₆ClN₂O₆P. Розраховано, %: Cl 6,12; N 4,84; P 5,35.

Висновки

Показано, що взаємодія 1-ациламіно-2,2-дихлоретенілтрифенілфосфонію хлоридів з моноетаноламіном приводить до утворення 2-R-5-((2-гідроксіетил)аміно)-1,3-оксазол-4-ілтрифенілфосфонієвих солей. Використання N-метилмоноетаноламіну в аналогічних умовах дає невідомі раніше [ациламіно-(3-метил-1,3-оксазолідин-2-ілден)метил]трифенілфосфонієві солі.

УДК 547.593.2 + 547.594.3 + 547.595.6

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ДИАЦЕТИЛ(ДИАЛКОКСИКАРБОНИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИЦИКЛОГЕКСАНОНОВ

А.И.Исмиев, А.М.Магеррамов, В.А.Сукач*, М.В.Вовк*

Бакинский государственный университет

Азербайджан, 1148, г. Баку, ул. Академика Захида Халилова, 23. E-mail: arif_ismiev@mail.ru

* Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: гидроксциклогексаноны; дикетонная конденсация; таутомерия; аннелирование; дегидратация; ароматизация

Обобщены и систематизированы литературные источники, свидетельствующие о важности диацетил (диалкоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов как высокофункциональных карбоциклических соединений, с одной стороны, а также о перспективности исследований в области разработки на их основе методов получения разнообразных гетероциклических систем, с другой. Отмечено, что основным методом синтеза диацетил(диэтоксикарбонил)замещенных циклогексанолонов является дикетонная конденсация ацетилацетона или ацетоуксусного эфира с альдегидами при наличии каталитических количеств пиперидина. Важным положительным моментом такого подхода является вариабельность исходных реагентов, что позволяет в широких пределах видоизменять состав заместителей. Вместе с тем, зависимость регионаправленности и селективности реакции от множества факторов делает исследования в этом направлении интересными и не всегда предсказуемыми. Кроме того, обсуждено явление кето-енольной таутомерии диацетилзамещенных циклогексанолонов и определены факторы, контролирующие устойчивость их енольной формы. Сделан вывод о том, что реакции указанных поликарбонильных соединений с амбидентными азотсодержащими нуклеофильными реагентами являются эффективным вариантом синтеза новых представителей биоперспективных карбоаннелированных гетероциклов: изоксазолов, пиразолов, триазоло[3,4-*b*]хинолинов, тиено [2,3-*c*]изохинолинов и пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов. Подчеркнута значимость для органического синтеза процессов окисления, дегидратации и ароматизации гидроксциклогексанонов.

THE SYNTHESIS AND REACTIONS OF DIACETHYL(DIALKOXYCARBONYL) SUBSTITUTED HYDROXYCYCLOHEXANONES
A.I.Ismiyev, A.M.Maherramov, V.A.Sukach, M.V.Vovk

Key words: cyclohexanones; diketone condensation; tautomerism; annulation; dehydration; aromatization
The literature sources concerning the importance of diacetyl (dialkoxy carbonyl) substituted hydroxycyclohexanones as highly functionalized carbocyclic compounds, on the one hand, as well as, on the other hand, the research prospects in the field of synthetic methods development based on these compounds for obtaining various heterocyclic systems have been generalized and systematized. It has been noted that the main method of the synthesis for diacetyl (diethoxycarbonyl) cyclohexanones is diketone condensation of acetylacetone or ethyl acetoacetate with aldehydes in the presence of catalytic amounts of piperidine. An important useful peculiarity of this approach is a variation of the initial reagents, allowing modification of the substituents in a wide range. However, the dependence of selectivity and regiodirection of the reaction on various factors makes the studies in this area quite interesting and not always predictable. The phenomenon of keto-enol tautomerism of diacetyl substituted cyclohexanones and factors that control stability of their enol form have been discussed. It has been concluded that reactions of these multicarbonyl compounds with ambident nitrogen-containing nucleophilic reagents are efficacious for the synthesis of new biologically promising representatives of carbofused heterocycles, such as isoxazoles, pyrazoles, triazolo[3,4-*b*] quinazolines, thieno[2,3-*c*]isoquinolines and pyrazolo[3,4-*c*]isoquinolines. The importance of oxidation, dehydration and aromatization processes of hydroxycyclohexanones for organic synthesis has been emphasized.

СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЇ ДІАЦЕТИЛ(ДІАЛКОКСИКАРБОНІЛ)ЗАМІЩЕНИХ ГІДРОКСИЦИКЛОГЕКСАНОНІВ
А.І.Ісмієв, А.М.Магеррамов, В.А.Сукач, М.В.Вовк

Ключові слова: гідроксциклогексанони; дикетонна конденсація; таутомерія; анелювання; дегідратація; ароматизація

Узагальнені та систематизовані літературні джерела, які свідчать про важливість діацетил(діалкоксикарбоніл)заміщених гідроксциклогексанонів як високофункціональних карбоциклических сполук, з одного боку, так і перспективності досліджень в області розробки на їх базі методів одержання різноманітних гетероциклических систем, з іншого. Відзначено, що основним методом синтезу діацетил(діалкоксикарбоніл)заміщених циклогексанолонів є дикетонна конденсація ацетилацетону або ацетооцтового естеру з альдегідами при наявності каталітичних кількостей піперидину. Важливим позитивним моментом такої методології є варіабельність вихідних реагентів, що дозволяє в широких межах видозмінювати склад замісників. Разом з тим залежність регіонаправленості і селективності реакції від багатьох факторів робить дослідження в цьому напрямку цікавими і не завжди передбачуваними. Окрім цього в огляді обговорено явище кето-енольної таутомерії діацетилзаміщених гідроксциклогексанонів і визначені фактори, які контролюють стійкість їх енольної форми. Зроблено висновки, що реакції вказаних полікарбонільних сполук із амбидентними нуклеофільними реагентами є ефективним варіантом синтезу нових біопривабливих представників карбоанельованих гетероциклів: ізоксазолів, пиразолів, триазоло[3,4-*b*]хінолінів, тієно[2,3-*c*]ізохінолінів та пиразоло[3,4-*c*]ізохінолінів. Підкреслена значимість для органічного синтезу процесів окиснення, дегідратації та ароматизації гідроксциклогексанонів.

Карбонильные и поликарбонильные соединения занимают одну из ведущих позиций в органической химии и представляют собой важные объекты для теоретических и синтетических исследований. Особое место в ряду поликарбонильных соединений принадлежит диацетил(диалкоксикарбонил)замещенным гидроксциклогексанонам. Наличие обширной сырьевой базы в виде доступных 1,3-диоксо соединений (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир), алифатических и ароматических альдегидов высокий химический потенциал, обусловленный присутствием оксогрупп различного типа, делает указанные соединения весьма ценными строительными блоками органического синтеза. Являясь поликарбонильными соединениями, они способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами, вступать в реакции конденсации и гетероциклизации. Это позволяет получать широкий круг производных, в том числе и обладающих практически ценными свойствами.

С учетом того факта, что последний обзорный материал по данной тематике [1] опубликован в 1999 г., представлялось целесообразным проанализировать и систематизировать оригинальные источники, охватывающие достижения в химии

ацетил(алкоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов за последние 15 лет.

1. Способы получения диацетил(диалкоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов

Оптимальным методом синтеза диацетил(диэтоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов **5**, **6** является дикетонная конденсация ацетилацетона **1** или ацетоуксусного эфира **2** с альдегидами в соотношении 2:1 [1] (схема 1). В качестве катализатора обычно используется пиперидин. Реакция хорошо изучена и позволяет получать гидроксциклогексаноны с одинаковыми ацетильными (этоксикарбонильными) заместителями.

Дикетонная конденсация включает три основных стадии: кротоновую конденсацию с образованием халконов **3a,b**, дальнейшую конденсацию Михаэля с образованием 1,5-дикетонов **4a,b** и внутримолекулярную альдолизацию последних, приводящую к гидроксциклогексанонам **5**, **6**.

Сорокин В.В. [2] показал, что гидроксциклогексаноны **7** и **8**, содержащие замещенные ароматические ядра, с хорошими выходами получают при 20°C в течение 7 суток (схема 2). Однако при конденсации ацетилацетона с 2-фтор-

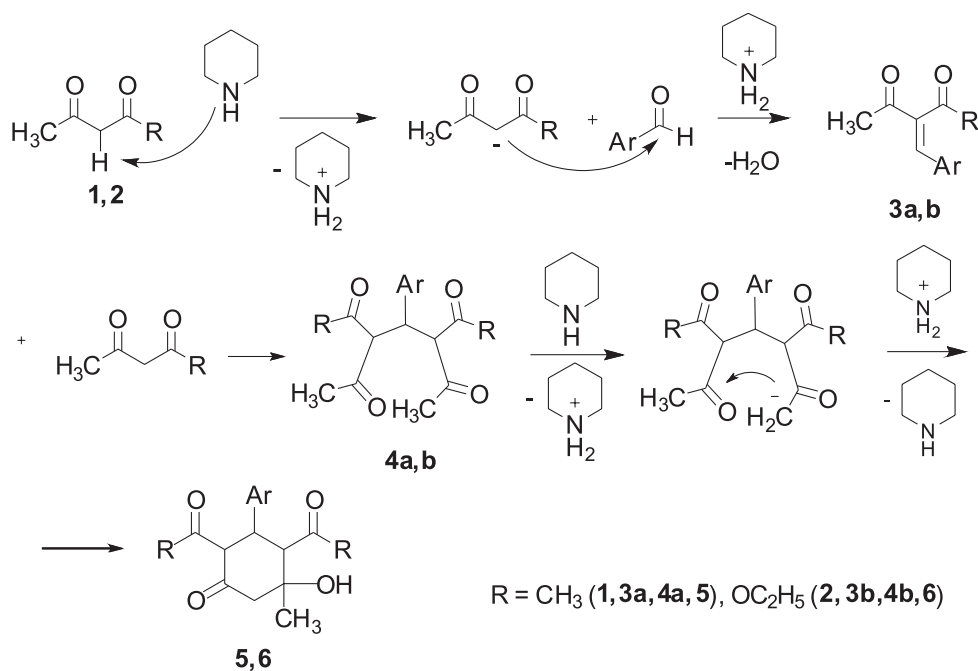


Схема 1

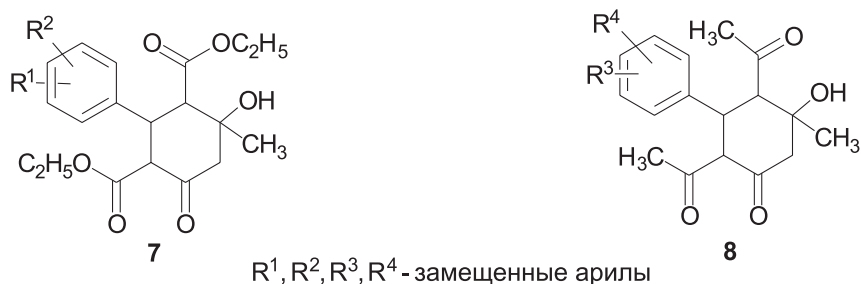


Схема 2

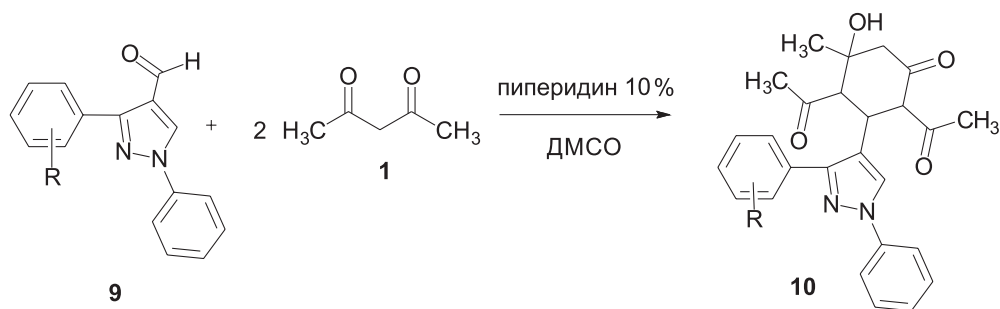


Схема 3

2-хлор-, 2-метокси-, 2-нитро-, 3,4-диметоксибензальдегидами соответствующие кетоны образуются с невысокими (37-50%) выходами.

В то же время при использовании ароматических альдегидов с заместителями с положительным мезомерным эффектом (4-гидрокси-, 4-диметиламино- и 4-гидрокси-3-метокси) через 7 суток из реакционной смеси выделяются халконы с выходом 41-60%, и только при длительном выдерживании реакционной смеси (до 14 суток) конденсация идет глубже с образованием целых гидроксидоксигексанонов.

Примером использования гетероциклических альдегидов в дикетонной конденсации служит реакция пиразол-4-карбальдегидов 9 с ацетилацетоном, приводящая к диацетилзамещенным 1H-пиразолилгидроксидоксигексанонам 10 с выходами 66-72 % [3] (схема 3).

В некоторых случаях, в зависимости от строения альдегида и метиленовой компоненты, дикетонная конденсация останавливается на стадии образования халкона или же кислородсодержащих гетероциклических соединений. Например,

при использовании 5-нитрофурфура единственными продуктами являются фурурилендиенпроизводные 12, 13 [4] (схема 4).

При введении гидроксильной группы в *o*-положение бензальдегида его конденсация с ацетилацетоном либо с эфирами ацетоуксусной кислоты не приводит к образованию β-кетолов. Первоначальный интермедиат А вследствие благоприятного пространственного расположения фенольного гидроксильного и карбонильного групп претерпевает *O*-циклизацию с образованием 3-ацетил-2-гидрокси-2-метил-2H-хромена 14 или 3-ацетил-кумарина 15 [5, 6] (схема 5). Показано, что высокий выход последнего может быть достигнут в присутствии пиперидина при соотношении метиленовой компоненты: альдегид = 2:1. Примечательно, что образующийся α,β-непредельный кетон циклизуется с участием сложноэфирной, а не ацетильной группы, вероятно, вследствие термодинамического контроля реакции.

Наглядным примером влияния строения метиленовой компоненты на характер и направление конденсации с ароматическими альдегидами

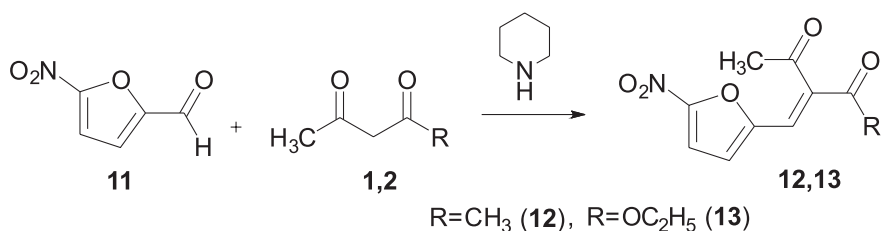


Схема 4

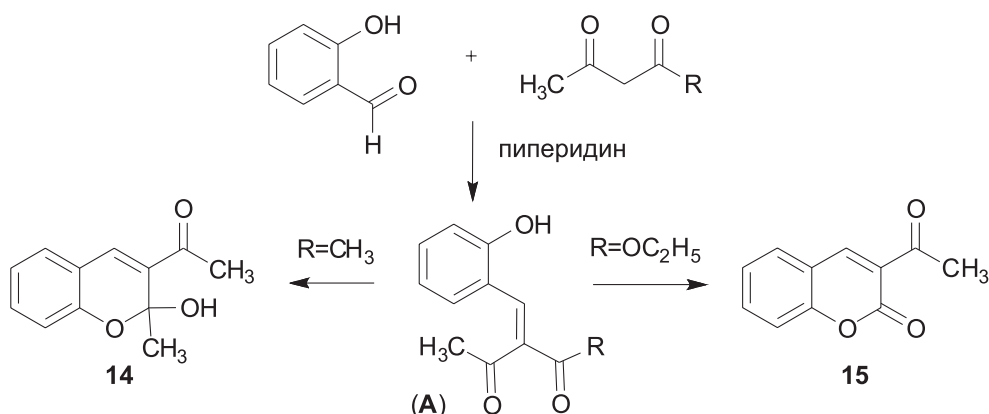


Схема 5

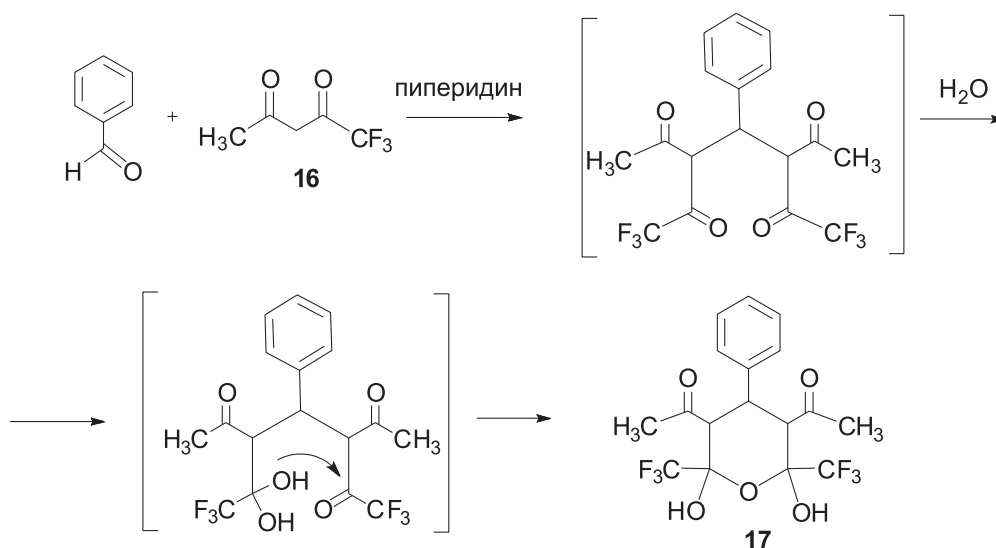


Схема 6

является необычно протекающая конденсация бензальдегида с 1,1,1-трифтор-2,4-пентандионом **16** в условиях основного катализа, которая приводит к 3,5-диацетил-2,6-дигидрокси-2,6-бис(трифторметил)-4-фенилпирану **17** [7] (схема 6). Особенность образования последнего состоит в стадии кетализации, которая реализуется за счет гидратации одной из кетонных групп, активированной трифторметильным заместителем с последующей атакой гидроксильной группы трифторацильной функции по полуацетальному механизму.

Дикетонной конденсацией с выходами 65-90% получены гидроциклогексаноны с дикарбоксамидными заместителями **18**, проявляющими антимикробное действие [8] (схема 7).

Синтез циклогексанолонов **21** с различными карбонилсодержащими заместителями представ-

лен незначительным количеством примеров и был осуществлен в условиях основного катализа при эквимольном соотношении реагентов в две стадии: сначала получали халконы **19** и **20**, а затем – целевые продукты [9] (схема 8).

В указанных условиях нельзя также исключить возможность образования циклогексанолона **B** (схема 9).

Строение соединений **21** было строго доказано с помощью NOESY 2D ЯМР спектра на примере циклогексанкарбоксилат β-кетона с фенильным заместителем, в котором обнаружено взаимодействие протонов метильных групп ацетильного заместителя и алициклического фрагмента (1,75/1,32 м.д.), что возможно только в случае их вицинального расположения. Также выявлены остальные взаимодействия, подтверждающие структуру: протонов

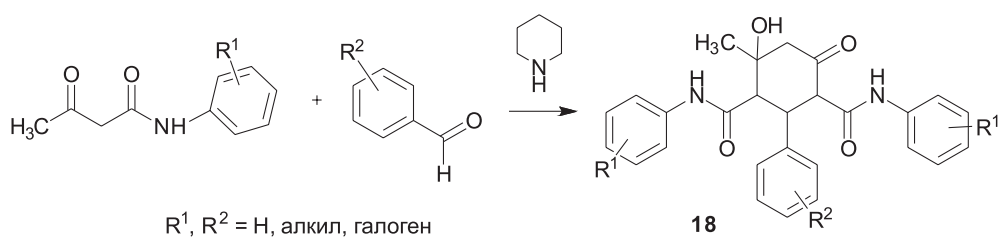


Схема 7

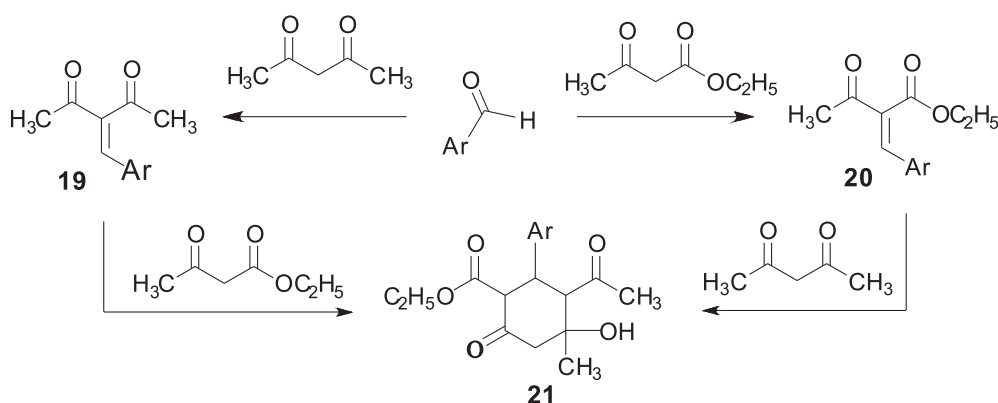


Схема 8

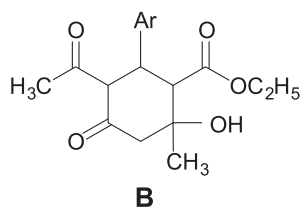


Схема 9

метильной группы ацетильного заместителя с аксиальным протоном в положении 2 (1,75/3,93 м.д.), метильной группы ацетильного заместителя с аксиальным протоном при C^3 (1,75/3,31 м.д.) и с обоими протонами при C^5 (1,75/2,52, 2,68 м.д.) (схема 10).

Другой тип гидроксциклогексанонов с различными карбонилсодержащими заместителями **24** получен аналогичным путем с использованием ацетоацетамидов **22** и ариленацетилацетонов **23** [10] (схема 11).

Иначе протекает реакция этоксикарбонилацетамидов **25** с ариленацетилацетоном **26**: после

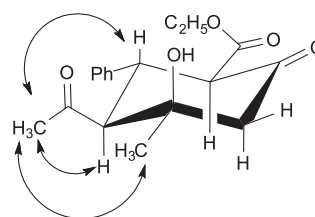


Схема 10

формирования аддукта Михаэля происходит гетероциклизация с образованием производных пиперидин-3-карбоксилатов **27** (схема 12).

В некоторых случаях, например, при реакции этилового эфира ацетоуксусной кислоты с фурфуролом дикетонная конденсация не останавливается на стадии образования фурилзамещенного циклокетола, а подвергается дальнейшему превращению в лактонный интермедиат **С**, декарбоксилирование которого приводит к производному циклогексенона **29** [11] (схема 13). На примере молекулярной модели промежуточного лактона показано, что расстояние между атомом кис-

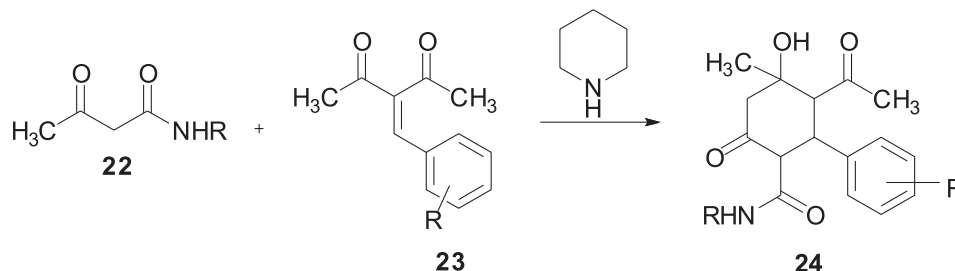


Схема 11

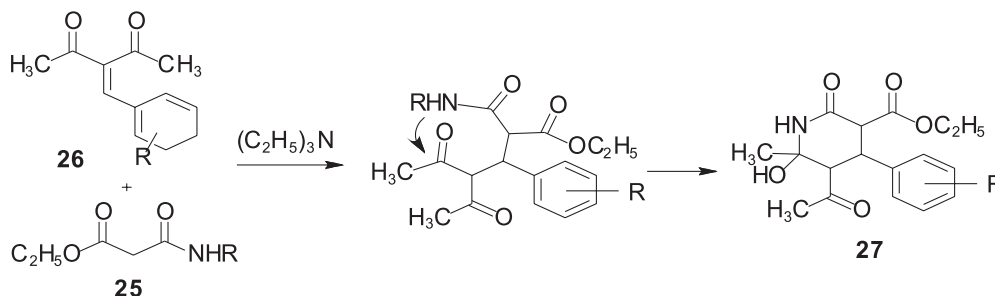


Схема 12

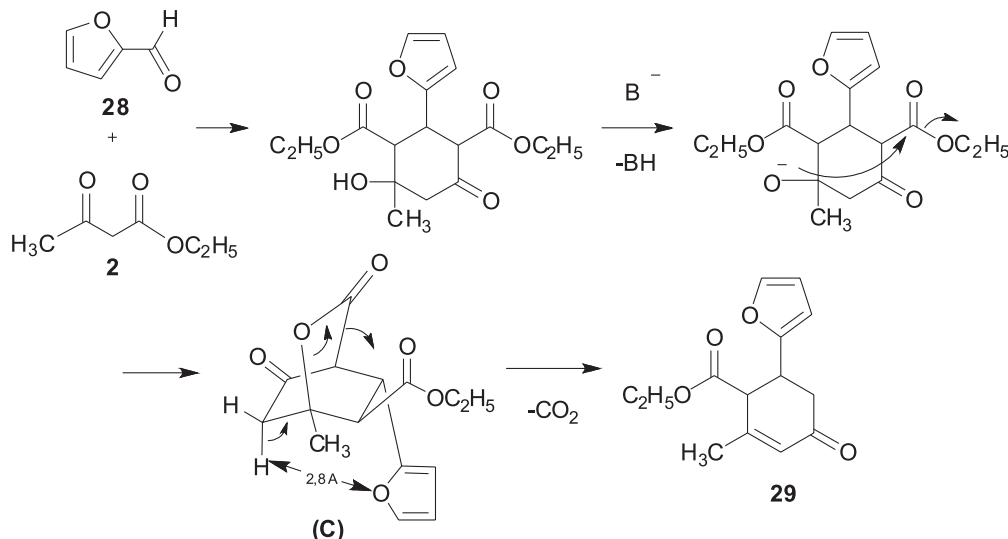


Схема 13

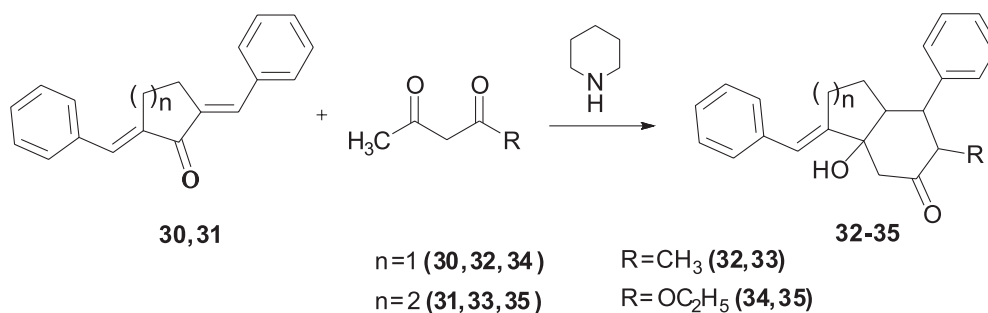


Схема 14

лорода и атомом водорода метиленовой группы в нем близко к водородной связи (2,4-2,8 Å), что способствует депротонированию с последующим расщеплением лактона и его декарбоксилированием до енона.

В работе [12] описана реакция симметричных диенонов циклопента- (гекса)нового ряда **30, 31** с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром в растворе ДМФА в условиях основного катализа, результатом которой является образование карбоциклических продуктов – гидрированных производных индана **32, 34** и нафталина **33,35** с выходами 65-70% (схема 14).

Взаимодействие несимметричных фенилметиленфурилметиленциклоалканонов **36** и **37** с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном реализуется с участием фенилметиленового фрагмента молекулы и образованием продуктов региоспецифической **38, 39** или региоселективной **40, 41** циклоконденсации (схема 15).

В дикетонной конденсации может участвовать и используемый в эквимольном количестве вторичный амин, как, например, при взаимодействии альдегидов **44** с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты **45** и морфолином **46** в мольном соотношении 1:2:1.5 соответственно в кипящем бензоле в присутствии кислотного катализатора. Продуктами такой реакции являются морфолиноциклогексадиены **47**, образующиеся с выходами 68-83% [13] (схема 16).

Возможный механизм синтеза соединений **47** представлен на схеме 17. Наиболее вероятно, что на начальной стадии вследствие конденсации по Кневенагелю образуются промежуточные енамины **D** и халконы **E**, последующая конденсация которых по Михаэлю приводит к промежуточным аддуктам **F**, склонным к внутримолекулярной кетализации. Однако на этой стадии процесс не останавливается, а сопровождается дегидратацией, приводящей к целевым продуктам.

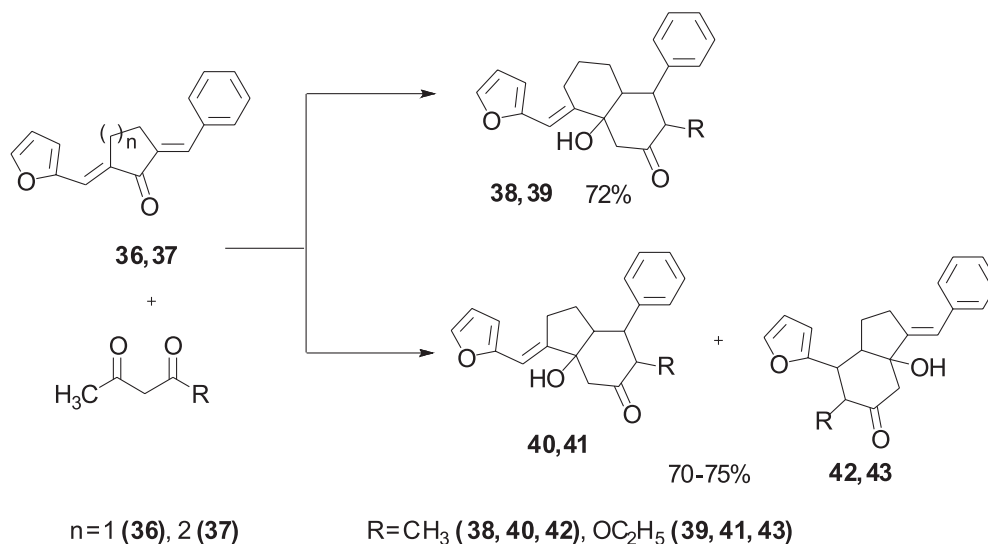


Схема 15

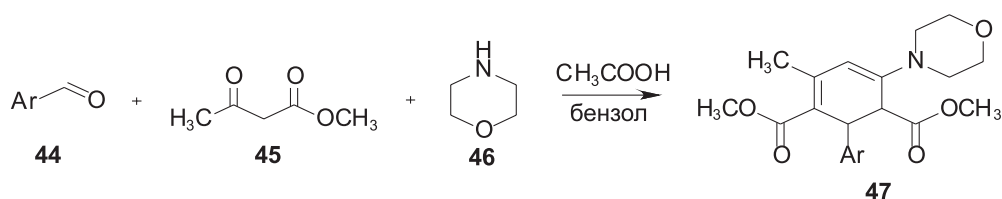


Схема 16

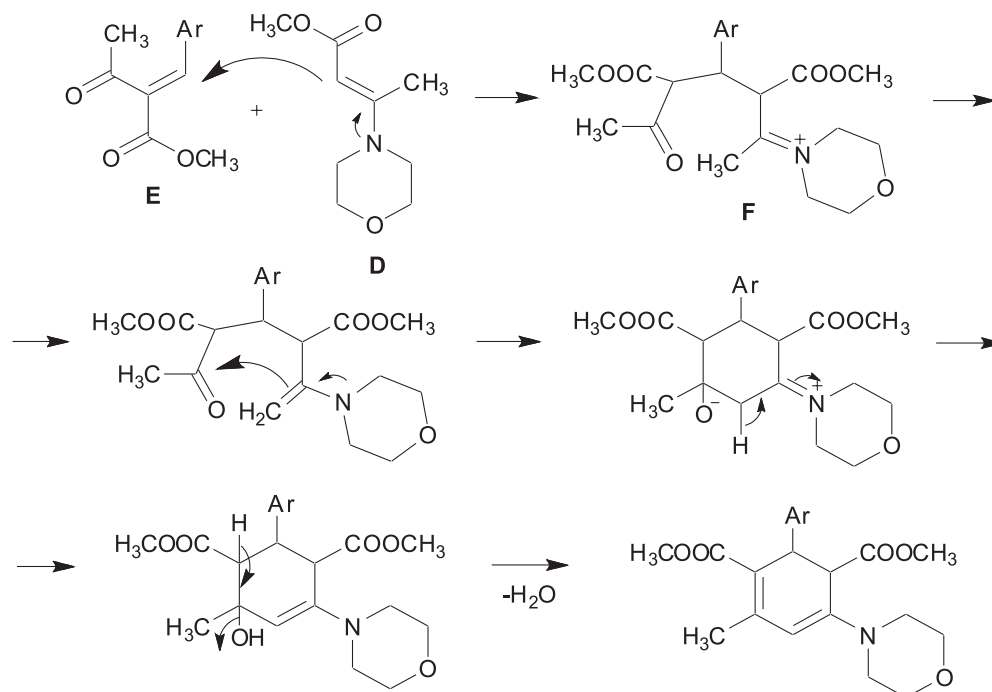


Схема 17

2. Таутомерия диацетилзамещенных гидроксциклогексанонов

В соответствии с литературными аналогиями [14] можно было ожидать, что диацетилзамещенные гидроксциклогексаноны общей формулы **5** будут существовать в трех таутомерных формах: кетонной **5a** и двух енольных **5b** и **5c**, образованных соответственно за счет прототропии от атома C^2 алицикла к атому кислорода алициклической либо экзоциклической карбонильных групп (схема 18).

Единственный пример выделения в индивидуальном состоянии всех 3 форм описан для 3-фенилзамещенного гидроксциклогексанона **5** [15]. Сорокину В.В. и сотр. [16] удалось выделить кето- и енольные формы различных *орто*-фенилзамещенных диацетилциклогексанолонов методом дробной кристаллизации из сухого бензола и установить влияние различных заместителей на кето-енольную таутомерию. Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что енольные формы, содержащие заместитель в *орто*-положении ароматического кольца, более устойчивы, чем кетонные, и енолизации кетолов способствуют:

- наличие электроакцепторных групп в ароматическом кольце (NO_2 , F, Cl) и алицикле (ацетильная группа);
- положение заместителей в ароматическом кольце (*- орто* > *- пара*);
- влияние *орто*-заместителя в фенильном кольце на подвижность атома водорода, ответственного за енолизацию.

Последний факт, вероятно, объясняется образованием внутримолекулярных водородных связей типов $F \cdots H$, $Cl \cdots H$, $CH_3O \cdots H$, $O-N=O \cdots H$.

С учетом вышеизложенного процесс енолизации можно представить так, как это показано на схеме 19.

Пространственное сближение (*a,e-цис*) и взаимодействие *орто*- заместителя с метиновой группой способствует депротонизации и перемещению протона к атому кислорода алициклической карбонильной группы. Затем следует изменение геометрии алицикла и образование квазиароматического кольца, стабилизированного водородной связью.

Наличие в диацетилзамещенных циклогексанолонах дикарбонильного фрагмента позволяет

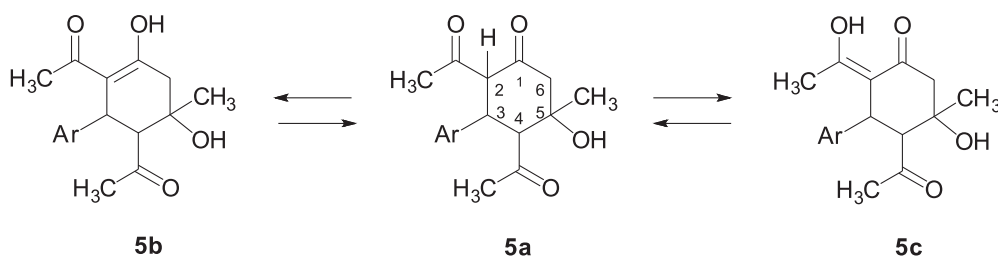


Схема 18

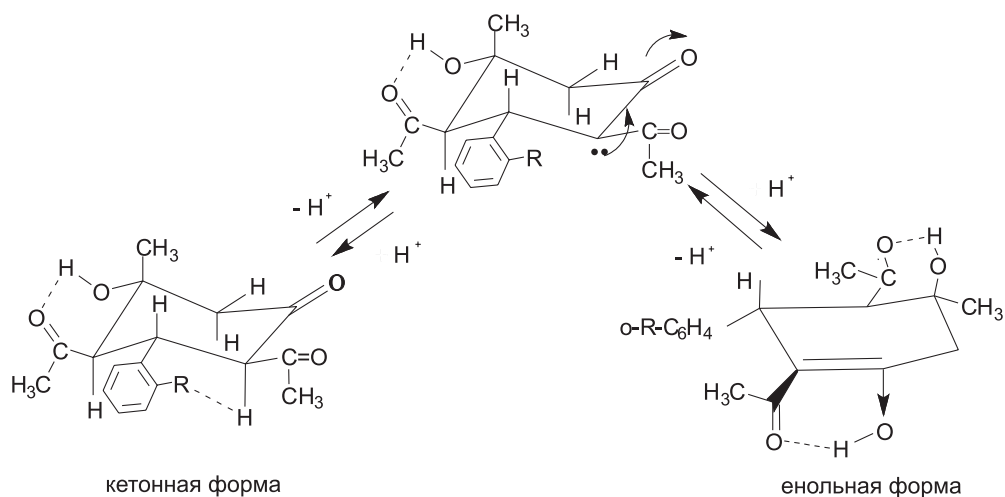


Схема 19

предположить возможность образования комплексов, похожих на ацетилацетонаты, что являлось бы ещё одним из доказательств енольной формы. В работе [17] впервые приведен синтез медных комплексов **48** на основе 2,4-диацетил-Зарил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов **5** и диацетата меди с выходами 50-76%, в которых атом меди ковалентно связан с кислородом гидроксильной группы енола и координационно – с карбонильным кислородом (схема 20).

При взаимодействии циклогексанонов **5** с эфиром трехфтористого бора **49** получены внутри-

молекулярные бороdifториды енольных форм **49a-c**, что подтверждает регионаправленную енолизацию за счет алициклической карбонильной группы [18] (схема 21).

При исследовании взаимодействия диацетил (диалкоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов с алкилгалогенидами найдено, что в условиях катализа щелочью, кислотами Льюиса либо без катализатора наряду с продуктами O-алкилирования **50** могут образовываться продукты конкурирующей дегидратации – еноны **51** [19, 20] (схема 22).

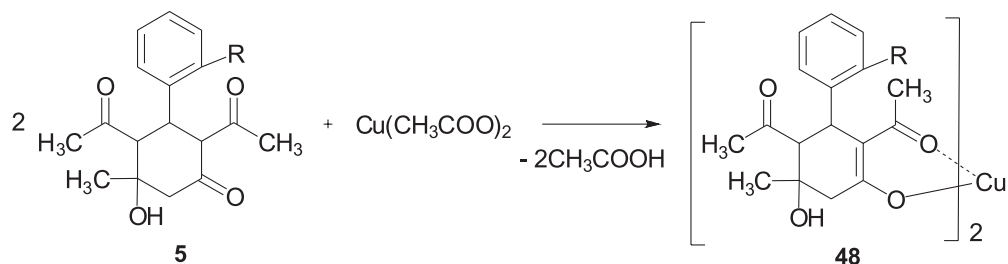
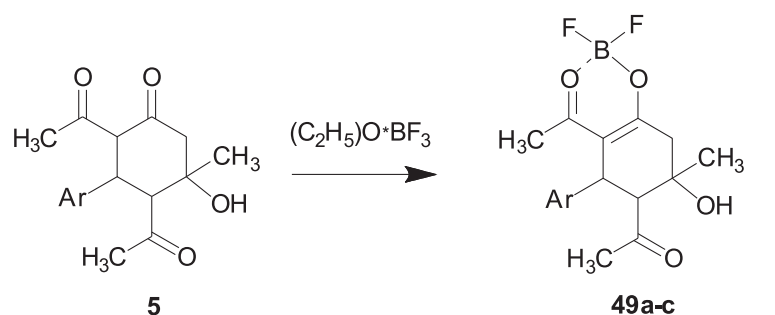


Схема 20



Ar = 4-CH₃OC₆H₄ (**a**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**b**), 4-HO-3-(C₂H₅O)₂C₆H₃ (**c**)

Схема 21

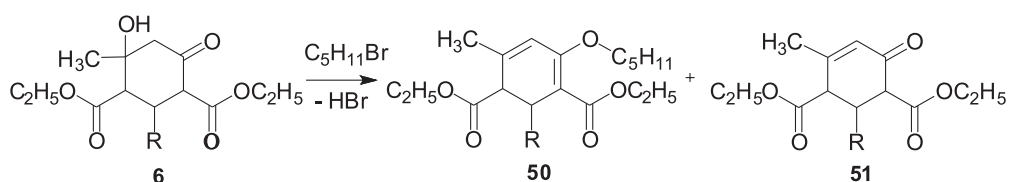


Схема 22

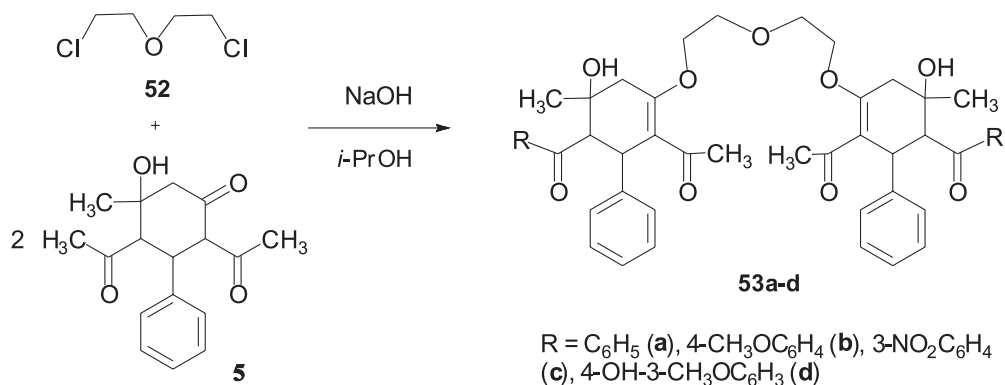


Схема 23

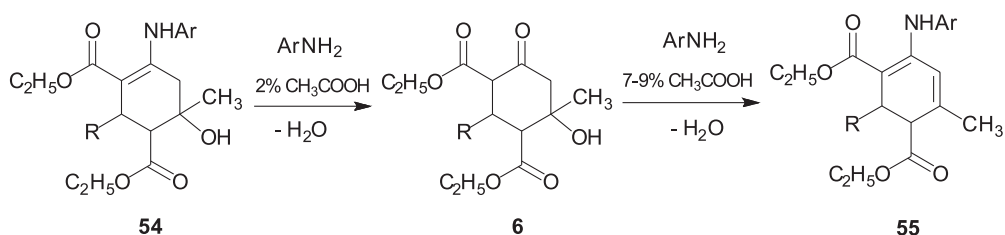


Схема 24

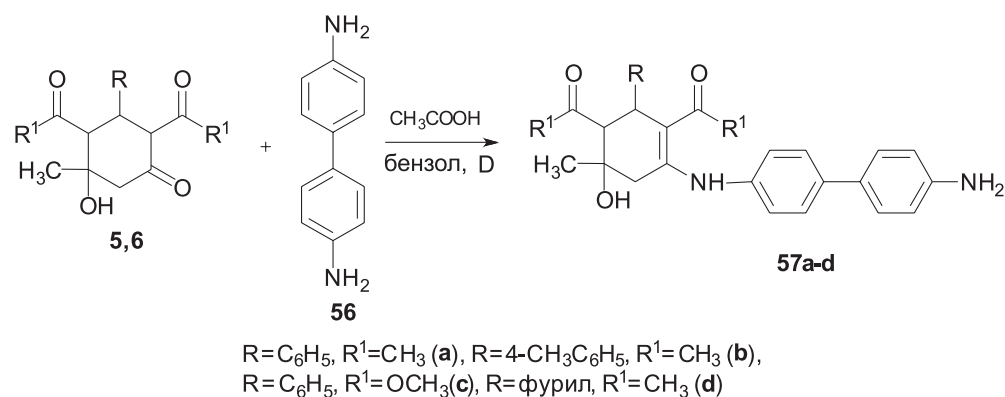


Схема 25

Для предотвращения дегидратации при алкилировании циклогексанолонов **5** хлорексом **52** реакцию проводят в изопропиловом спирте, что позволяет сохранить третичные гидроксильные группы в краун-подандах **53a-d** (схема 23).

3. Реакции гидроксидициклогексанолонов с азотсодержащими нуклеофилами

Сведения о реакциях диацетил(диалкоксикарбонил)замещенных циклогексанолонов с первичными аминами ранее обобщены в обзоре [1]. Более поздние исследования в этой области [21, 22] посвящены их взаимодействию с ароматическими аминами, содержащими различные по электронной природе заместители. Установлено, что при проведении реакции в бензоле в условиях кислотного катализа (2%-ная CH_3COOH) циклогексанолоны **6** реагируют с замещенными анилинами с образованием с выходами 20-70% циклогексенилариламинов **54**, выявляющих антифаговую активность [23]. При использовании в качестве катализатора 7-9%-ной уксусной кислоты направле-

ние реакции сдвигается в сторону диенаминов **55** (схема 24).

Реакция циклогексанолонов **5,6**, содержащих арильные и фурильный заместители, с бензидином (**56**) в условиях кислотного катализа (2%-ная уксусная кислота), независимо от соотношения реагентов, протекает как моноаминирование с образованием продуктов енаминного строения **57a-d** с выходами 40-76% [24] (схема 25).

Вторая аминогруппа в полученных соединениях малоактивна, вероятно, вследствие делокализации электронной пары по протяженной системе π -связей (схема 26).

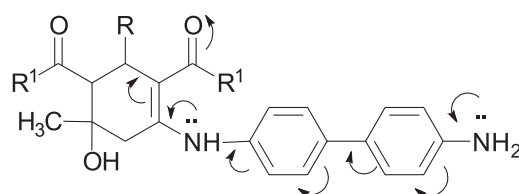


Схема 26

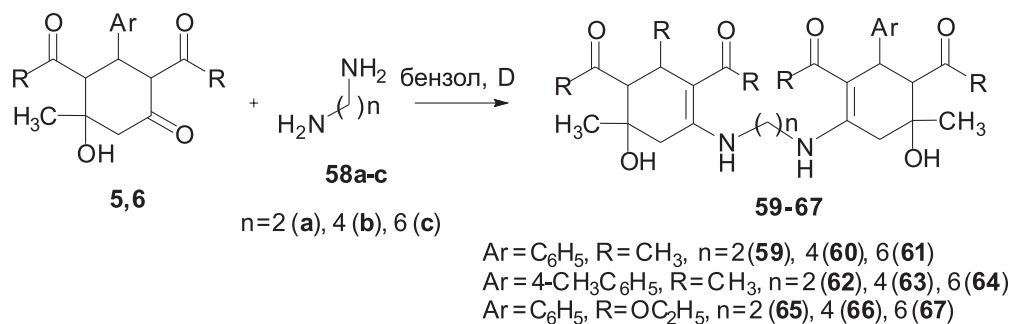


Схема 27

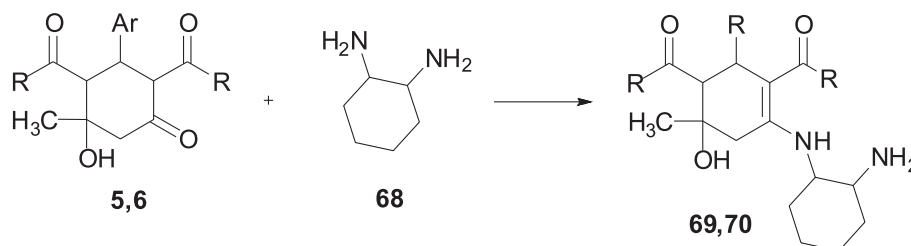


Схема 28

Иначе ведут себя алифатические диамины **58a-c**, которые реагируют с участием обеих аминогрупп диамина с образованием ендиаминов **59-67** [25] (схема 27).

В то же время реакция циклогексанолонов с циклогексил-1,2-диамином **68** протекает как моноаминирование с образованием енаминов **69, 70** с выходами 40-50%, что, по-видимому, обусловлено стерическими факторами (схема 28). Отсутствие возможной гетероциклизации в соединениях **69, 70** связано с *транс*-расположением аминогрупп в циклогексановом кольце аминирующего реагента и трудностями замыкания семичленного цикла.

Авторы публикаций [34-36] показали, что конденсация циклогексанолонов **5, 6** с этаноламином

71 и этиленгликолем **72** протекает с участием алициклической карбонильной группы, но приводит к разным продуктам – N-оксиэтилциклогексил-аминам **73, 74** в случае этаноламина и спироциклическим кеталам **75, 76** в случае этиленгликоля (схема 29).

Исмиев А.И. и сотр. [29] разработали синтетический метод, позволяющий получать при конденсации с алифатическим 1,2-диамином **77**, содержащим объемный 2-хлорпропиловый заместитель, диазаспироциклические соединения **78-81** (схема 30).

Подробным исследованием реакции диизопропил-1,3-дикарбоксилатов **82** с гидразин-гидратом в соотношении 1:1 в кипящем этаноле в отсутствие катализатора обнаружено образование 4,5,6,7-тетра-

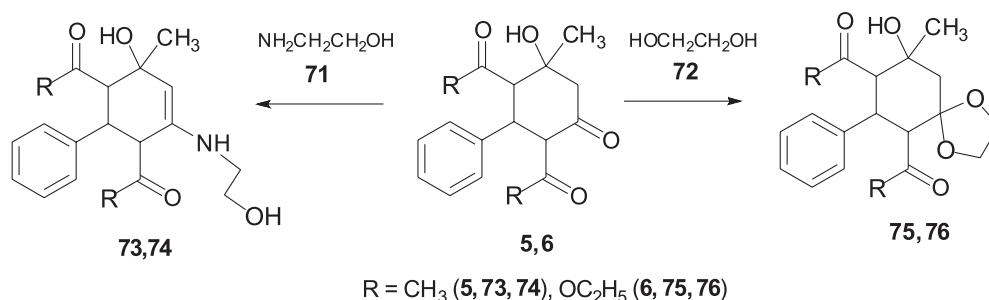


Схема 29

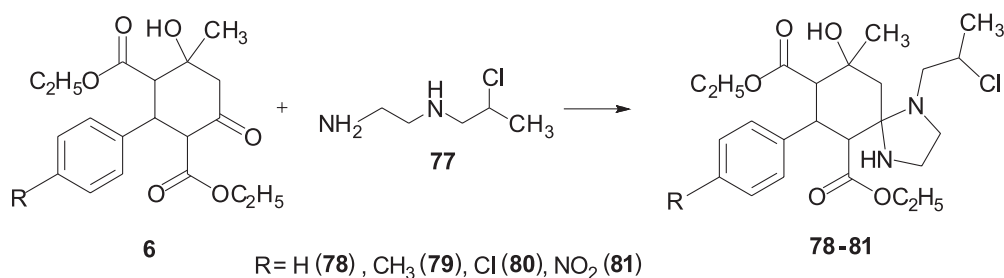


Схема 30

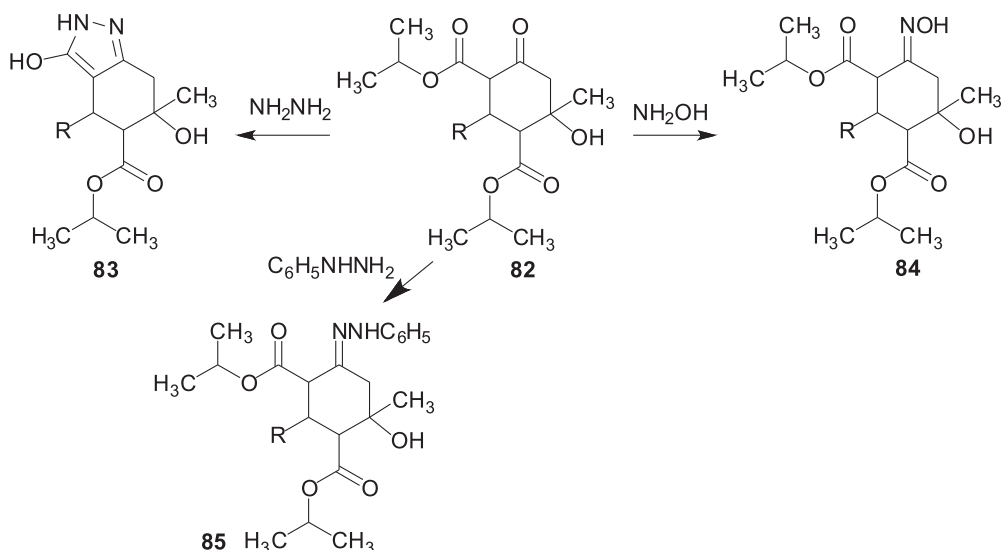


Схема 31

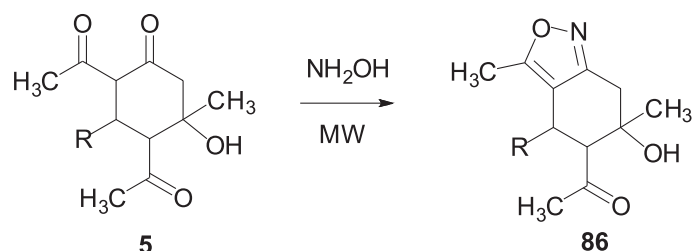


Схема 32

гидро-2*H*-индазол-5-карбоксилатов **83**. Аналогичное взаимодействие с гидроксиламином приводит к оксима **84**, а с фенилгидразином – к гидразонам **85** [30] (схема 31).

В отличие от диэфиров **82** их диацетильные аналоги **5** при конденсации с гидроксиламином в условиях микроволнового облучения образуют продукты гетероциклизации – карбоаннелированные изоксазолы **86** [31] (схема 32).

В то же время при взаимодействии пиразолилзамещенных циклогексанолонов **10** с гидроксил-

амином и гидразином наряду с гетероциклизацией происходит также дегидратация в циклогексановом кольце, приводящая к производным **87** и **88** соответственно [3] (схема 33).

Магеррамов А.М. и сотр. [32] осуществили последовательное превращение диацетилциклогексанолонна **5** в индазолиниевую соль **89**, строение которой установлено методом РСА (схема 34).

Указанные авторы разработали метод прямого изоксазолоаннелирования диэтоксикарбонилзамещенного циклогексанолонна конденсацией с

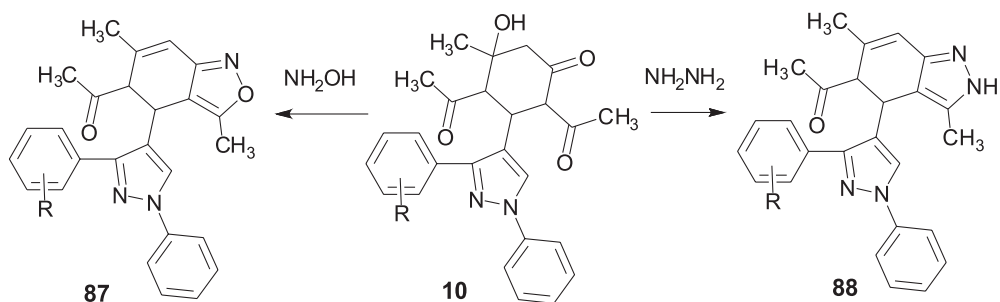


Схема 33

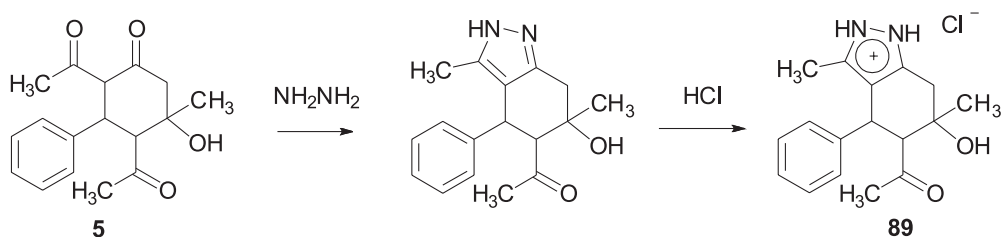


Схема 34

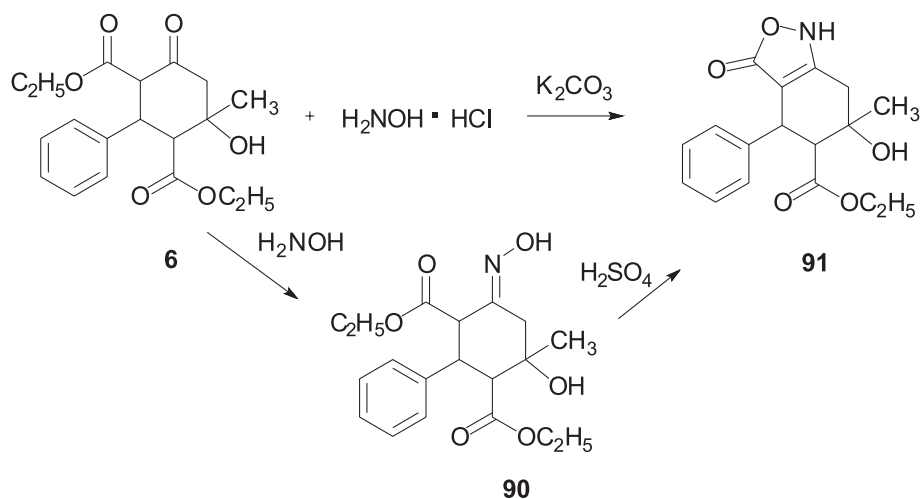


Схема 35

гидроксиламином в присутствии карбоната калия, а также показали, что целевое соединение **91** может быть получено из кетоксима **90** действием концентрированной серной кислоты [33-36] (схема 35).

Значительный синтетический и теоретический интерес представляют собой реакции циклогексанолонов с амбидентными аминоксолами. Показано, что циклоконденсация карбоксилатов **92a,b** с 3-амино-1,2,4-триазолом **93** протекает с реализацией обоих ожидаемых направлений, обуслов-

ленных наличием неэквивалентных нуклеофильных центров в молекуле последнего и приводит к смеси парных гетероциклических систем **94a**, **95a** и **94b**, **95b**, содержащих в своей структуре четыре конденсированных ядра, являющихся структурными аналогами антибиотиков тетрациклинового ряда [37] (схема 36).

В свою очередь, аналогичная азациклизация циклогексанолонов **5** и **6** отличается высокой региоселективностью и с выходами 72-81% приводит

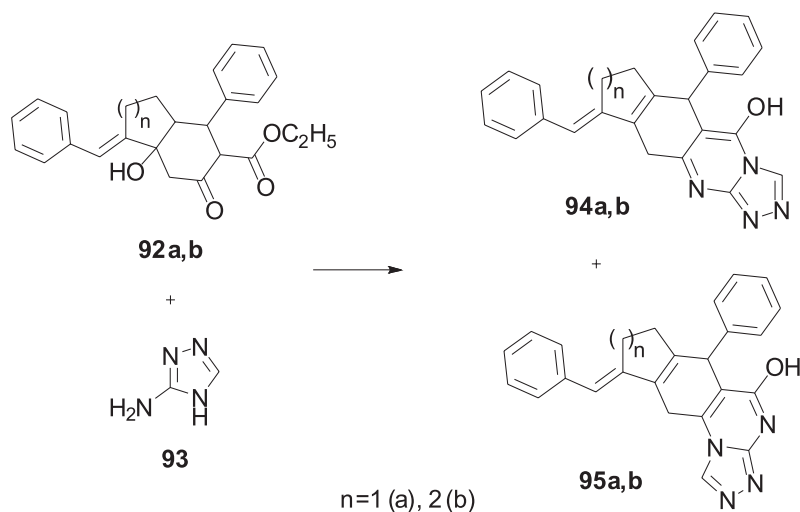


Схема 36

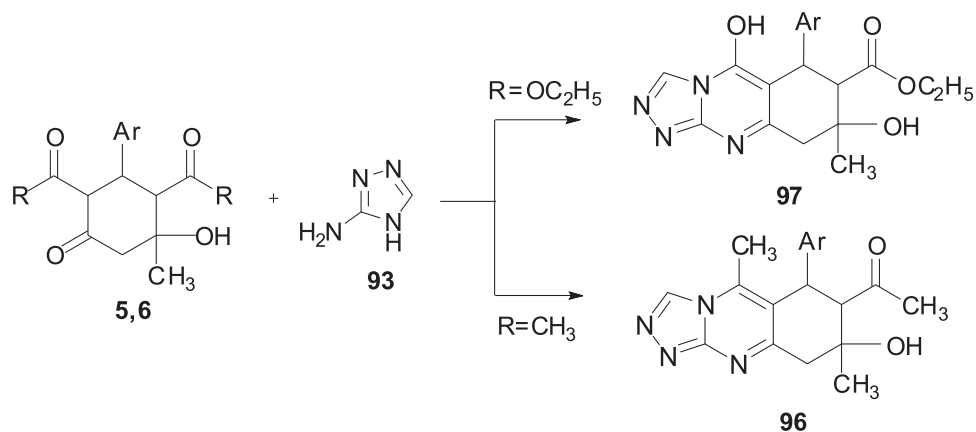


Схема 37

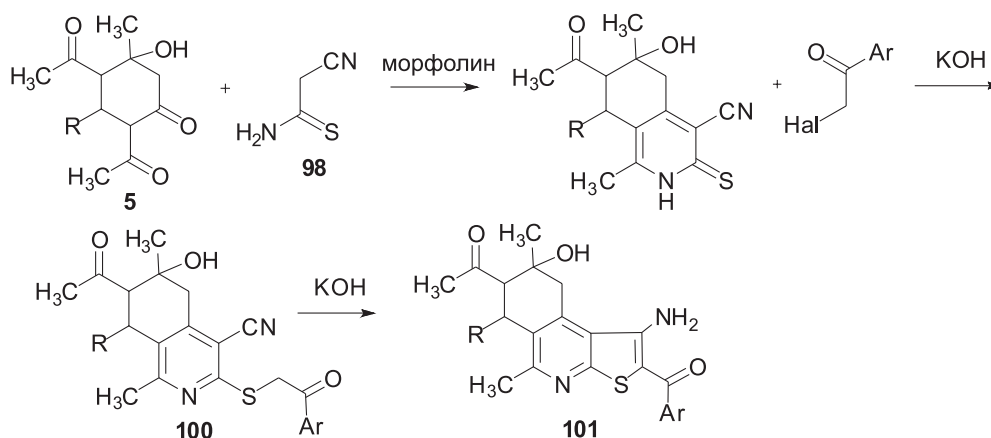


Схема 38

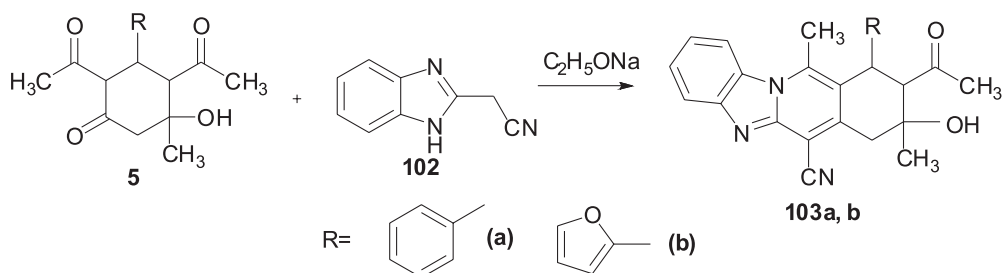


Схема 39

к образованию производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолинов **96** и **97** [38] (схема 37). Структура полученных соединений однозначно была установлена с помощью данных ЯМР ^{13}C и двумерных спектров (NOESY, HSQS).

Циклоконденсация соединений **5** с циантиоацетамидом **98** в безводном этаноле в присутствии морфолина реализуется по схеме формирования производных изохинолина **99**, алкилирование которых галогенкетонами приводит к *S*-алкилтетрагидроизохинолинам **100**, склонным в щелочной среде к внутримолекулярной циклизации по Торпу с образованием замещенных тиено[2,3-*c*]изохинолинов **101** [39, 40] (схема 38).

Подобным образом протекает и циклизация с участием бензимидазолилацетонитрила **102**, успешно используемая для синтеза производных тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолинов **103a,b** [40] (схема 39).

Еще один представитель амбидентных аминокислот – 3-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-5-он **104** также региоселективно реагирует с диаце-

тилциклогексанолонами с образованием пиразоло[3,4-*c*]изохинолин-1-онов **105**, имеющих структуру цвиттер-иона [41] (схема 40).

При исследовании реакции алкилирования полициклических соединений **105** выявлено, что ее направление зависит от природы растворителя. В ДМФА имеет место *N*-алкилирование с образованием *N*-алкилпиразоло[3,4-*c*]изохинолинов **106**, тогда как в ДМСО выделены продукты *O*-алкилирования **107** [42] (схема 41).

Продуктами взаимодействия диацетилциклогексанолонов с малодинитрилом при 60°C в абсолютном этаноле в присутствии морфолина являются производные гексагидроизохинолина **108** [43] (схема 42).

Вероятный механизм формирования частично гидрированных изохинолинов **108** заключается в первоначальном образовании способного к енолизации интермедиата **J**, внутримолекулярно циклизующегося в иминопиперан **H**, который затем в результате рециклизации Димрота трансформируется в целевые продукты.

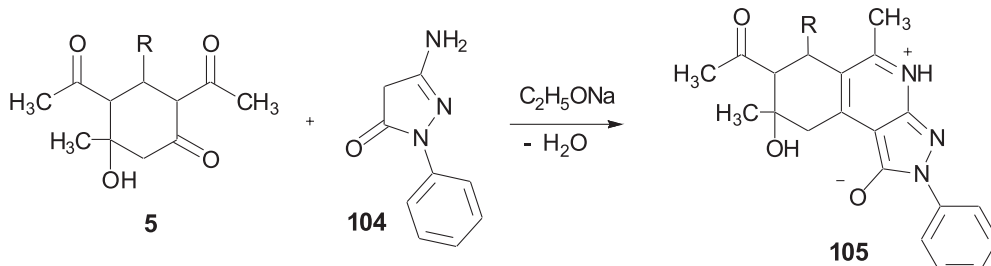


Схема 40

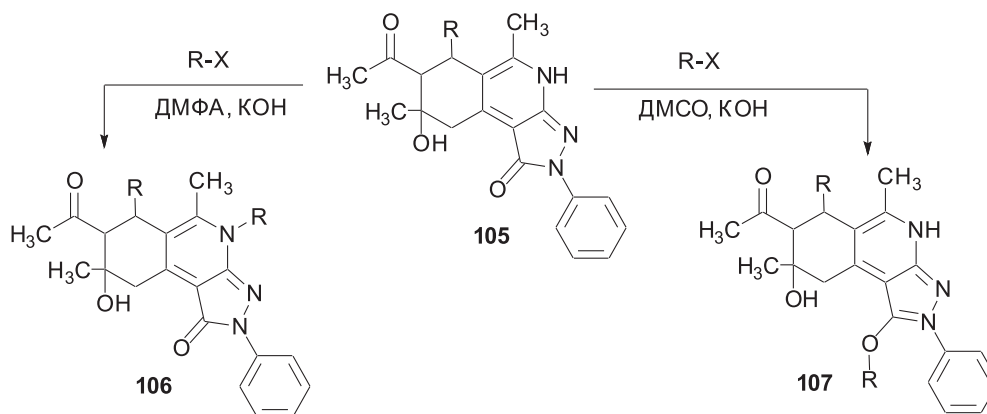


Схема 41

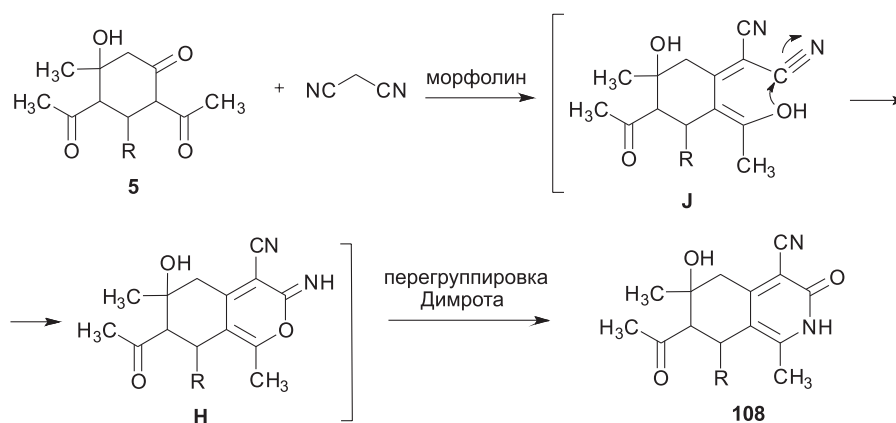


Схема 42

Авторы работы [43] также сообщили о синтезе (тетрагидроизохинолин-3-илиден)малононитрилов **110** взаимодействием диацетилзамещенных гидроксциклогексанолонов с димером малононитрила – 2-амино-1,1,3- трициано-1-пропенном **109** в присутствии этоксида натрия (схема 43).

Тиосемикарбазид **111** реагирует с циклогексанолонами **6** при кипячении в этаноле или бензоле при эквимольном соотношении субстрат/реагент в отсутствие и при наличии катализато-

ра (2%-ная уксусная кислота). Установлено, что смена растворителя не влияет на направление процесса, а наличие катализатора снижает выходы тиосемикарбазонов **112** с 58-86% до 40% [44] (схема 44).

4. Дегидратация гидроксциклогексанолонов

Наличие подвижных атомов водорода в α -положении к гидроксильной группе циклогексанолонов обуславливает их способность к дегидратации по двум направлениям с участием водо-

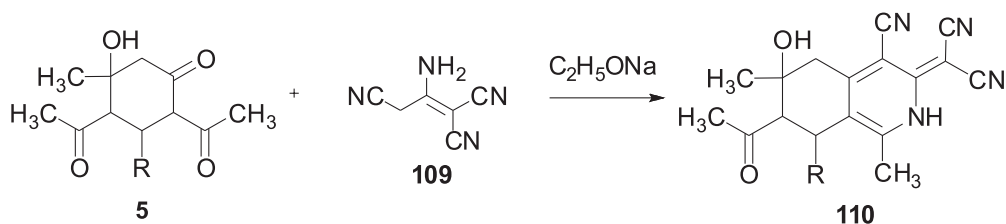


Схема 43

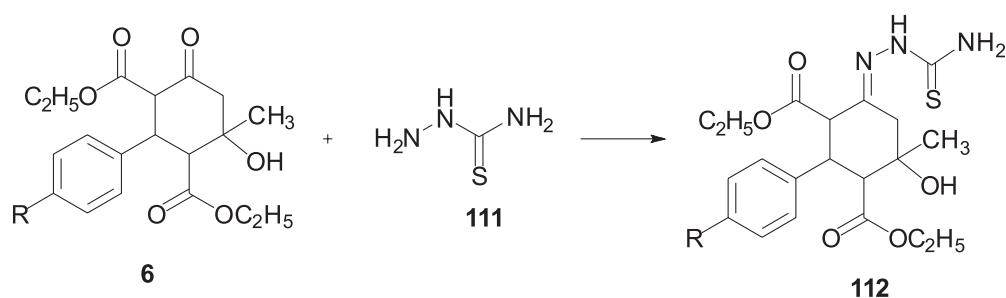


Схема 44

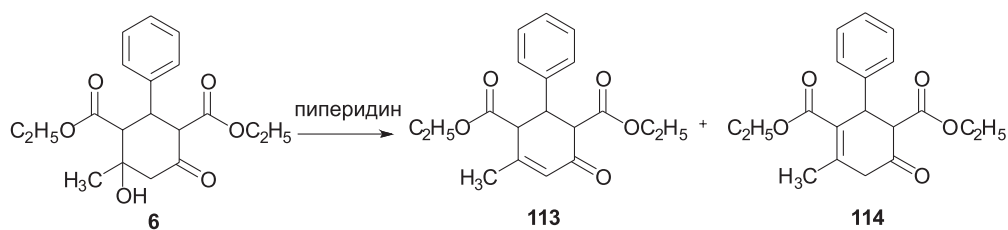


Схема 45

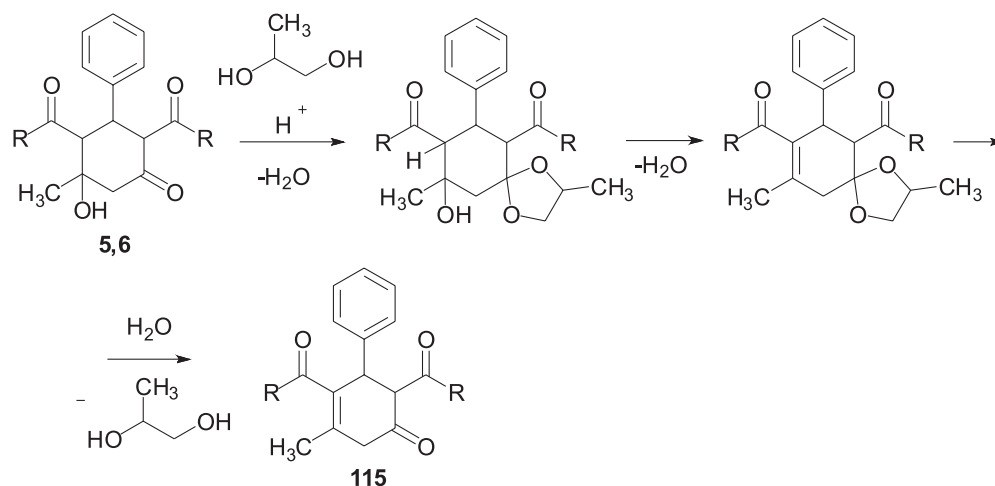


Схема 46

рода при атомах C³ либо C⁵ и образованием α,β- или β,γ-циклогексенонов. Обычно реализуется одновременное протекание обоих направлений дегидратации, приводящее к смеси α,β- и β,γ-циклогексенонов **113** и **114** в соотношении 2:1 при использовании в качестве катализатора пиперидина в смеси этанола и хлороформа [45] (схема 45).

Более селективный процесс наблюдается в присутствии кислотных катализаторов, например, соляной кислоты в этаноле, хлороформе, ледяной уксусной кислоте [46, 47] или *para*-толуолсульфокислоты в кипящем бензоле [48].

Описан и пример кислотокатализируемого селективного синтеза β,γ-циклогексенонов **115**, который достигается при проведении дегидратации в пропиленгликоле [49] (схема 45). Наиболее вероятно, что такой вариант обусловлен превращением под действием гликоля кетонной группы в кетальную, после чего следует дегидратация с образованием сопряженной с ацетильным или алкоксикарбонильным заместителем олефиновой связи. Выделяющаяся при этом вода способ-

ствует гидролизу кеталей и генерированию кетогруппы (схема 46).

Магеррамов А.М., Исмиев А.И. и сотр. установили, что дикарбоксилат **113**, полученный дегидратацией циклогексенолона **6**, при кипячении в этаноле легко реагирует с гидразоном **116** с образованием гидразона **117**, молекулярная структура которого была установлена при помощи РСА [50, 51] (схема 47).

5. Окисление по Байеру-Виллингеру и ароматизация гидроксциклогексанонов

Авторы [52] изучили перекисное окисление дикарбоксилатов **6** в условиях реакции Байера-Виллингера и обнаружили, что в уксусной кислоте под действием 30% H₂O₂ при 95°C происходит деструкция циклогексанового кольца с образованием ранее неизвестных этил 4-арил-2-метил-2-карбоксиметил-5-оксодигидрофуран-3-карбоксилатов **118**, состав и строение которых доказаны с помощью спектральных и структурных методов (схема 48).

Диацетил(диэтилкарбонил)замещенные циклогексанолы **5, 6** при взаимодействии с йодом в

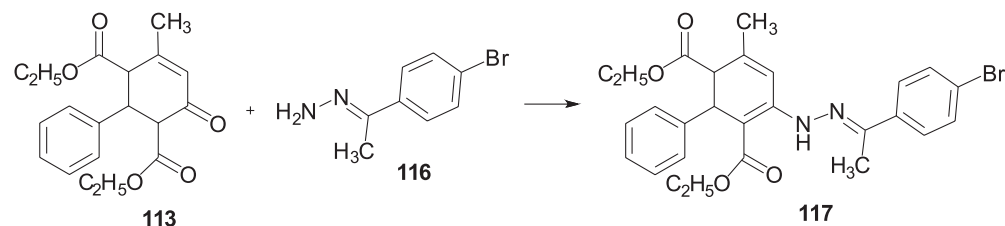


Схема 47

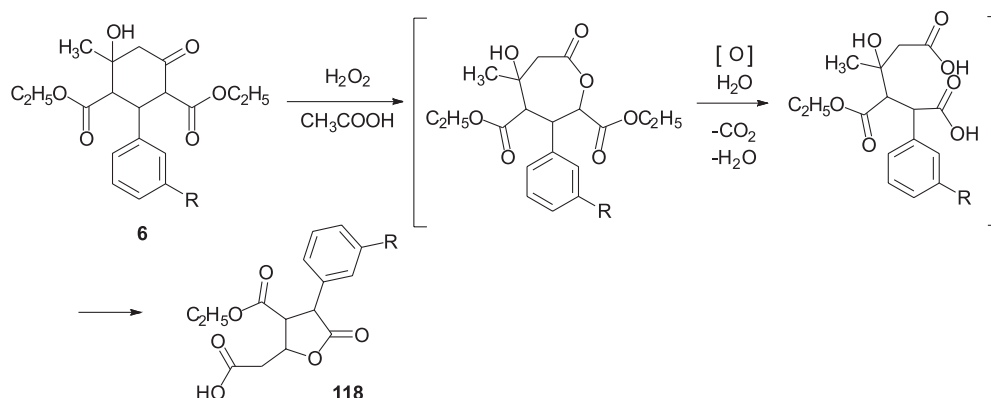


Схема 48

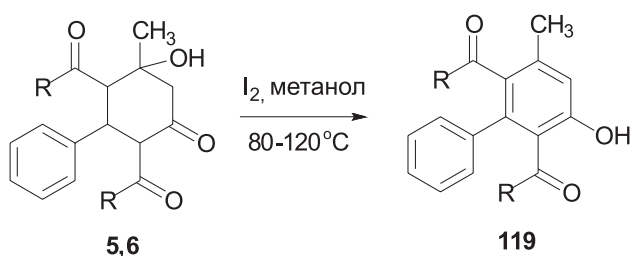


Схема 49

метаноле піддаються окислювальної ароматизації, що приводить до високофункціоналізованим производним бифеніла **119** з виходами 50-55% [53] (схема 49).

Література

1. Kriven'ko A. P., Sorokin V. D. *Russ. J. Org. Chem.*, 1999, Vol. 35, No.8, pp.1097-1112.
2. Sorokin V. V., *Diss. dokt. khim. nauk, Saratov*, 2004, 305 p.
3. Hote B. S., Lokhande P. D. *Synt. Commun.*, 2014, Vol. 44, No.10, pp.1492-1500.
4. Sorokin V. V., Ramazanov A. K., Kriven'ko A. P. *Izvestiya Vysshikh uchebnykh zavedeniy. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2002, Vol. 45, No.6, pp.129-134.
5. Rehberg R., Krohnke F. *Lieb. Ann.* 1968, Bd. 717, pp.91-95.
6. Petkov I., Ojilova A., Markov P. *Monatsh. Chem.*, 1990, Vol. 121, No.1, pp.85-88.
7. Aliyev Z. G., Gein V. L., Nosova N. V., Potemkin K. D., Krivenko A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, 2006, Vol. 42, No.9, pp.1411-1413.
8. Gein V. L., Levandovskaya E. V., Nosova N. V., Antonova N. V., Voronina E. V., Vakhrin M. I., Kriven'ko A. P. *Pharm. Chem. J.*, 2007, Vol. 41, No.12, pp.643-645.
9. Subbotin V. E., Sorokin V. V., Golikov A. G., Kriven'ko A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, 2010, Vol. 46, No.4, pp.594-596.
10. Sargsyan M. S., Hayotsyan S. S., Khachatryan A. Kh., Badasyan A. E., Panosyan G. A., Konkova S. G. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2013, Vol. 48, No.12, pp.1805-1808.
11. Sorokin V. V. *Izvetiya Saratovskoho universiteta. Seriya Khimiya, Biologiya, Ekologiya*, 2007, Vol. 7, pp.42-46.
12. Morozova A. A. *Diss. kand. khim. nauk, Saratov*, 2008, 160 p.
13. Nitta H., Tahimoto K., Ueda I. *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, Vol. 40, No.4, pp.858-863.
14. Kingsbury C. A., Richard S. E., Perun T. J. *J. Org. Chem.*, 1970, Vol. 35, No.9, pp.2913-2918.
15. Stanley J., Kingsbury C. A. *J. Org. Chem.*, 1986, Vol. 51, No.13, pp.2539-2544.
16. Sorokin V. V., Kriven'ko A. P., Ramazanov A. K. *Russ. Chem. Bull.*, 2004, Vol. 53, No.12, pp.2782-2786.
17. Ramazanov A. K., *Diss. kand. khim. nauk, Saratov*, 2003, 128 p.
18. Grigir'eva E. A., Komintern E. A., Kriven'ko A. P., Sorokin V. V. *Khimiya i kompyuternoe modelirivaniye. Butlerovskiyе soobscheniya*, 2004, Vol. 5, No.2, pp.59-63.
19. Subbotin V. E., Torgashin E. M., Ramazanov A. K., Sorokin V. V. *Sovremennye problemy teoreticheskoy i eksperimental'noy khimiyi. Saratov*, 2007, p.147.
20. Subbotin V. E., Sorokin V. V. *Problemy teoreticheskoy i eksperimental'noy khimiyi, Ekaterinburg*, 2007, p.319.
21. Sorokin V. V., Grogor'ev A. V., Ramazanov A. K., Kriven'ko A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, 2000, Vol. 36, No.6, pp.781-784.
22. Ramazanov A. K., Sorokin V. V., Kriven'ko A. P. *Khimiya i kompyuternoe modelirivaniye. Butlerovskiyе soobscheniya*, 2002, No.6, pp.79-84.
23. Sorokin V. V., Kriven'ko A. P., Vinogradova N. A., Plotnikov O. P. *Khim.-Farm. Zhurn.*, 2001, Vol. 35, No.9, pp.24-25.
24. Shchelochkova O. A., Sorokin V. V., Kriven'ko A. P. *Khimiya i kompyuternoe modelirivaniye. Butlerovskiyе soobscheniya*, 2003, No.1, pp.20-22.
25. Shchelochkova O. A., *Diss. kand. khim. nauk, Saratov*, 2006, 167 p.
26. Krivenko A. P., Kozlova E. A., Grigorev A. V., Sorokin V. V. *Molecules*, 2003, Vol. 8, No.2, pp.251-255.
27. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A. *Acta Cryst. Sect. E*, 2011, Vol. 67, p.o187.
28. Ismiyev A. I., Rashidov B. A., Aliyev I. A. *Azerb. Chem. J.*, 2011, No.2, pp.73-77.
29. Ismiyev A. I., Maharramov A. M., Aliyeva R. A., Asketov R. K., Makhmudov K. T., Kopylovich M. N., Naili H., Pombeiro J. L. *J. Mol. Struct.*, 2013, Vol. 1032, pp.83-87.
30. Gein V. L., Nosova N. V., Potemkin K. D., Aliyev Z. G., Kriven'ko A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, 2005, Vol. 41, No.7, pp.1016-1022.

Для підвищення ефективності окислювальної ароматизації також використовувався ряд інших розчинників і реагентів, серед яких найбільш зручною виявилася система ДАБКО-ДМФА, що дозволяє підвищити виходи производних бифеніла до 50%.

Висновки

Обобщены литературные источники, описывающие методы синтеза, таутомерию и химические превращения диацетил(диалкоксикарбонил) замещенных циклогексанолонов. Показано, что указанный тип соединений отличается широким синтетическим потенциалом и может успешно применяться для получения разнообразных ациклических и гетероциклических производных.

31. Rajanarendar E., Rao K. E., Karunakar D. *Ind. J. Chem. B.*, 2006, Vol. 45, No.3, pp.805-807.
32. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A., Askerov R. K., Khrustalev V. N. *Acta Cryst. Sect. E.*, 2011, Vol. 67, p.o1127.
33. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A. *News of Baku university. Series of natural sciences*, 2011, No.1, p.35.
34. Ismiyev A. I., Maharramov A. M., Rashidov B. A., Mammadova G. Z., Askerov R. K. *Acta Cryst. Sect. E.*, 2011, Vol. 67, p.o3018.
35. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A. *Acta Cryst. Sect. E.*, 2011, Vol. 67, p.m786.
36. Maharramov A. M., Ismiyev A. I., Rashidov B. A. *News of Baku university. Series of natural sciences*, 2011, No.4, p.22.
37. Gulai T. V., Golikov A. G. *Russ. J. Org. Chem.*, 2012, Vol. 48, No.4, pp.613-615.
38. Poplevina N. V., Kuznetsova A. A., Kriven'ko A. P. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2010, Vol. 46, No.9, pp.1148-1150.
39. Dyachenko V. D., Sukach S. M., Dyachenko A. D., Zubatyuk R. I., Shishkin O. V. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2010, Vol. 80, No.10, pp.2037-2042.
40. Sukach S. M., Dyachenko V. D. *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, Vol. 51, No.7, pp.1020-1025.
41. Dyachenko V. D., Sukach S. M. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2012, Vol. 82, No.2, pp.305-309.
42. Sukach S. M., Dyachenko V. D. *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, Vol. 51, No.6, pp.903-905.
43. Dyachenko V. D., Sukach S. M., Dyachenko A. D. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2015, Vol. 51, No.1, pp.51-55.
44. Poplevina N. V., Kriven'ko A. P., Shchelochkova O. A., Golikova A. G., Solodovnikov S. F. *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, Vol. 45, No.12, pp.1790-1794.
45. Lopez A. F. J., Mendoza P. G., Benitez F. Z., Gonzalez F. S. *An. Real. Soc. Esp. Quim.*, 1984, Vol. 80C, p.83.
46. Niwas S., Kumar S., Bhaduri A. *Indian J. Chem. B.*, 1984, Vol. 23, No.7, pp.599-602.
47. Ismiyev A. I., Rashidov B. A., Allakhverdiyev M. A. *Azerb. Chem. J.*, 2007, No.3, p.115.
48. Lopez A. F. J., Mendoza P. G., Benitez F. Z., Gonzalez F. S. *An. Real. Soc. Esp. Quim.*, 1985, Vol. 81C, p.5.
49. Grigor'eva E. *Diss. kand. khim. nauk, Saratov*, 1990, 139p.
50. Ismiyev A. I., Maharramov A. M., Askerov R. K., Potekhin K. A. *J. Struct. Chem.*, 2015, Vol. 56, No.6, pp.1209-1211.
51. Ismiyev A. I. *News of Baku university. Series of natural sciences*, 2013, No.3, p.22.
52. Zinina E. A., Poplevina N. V., Sorokin V. V. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2012, Vol. 48, No.10, pp.1562-1564.
53. Sharma A., Pandey J., Tripathi R. P. *Tetrahedron Lett.*, 2009, Vol. 50, No.16, pp.1812- 1816.

Надійшла до редакції 23.10.2016 р.

УДК 547.785.51 + 661.122

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНОСТІ І СУПРОВІДНИХ ДОМІШОК ТАБЛЕТОК ПАНТОПРАЗОЛУ МЕТОДОМ ВЕРХ

Н.А.Савіна, О.М.Кузнецова, В.В.Брязкало, В.М.Брицун, Н.В.Останіна

Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М.Марзєєва Національної академії медичних наук України»

02660, Україна, м. Київ, вул. Попудренка, 50. E-mail: britsun167@ukr.net

Ключові слова: пантопразол; таблетки; ВЕРХ; кількісне визначення; гастрорезистентність; супровідні домішки; контроль якості

Методом обернено-фазової ВЕРХ здійснено контроль якості лікарського засобу пантопразолу (таблетки іноземного виробництва). Проведено кількісне визначення, оцінка гастрорезистентності і вмісту супровідних домішок. Результати випробувань узагальнені в п'яти таблицях, а хроматограма досліджуваного розчину пантопразолу наведена на рисунку. Кількісне визначення діючої речовини виконували методом зовнішнього стандарту. Встановлено, що вміст субстанції в лікарському засобі становить 40,2 мг (100,5%), тобто знаходиться в межах норми. Дослідження на гастрорезистентність показали, що після обробки децимолярним розчином хлористоводневої кислоти розчинилось 0,4% пантопразолу, тобто лікарський засіб задовольняє вимогам специфікації виробника. Визначення супровідних домішок проводили порівнянням з розчином з відомою концентрацією домішки (для ідентифікованих домішок) і порівнянням з розведеним розчином основної речовини (для неідентифікованих домішок). Для з'ясування кількості домішок були приготовлені розчин для тесту придатності системи (який містить пантопразол і домішки сульфону та сульфід), розчини порівняння (з концентрацією пантопразолу, відповідно, 0,1% і 1,0% від досліджуваного розчину) і досліджуваний розчин. Проведені нами випробування показали, що таблетки пантопразолу містять 0,17% ідентифікованих і 0,10% неідентифікованих домішок, тобто сумарний вміст усіх домішок – до 0,27%. Таким чином, за перевіреними показниками лікарський засіб таблетки пантопразолу відповідає вимогам нормативної документації і є безпечним для споживачів.

THE STUDY OF THE QUANTITATIVE CONTENT, GASTRO-RESISTANCE AND RELATED IMPURITIES IN PANTOPRAZOLE TABLETS BY HPLC

N.A.Savina, O.M.Kuznetsova, V.V.Bryazkalo, V.M.Britsun, N.V.Ostanina

Key words: pantoprazole; tablets; HPLC; quantitative determination; gastro-resistance; related impurities; quality control
The quality control of pantoprazole tablets of foreign manufacture has been carried out by the method of reverse-phase HPLC. The quantitative determination, the assessment of gastro-resistance and the content of related impurities have been conducted. The test results are summarized in five Tables, and the chromatogram of pantoprazole test solution is shown in Fig. The quantitative determination of the active substance was performed by the external standard method. It has been found that the content of the substance in the medicine is 40.2 mg (100.5%), i.e. within the normal range. The gastro-resistance study demonstrated that after treating with decimolar solution of hydrochloric acid 0.4% of pantoprazole was dissolved. Thus, the medicine complies with the manufacturer's specifications. Determination of related impurities was performed using the method of the reference solution (with the known concentration of the impurity for identified impurities) and comparing with a dilute solution of the active substance (for unidentified impurities). The solution for the system suitability test (containing pantoprazole and impurities – sulphone and sulphide), reference solutions (with the pantoprazole concentration of 0.1% and 1.0% of the test solution, respectively) and the test solution were prepared to determine the amount of impurities. Our studies have shown that pantoprazole tablets contain 0.17% of the identified and 0.10% of the unidentified impurities (the total content of all impurities is up to 0.27%). Thus, the pantoprazole parameters tested correspond to the regulatory requirements, and this medicine is safe for consumers.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В ТАБЛЕТКАХ ПАНТОПРАЗОЛА МЕТОДОМ ВЭЖХ

Н.А.Савина, О.М.Кузнецова, В.В.Брязкало, В.М.Брицун, Н.В.Останіна

Ключевые слова: пантопразол; таблетки; ВЭЖХ; количественное определение; гастрорезистентность; сопутствующие примеси; контроль качества
В работе методом обращенно-фазовой ВЭЖХ осуществлен контроль качества лекарственного средства пантопразола (таблетки иностранного производства). Проведено количественное определение, оценка гастрорезистентности и содержания сопутствующих примесей. Результаты испытаний обобщены в пяти таблицах, а хроматограмма испытуемого раствора пантопразола приведена на рисунке. Количественное определение действующего вещества выполняли методом внешнего стандарта. Установлено, что содержание субстанции в лекарственном средстве составляет 40,2 мг (100,5%), т. е. находится в пределах нормы. Исследования на гастрорезистентность показали, что после обработки децимолярным раствором хлоридной кислоты растворилось 0,4% пантопразола, т.е. лекарственное средство соответствует требованиям спецификации производителя. Определение сопутствующих примесей проводили сравнением с раствором с известной концентрацией примеси (для идентифицированных примесей) и сравнением с разбавленным раствором основного вещества (для

неидентифіцированих примесей). Для выяснения количества примесей были приготовлены раствор для тестирования пригодности системы (содержащий пантопразол и примеси – сульфон и сульфид), растворы сравнения (с концентрацией пантопразола, соответственно, 0,1% и 1,0% от исследуемого раствора) и исследуемый раствор. Проведенные нами исследования показали, что таблетки пантопразола содержат 0,17% идентифицированных и 0,10% неидентифицированных примесей, т.е. суммарное содержание всех примесей – до 0,27%. Таким образом, по проверенным показателям лекарственный препарат пантопразол соответствует требованиям нормативной документации и является безопасным для потребителей.

Серед органотропних лікарських засобів, які піддаються всебічному контролю якості в Державній науково-дослідній лабораторії з контролю якості лікарських засобів, є група ліків, призначена для боротьби з захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Так, для лікування кислотозалежних патологій шлунка, стравоходу та дванадцятипалої кишки використовуються дві категорії ліків: блокатори H_2 -гістамінових рецепторів [3, 9] та інгібітори протонної помпи [3, 8, 10, 11]. Механізм дії останніх полягає в частковому інгібуванні роботи ферменту воднево-калійної аденозинтрифосфатази парієтальних клітин шлунка, в результаті чого зменшується продукування хлористоводневої кислоти.

З 1989 р. в терапії знайшли використання такі інгібітори протонної помпи, що чинять протипрозракову і антисекреторну дію: омепразол (1989), лансопразол (1995), рабепразол (1999), пантопразол (2000), езомепразол 2001, декслансопразол (2009) [3, 8, 10, 11]. Всі ці сполуки є похідними 2-[[[піридин-2'-іл)метил]сульфоксид]бензімідазолу і мають схожу хімічну будову і механізми терапевтичної дії.

З огляду на потребу населення України в лікарських засобах – інгібіторах протонної помпи фармакопейної чистоти [5, 12] нами було проведено дослідження методом ВЕРХ таблеток пантопразолу (субстанція (RS)-5-(дифторометокси)-2-[[3',4'-диметоксипіридиніл-2'-іл)метилсульфоксид]-3H-бензімідазол) іноземного виробництва на від-

повідність вимогам нормативної документації (НД) щодо кількісного визначення діючої речовини, гастрорезистентності і вмісту супровідних домішок. Дані були отримані завдяки використанню такого чутливого та селективного інструментального методу, як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), що в останні десятиліття стала доступним і надійним засобом контролю складу індивідуальних речовин та багатокомпонентних сумішей і визначення остаточних кількостей різноманітних сполук [6, 7].

Схема синтезу пантопразолу **8** відтворена за даними статей та патентів [1, 13, 14] і містить 7 стадій (схема 1).

Дослідження здійснювали методом обернено-фазової ВЕРХ в ізократичному режимі з детектуванням в УФ-області спектра (див. експериментальну частину).

Статистичний аналіз отриманих результатів і оцінку невизначеності проводили згідно з ДФУ (підрозділ 5.3) [2].

Тест придатності хроматографічної системи відповідав вимогам НД (для 5-ти паралельних інжецій середнє значення коефіцієнта симетрії знаходилось у межах 0,8-1,5, відносно стандартне відхилення площ піків на хроматограмах розчину порівняння – не більше 2,0%).

Кількісне визначення

Кількісне визначення діючої речовини проводили методом зовнішнього стандарту: розчин порівняння і досліджуваній розчин поперемін-

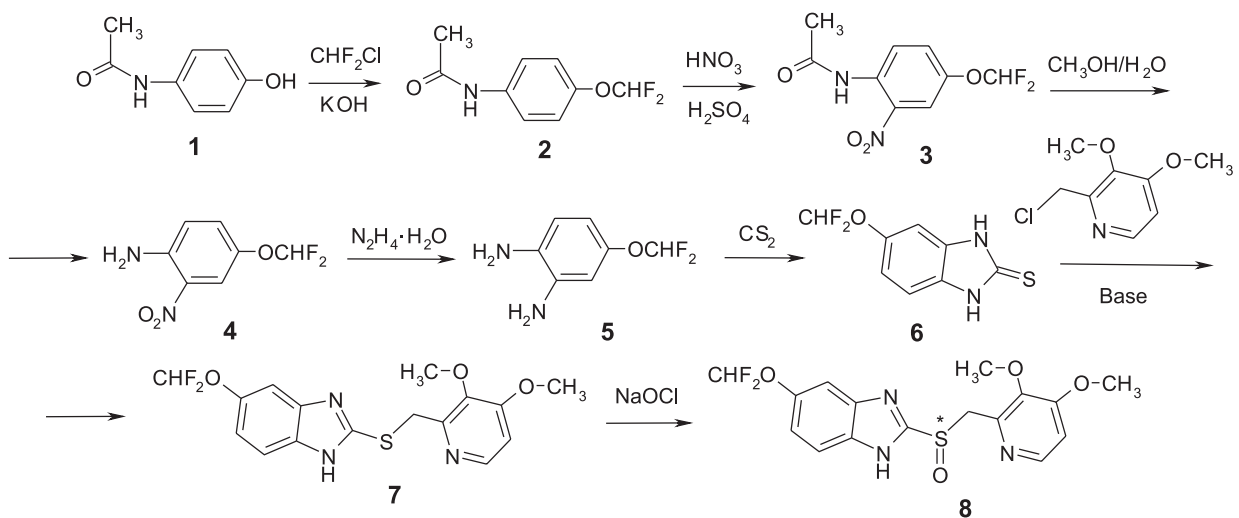


Схема 1

Таблиця 1

Кількісне визначення методом ВЕРХ пантопразолу в таблетках

№	Розчин порівняння		Досліджуваний розчин	
	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків
1	10,339	1655,2	10,381	1825,8
2	10,340	1654,0	10,372	1867,5
3	10,346	1655,2	10,337	1868,1
4	10,339	1651,1	10,332	1867,8
5	10,374	1649,8	10,336	1865,4
6	10,347	1650,8	10,345	1850,5
Середнє значення	10,348	1652,7	10,351	1857,5
Відносне стандартне відхилення, %	0,13	0,15	0,20	0,91

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 1,03-1,05.

но хроматографували і отримували середні значення площ піків пантопразолу натрію сесквігідрату (ПНС) (табл. 1).

Заявлена кількість основи пантопразолу в таблетках складала 40,0 мг, нормування впродовж терміну придатності – 93-105% від заявленої кількості пантопразолу, тобто 37,2-42,0 мг.

Кількість основи пантопразолу в таблетці $C_{\text{мг}}$ обчислювали за формулою:

$$C_{\text{мг}} = S_{\text{досл.кількісн.}} / S_{\text{порівн.}} \times m_{\text{станд.}} \times K \times (P/100), \quad (1)$$

де: $S_{\text{досл.кількісн.}}$ – середня площа піку ПНС на хроматограмі досліджуваного розчину; $S_{\text{порівн.}}$ – середня площа піку ПНС на хроматограмі розчину порівняння в даній серії випробовувань; $m_{\text{станд.}}$ – наважка стандартного зразка ПНС (мг); P – чистота стандарту (100,2%); K – коефіцієнт перерахунку між молекулярними масами основи пантопразолу та його натрієвої солі сесквігідрату (0,88657).

Розрахунок за формулою (1) з використанням цифр табл. 1 свідчить, що $C_{\text{мг}} = 40,2$ мг (100,5%), тобто лікарський засіб відповідає вимогам специфікації виробника.

Дослідження на гастрорезистентність

У відповідності до вимог специфікації виробника не більше 10% пантопразолу може переходити в децимолярний розчин хлористоводневої кислоти. Кількість розчиненого пантопразолу контролювали методом ВЕРХ (див. експериментальну частину і табл. 2).

Кількість пантопразолу у відсотках, що перейшов у розчин (% Пант_{розч.}), обчислювали за формулою:

$$\% \text{ Пант}_{\text{розч.}} = \left(\left(\frac{S_{\text{досл.кількісн.}}}{S_{\text{порівн.}}} \times m_{\text{станд.}} \times K \times P/100 \right) / 40 \right) \times 100\% - \left(\left(\frac{S_{\text{досл.гастрорез.}}}{S_{\text{порівн.}}} \times m_{\text{станд.}} \times K \times P/100 \right) / 40 \right) \times 100\%, \quad (2)$$

де: $S_{\text{досл.кількісн.}}$ і $S_{\text{досл.гастрорез.}}$ – середні площі піку ПНС на хроматограмі досліджуваних розчинів; $S_{\text{порівн.}}$ – середня площа піку ПНС на хроматограмі розчину порівняння в даній серії випробовувань; $m_{\text{станд.}}$ – наважка стандартного зразка ПНС (мг); P – чистота стандарту (100,2%); K – коефіцієнт перерахунку між молекулярними масами основи пантопразолу та його натрієвої солі сесквігідрату (0,88657).

Таблиця 2

Дослідження методом ВЕРХ гастрорезистентності таблеток пантопразолу

№	Розчин порівняння		Досліджувані розчини	
	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків
1	10,351	1654,2	10,343	1836,4
2	10,372	1650,4	10,338	1849,5
3	10,362	1653,1	10,379	1840,0
4	10,340	1653,3	10,362	1855,2
5	10,381	1654,4	10,368	1859,1
6	10,345	1653,3	10,358	1865,3
Середнє значення	10,360	1653,1	10,358	1850,9
Відносне стандартне відхилення, %	0,15	0,09	0,15	0,60

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 1,03-1,06.

Розрахунок за формулою (2) з використанням цифр табл. 2 свідчить, що після обробки децимлярним розчином хлоридної кислоти розчинилось 0,4% пантопразолу, тобто лікарський засіб задовольняє вимогам специфікації виробника.

Визначення супровідних домішок

У нормативній документації на лікарський засіб таблетки пантопразолу вказано, що сума ідентифікованих та неідентифікованих домішок протягом терміну придатності повинна бути не більше 1,0%. Згідно з даними Європейської фармакопеї [4] субстанція пантопразолу натрію сесквігідрату може містити ідентифіковані домішки **A-F** (схема 2). Слід відзначити, що сполука **E** містить два асиметричні центри та існує у вигляді пари енантіомерів (які можна визначити лише на оптично активній нерухомій фазі) і пари діастереомерів (які здатні розділитись і на оптично неактивній нерухомій фазі), що ускладнює процес розпізнавання домішок.

Ідентифіковані сполуки **A** і **B** утворюються на останніх стадіях синтезу пантопразолу і є основними забруднювачами його субстанції та лікарських засобів. Тому вони нормуються індивідуально: вміст кожної допускається до 0,2%.

Визначення супровідних домішок виконували методами порівняння з розчином з відомою концентрацією домішки (для ідентифікованих домішок) і порівняння з розведеним розчином основної речовини (для неідентифікованих домішок).

Для кількісного визначення домішок були приготовлені розчин для тесту придатності системи (який містить ПНС та домішки **A** і **B**), розчини порівняння (з концентрацією ПНС відповідно 0,1% і 1,0% від досліджуваного розчину) і досліджуваний розчин.

Результати випробовувань наведені в табл. 3-5, а хроматограма досліджуваного розчину пантопразолу натрію сесквігідрату відображена на рисунку.

Для домішок **A** і **B** розрахунки проводились за формулою:

$$\% \text{ домішки} = \frac{S_{\text{домішки досл.}}}{S_{\text{домішки порівн.}}} \times \frac{C_{\text{пант. порівн.}}}{C_{\text{пант. досл.}}} \times 100\%, \quad (3)$$

де: $S_{\text{домішки досл.}}$ – площа піку домішки на хроматограмі досліджуваного розчину; $S_{\text{домішки порівн.}}$ – площа піку домішки на хроматограмі тестового розчину придатності системи; $C_{\text{пант. порівн.}}$ – концентрація ПНС в розчині порівняння (0,1%), мг/мл; $C_{\text{пант. досл.}}$ – концентрація ПНС у досліджуваному розчині, мг/мл.

Розрахунки з використанням формули (3) і даних табл. 3, 5 показують, що вміст домішок **A** і **B**, складає відповідно, 0,12% і 0,05%.

Для невідомих домішок розрахунок здійснювався за подібною до (3) формулою, в якій замість площі піку домішки $S_{\text{домішки порівн.}}$ використовувалась середня площа піку ПНС хроматограми розчину 0,1% з табл. 4.

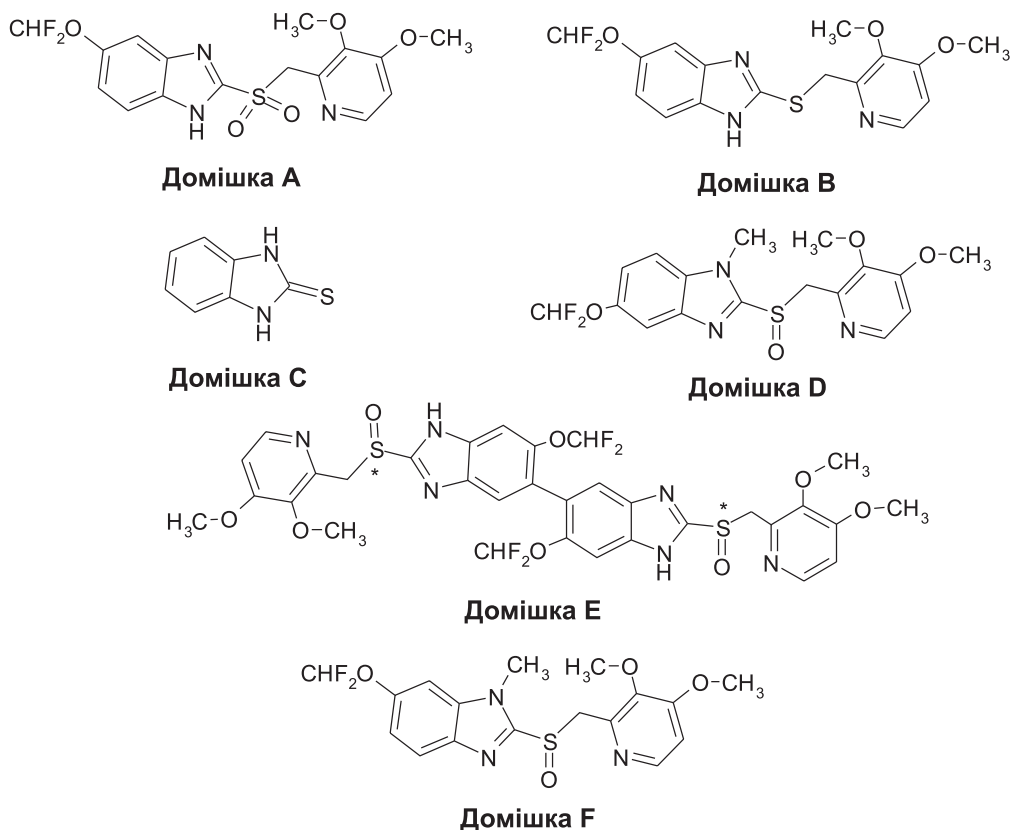


Схема 2

Таблиця 3

Результати тесту придатності системи для визначення домішок у таблетках пантопразолу

№	Пантопразолу натрію сесквігідрат		Домішка А (сульфон)		Домішка В (тіоетер)	
	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків
1	10,305	10,911	14,495	15,938	23,643	19,020
2	10,304	11,315	14,495	16,053	23,651	19,219
3	10,308	11,101	14,493	15,610	23,663	19,415
Середнє значення	10,306	11,109	14,494	15,867	23,652	19,218
Відносне стандартне відхилення, %	0,02	1,82	0,01	1,45	0,04	1,03

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 0,99-1,18.

Обчислення свідчать, що сумарний вміст неідентифікованих домішок 1-6 складає до 0,10%, а сумарний вміст усіх домішок – до 0,27%.

Експериментальна частина

Дослідження проводили на хроматографі Agilent 1200 зі спектрофотометричним детектором: колонка Phenomenex Luna 5 μm C8(2) 100 Å (довжина – 250 мм, діаметр – 4,6 мм), температура колонки 30°C, швидкість потоку – 1 мл/хв, $\lambda = 290$ нм, об'єм інжектування – 20 мкл, рухома фаза – ацетатний буфер : ацетонітрил 65 : 35 (об'ємні %).

Використовували комерційно доступні стандартні зразки USP Reference Standard пантопразолу натрію сесквігідрату, домішок А і В виробництва фірми Sigma-Aldrich.

Кількісне визначення. Розчин порівняння: вміщують стандартний зразок 40,26 мг пантопразолу натрію сесквігідрату в мірну колбу на 100 мл, додають рухомої фази до мітки і збовтують до розчинення. Потім 1 мл цього розчину переносять до мірної колби на 10 мл і доводять об'єм рухомою фазою до мітки (концентрація ПНС – 0,04026 мг/мл).

Досліджуваний розчин: розтирають 10 таблеток пантопразолу до отримання однорідного порошку. Відважують 235,1 мг і вміщують у мірну колбу на 100 мл, додають рухомої фази до мітки, розчиняють, фільтрують, відбирають 1 мл, переносять до колби на 10 мл і доводять об'єм рухомою фазою до мітки. Результати досліджень викладені у табл. 1.

Дослідження на гастрорезистентність. Таблетки у кошиках приладу для розчинення (опис наведено в підрозділі 2.9.3 [2]) в 1000 мл розчину 0,1М HCl з температурою $37,0 \pm 0,5$ °C перемішують впродовж 2 год зі швидкістю обертання 100 об/хв. Через зазначений інтервал часу таблетки виймають і промивають дистильованою водою. Далі з таблеток готують 6 розчинів згідно з тестом «Кількісне визначення», а кількість пантопразолу в розчинах визначають методом ВЕРХ способом, описаним у тесті «Кількісне визначення». Результати досліджень наведені у табл. 2.

Визначення супровідних домішок. Для випробування придатності системи готують розчин, що містить в 100 мл рухомої фази приблизно по 40 мг стандартних зразків: пантопразолу натрію

Таблиця 4

Результати хроматографування розчинів порівняння

№	Стандартний розчин 0,1% (0,4026 мкг/мл)		Стандартний розчин 1,0% (4,026 мкг/мл)	
	час утримування, хв	площа піків	час утримування, хв	площа піків
1	10,308	13,749	10,363	157,806
2	10,308	13,864	10,354	158,292
3	10,305	13,815	10,375	158,322
Середнє значення	10,307	13,809	10,364	158,140
Відносне стандартне відхилення, %	0,02	0,42	0,10	0,18

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 1,01-1,20.

Таблиця 5

Продовження таблиці 5

Визначення методом ВЕРХ супровідних домішок у досліджуваному розчині

№	Сполука	Час утримування, хв	Площа піків
1	2	3	4
1	Невідома домішка 1	3,284	0,688
		3,287	0,673
		3,290	0,663
	Середнє	3,287	0,675
	Відносн. ст. відх.,%	0,09	1,87
2	Невідома домішка 2	3,575	0,353
		3,580	0,361
		3,585	0,367
	Середнє	3,580	0,360
	Відносн. ст. відх.,%	0,14	1,95
3	Невідома домішка 3	5,513	0,822
		5,512	0,812
		5,513	0,838
	Середнє	5,513	0,824
	Відносн. ст. відх.,%	0,01	1,59
4	Пантопрозол	10,331	17275,1
		10,332	17246,1
		10,334	17248,4
	Середнє	10,332	17256,5
	Відносн. ст. відх.,%	0,01	0,09

1	2	3	4
5	Домішка А (сульфон)	14,514	19,340
		14,518	18,608
		14,524	18,98
	Середнє	14,519	18,98
	Відносн. ст. відх.,%	0,03	1,93
6	Невідома домішка 4	15,775	0,951
		15,737	0,965
		15,755	0,987
	Середнє	15,756	0,968
	Відносн. ст. відх.,%	0,12	1,88
7	Невідома домішка 5	17,476	0,948
		17,520	0,985
		17,508	0,955
	Середнє	17,501	0,963
	Відносн. ст. відх.,%	0,13	2,04
8	Невідома домішка 6	18,294	8,630
		18,287	8,929
		18,292	8,372
	Середнє	18,291	8,764
	Відносн. ст. відх.,%	0,02	1,73
9	Домішка В (тіоетер)	23,679	8,663
		23,701	8,904
		23,721	8,966
	Середнє	23,700	8,84
	Відносн. ст. відх.,%	0,09	1,81

Примітка: коефіцієнт симетрії піків на хроматограмах 1,03-1,17.

сесквігідрату (40,19 мг), домішки А (сульфону) (40,04 мг) і домішки В (тіоетеру) (40,02 мг). Далі 0,1 мл отриманого розчину розводять рухомою фазою до 100 мл і фільтрують. Отриманий розчин містить приблизно по 0,04 мкг/мл вищевказаних сполук. Результати випробування наведені в табл. 3.

Розчини порівняння вміщують стандартного зразка 40,26 мг пантопрозолу натрію сесквігідрату в мірну колбу на 100 мл, додають до мітки рухомої фази.

Для отримання розчину з концентрацією пантопрозолу 1,0% від концентрації досліджуваного переносять 0,1 мл вищевказаного розчину до

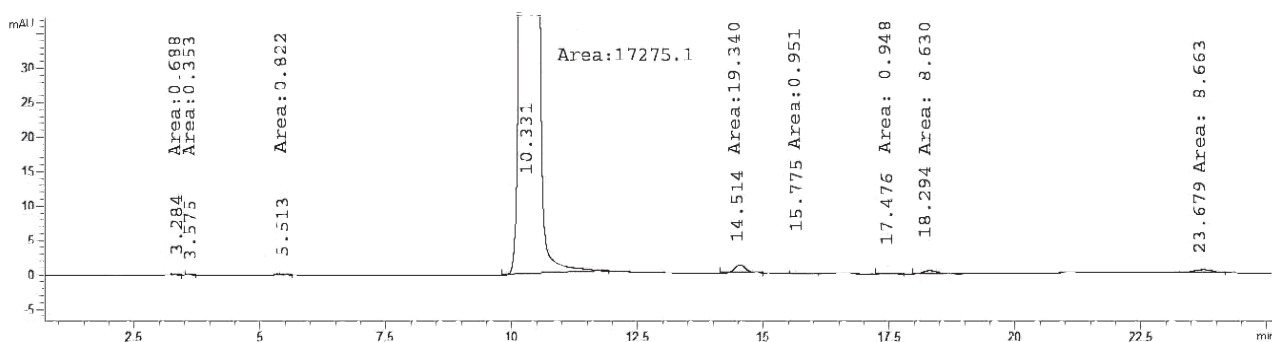


Рис. Хроматограма досліджуваного розчину пантопрозолу.

мірної колби на 10 мл і доводять об'єм рухомою фазою до мітки. Концентрація пантопразолу натрію сесквігідрату складала 4,026 мкг/мл.

Для отримання розчину з концентрацією пантопразолу в 0,1% від концентрації досліджуваного переносять 0,1 мл вищевказаного розчину до мірної колби на 100 мл і доводять об'єм рухомою фазою до мітки. Концентрація пантопразолу натрію сесквігідрату складала 0,4026 мкг/мл.

Результати випробування розчинів порівняння наведені в табл. 4.

Досліджуваний розчин готують розчиненням 1 таблетки пантопразолу в рухомій фазі, доведенні об'єму до 100 мл і фільтруванні від твердих часток.

Концентрація пантопразолу – приблизно 0,4 мг/мл. Результати випробування наведені в табл. 5.

Висновки

Показано, що високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) є оперативним, точним і чутливим інструментом, придатним для аналізу складних сумішей, зокрема для визначення ступеня чистоти лікарських засобів.

Контроль методом ВЕРХ лікарського засобу пантепразолу (в таблетках) щодо кількісного вмісту діючої речовини, гастрорезистентності і вмісту супровідних домішок показав, що він відповідає вимогам нормативної документації і є безпечним для споживачів.

Література

1. Braude V, Finkelstein N, Chen K, Pilarsky G, Liberman A, Singer C. US 20050075370, 2005.
2. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, Kharkiv: "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 2015, T. 1, 1128 p.
3. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R. Eur. J. of Gastroenterol. and Hepatol., 1995, Vol. 7(5), pp.467-47.
4. European Pharmacopoeia, Eight Edition, 2013, Vol. 2, Strasbourg, p.2960.
5. Kharchenko N. V, Babak O. Ia. *Hastroenterolohiia*, K.: 2007, 720 p.
6. Kheftman E. *Khromatohrafiia. Praktycheskoe prylozheniie metoda*, M.: "Mir", 1986, 422 p.
7. Lloyd R., Kirkland J. W., Dolan W. J. *Introduction to modern liquid chromatography*, Hoboken: J.Wiley&Sons, 2010, 912 p.
8. McDonagh M. S., Carson S., Thakurta S. *Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors*, Oregon: Oregon Health & Science University, 2004, 139 p. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47260>
9. Saad R. J., Chey W. D. *Evidence Based Medicine*, 2007, Vol. 12(3), pp.79-85.
10. Shin J. M., Sachs G. *Current Gastroenterol. Reports*, 2008, Vol. 10(6), pp.528-534.
11. Thomson A. B., Sauve M. D., Kassam N., Kamitakahara H. *World J. of Gastroenterol.*, 2010, Vol. 16(19), pp.2323-2330.
12. Trevys S. P., Teilor R. Kh., Mysevych Dzh. Dzh. *Hastroenterolohiia*, M.: Med. lyt., 2002, 640 p.
13. Trivedi A. M., Singh Sh. K., Tewari N., Prasad M. US 20100210847, 2010.
14. Wei-Dong Ch., Wei Zh., Wen-Jie L. *Chinese J. of Pharmaceuticals*, 2012, Vol. 43(11), pp.881-883.

Надійшла до редакції 22.09.2016 р.

Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ІГЗ НАМН України атестована в Державній службі України по лікарських засобах і акредитована в Національному агентстві по акредитації України згідно з розділами ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 щодо проведення фізико-хімічних, біологічних та токсиколого-гігієнічних випробувань ліків і субстанцій, допоміжних речовин, спеціальних харчових продуктів, парфумерно-косметичних і дезінфекційних виробів, ігор та іграшок. Для цього лабораторія має сучасне обладнання та вимірвальну техніку (газові та рідинні хроматографи, ІЧ- та хроматомас-спектрометри, УФ-спектрофотометр, рН-метри тощо), яку обслуговує штат досвідченого висококваліфікованого персоналу.

УДК 547.828 + 547.824

ЗРУЧНИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ НОВИХ 4-АМІНОЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-7-ОНУ

Г.М.Зінченко, Л.В.Музичка, Є.В.Вервес, О.Б.Смолій

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

Ключові слова: піридо[2,3-*d*]піримідин-7-они; етил 3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилат; 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегід; циклізація

Стаття присвячена розробці зручного підходу до синтезу нових похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону, котрі містять алкіламіногрупи в положенні 4 гетероциклічної системи. При взаємодії 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з (2-етокси-2-оксоетил)трифенілфосфонію бромідом в етанолі в присутності триетиламіну утворюється етил (2E)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилат. Нагрівання 6-амінозаміщених похідних піримідинакрилату з метилатом натрію приводить до внутрішньомолекулярної циклізації і заміни атома хлору на метоксигрупу з утворенням 4-метоксипіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів. Для введення різноманітних азотовмісних замісників у положення 4 гетероциклічної системи отримані сполуки були перетворені на похідні 4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону дією хлорокису фосфору. Розроблений ефективний метод синтезу низки амінозаміщених піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону безпосередньою взаємодією етил (2E)-3-(6-аміно-4-хлоропіримідин-5-іл)акрилату із вторинними амінами в присутності триетиламіну та подальшою обробкою утворених етилакрилатів метилатом натрію при нагріванні в метанолі. Синтезовані сіркомісні похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону також були використані для отримання піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів, які містять залишки вторинних амінів у положенні 4 гетероциклічної системи. Структура отриманих сполук доведена з використанням методів ЯМР спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

A CONVENIENT APPROACH TO THE SYNTHESIS OF NEW 4-AMINO SUBSTITUTED DERIVATIVES PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDIN-7-ONE

H.M.Zinchenko, L.V.Muzychka, Ye.V.Verves, O.B.Smolii

Key words: pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one; ethyl 3-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)acrylate; 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde; cyclisation

This paper is devoted to development of a convenient approach to the synthesis of new pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one derivatives that contain alkylamino groups at position 4 of the heterocycle. The interaction of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde with (2-ethoxy-2-oxoethyl) triphenylphosphonium bromide in ethanol in the presence of triethylamine leads to formation of ethyl (2E)-3-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)acrylate. Heat treatment of 6-amino substituted pyrimidinylacrylate derivatives with sodium methylate leads to the intramolecular cyclization and replacement of the chlorine atom with the methoxy group forming 4-methoxypyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones. In order to introduce various nitrogen-containing substituents at position 4 of the heterocyclic system the aforementioned compounds were converted into 4-chloropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one derivatives using phosphorus oxychloride. The effective method has been developed for the synthesis of a series of amino substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one by a direct reaction of ethyl (2E)-(4-chloro-6-aminopyrimidin-5-yl)acrylate with the secondary amines in the presence of triethylamine. Then ethyl acrylate formed was treated with sodium methylate in methanol. Sulphur-containing derivatives of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one were also synthesized. These derivatives were used to obtain pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones containing the secondary amines at position 4 of the heterocyclic system. The structure of the compounds obtained has been proven using NMR-spectroscopy, mass-spectra and elemental analysis.

УДОБНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ НОВЫХ 4-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-7-ОНА

А.Н.Зинченко, Л.В.Музычка, Е.В.Вервес, О.Б.Смолий

Ключевые слова: пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-оны; этил 3-(4,6-дихлорпириимидин-5-ил)акрилат; 4,6-дихлорпириимидин-5-карбальдегид; циклизация

Статья посвящена разработке удобного подхода к синтезу новых производных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-она, которые содержат алкиламиногруппы в положении 4 гетероциклической системы. При взаимодействии 4,6-дихлорпириимидин-5-карбальдегида с (2-этокси-2-оксоэтил)трифенилфосфония бромидом в этаноле в присутствии триэтиламина образуется этил (2E)-3-(4,6-дихлорпириимидин-5-ил)акрилат. Нагревание 6-аминозамещенных производных пириимидинакрилата с метилатом натрия приводит к внутримолекулярной циклизации и замене атома хлора на метоксигрупу с образованием 4-метоксипиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-онов. Для введения различных азотсодержащих заместителей в положение 4 гетероциклической системы полученные соединения были превращены в производные 4-хлорпиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-она действием хлороксида фосфора. Разработан эффективный метод синтеза ряда аминозамещенных пиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-онов непосредственным взаимодействием этил (2E)-3-(6-амино-4-хлорпириимидин-5-ил)акрилата с вторичными аминами в присутствии триэтиламина и последующей обработкой образовавшихся этилакрилатов метилатом натрия при нагревании в метаноле. Синтезированные серосодержащие производные пиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-она также были использованы для получения пиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-онов, которые содержат остатки вторичных аминов в положении 4 гетероциклической системы. Структура полученных соединений доказана с помощью методов ЯМР спектроскопии, хроматомас-спектрометрии и элементного анализа.

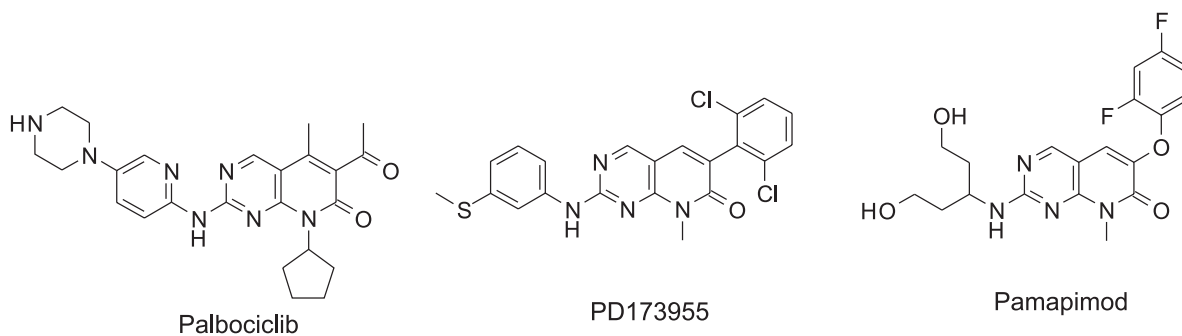


Схема 1

Впродовж останнього десятиріччя похідні піридо [2,3-*d*]піримідину є важливими об'єктами досліджень органічної та фармацевтичної хімії. Посилена увага до піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів зумовлена широким спектром їх біологічної дії. Встановлено, що сполуки даного класу виявляють протипухлинну [1], антипроліферативну [2] та протигерпесну [3] активність, а також є інгібіторами EGFR кінази [4-6], циклінзалежної кінази [7, 8], Src тирозинкінази [9, 10], фосфодіестерази (PDE5) [11] та JNK кінази [12, 13]. Серед 2-амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону знайдені сильні селективні інгібітори CDK4/6 кінази (Palbociclib) [7], Abl кінази (PD173955) [14, 15] та p38 MAP кінази (Pamarimod) [16], які є ефективними для лікування автоімунних та онкологічних хвороб (схема 1).

Одним із основних підходів для синтезу піридо [2,3-*d*]піримідин-7-ону є добування піридонового фрагменту до піримідинового кільця, котра здійснюється за участю функціоналізованих 4-амінопіримідин-5-карбальдегідів та сполук, що містять активну метиленову групу (реакції Кньовенагеля, Хорнера-Еммонса, Віттіга) [17-21].

Нами розроблений зручний підхід до синтезу похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону, які містять алкіламіногрупи в положенні 4 гетероциклічної системи.

Вихідною сполукою був обраний 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегід **1**, при взаємодії якого

з (2-етокси-2-оксоетил)трифенілфосфонію бромідом в етанолі в присутності триетиламіну утворюється етил (2*E*)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилат **2** з високим виходом (схема 2). Заміна атома хлору в сполуці **2** на залишки аліфатичних амінів приводить до утворення амінозаміщених похідних піримідинілакрилату **3**. Встановлено, що при нагріванні сполук **3a-d** в метанолі з метилатом натрію проходить внутрішньомолекулярна циклізація і заміна атома хлору на метоксигрупу з утворенням 4-метоксипіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **4a-c** з виходами 79-86%.

Утворення піридо[2,3-*d*]піримідинового циклу підтверджується даними ЯМР ¹H та ¹³C спектрів. Так, у спектрі ЯМР ¹H сигнали протонів піридинового циклу проявляються у вигляді дублетів при 6,62-6,65 м.ч. та 7,91-7,95 м.ч., а сигнал OMe групи спостерігається при 4,07 м.ч.

Слід зазначити, що продукти циклізації **4a-c** виявились корисними для синтезу нових 4-амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **5** та **7a-o** (схема 3). Дослідження показали, що нагрівання 8-метил-4-метоксипіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **4a** з ацетатом амонію приводить до утворення 4-амінопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **5**. Для введення різноманітних азотовмісних замісників у положення 4 гетероциклічної системи сполуки **4a-c** були перетворені на похідні 4-хлоропіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **6** обробкою хлорокислом фос-

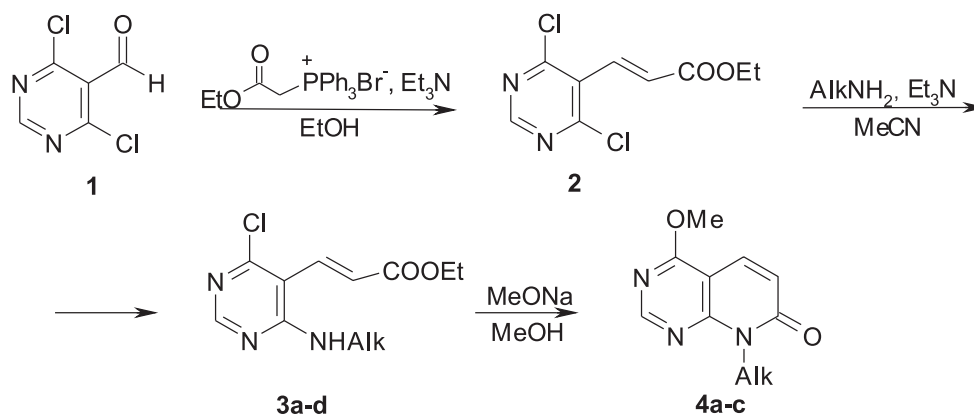
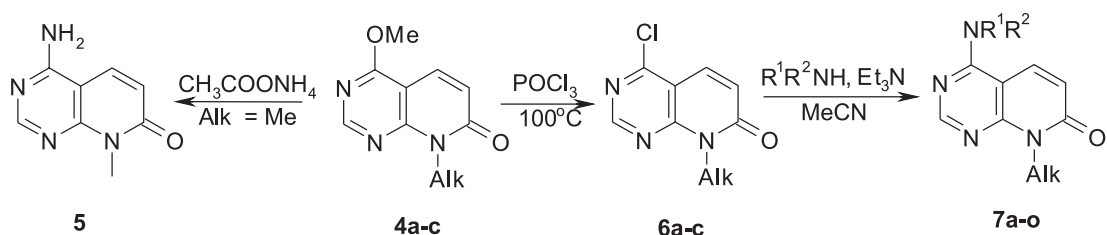


Схема 2



4, 6 Alk = Me (**a**), Et (**b**), *n*-Pr (**c**); **7a** Alk = Me; R₁R₂N = *i*-PrNH, **b** Alk = Me, R₁R₂N = CH₃O(CH₂)₂NH, **c** Alk = Me, R₁R₂N = OH(CH₂)₂NH, **d** Alk = Me, R₁R₂N = 4-methylpiperazin-1-yl, **e** Alk = Me, R₁R₂N = piperidin-1-yl, **f** Alk = Et, R₁R₂N = EtNH, **g** Alk = Et, R₁R₂N = *n*-BuNH, **h** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = EtNH, **i** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = OH(CH₂)₂NH, **j** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = pyrrolidin-1-yl **k** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = morpholin-4-yl, **l** Alk = *n*-Pr, R₁R₂N = 4-methylpiperazin-1-yl, **m** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R₁R₂N = pyrrolidin-1-yl, **n** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R₁R₂N = piperidin-1-yl, **o** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R₁R₂N = morpholin-4-yl.

Схема 3

фору. Взаємодія сполук **6a-c** з алифатичними амінами в присутності триетиламіну приводила до утворення цільових продуктів **7a-o**.

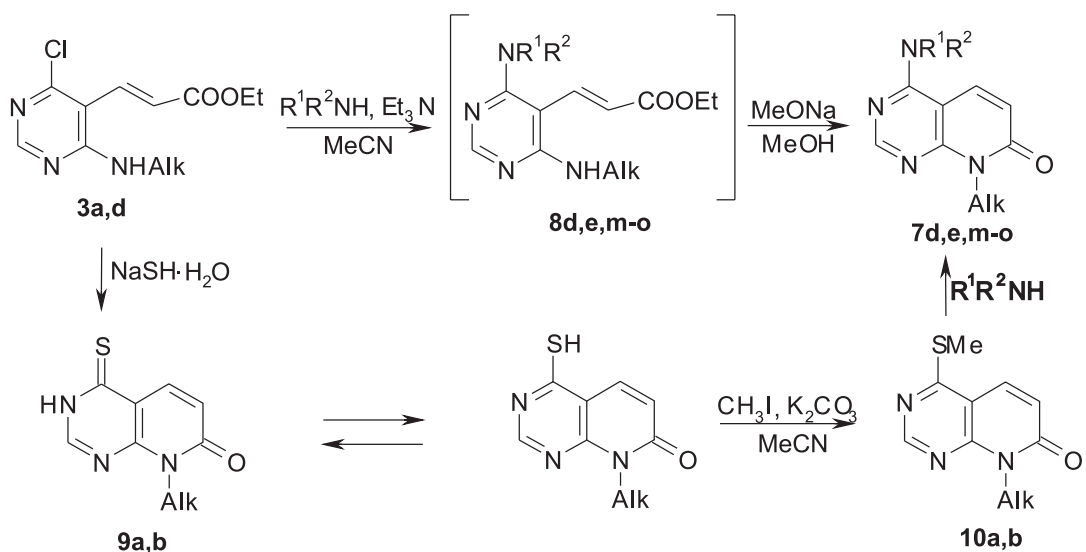
Зауважимо, що похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **7** також були отримані при взаємодії сполук **3a,d** із вторинними амінами в присутності триетиламіну та подальшою обробкою утворених етил-акрилатів **8** метилатом натрію при нагріванні в метанолі (схема 4). Це дало змогу безпосередньо синтезувати з етил (2*E*)-3-(6-аміно-4-хлоропіридин-5-іл)акрилату **3a,d** ряд амінозаміщених піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **7**. Крім того, показана можливість синтезу цих сполук із 4-тіоксопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **9a,b** (схема 4). При нагріванні похідних піримідинілакрилату **3a,d** із гідросульфідом натрію проходить внутрішньомолекулярна циклізація та заміна атома хлору на сірку з утворенням 4-тіоксопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **9a,b**, що можуть існувати в двох таутомерних формах (тіонній та тіольній). ІЧ-спектри таких сполук характеризуються відсутністю смуги поглинання групи SH при 2550-2600 см⁻¹, що свід-

чить про наявність тіонної форми. Алкілювання 4-тіоксопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **9a,b** метилйодидом в ацетонітрилі проходить регіоселективно з утворенням *S*-метильних похідних **10a,b**, що пояснюється більшою поляризованістю атома сірки порівняно з атомом азоту. Обробка 4-меркаптопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів **10a,b** вторинними амінами приводить до заміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону **7**.

Таким чином, шляхом нескладних перетворень були синтезовані похідні піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону, які містять азотовмісні замісники в положенні 4 гетероциклічної системи.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР отримані на приладах Bruker Avance DRX 500: ¹H (500 МГц) (для сполук **4b**, **7b**, **f**, **h**, **i**), ¹³C (125 МГц), Varian Unity plus 400: ¹H (400 МГц), в розчині ДМСО-*d*₆ або CDCl₃. Хімічні зсуви приведені відносно ТМС (внутрішній стандарт). ІЧ-спектри отримані на Bruker Vertex 70 FTIR в табличках KBr. Хроматомас-спектри записані з вико-



3 Alk = Me (**a**), (CH₂)₂OCH₃ (**d**); **7d** Alk = Me, R¹R²N = 4-methylpiperazin-1-yl, **e** Alk = Me, R¹R²N = piperidin-1-yl, **m** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R¹R²N = pyrrolidin-1-yl, **n** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R¹R²N = piperidin-1-yl, **o** Alk = (CH₂)₂OCH₃, R¹R²N = morpholin-4-yl; **9**, **10** Alk = Me (**a**), (CH₂)₂OCH₃ (**b**).

Схема 4

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу синтезованих сполук (**3, 4, 6, 7**)

Сполука	Вихід, (%)	Т. пл., °С	Знайдено, %				Формула	Вирахувано, %			
			С	Н	Cl	N		С	Н	Cl	N
3a	87	104-106	49,77	5,08	14,64	17,32	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	49,70	5,00	14,67	17,39
3b	89	119-121	51,73	5,59	13,80	16,37	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	51,67	5,52	13,86	16,43
3c	93	73-75	53,51	6,02	12,11	15,49	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	53,44	5,98	13,14	15,58
3d	91	98-100	50,47	5,71	12,32	14,65	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	50,44	5,64	12,41	14,71
4a	79	159-161	56,63	4,76	–	21,93	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂	56,54	4,74	–	21,98
4b	86	123-125	58,60	5,43	–	20,42	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂	58,53	5,40	–	20,48
4c	85	107-109	60,35	6,01	–	19,11	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂	60,26	5,98	–	19,17
6a	61	123-125	49,21	3,15	18,06	21,42	C ₈ H ₆ ClN ₃ O	49,12	3,09	18,12	21,48
6b	63	269-271	51,63	3,91	16,85	19,97	C ₉ H ₈ ClN ₃ O	51,57	3,85	16,91	20,04
6c	64	78-80	53,77	4,56	15,79	18,68	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O	53,70	4,51	15,85	18,79
7a	84	223-225	60,58	6,52	–	25,61	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	60,53	6,47	–	25,67
7b	87	165-167	56,46	6,08	–	23,84	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₂	56,40	6,02	–	23,92
7c	85	215-217	54,59	5,53	–	25,37	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂	54,54	5,49	–	25,44
7d	82	101-103	60,34	6,65	–	26,93	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O	60,21	6,61	–	27,01
7e	83	90-92	63,97	6,69	–	22,86	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O	63,92	6,60	–	22,93
7f	81	199-201	60,58	6,51	–	25,62	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	60,53	6,47	–	25,67
7g	86	160-162	63,42	7,44	–	22,68	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O	63,39	7,37	–	22,75
7h	88	205-207	62,09	6,98	–	24,06	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O	62,05	6,94	–	24,12
7i	82	164-166	58,10	6,53	–	22,51	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	58,05	6,50	–	22,57
7j	84	96-98	65,13	7,05	–	21,63	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O	65,09	7,02	–	21,69
7k	81	78-80	61,39	6,67	–	20,34	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	61,30	6,61	–	20,42
7l	85	75-77	62,76	7,41	–	24,30	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O	62,70	7,37	–	24,37
7m	87	103-105	61,35	6,64	–	20,37	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	61,30	6,61	–	20,42
7n	84	89-91	62,54	7,06	–	19,38	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₂	62,48	6,99	–	19,43
7o	86	108-110	57,93	6,28	–	19,26	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	57,92	6,25	–	19,30

ристанням рідинної хроматома-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування – m/z 80-1000. Контроль за перебігом реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254 (табл. 1-3).

Етил (2E)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилат 2. До суміші 4 г (23 ммоль) альдегіду **1** та 10 г (23 ммоль) фосфонієвої солі в 50 мл етанолу при охолодженні льодом додають по краплях розчин 4 мл (25 ммоль) триетиламіну в 20 мл етанолу. Реакційну масу перемішують при 20-25°C протягом 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізують з пропан-2-олу. Вихід – 4,97 г (89%). Т. пл. – 71-73°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 1,34 т (3H, J 7,2 Гц, CH₃), 4,30 к (2H, J 7,2 Гц, CH₂), 6,72 д (1H, J 16,4 Гц, CH), 7,67 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 8,69 с (1H, H-2). MS: m/z 248 MH⁺. Знайдено, %: С 43,83; Н: 3,31; Cl: 28,56;

N: 11,25. C₉H₈Cl₂N₂O₂. Вирахувано, %: С 43,75; Н 3,26; Cl 28,70; N 11,34.

Етил (2E)-3-[6-(алкіламіно)-4-хлоропіримідин-5-іл]акрилати 3a-d. До суспензії 5 ммоль сполуки **2** в ацетонітрилі при перемішуванні та охолодженні льодом додають по краплях суміш 5,2 ммоль триетиламіну та 5,2 ммоль відповідного аміну. Реакційну масу залишають на 1 год при кімнатній температурі. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують із пропан-2-олу.

8-Алкіл-4-метоксипіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-они 4a-c. Суміш 5 ммоль однієї зі сполук **3a-c** та 15 ммоль метилату натрію в 10 мл абсолютного метанолу кип'ятять впродовж 1 год. Реакційну масу охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують з пропан-2-олу.

4-Аміно-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-он 5. Суміш 1,9 г (10 ммоль) сполуки **4a** та 2,22 г (30 ммоль) ацетату амонію нагрівають при 110°C впродовж 3 год. Реакційну масу охолоджують,

Таблиця 2

ЯМР ^1H спектри синтезованих сполук (3, 4, 6, 7)

Сполука	Спектри ЯМР ^1H , 400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J, Гц)
3a	1,27 т (3H, J 6,8 Гц, CH ₃), 2,86 д (3H, J 4,8 Гц, NCH ₃), 4,21 к (2H, J 6,8 Гц, CH ₂), 6,47 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 7,45 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 7,53 ш.с (C), 8,27 с (1H, H-2)
3b	1,11 т (3H, J 6,4 Гц, CH ₃), 1,27 т (3H, J 6,4 Гц, CH ₃), 3,42 т (2H, J 6,4 Гц, CH ₂), 4,21 к (2H, J 6,4 Гц, CH ₂), 6,46 д (1H, J 16,8 Гц, H-6), 7,44 д (1H, J 16,8 Гц, H-5), 7,59 ш.с (1H, NH), 8,25 с (1H, H-2)
3c	0,85 т (3H, J 7,2 Гц, CH ₃), 1,26 т (3H, J 7,2 Гц, CH ₃), 1,49-1,58 м (2H, CH ₂), 3,33-3,36 м (2H, NCH ₃), 4,21 к (2H, J 7,2 Гц, CH ₂), 6,45 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 7,44 д (1H, J 16,8 Гц, CH), 7,58 ш.с (1H, NH), 8,23 с (1H, H-2)
3d	1,27 т (3H, J 7,2 Гц, CH ₃), 3,24 с (3H, OCH ₃), 3,46 т (2H, J 5,2 Гц, CH ₂), 3,55 т (2H, J 5,2 Гц, CH ₂), 4,21 к (2H, J 7,2 Гц, CH ₂), 6,45 д (1H, J 16,4 Гц, CH), 7,44 д (1H, J 16,4 Гц, CH), 7,58 ш.с (1H, NH), 8,25 с (1H, H-2)
4a	3,60 с (3H, NCH ₃), 4,07 с (3H, OCH ₃), 6,65 д (1H, J 9,2 Гц, H-6), 7,95 д (1H, J 9,2 Гц, H-5), 8,73 с (1H, H-2)
4b	1,18 т (3H, J 7,0 Гц, CH ₃), 4,07 с (3H, OCH ₃), 4,32 к (2H, J 7,0 Гц, CH ₂), 6,62 д (1H, J 9,5 Гц, H-6), 7,92 д (1H, J 9,5 Гц, H-5), 8,72 с (1H, H-2)
4c	0,88 т (3H, J 7,2 Гц, CH ₃), 1,57-1,66 м (2H, CH ₂), 4,06 с (3H, OCH ₃), 4,23 т (2H, J 7,2 Гц, CH ₂), 6,62 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,91 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,70 с (1H, H-2)
6a	3,63 с (3H, NCH ₃), 6,87 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,07 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,93 с (1H, H-2)
6b	1,25 т (3H, J 6,8 Гц, CH ₃), 4,54 д (2H, J 6,8 Гц, CH ₂), 7,03 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,44 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,55 с (1H, H-2)
6c	0,90 т (3H, J 7,2 Гц, CH ₃), 1,60-1,69 м (2H, CH ₂), 4,26 т (2H, J 7,2 Гц, CH ₂), 6,85 д (1H, J 9,2 Гц, H-6), 8,07 д (1H, J 9,2 Гц, H-5), 8,93 с (1H, H-2)
7a	1,21 д (6H, J 6,8 Гц, 2CH ₃), 3,53 с (3H, CH ₃), 4,37-4,45 м (1H, CH), 6,48 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,71 д (1H, J 8,8 Гц, NH), 8,21 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,37 с (1H, H-2)
7b	3,34 с (3H, CH ₃), 3,50-3,54 м (5H, OCH ₃ , CH ₂), 3,64 к (2H, J 5,5 Гц, CH ₂), 6,50 д (1H, J 9,0 Гц, H-6), 8,13-8,17 м (2H, H-5, NH), 8,39 с (1H, H-2)
7c	3,85-4,07 м (3H, OH, CH ₂), 6,48 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,04 ш.с (1H, NH), 8,16 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,37 с (1H, H-2). Сигнали CH ₃ , CH ₂ перекриваються водою
7d	2,22 с (3H, CH ₃), 2,42-2,45 м (4H, 2CH ₂ , піперазин), 3,56 с (3H, CH ₃), 3,62-3,66 м (4H, 2CH ₂ , піперазин), 6,49 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 7,83 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,49 с (1H, H-2)
7e	1,62-1,66 м (6H, 3CH ₂ , піперидин), 3,56 с (3H, CH ₃), 3,56-3,61 м (4H, 2CH ₂ , піперидин), 6,49 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,79 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,47 с (1H, H-2)
7f	1,13-1,96 м (6H, 2CH ₃), 3,46-3,52 м (2H, CH ₂), 4,30 к (2H, J 7,0 Гц, CH ₂), 6,48 д (1H, J 9,5 Гц, H-6), 8,02 ш.с (1H, NH), 8,12 д (1H, J 9,5 Гц, H-5), 8,39 с (1H, H-2)
7g	0,89 т (3H, J 6,8 Гц, CH ₃), 1,15 т (3H, J 6,8 Гц, CH ₃), 1,29-1,38 м (2H, CH ₂), 1,52-1,59 м (2H, CH ₂), 3,45 к (2H, J 6,8 Гц, CH ₂), 4,29 к (2H, J 6,8 Гц, CH ₂), 6,48 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,00 ш.с (1H, NH), 8,13 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,38 с (1H, H-2)
7h	0,87 т (3H, J 7,5 Гц, CH ₃), 1,17 т (3H, J 7,0 Гц, CH ₃), 1,56-1,62 м (2H, CH ₂), 3,45-3,51 м (2H, CH ₂), 4,19 т (2H, J 7,5 Гц, CH ₂), 6,48 д (1H, J 10,5 Гц, H-6), 8,04 ш.с (1H, NH), 8,11 д (1H, J 10,5 Гц, H-5), 8,38 с (1H, H-2)
7i	0,87 т (3H, J 7,2 Гц, CH ₃), 1,54-1,64 м (2H, CH ₂), 3,53-3,58 м (2H, CH ₂), 4,20 т (3H, J 7,2 Гц, CH ₃), 4,77 т (1H, J 5,2 Гц, OH), 6,48 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 8,09 ш.с (1H, NH), 8,15 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,38 с (1H, H-2)
7j	0,88 т (3H, J 7,5 Гц, CH ₃), 1,55-1,63 м (2H, CH ₂), 1,90-1,94 м (4H, 2CH ₂ , піролідин), 3,70-3,74 м (4H, 2CH ₂ , піролідин), 4,22 т (2H, J 7,5 Гц, CH ₂), 6,38 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 8,13 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,36 с (1H, H-2)
7k	0,88 т (3H, J 7,8 Гц, CH ₃), 1,55-1,63 м (2H, CH ₂), 3,61-3,73 м (4H, 2CH ₂ , морфолін), 3,70-3,73 м (4H, 2CH ₂ , морфолін), 4,22 к (2H, J 7,6 Гц, CH ₂), 6,49 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,87 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,52 с (1H, H-2)
7l	0,88 т (3H, J 7,2 Гц, CH ₃), 1,55-1,65 м (2H, CH ₂), 2,21 с (3H, CH ₃), 2,41-2,44 м (4H, 2CH ₂ , піперазин), 3,62-3,65 м (4H, 2CH ₂ , піперазин), 4,22 т (2H, J 7,2 Гц, CH ₂), 6,48 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,83 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,49 с (1H, H-2)
7m	1,90-1,94 м (4H, 2CH ₂ , піролідин), 3,25 с (3H, CH ₃), 3,54 т (2H, J 6,4 Гц, CH ₂), 3,71-3,74 м (4H, 2CH ₂ , піролідин), 4,49 т (2H, J 6,4 Гц, CH ₂), 6,38 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 8,15 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,36 с (1H, H-2)
7n	1,61-1,68 м (6H, 3CH ₂ , піперидин), 3,25 с (3H, CH ₃), 3,54-3,63 м (6H, CH ₂ , 2CH ₂ , піперидин), 4,48 т (2H, J 6,4 Гц, CH ₂), 6,48 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 7,79 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,46 с (1H, H-2)
7o	3,25 с (3H, CH ₃), 3,57 т (3H, J 6,4 Гц, CH ₃), 3,58-3,72 м (8H, 4CH ₂ , морфолін), 4,49 к (2H, J 6,4 Гц, CH ₂), 6,50 д (1H, J 10,0 Гц, H-6), 7,89 д (1H, J 10,0 Гц, H-5), 8,53 с (1H, H-2)

Таблиця 3

ЯМР ^{13}C спектри синтезованих сполук (**3**, **4**, **6с**, **7а-е**, **г-о**)

Сполука	Спектри ЯМР ^{13}C , 125 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
3a	14,7 (CH ₃), 29,0 (CH ₃), 60,9 (CH ₂), 110,1 (C-5), 125,4 (CH), 134,8 (CH), 157,1 (C-6), 157,2 (C-2), 161,1 (C-4), 166,1 (C=O)
3b	14,6 (CH ₃), 36,5 (CH ₃), 60,9 (CH ₂), 109,9 (C-5), 125,6 (CH), 134,9 (CH), 157,2 (C-4), 157,2 (C-2), 160,5 (C-6), 166,1 (C=O)
3c	11,5 (CH ₃), 14,3 (CH ₃), 22,3 (CH ₂), 43,3 (CH ₂), 60,9 (CH ₂), 109,9 (C-5), 125,5 (CH), 134,9 (CH), 157,2 (C-4), 157,2 (C-2), 160,7 (C-6), 166,1 (C=O)
3d	14,4 (CH ₃), 41,0 (CH ₂), 58,1 (OCH ₃), 60,9 (CH ₂), 70,3 (CH ₂), 110,1 (C-5), 125,4 (CH), 134,9 (CH), 157,3 (C-4), 157,3 (C-2), 160,7 (C-6), 166,1 (C=O)
4a	28,3 (NCH ₃), 54,8 (OCH ₃), 100,3 (C-4a), 121,8 (C-6), 132,0 (C-5), 155,6 (C-8a), 157,9 (C-2), 162,6 (C=O), 166,3 (C-4)
4b	13,5 (CH ₃), 36,7 (CH ₂), 55,2 (OCH ₃), 100,5 (C-4a), 122,2 (C-6), 132,4 (C-5), 154,5 (C-8a), 158,1 (C-2), 161,8 (C=O), 166,1 (C-4)
4c	11,4 (CH ₃), 21,3 (CH ₂), 42,7 (CH ₂), 55,0 (OCH ₃), 100,3 (C-4a), 122,1 (C-6), 132,2 (C-5), 155,3 (C-8a), 158,1 (C-2), 162,3 (C=O), 166,4 (C-4)
6c	11,6 (CH ₃), 21,0 (CH ₂), 42,9 (CH ₂), 111,5 (C-4a), 125,3 (C-6), 134,0 (C-5), 155,5 (C-8a), 157,6 (C-2), 159,0 (C-4), 162,0 (C=O)
7a	22,6 (2CH ₃), 28,3 (CH ₃), 42,8 (CH), 97,2 (C-4a), 118,5 (C-6), 133,2 (C-5), 154,6 (C-8a), 158,4 (C-2, C-4), 162,2 (C=O)
7b	28,0 (CH ₃), 40,8 (CH ₂), 58,4 (OCH ₃), 70,7 (CH ₂), 97,6 (C-4a), 118,8 (C-6), 132,9 (C-5), 154,5 (C-8a), 158,1 (C-2), 159,5 (C-4), 162,6 (C=O)
7c	28,5 (CH ₃), 43,9 (CH ₂), 59,8 (CH ₂), 97,6 (C-4a), 118,5 (C-6), 132,6 (C-5), 154,4 (C-8a), 157,9 (C-2), 159,5 (C-4), 162,7 (C=O)
7d	28,4 (CH ₃), 45,7 (CH ₃), 49,3 (2CH ₂ , піперазин), 54,9 (2CH ₂ , піперазин), 99,7 (C-4a), 118,5 (C-6), 134,8 (C-5), 156,4 (C-8a), 156,4 (C-2), 162,4 (C-4), 163,0 (C=O)
7f	13,7 (CH ₃), 15,0 (CH ₃), 35,9 (2CH ₂), 97,1 (C-4a), 119,0 (C-6), 133,0 (C-5), 153,8 (C-8a), 158,5 (C-2), 159,1 (C-4), 162,0 (C=O)
7g	13,5 (CH ₃), 13,9 (CH ₃), 20,1 (CH ₂), 31,4 (CH ₂), 36,0 (CH ₂), 40,8 (CH ₂), 97,5 (C-4a), 118,8 (C-6), 132,8 (C-5), 153,9 (C-8a), 158,2 (C-2), 159,5 (C-4), 162,1 (C=O)
7h	11,3 (CH ₃), 15,0 (CH ₃), 21,3 (CH ₂), 36,0 (CH ₂), 42,3 (CH ₂), 97,5 (C-4a), 118,5 (C-6), 132,8 (C-5), 154,1 (C-8a), 158,3 (C-2), 159,3 (C-4), 162,4 (C=O)
7i	11,4 (CH ₃), 21,4 (CH ₂), 42,3 (CH ₂), 43,9 (CH ₂), 59,9 (CH ₂), 97,6 (C-4a), 118,7 (C-6), 132,9 (C-5), 154,2 (C-8a), 157,7 (C-2), 159,6 (C-4), 162,3 (C=O)
7j	11,7 (CH ₃), 21,1 (CH ₂), 25,7 (2CH ₂ , піролідин), 42,6 (CH ₂), 50,5 (2CH ₂ , піролідин), 98,6 (C-4a), 117,4 (C-6), 135,8 (C-5), 155,7 (C-8a), 158,9 (C-2), 158,2 (C-4), 161,9 (C=O)
7k	11,6 (CH ₃), 21,3 (CH ₂), 42,7 (CH ₂), 49,9 (2CH ₂ , морфолін), 66,5 (2CH ₂ , морфолін), 99,8 (C-4a), 119,2 (C-6), 134,8 (C-5), 156,0 (C-8a), 156,7 (C-2), 162,1 (C-4), 163,2 (C=O)
7l	11,7 (CH ₃), 21,3 (CH ₂), 42,6 (CH ₂), 46,2 (CH ₃), 49,4 (2CH ₂ , піперазин), 54,9 (2CH ₂ , піперазин), 99,7 (C-4a), 119,2 (C-6), 135,0 (C-5), 156,1 (C-8a), 156,9 (C-2), 162,1 (C-4), 163,1 (C=O)
7m	25,5 (2CH ₂ , піролідин), 51,0 (CH ₂ , 2CH ₂ , піролідин), 58,2 (OCH ₃), 69,1 (CH ₂), 98,5 (C-4a), 117,0 (C-6), 136,0 (C-5), 156,0 (C-8a), 156,4 (C-2), 158,5 (C-4), 161,9 (C=O)
7n	24,4 (CH ₂ , піперидин), 26,0 (2CH ₂ , піперидин), 50,6 (2CH ₂ , піперидин), 58,5 (OCH ₃), 69,1 (CH ₂), 99,5 (C-4a), 118,6 (C-6), 135,7 (C-5), 156,2 (C-8a), 156,4 (C-2), 162,1 (C-4), 163,2 (C=O)
7o	49,9 (CH ₂ , 2CH ₂ , морфолін), 58,3 (OCH ₃), 66,5 (2CH ₂ , морфолін), 69,1 (CH ₂), 99,8 (C-4a), 118,7 (C-6), 135,1 (C-5), 156,3 (C-8a), 156,7 (C-2), 162,1 (C-4), 163,1 (C=O)

додають 20 мл води. Осад відфільтровують, перекристалізують з циклогексану. Вихід – 1,48 г (78%). Т. пл. – 254-256°C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 3,53 с (3H, CH₃), 6,49 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,73 ш.с (2H, NH), 8,10 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,70 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6): 28,1 (CH₃), 96,9 (C-4a), 118,4 (C-6), 133,5 (C-5), 154,9 (C-8a), 158,5 (C-2), 161,5 (C=O), 162,8 (C-4). MS: m/z 177 MH⁺. Знайдено, %: С 54,57; Н 4,63; N 31,85. C₈H₈N₄O. Вираховано, %: С 54,54; Н 4,58; N 31,80.

8-Алкіл-4-хлоропіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-они 6а-с. Суміш 5 ммоль однієї зі сполук **4а-с** і 10 ммоль POCl₃ нагрівають при 100°C впродовж 1-1,5 год. Реакційну масу охолоджують і ви-

ливають на лід. Осад, що випав, відфільтровують, перекристалізують з циклогексану.

8-Алкіл-4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-7(8H)-они 7а-о.

Метод А (сполуки **7а-о**). Суміш 1 ммоль однієї зі сполук **6а-с**, 1,2 ммоль триетиламіну та 1,2 ммоль відповідного аміну в ацетонітрилі кип'ятять впродовж 1-3 год. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують з пропан-2-олу.

Метод Б (сполуки **7d,e,m-o**). До суспензії 1 ммоль однієї зі сполук **3a,d** в ацетонітрилі додають суміш 1,2 ммоль триетиламіну та 1,2 ммоль відповідного вторинного аміну і кип'ятять впродовж

2-3 год. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують із пропан-2-олу.

Метод В (сполуки **7d,e,m-o**). Суміш 1 ммоль однієї зі сполук **10a,b** та 5 ммоль вторинного аміну кип'ятять впродовж 2-4 год. Реакційну масу обробляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують, перекристалізують із пропан-2-олу.

8-Алкіл-4-тіоксо-4,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-7(3*H*)-они 9a, b. Суміш 1 ммоль однієї зі сполук **3a,d** та 3 ммоль $\text{NaHS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ нагрівають при 100°C протягом 6-8 год. Реакційну масу обробляють водою. Осад відфільтровують, перекристалізують із ацетонітрилу.

8-Метил-4-тіоксо-4,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-7(3*H*)-он (9a). Вихід – 0,13 г (69%). Т. пл. – 274-276°C. ІЧ-спектр, KBr , ν , cm^{-1} : 1644 (C=O), 3051 (NH). ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 3,56 с (3H, SCH_3), 6,61 д (1H, J 9,5 Гц, H-6), 8,35 д (1H, J 9,5 Гц, H-5), 8,39 с (1H, H-2), 13,97 ш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 29,0 (CH_3), 114,6 (C-4a), 121,0 (C-6), 137,4 (C-5), 149,6 (C-2), 151,8 (C-8a), 162,7 (C=O), 181,3 (C=S). MS: m/z 194 MH^+ . Знайдено, %: C 49,70; H 3,69; N 21,72; S 16,52. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$. Вирахувано, %: C 49,73; H 3,65; N 21,75; S 16,59.

8-(2-Метоксіетил)-4-тіоксо-4,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-7(3*H*)-он (9b). Вихід – 0,16 г (67%). Т. пл. – 205-207°C. ІЧ-спектр, KBr , ν , cm^{-1} : 1654 (C=O), 3056 (NH). ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 3,23 с (3H, OCH_3), 3,55 т (2H, J 5,8 Гц, CH_2), 4,45 т (2H, J 5,8 Гц, CH_2), 6,61 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 8,36 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,38 с (1H, H-2), 13,94 ш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 58,5 (OCH_3), 69,1 (2CH_2), 115,6 (C-4a), 121,3 (C-6), 137,5 (C-5), 149,1 (C-2), 151,6 (C-8a), 162,4 (C=O), 181,1 (C=S). MS: m/z 238 MH^+ . Знайдено, %: C 50,58; H 4,62; N 17,74;

S 13,48. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C 50,62; H 4,67; N 17,71; S 13,51.

8-Алкіл-4-(метилтіо)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-они 10a, b. Суміш 1 ммоль однієї зі сполук **9a,b**, 1,2 ммоль CH_3I та 1,2 ммоль K_2CO_3 в 5 мл ацетонітрилу перемішують впродовж 3-5 год. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок обробляють етанолом. Осад відфільтровують, перекристалізують з етанолу.

8-Метил-4-(метилтіо)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-он 10a. Вихід – 0,18 г (87%). Т. пл. – 153-155°C. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 2,64 с (3H, SCH_3), 3,58 с (3H, CH_3), 6,69 д (1H, J 9,5 Гц, H-6), 7,89 д (1H, J 9,5 Гц, H-5), 8,84 с (1H, H-2). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,7 (SCH_3), 28,4 (CH_3), 110,3 (C-4a), 123,0 (C-6), 132,8 (C-5), 152,9 (C-8a), 156,8 (C-2), 162,2 (C=O), 168,5 (C-4). MS: m/z 208 MH^+ . Знайдено, %: C 52,21; H 4,45; N 20,21; S 15,44. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$. Вирахувано, %: C 52,16; H 4,38; N 20,27; S 15,47.

8-(2-Метоксіетил)-4-(метилтіо)піридо[2,3-*d*]піримідин-7(8*H*)-онів 10b. Вихід – 0,21 г (84%). Т. пл. – 108-110°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 2,65 с (3H, SCH_3), 3,24 с (3H, NCH_3), 3,58 т (2H, J 6,4 Гц, CH_2), 4,50 т (2H, J 6,4 Гц, CH_2), 6,70 д (1H, J 9,6 Гц, H-6), 7,93 д (1H, J 9,6 Гц, H-5), 8,86 с (1H, H-2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,4 (SCH_3), 58,7 (OCH_3), 68,9 (2CH_2), 110,1 (C-4a), 122,9 (C-6), 132,9 (C-5), 153,0 (C-8a), 156,7 (C-2), 162,1 (C=O), 169,0 (C-4). MS: m/z 252 MH^+ . Знайдено, %: C 52,64; H 5,27; N 16,63; S 12,71. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C 52,57; H 5,21; N 16,72; S 12,76.

Висновки

Розроблено зручний підхід до синтезу 4-амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону на основі етил (2*E*)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилату.

Література

- Cheng H., Hoffman J. E., Le P. T., Pairish M., Kania R., Farrell W., Bagrodia S., Yuan J., Sun S., Zhang E., Xiang C., Dalvie D., Rahavendran S.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, Vol. 23, pp.2787-2792.
- Bellacasa R. P., Roue G., Balsas P., Perez-Galan P., Teixido J., Colomer D., Borrell J. I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 86, pp.664-675.
- Camarasa M., Bellacasa R. P., Gonzalez A. L., Ondono R., Estrada R., Franco S., Badia R., Este J., Martínez M. A., Teixido J., Clotet B., Borrell J. I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, Vol. 115, pp.463-483.
- Lavecchia M. J., Bellacasa R. P., Borrell J. I., Cavasotto C. N. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, Vol. 24, pp. 768-778.
- Xu T., Peng T., Ren X., Zhang L., Yu L., Luo J., Zhang Z., Tu Z., Tong L., Huang Z., Lu X., Geng M., Xie H., Ding J., Ding K. *Med. Chem. Commun.*, 2015, Vol. 6, pp.1693-1697.
- Wurz R. P., Pettus L. H., Ashton K., Brown J., Chen J. J., Herberich B., Hong F.-T., Hu-Harrington E., Nguyen T., St. Jean Jr D. J., Tadesse S., Bauer D., Kubryk M., Zhan J., Cooke K., Mitchell P., Andrews K. L., Hsieh F., Hickman D., Kalyanaraman N., Wu T., Reid D. L., Lobenhofer E. K., Andrews D. A., Everds N., Guzman R., Parsons A. T., Hedley S. J., Tedrow J., Thiel O. R., Potter M., Radinsky R., Beltran P. J., Tasker A. S. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2015, Vol. 6, pp.987-992.
- Reddy M. V. R., Akula B., Cosenza S. C., Athuluridivakar S., Mallireddigari M. R., Pallela V. R., Billa V. K., Subbaiah D. R., Bharathi E. V., Carpio R. V.-D., Padgaonkar A., Baker S. J., Reddy E. P. *J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 57, pp.578-599.
- Barvian M., Boschelli D. H., Cossrow J., Dobrusin E., Fattaey A., Fritsch A., Fry D., Harvey P., Keller P., Garrett M., La F., Leopold W., McNamara D., Quin M., Trumpp-Kallmeyer S., Toogood P., Wu Z., Zhang E. *J. Med. Chem.*, 2000, Vol. 43, pp.4606-4616.
- Palmer B. D., Smaill J. B., Rewcastle G. W., Dobrusin E. M., Kraker A., Moore C. W., Steinkampf R. W., Denny W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005 Vol. 15, pp.1931-1935.
- Vu C. B., Luke G. P., Kawahata N., Shakespeare W. C., Wang Y., Sundaramoorthi R., Metcalf C. A., Keenan T. P., Pradeepan S., Corpuz E., Merry T., Bohacek R. S., Dalgarno D. C., Narula S. S., Rose van Schravendijk M., Ram M. K., Adams S., Liou S., Keats J. A., Violette S. M., Guan W., Weigele M., Sawyer T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, Vol. 13, pp.3071-3074.
- Sakamoto T., Koga Y., Hikota M., Matsuki K., Mochida H., Kikkawa K., Fujishige K., Kotera J., Omori K., Morimoto H., Yamada K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, Vol. 25, pp.1431-1435.
- Zheng K., Park C. M., Iqbal S., Hernandez P., Park H. J., LoGrasso P. V., Feng Y. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2015, Vol. 6, pp.413-418.

13. Simon-Szabo L., Kokas M., Greff Z., Boros S., Banhegyi P., Zsakai L., Szantai-Kis C., Vantus T., Mandl J., Banhegyi G., Valyi-Nagy I., Órfi L., Ullrich A., Csala M., Keri G. *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 2016, Vol. 26, pp.424-428.
14. Kraus G. A., Gupta V., Mokhtarian M., Mehanovic S., Nilsen-Hamilton M. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, Vol. 18, pp.6316-6321.
15. Antczak C., Veach D. R., Ramirez C. N., Minchenko M. A., Shum D., Calder P. A., Frattini M. G., Clarkson B., Djaballah H. *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 2009, Vol. 19, pp.6872-6876.
16. Goldstein D. M., Soth M., Gabriel T., Dewdney N., Kuglstatler A., Arzeno H., Chen J., Bingenheimer W., Dalrymple S. A., Dunn J., Farrell R., Frauchiger S., Fargue J. A., Ghatte M., Graves B., Hill R. J., Li F., Litman R., Loe B., McIntosh J., McWeeney D., Papp E., Park J., Reese H. F., Roberts R. T., Rotstein D., Pablo B. S., Sarma K., Stahl M., Sung M.-L., Suttman R. T., Sjogren E. B., Tan Y., Trejo A., Welch M., Weller P., Wong B. R., Zecic H. J. *Med. Chem.*, 2011, Vol. 54, pp.2255-2265.
17. Reddy M. V., Akula B., Jatiani S., Carpio R. V.-D., Billa V. K., Mallireddigari M. R., Cosenza S. C., Subbaiah D. R., Bharathi E. V., Pallela V. R., Ramkumar P., Jain R., Aggarwal A. K., Reddy E. P. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, Vol. 24, pp.521-544.
18. Angiolini M., Bassini D. F., Gude M., Menichincheri M. *Tetrahedron Let.*, 2005, Vol.46, pp.8749-8752.
19. Wan Z., Yan H., Hall R. F., Lin X., Livia S., Respondek T., Widdowson K. L., Zhu C., Callahan J. F. *Tetrahedron Let.*, 2009, Vol. 50, pp.370-372.
20. Kaspavec J., Adams J. L., Sisko J., Silva D. J. *Tetrahedron Let.*, 2003, Vol. 44, pp.4567-4570.
21. Yan H., Boehm J. C., Jin Q., Kaspavec J., Li H., Zhu C., Widdowson K. L., Callahan J. F., Wan Z. *Tetrahedron Let.*, 2007, Vol.48, pp.1205-1207.

Надійшла до редакції 04.11.2016 р.

ІМІДАЗО- ТА ПІРИМІДИНОАНЕЛЬОВАНІ ПІРИДО[3,2-*d*] ПІРИМІДИНИ. СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

І.В.Дяченко¹, Р.І.Васькевич¹, А.І.Васькевич², М.В.Вовк¹

¹Інститут органічної хімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: irina_chem@ukr.net

²Національний технічний університет України «КПІ»

Ключові слова: піридопіримідини; електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація; анелювання; поліциклічні системи; арилсульфенілхлориди; йод; поліфосфорна кислота; прогнозування біологічної дії

*Проаналізовані та систематизовані літературні джерела, які стосуються біологічної активності піридо[3,2-*d*]піримідинів та конденсованих поліциклічних систем на їх основі. Узагальнені основні методи синтезу полігетероциклів із піридо[3,2-*d*]піримідиновим фрагментом та розкрито синтетичний потенціал реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації як зручного інструмента для спрямованого конструювання азоло- та азіноанельованих піридо[3,2-*d*]піримідинових структур. Досліджена регіохімія анелювання функціонального фрагмента 2-аліл(цинаміл)амінопіридо[3,2-*d*]піримідину під дією трьох типів електрофільних реагентів: йоду, поліфосфорної кислоти та арилсульфенілхлоридів. Виявлена залежність напрямку внутрішньомолекулярної гетероциклізації від природи субстрату, електрофілу та характеру реакційного середовища. Знайдено, що 2-аліламінопіридо[3,2-*d*]піримідин при дії поліфосфорної кислоти утворює лінійний імідазопіридопіримідинон, натомість в умовах йодоциклізації та арилсульфенілювання переважно утворюються трициклічні імідазоанельовані піридопіримідини анулярної будови. Виявлена регіоселективність анелювання цинамільного фрагмента 2-цинаміламінопіридо[3,2-*d*]піримідину. Зокрема, при взаємодії з поліфосфорною кислотою та арилсульфенілхлоридами утворюються лінійні тетрагідропіридопіридо[3,2-*d*]піримідини, а реакція йодоциклізації приводить до анулярного ізомера. Віртуальний скринінг синтезованих сполук показав, що вони потенційно можуть виявляти широкий спектр біоактивності.*

IMIDAZO(PYRIMIDINE)ANNELATED PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINE. THE SYNTHESIS AND PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY

I.V.Dyachenko, R.I.Vaskevich, A.I.Vaskevich, M.V.Vovk

Key words: pyridopyrimidines; electrophilic intramolecular cyclization; annelation; polycyclic system; arylsulphenylchlorides; iodine; polyphosphoric acid; prediction of biological activity

*The literature references concerning the biological activity of pyrido[3,2-*d*]pyrimidines and condensed polycyclic systems based on them have been systematized and analyzed. The main methods of the synthesis of polyheterocycles containing the pyrido[3,2-*d*]pyrimidine moiety have been summarized. The synthetic potential of the electrophilic intramolecular cyclization as a convenient tool for the directed design of azolo- and azinoannelated pyrido[3,2-*d*]pyrimidine structures has been found. Regiochemistry of annelation of the functional fragment of 2-allyl(cinnamyl)aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidines has been studied under the action of three types of electrophilic reagents: iodine, polyphosphoric acid and arylsulphenylchlorides. The correlations have been found between the nature of substrate, electrophile, reaction conditions and the direction of intramolecular cyclization. It has been found that cyclization of 2-allyl(cinnamyl)aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidines in the presence of polyphosphoric acid leads to linear forms of imidazopyridopyrimidinon, while in the conditions of iodocyclization and arylsulphenylation the tricyclic imidazoannelated pyridopyrimidines of the angular structure are mainly formed. Regioselectivity of annelation of the 2-cinnamyl moiety of aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidine has been found. In particular, treatment of 2-cinnamylaminopyrido[3,2-*d*]pyrimidine with arylsulphenylchlorides or polyphosphoric acid results in formation of the linear tetrahydropyrido[3,2-*d*]pyrimidines, and iodocyclization leads to an angular isomer. The virtual screening of the compounds synthesized has shown that they may potentially exhibit a wide range of bioactivity.*

ИМИДАЗО- И ПИРИМИДИНОАННЕЛИРОВАННЫЕ ПИРИДО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНЫ. СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

И.В.Дяченко, Р.И.Васькевич, А.И.Васькевич, М.В.Вовк

Ключевые слова: пиридопиримидины; электрофильная внутримолекулярная циклизация; анелирование; полициклические системы; арилсульфенилхлориды; йод; полифосфорная кислота; прогнозирование биологической активности

*Проанализированы и систематизированы литературные источники, касающиеся биологической активности пиридо[3,2-*d*]пиримидинов и конденсированных полициклических систем на их основе. Обобщены основные методы синтеза полигетероциклов с пиридо[3,2-*d*]пиримидиновым фрагментом и раскрыт синтетический потенциал реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации как удобного инструмента для направленного конструирования азоло- и азиноанеллирования пиридо[3,2-*d*]пиримидиновых структур. Исследована региохимия анеллирования функционального фрагмента 2-аллил(цинамил)аминопиридо[3,2-*d*]пиримидинов под действием трех типов электрофильных реагентов: йода, полифосфорной кислоты и арилсульфенилхлоридов. Выведена зависимость направления внутримолекулярной циклизации от природы субстрата, электрофила и характера реакционной среды. Найденно, что 2-аллиламинопиридо[3,2-*d*]пиримидин при действии полифосфорной кислоты образует линейный имидазопиридопиримидинон, в то время как в условиях йодоцикллизации и арилсульфенилирования преимущественно образуются трициклические имидазоанеллированные пиридопиримидины анулярного строения. Выведена региоселективность анеллирования цинамильного фрагмента 2-цинамиламинопиридо[3,2-*d*]пиримидина. В частности, при взаимодействии с полифосфорной кислотой и с арилсульфенилхлоридами образуются линейные тетрагідропіридо[3,2-*d*]піримідини, а реакція йодоциклізації приводить до анулярного ізомера. Віртуальний скринінг синтезованих сполук показав, що вони потенційно можуть проявляти широкий спектр біоактивності.*

Зацікавленість фахівців області медичної хімії поліциклічними сполуками з піридо[3,2-*d*]піримідиновими субдиницями та потреба у пошуку нових ефективних методів синтезу таких систем зумовлена широким спектром біологічної активності як самих піридо[3,2-*d*]піримідинів, так і їх конденсованих похідних.

В ряду піридо[3,2-*d*]піримідинів відомі сполуки, які виявляють терапевтичну дію до різного роду запальних процесів, алергії та захворювань аутоімунного характеру [1, 2], дерматологічних, лімфатичних та імунодефіцитних порушень [2]. Деякі піридо[3,2-*d*]піримідини відзначаються схильністю до інгібування фосфатидилінозитол-3-кінази, що є передумовою контролю над нейродегенеративними розладами, використовуються для попередження астми, панкреатиту, поліорганної недостатності, а також при лікуванні ниркових та легневих захворювань. Важливим біомедичним аспектом піридо[3,2-*d*]піримідинів є здатність до агрегації тромбоцитів, вплив на рухливість сперматозоїдів та регулювання процесу відторгнення трансплантатів [3]. Значна кількість похідних даного типу конденсованих структур характеризується активністю щодо серцево-судинних захворювань, зокрема, атеросклерозу, гіпертензії, ангіни, серцевої недостатності [3, 4].

Окрім цього, похідні піридо[3,2-*d*]піримідинів застосовуються в комплексній терапії попередження та лікування інфекційних захворювань, викликаних вірусами родини *Flaviviridae*, зокрема HCV (гепатиту С) [5-8]. Не менш значимою є функція піридо[3,2-*d*]піримідинів як лігандів при вивченні локалізації рецепторів, що знаходить застосування при лікуванні станів, викликаних їх патологічною активацією в організмі людини, домашніх та сільськогосподарських тварин [9, 10]. Важливою характеристикою таких конденсованих систем є знеболювальна дія, яка реалізується шляхом модуляції функції ванілоїдних рецепторів (VR1) [11]. Моделювання активності кінезинового білка мітотичного веретена за допомогою похідних піридо[3,2-*d*]піримідинового ряду дає можливість лікування клітинних проліферативних захворювань та розладів [12].

Суттєвим біомедичним аспектом функціоналізованих піридо[3,2-*d*]піримідинів є їх застосування в ролі антагоністів гістамінових рецепторів H3 [13, 14] та рецептора пептидного гормону греліну (GHSr-1A) при лікуванні діабету II типу і ожиріння [15]. Не менш серйозним також є лікування пацієнтів із передраковими ураженнями, де похідні піридо[3,2-*d*]піримідинів проявили себе як інгібітори росту пухлинних клітин [16].

Серед представників даного типу конденсованих піридопіримідинових систем також знайдені інгібітори фолат-залежних ферментів, зокрема

AICAR (рибонуклеотид 5-аміноімідазол-4-карбоксаміду) трансформілази [17], тирозинкінази [18] та ВІЛ-1-рибонуклеази Н [19]. Варто також зазначити, що поліциклічні сполуки з піридо[3,2-*d*]піримідиновими ядрами характеризуються високою бактерицидною дією щодо *Pseudomonas aeruginosa* та фунгіцидною по відношенню до *Fusarium* і *Candida*, яка близька до активності відомого антибіотика ципрофлоксацину та препарату ністатину [20].

До описаних методів одержання гетероанельованих піридо[3,2-*d*]піримідинів належать іридій-каталізоване внутрішньомолекулярне крос-сполучення третинного амінного або амідного фрагментів 2-тетрагідроізохінолінпіколінамідів, крос-сполучення 3-ізотіоціанатопіридино-2-карбоксилату з 1,2-діамінами або 1,2-амінотіолами за Бухвальдом-Хартвігом, нуклеофільна міжмолекулярна циклізація ізоціанатопіридинкарбоксилатів із алкіламінами та циклоконденсація 2-тіоксопіридопіримідинонів із гідразоноілгалогенідами [21].

Разом з тим, недостатня дослідженість поліциклічних систем із піридо[3,2-*d*]піримідиновим фрагментом є спонукальним моментом до створення нових селективних методів синтезу та детального вивчення їх хімічних і біологічних властивостей. Ефективним підходом для досягнення цієї мети видається реакція електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ), яка раніше була успішно опробована на 2-*S*-алкєніл(алкініл) функціоналізованих тієнопіримідинах [22, 23], піразолопіримідинах [24-26], піридо[3,4-*d*]піримідинах [27, 28] та птеридинах [29]. Імідазолідино- та піримідианоанельовання з використанням методу ЕВЦ було вдало продемонстровано на прикладах 2-*N*-алкєніл(алкініл)піразолопіримідинів [26] та піридо[2,3-*d*]піримідинів [30].

Стартовою сполукою для проведення нашого дослідження став 2-хлоропіридо[3,2-*d*]піримідинон **1**, який взаємодіє з відповідними амінами був перетворений на 2-*N*-аліл(цинаміл)- похідні **2a, b** із виходами 82-83%. Останні були використані як ключові субстрати в процесах гетероанельовання за допомогою реакції ЕВЦ під дією поліфосфорної кислоти (ПФК), йоду та арилсульфенілхлоридів.

Для 2-*N*-алілпіридо[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **2a**, атом азоту в піридиновому циклі якого розміщений в *пара*-положенні до функціонального фрагмента, виявлена своя специфіка кислотної циклізації при дії ПФК. Зокрема, на відміну від *мета*-аналога – піридо[2,3-*d*]піримідинону, для якого характерне ангулярне анельовання імідазолідинового циклу при нагріванні в ПФК при 110°C впродовж 1 год [30], субстрат **2a** піддається ЕВЦ тільки при нагріванні реакційної суміші при 140°C протягом 3 год із утворенням лінійного продукту анельовання – дигідроімідазопіридопіримідинону **3**.

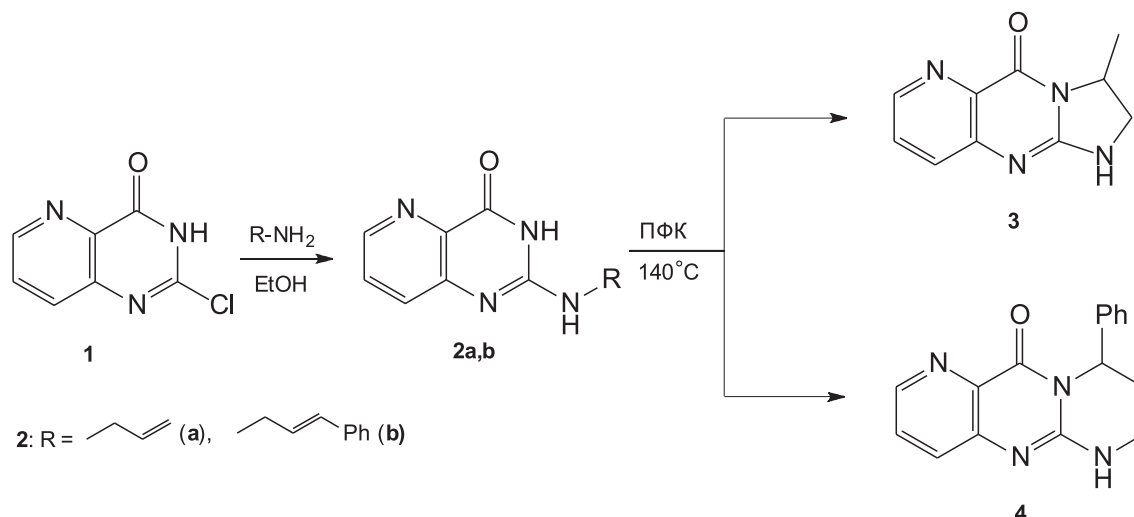


Схема 1

В аналогічних умовах 2-*N*-цинамільпіrido[3,2-*d*]піримідинон **2b** перетворюється на піrido[3,2-*d*]піримідо[1,2-*a*]піримідин-11(7*H*)-он **4** із лінійним розташуванням гетеро ядер (схема 1).

Висновки стосовно регіохімії анелювання та будови синтезованих сполук **3** та **4** зроблено на основі їх спектральних параметрів. Так, в спектрах ЯМР ¹³C спостерігаються сигнали при 159,10 м.ч та 159,97 м.ч. відповідно, що є характерним для атома вуглецю карбонільної групи лінійних трициклічних систем [26]. Валентні асиметричні коливання C=O групи вказаних сполук в ІЧ-спектрах відзначаються інтенсивними смугами при 1691-1694 см⁻¹, що підтверджує саме лінійне розташування гетероядер.

При проведенні йодоциклізації 2-аліламінозаміщеного субстрату **2a** із використанням трикратного надлишку йоду в оцтовій кислоті та подальшою обробкою первинно утвореної солі йодидом та ацетатом натрію було отримано із виходом 76% продукт регіоселективного анелювання – 1-йодометил-2,3-дигідрімідазо[1,2-*a*]піrido[2,3-*e*]піримідин-5(1*H*)-он **5**. При проведенні аналогічних перетворень у хлороформі спостерігається зниження селективності та утворення суміші продуктів двох конкуруючих напрямків гетероциклізації ангулярної **5** та лінійної **6** природи у співвідношенні 9:1. Останній фіксується тільки в ЯМР ¹H спектрі первинно утвореної суміші солей і його не вдається виділити в процесі подальшої обробки. При цьому вихід мажорної сполуки **5** набагато вищий порівняно з відповідним імідазо[1,2-*a*]піrido[2,3-*d*]піримідином [30].

Для строгого підтвердження ангулярної будови йодометилпохідної **5** було проаналізовано ІЧ-спектр зі смугою поглинання валентних коливань групи C=O при 1644 см⁻¹ та спектр ЯМР ¹³C із її хіміч-

ним зсувом при 166,80 м.ч., що узгоджується з попередніми експериментальними даними споріднених структур [26, 30]. Протони сусідніх магнітно нееквівалентних груп C¹H, CH₂I та протон ароматичної системи C⁹H були ідентифіковані за допомогою двомірного експерименту ЯМР ¹H NOSY, в якому зафіксовані відповідні крос-піки, що характеризують спин-спінову взаємодію між протонами вказаних груп та підтверджують ангулярне розташування гетероядер у трициклічній системі **5**.

Результатом взаємодії 2-цинаміламінопохідної **2b** із надлишковою кількістю йоду в оцтовій кислоті або у хлороформі та подальшою обробкою йодидом і ацетатом натрію є виділений із виходом 74% продукт регіоселективного ангулярного анелювання – 2-йодо-1-феніл-3,4-дигідро-1*H*-піrido[2,3-*e*]піримідо[1,2-*a*]піримідин-6(2*H*)-он **7**. Для встановлення регіохімії гетероанелювання цинамільного фрагмента в заданих умовах та будови кінцевої сполуки **7** найінформативнішим виявився метод ІЧ-спектроскопії, валентні коливання карбонільної групи в якому проявляються при 1650 см⁻¹ (схема 2).

Дослідження регіохімії анелювання імідазольного та піримідинового ядер до піrido[3,2-*d*]піримідинової системи сполук **2a,b** проводилось також із використанням арилсульфенілхлоридів **8a,b**. Оскільки сульфенілхлориди належать до слабких електрофільних реагентів, у середовищах з низькою іонізуючою здатністю відбувається просте приєднання ArSCl до олефінів [31]. Встановлено, що реакція сульфенілхлориду **8a** із аліламінопіридопіримідином **2a** у хлороформі перебігає за механізмом Ad_E з утворенням продукту приєднання до подвійного C=C зв'язку субстрату проти правила Марковнікова **9**, який характеризується

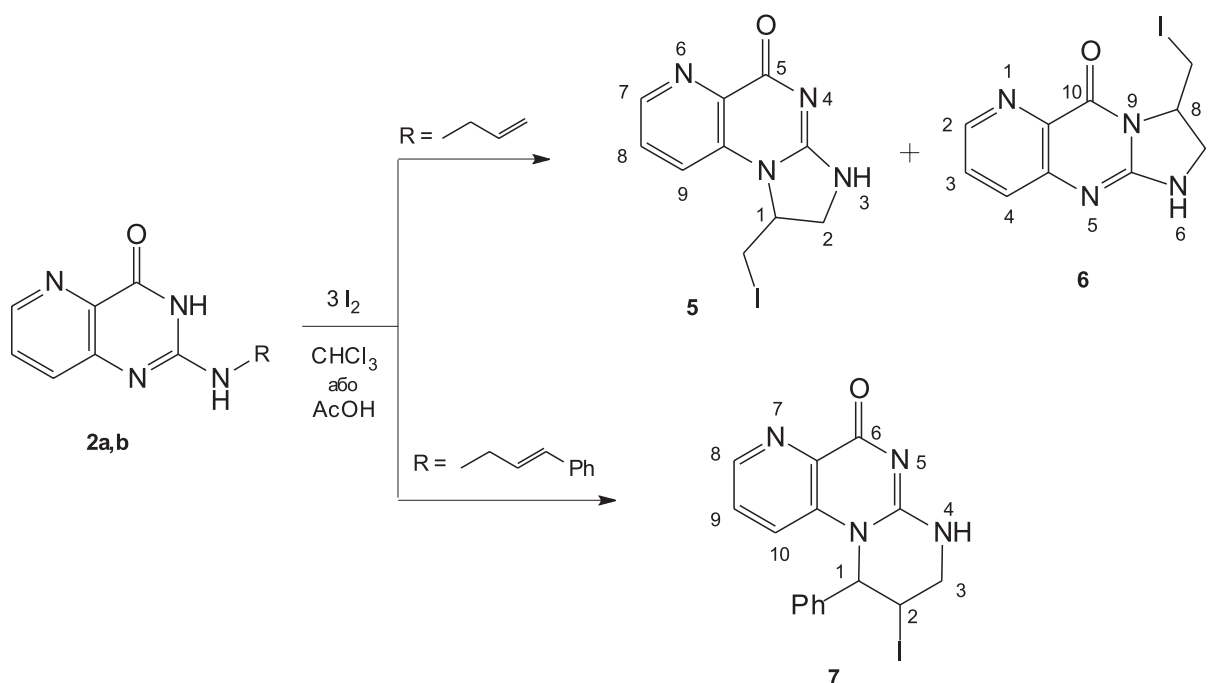


Схема 2

смугою поглинання карбонільної групи в ІЧ-спектрі при 1691 см⁻¹ та фіксується в хроматомас-спектрі як основний продукт (*m/z* 361 [M+1]⁺) (схема 3).

Заміна хлороформу на більш полярний нітрометан та використання еквівалентної кількості перхлорату літію як «допінг-добавки» [31, 32] дозволяють змістити напрямок перебігу реакції в бік процесу анелювання нових гетероциклів до піридопиримідинової системи. Раніше досліджена нами реакція циклосульфенілювання 2-*N(S)*-функціоналізованих піридо[2,3-*d*]піримідинів, піридо[3,4-*d*]піримідинів та птеридинів [28-30] відзначилась високою регіо- та стереоселективністю і на субстраті **2b**, проте анелювання алільного фрагмента сполуки **2a** виявилось менш селективним у порівнянні з попередніми прикладами [28-30] та відбувається з утворенням двох типів ізомерних продуктів **10** та **11**, що є більш характерним для неконденсованих піримідинових систем [33, 34]. При дотриманні препаративних особливостей такого типу перетворень, зокрема, проведення реакції

в сильнополярному нітрометані в присутності перхлорату літію було зrealізовано анелювання імідазолідинового та тетрагідропіримідинового ядер алкенілфункціональних замісників за імінним та амідним атомами нітрогену і отримані поліциклічні продукти ангулярної **10** та лінійної **12** будови відповідно. Утворення лінійної системи **11** фіксується в ПМР спектрі первинно утвореної суміші перхлоратів та не спостерігається при подальшій обробці ацетатом натрію (схема 4).

Поглинання карбонільної групи в ІЧ-спектрах сполук **10**, **12** (1694 та 1697 см⁻¹ відповідно) та її сигнали в ЯМР ¹³C спектрах при 160.12 і 162.09 м.ч. вказують на лінійне розташування гетероядер в одержаних системах, що принципово відрізняється від регіохімії ЕВЦ споріднених азинопіримідинових систем [28-30]. Причина такого факту, найвірогідніше, обумовлена впливом атома азоту в піридиновому циклі на нуклеофільність атомів азоту піримідинового циклу і високою ймовірністю утворення внутрішнього водневого зв'язку шля-

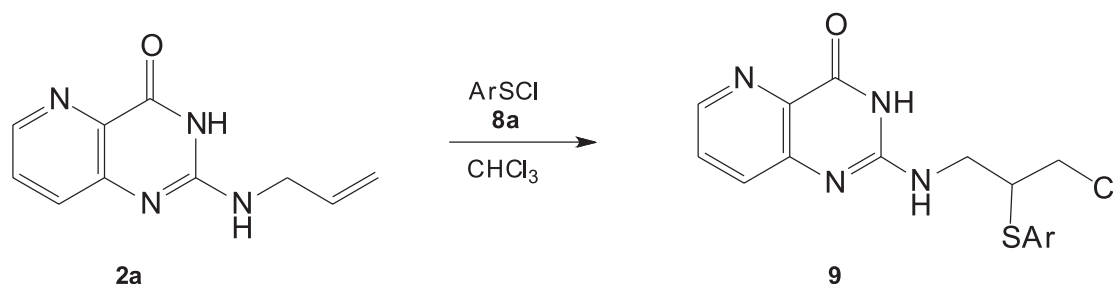
8a, 9: Ar = 4-Me-C₆H₄

Схема 3

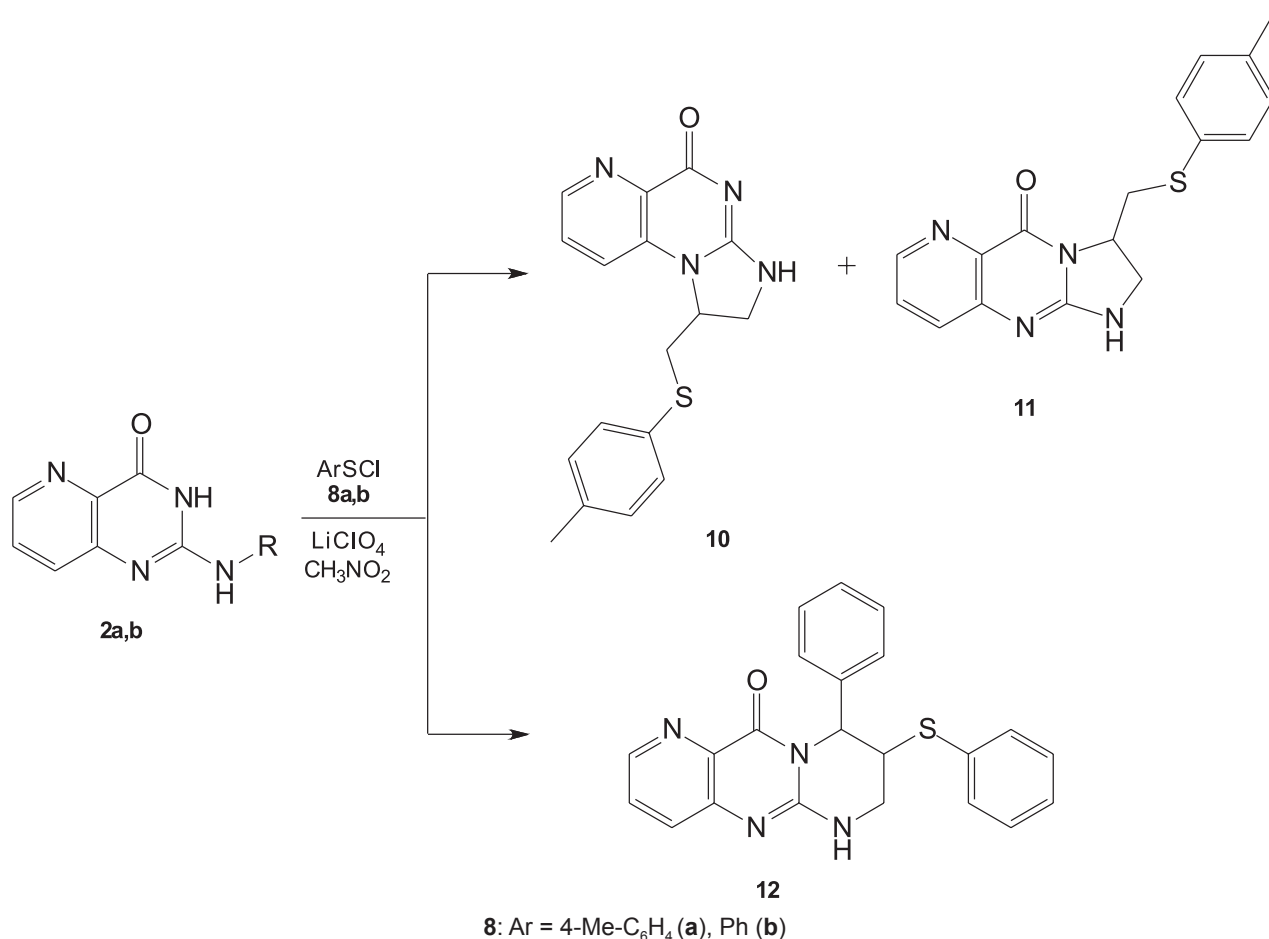


Схема 4

хом оксиміно-амідної таутомерії та координації гідроксильної групи неподіленою електронною парою атома нітрогену піридинового ядра.

Для достовірного встановлення будови нової трициклічної сполуки **10** було застосовано метод двомірної кореляції NOESY, наявність характерних крос-пиків, в якій відображає спін-спінову взаємодію протонів магнітно-нееквівалентних груп C¹H, CH₂I та протона ароматичної системи C⁹H, що суперечить даним ІЧ-спектроскопії та вказує на ангулярне розташування гетероядер у трициклічній структурі **10**. Аналіз отриманих таким чином

результатів показав, що має місце прототропна таутомерія гуанідинового фрагмента та вища вірогідність знаходження кінцевого продукту у формі 1,2-дигідроімідазо[1,2-*a*]піридо[2,3-*e*]піримідин-5(4*H*)-ону, а не 2,3-дигідроімідазо[1,2-*a*]піридо[2,3-*e*]піримідин-5(1*H*)-ону, як було встановлено у попередніх експериментах [26, 30].

Для з'ясування реальної будови сполуки **12** було використано метод ¹³C-¹H гетероядерної кореляції через один (HSQC) та через 2-3 (HMBCGP) хімічні зв'язки, що дозволило надійно співвіднести відповідно протонівані та вузлові атоми вуглецю.

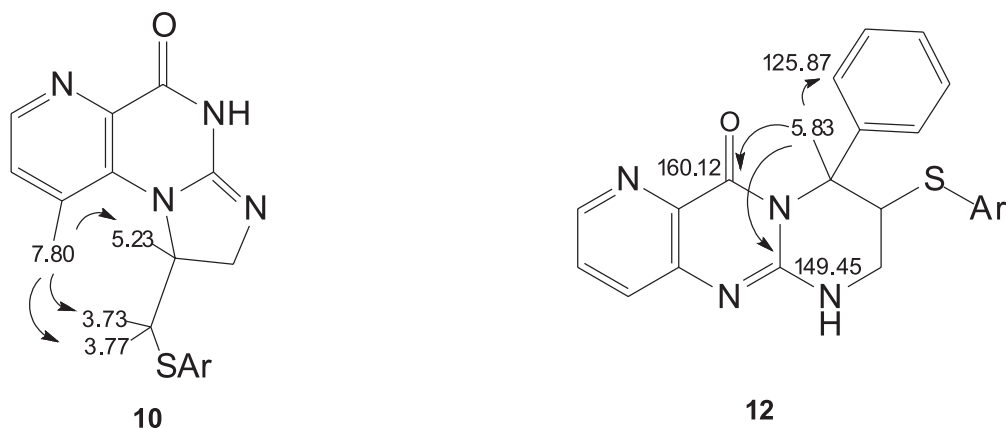
Візуалізація основних спектрів NOESY для сполуки **10** та гетероядерної кореляції HMBC для сполуки **12**.

Схема 5

Таблиця 1

Виходи, константи та результати елементного аналізу сполук **2-5, 7, 9, 10, 12**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2a	83	244-246	60,04	5,06	27,75	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	59,40	4,98	27,71
2b	82	268-270	69,03	5,04	20,09	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	69,05	5,07	20,13
3	84	>300	60,03	4,92	28,64	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	59,40	4,98	27,71
4	71	>300	68,94	4,89	20,20	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	69,05	5,07	20,13
5	76	248-252	36,74	2,91	16,96	C ₁₀ H ₉ IN ₄ O	36,61	2,76	17,08
7	74	262-264	48,43	3,36	14,01	C ₁₆ H ₁₃ IN ₄ O	47,54	3,24	13,86
9	51	219-221	56,63	4,62	15,68	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ OS	56,58	4,75	15,53
10	59	163-165	63,18	5,04	17,35	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ OS	62,94	4,97	17,27
12	68	151-152С	68,85	5,15	14,24	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ OS	68,98	5,03	13,99

Наявність кореляції між атомом С⁹Н (5,83 м.ч.) тетрагідро-піримідинового циклу та карбонільним атомом С¹¹ (160,12 м.ч.) піримідинового фрагмента узгоджується із результатами вимірів ІЧ- та ЯМР ¹³С спектрів і підтверджує лінійну будову сполуки **12** (схема 5, табл. 1, 2).

Відомо, що пошук і створення нових лікарських препаратів пов'язаний як зі значними матеріальними витратами, так і з ризиками отримання негативних результатів, зокрема, побічних ефектів та токсичності. Комп'ютерний прогноз цільового та побічних ефектів фармакологічного пре-

Таблиця 2

Спектральні характеристики сполук **2-5, 7, 9, 10, 12**

Сполука	ІЧ-спектр KBr, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, ¹³ C, ДМСО-d ₆ (CF ₃ COOD), δ, м.ч. (КССВ, J, Гц)
	C=O	
1	2	3
2a		Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 3,99-4,02 м (2H, CH ₂), 5,12 д (1H, CH=, J 10,4 Гц), 5,24 д (1H, CH=, J 18 Гц), 5,93-5,96 м (1H, =CH), 6,53-6,55 м (1H, NH), 7,54 д (1H, H ⁷ , J 4,0 Гц), 7,64 д (1H, H ⁸ , J 10,0 Гц), 8,39-8,40 м (1H, H ⁶), 11,40-11,42 м (1H, NH)
2b		Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 4,15-4,17 м (2H, CH ₂), 6,36-6,43 м (1H, CH-Ph), 6,59 д (1H, =CH, J 16,0 Гц), 7,23-7,25 м (1H _{аром.}), 7,35-7,34 м (2H _{аром.}), 7,42-7,44 м (2H _{аром.}), 7,53-7,56 м (1H, H ⁷), 7,67 д (1H, H ⁸ , J 8,4 Гц), 8,39 с (1H, H ⁶), 11,11-11,15 м (1H, NH)
3	1694	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 1,43 д (3H, CH ₃ , J 6,3 Гц), 3,21-3,26 м (1H, CH), 3,77-3,83 м (1H, CH), 4,71-4,75 м (1H, CH), 7,51-7,54 м (1H, H ⁸), 7,59-7,62 м (1H, H ⁹), 7,95-7,97 м (1H, NH), 8,38-8,39 м (1H, H ⁷); CF ₃ COOD: 2,40 д (3H, CH ₃ , J 5,2 Гц), 4,50-4,53 м (1H, CH), 4,66-4,69 м (1H, CH), 5,83-5,84 м (1H, CH), 9,06-9,08 м (1H, H ⁸), 9,44-9,45 м (1H, H ⁹), 9,65 м (1H, H ⁷); Спектр ЯМР ¹³ C, ДМСО-d ₆ : 18,98 (CH ₃), 47,61 (C ²), 51,77 (C ³), 128,59 (C ⁸), 132,76 (C ⁹), 135,32 (C ^{9a}), 144,51 (C ⁷), 148,39 (C ^{5a}), 154,47 (C ^{10a}), 159,11 (C ⁵)
4	1691	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 2,19-2,22 м (2H, CH ₂), 2,76-2,80 м (1H, CH), 3,16-3,19 м (1H, CH), 6,01-6,03 м (1H, CH), 7,10-7,12 м (2H _{аром.}), 7,27-7,29 м (1H _{аром.}), 7,33-7,35 м (2H _{аром.}), 7,54-7,55 м (1H, H ⁷), 7,57-7,58 м (1H, H ⁴), 8,06-8,08 м (1H, NH), 8,34-8,35 м (1H, H ²); Спектр ЯМР ¹³ C, ДМСО-d ₆ : 26,59 (C ⁸), 34,92 (C ⁷), 52,54 (C ⁹), 125,87 (2C _{аром.}), 127,74 (C _{аром.}), 128,74 (C ³), 129,12 (2C _{аром.}), 132,16 (C ⁴), 133,07 (C _{аром.}), 140,44 (C ^{4a}), 144,24 (C ²), 147,73 (C ^{1a}), 150,41 (C ^{5a}), 159,97 (C ¹); CF ₃ COOD: 25,21 (C ⁸), 36,43 (C ⁷), 56,36 (C ⁹), 123,03 (C ³), 124,96 (2C _{аром.}), 129,93 (3C _{аром.}), 133,57 (C _{аром.}), 135,39 (C ⁴), 136,85 (C ^{4a}), 138,61 (C ²), 142,30 (C ^{1a}), 150,30 (C ^{5a}), 153,14 (C ¹)
5	1644	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 3,39-3,42 м (1H, CH), 3,56-3,60 м (1H, CH), 3,79-3,85 м (1H, CH), 3,89-3,96 м (1H, CH), 4,88-4,93 м (1H, H ⁹), 7,61-7,63 м (1H, H ⁸), 7,83 д (1H, H ³ , J 7,8 Гц), 8,36-8,39 м (1H, NH), 8,48-8,50 м (1H, H ⁷); Спектр ЯМР ¹³ C, ДМСО-d ₆ : 10,36 (CH ₂), 47,68 (C ²), 55,52 (C ¹), 122,75 (C ⁹), 128,21 (C ⁸), 134,07 (C ^{5a}), 135,50 (C ^{9a}), 145,35 (C ⁷), 157,42 (C ^{4a}), 166,80 (C ⁵)
7	1650	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 3,57-3,58 м (2H, CH ₂), 5,12-5,13 м (1H ₁), 6,09 с (1H, CH), 7,36-7,41 м (5H _{аром.}), 7,52-7,54 м (1H, H ⁹), 7,64-7,65 м (1H, H ¹⁰), 8,51-8,52 м (1H, H ⁸), 8,89-8,93 м (1H, NH); CF ₃ COOD: 4,09-4,16 м (2H, CH ₂), 5,19-5,20 м (1H ₁), 6,33 с (1H, CH), 7,61-7,62 м (2H _{аром.}), 7,73-7,75 м (3H _{аром.}), 8,58-8,59 м (1H, H ⁹), 8,69-8,70 м (1H, H ¹⁰), 9,26 м (1H, H ⁸); Спектр ЯМР ¹³ C, CF ₃ COOD: 10,78 (C ²), 44,23 (C ³), 68,96 (C ¹), 125,15 (C ¹⁰), 130,75 (2C _{аром.} +C ⁹), 131,21 (2C _{аром.}), 132,99 (C _{аром.}), 133,99 (C ⁸), 139,32 (C ^{6a}), 141,12 (C ^{10a}), 149,02 (C ^{4a}), 152,64 (C ⁶)

1	2	3
9	1691	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 : 2,08 с (1H, NH), 2,26 с (3H, CH ₃), 3,63–3,65 м (1H, CH), 3,75–3,79 м (1H, CH), 3,88–3,90 м (2H, CH ₂), 7,16 д (2H _{аром.} , J 7,6 Гц), 7,45 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,77–7,80 м (1H, H ⁷), 7,92–7,95 м (1H, NH), 7,98 д (1H, H ⁸ , J 8 Гц), 8,53 д (1H, H ⁶ , J 3,6 Гц)
10	1694	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 : 2,10 с (3H, CH ₃), 3,24–3,27 м (1H, CH), 3,73–3,77 м (1H, CH), 3,79–3,82 м (1H, CH), 4,00–4,05 м (1H, CH), 5,22–5,23 м (1H, CH), 6,78 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,10 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,64–7,66 м (1H, H ⁸), 7,80 д (1H, H ⁹ , J 8 Гц), 8,48 д (1H, H ⁷ , J 4 Гц); Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 : 20,98 (CH ₃), 36,68 (CH ₂), 46,78 (CH ₂), 57,13 (CH), 123,45 (C _{аром.}), 128,68 (C ^{9a}), 129,88 (2C _{аром.}), 130,35 (C _{аром.}), 130,98 (2C _{аром.}), 132,72 (C ^{5a}), 135,51 (C ⁸), 137,23 (C ⁹), 145,28 (C ⁷), 154,92 (C ^{10a}), 162,09 (C ⁵)
12	1697	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 : 2,32 с (3H, CH ₃), 3,21–3,23 м (2H, CH ₂), 4,19 с (1H, CH), 5,83 с (1H, CH), 7,06 д (2H _{аром.} , J 6,8 Гц), 7,22 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,31 д (1H _{аром.} , J 7,2 Гц), 7,36 д (2H _{аром.} , J 6,8 Гц), 7,44 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,59–7,61 м (1H, H ³), 7,64–7,65 м (1H, H ⁴), 8,27–8,28 м (1H, NH), 8,38–8,39 м (1H, H ²); Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 : 21,18 (CH ₃), 39,01 (CH ₂), 44,08 (CH), 56,20 (CH), 125,87 (2C _{аром.}), 128,42 (C _{аром.}), 129,01 (C _{аром.}), 129,35 (C ⁴), 129,46 (2C _{аром.}), 130,62 (2C _{аром.}), 132,44 (C ³), 132,99 (2C _{аром.}), 133,07 (C _{аром.}), 138,29 (C _{аром.}), 139,08 (C ^{10a}), 144,69 (C ²), 147,71 (C ^{4a}), 149,45 (C ^{5a}), 160,12 (C ¹¹)

парату на ранніх стадіях вивчення дозволяє оптимізувати вибір досліджуваних базових структур та знизити сумарні витрати на розробки [35, 36]. Ефективним сучасним інструментом вирішення цієї проблеми виступає програма PASS Online, здатна прогнозувати 4300 види фармакологічної активності речовини на основі її структурної формули, включаючи фармакологічні ефекти та механізми дії [37, 38]. Інформаційна база даних, яка є основою вибірки та постійно оновлюється, нараховує тисячі біологічно активних речовин та охоплює більшість субстанцій і лікарських препаратів, що знаходяться на стадії клінічного вивчення. Встановлено, що точність комп'ютерного прогнозу на 300% перевищує прогнозування експертів [39]. Програма активності речовин PASS у виборці представлена кількісно: наявність (P_a) або відсутність (P_n), що мають значення від нуля до одиниці.

Виходячи з того факту, що гетероанельовані похідні піридо[3,2-*d*]піримідинів відомі як речовини з фунгіцидною дією, видавалось доцільним провести верифікацію практичних та спрогнозованих властивостей відомої активної сполуки з метою підтвердження пошуку та розробки нових функціоналізованих похідних (схема 6).

Для сполуки **13** (11*H*-дипіридо[1,2-*a*:3',2'-*d*]піримідин-11-ону) із високим бактерицидним та фунгіцидним ефектом [20] був виконаний комп'ютерний прогноз за програмою PASS Online, результати якого цілковито узгоджуються з експери-

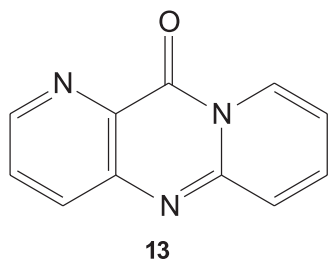


Схема 6

ментальними даними по цих видах активності. Цей факт став вагомою підставою для прогнозу спектра ймовірної дії в ряду нових гетероанельованих піридо[3,2-*d*]піримідинів з метою виявлення серед них біоперспективних речовин (табл. 3).

Аналіз віртуального скринінгу синтезованих сполук **3-5, 7, 9, 10, 12** показав, що вони схильні виявляти широкий спектр біоактивності та механізмів її реалізації (табл. 3). Найвищі значення наявності активності ($P_a = 0.623-0.845$) спостерігаються для потенційної антагоністичної дії щодо нікотинових рецепторів різного субодиничного складу, що може бути використано при дослідженні захворювань аутоімунного характеру, зокрема, міастенії та хвороби Альцгеймера, викликаних дисфункцією *N*-ацетилхолінових рецепторів.

Потенційна здатність піридо[3,2-*d*]піримідинів **3-5, 7** до інгібування *R(S)*-6-гідроксинікотиноксидази ($P_a = 0,514-0,595$), хлоропероксидази ($P_a = 0,526$) та оксидоредуктази фталат 4,5-діоксигенази ($P_a = 0,518$) відкриває перспективу їх подальших досліджень як агентів антиоксидантного захисту клітин.

Ініціація трансляції багатьох РНК-вмісних вірусів, зокрема, ВІЛ, гепатитів А та С [40] перебігає за кепнезалежним механізмом при участі IRES (*Internal Ribosome Entry Site* – ділянка внутрішньої посадки рибосоми), локалізованих в 5'-НТО [41], що позбавляє необхідності у складанні передініціаторного білкового комплексу та створює передумови для швидкого розмноження вірусу [42]. Віртуальний скринінг показав, що на відміну від тест-сполуки **13** трициклічні системи **3-5, 7, 9, 10, 12** характеризуються високою ймовірністю ($P_a = 0,511-0,639$) противірусної активності шляхом інгібування ділянки IRES.

Механізм описаної бактерицидної дії сполуки порівняння **13** [20] підтверджується високим значенням ймовірності ($P_a = 0,725$) інгібувати псевдолізін, основною біологічною функцією якого вис-

Таблиця 3

Результати віртуального скринінгу сполук **3-7, 9, 10, 12** за найбільш вираженими видами активності $0,5 < P_a < 0,7$

Сполука	Nicotinic $\alpha 2\beta 2$ receptor antagonist	Nicotinic $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ receptor antagonist	Nicotinic $\alpha 4\beta 4$ receptor agonist	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	Chloride peroxidase inhibitor	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	HCV IRES inhibitor	Pseudolysin inhibitor	Nootropic
3	0,746	0,640	–	0,515	–	0,526	0,518	0,639	0,609	0,568
4	0,843	0,758	0,623	0,595	0,538	–	–	0,612	0,545	0,773
5	0,746	0,640	–	0,515	–	0,526	0,518	0,580	0,558	–
7	0,736	0,633	–	0,568	0,514	–	–	0,563	0,552	0,703
9	–	–	0,662	–	–	–	–	0,511	–	–
10	–	–	0,845	–	–	–	–	–	–	–
12	0,775	0,679	<0.5	0,714	0,721	0,621	0,756	–	0,723	<0.5

тупає забезпечення живлення бактерії *Pseudomonas aeruginosa*. Для досліджених конденсованих піридопиримідинових похідних також характерні відносно високі показники ($P_a = 0,545-0,609$), що є вагомим підґрунтям для їх подальшого дослідження як потенційно активних бактерицидних агентів.

Серед отриманих за допомогою PASS Online результатів скринінгу варто відзначити високу наближеність гідрованих піридопиримідопиримідинів **4** ($P_a = 0,703$) та **7** ($P_a = 0,773$) до ноотропних агентів, у спектрі клінічної активності яких виділяють наступні ефекти: вплив на порушені вищі коркові функції, рівень суджень і критичних можливостей, поліпшення кортикального контролю субкортикальної активності, мислення, уваги та мови. Сполука **4** також відзначається середньою вірогідністю терапевтичного значення при лікуванні нейродегенеративних розладів ($P_a = 0,562$), при попередженні та лікуванні хвороби Паркінсона ($P_a = 0,532$), атеросклерозу коронарних (ішемічна хвороба серця) та церебральних судин ($P_a = 0,551$), які останнім часом є поширеними захворюваннями навіть серед людей віком до 30 років.

Слід зазначити, що для лінійного імідазопіридопиримідину **3** поряд із вищенаведеними даними зафіксована ймовірність активності за іншими важливими показниками, зокрема, стеничності проти ожиріння ($P_a = 0,594$), стимуляції функції нирок ($P_a = 0,525$) та інгібування фередоксин НАДФ-оксидоредуктази ($P_a = 0,524$), що узгоджується з віртуальним дослідженням контрольної сполуки **13** ($P_a = 0,787$).

Йодопохідна **5**, на відміну від інших прикладів, схильна до інгібуючої дії до коензим-В сульфотетилтіотрансферази ($P_a = 0,572$), що відкриває перспективу регулювання певних біохімічних процесів шляхом ферментативного контролю.

Вищі за середні показники вірогідності загальної неопластичної активності ($P_a = 0,580$) та селективної протипухлинної дії щодо неходжкінської лімфоми (раку лімфатичної системи) ($P_a = 0,680$) виявлені при проведенні комп'ютерного скринінгу сполуки **7**.

Таким чином, дані віртуального скринінгу показують, що синтезовані гетероанельовані піридо[3,2-d]піримідини можуть виявляти потенційну протипухлинну, бактерицидну, противірусну, ноотропічну активність та мають схильність до участі у біохімічних процесах шляхом антагоністичної, агоністичної дії або інгібування представників різних класів ферментів.

Експериментальна частина

Температура плавлення усіх синтезованих речовин визначалась на приладі з капілярною трубкою і не коригувалась. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C розчинів у $\text{DMSO}-d_6$, CDCl_3 або CF_3COOD вимірювались на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (500.13 та 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт – ТМС, константи спин-спінової взаємодії подані у Гц. ІЧ-спектри вимірювались на спектрометрі Bruker Vertex 70 у таблетках KBr. Хроматомас-спектри реєструвались на приладі Agilent 110.

2-Аліл(цинаміл)амінопіридо[3,2-d]піримідин-4(3H)-они 2a,b. Суспензію 5,45 г (0,03 Моль) 2-хлоропіридо[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону **1** та 0,09 Моль аліл(цинаміл)аміну у 100 мл етанолу кип'ятили впродовж 4-5 год. Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, послідовно промивали 50 мл води, 25 мл етанолу та висушували.

3-Метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-a]піридо[3,2-d]піримідин-5(1H)-он (3), 9-феніл-8,9-дигідро-6H-піридо[3,2-d]піримідо[1',2-a]пери-

мідин-11(7H)-он (4). 2 ммоль сполуки **2a,b** нагрівали при перемішуванні у 10 г ПФК при 140°C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали на 60 г льоду, нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію до рН 7-8. Утворений осад відфільтровували, промивали послідовно на фільтрі 15 мл води, 15 мл ізопропілового спирту та висушували.

1-Йодометил-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридо[2,3-е]піримідин-5(1H)-он (5), 2-йодо-1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[2,3-е]піримідо [1,2-а]піримідин-6(2H)-он (7). До 3 ммоль сполуки **2a,b** у 30 мл оцтової кислоти повільно при перемішуванні додавали розчин 9 ммоль (2,33 г) йоду у 100 мл оцтової кислоти. Через 48 год утворений солеподібний продукт відфільтровували, промивали 20 мл оцтової кислоти, 30 мл гексану, розчиняли у 20 мл ацетону. До утвореного розчину поступово при охолодженні льодяною водою додавали розчин йодиду натрію в ацетоні. Утворений осад йодиду відфільтровували, промивали ацетоном, гексаном, а потім розчиняли у 5 мл метанолу. До отриманої суміші додавали двократний надлишок ацетату натрію та перемішували впродовж 8 год. Утворену основу **5, 7** відфільтровували, промивали водою, метанолом, гексаном та висушували.

2-{{3-Хлоро-2-(n-толілсульфаніл)пропіл}аміно}піридо[3,2-d]піримідин-4(1H)-он (9). До суспензії 0,50 г (2,5 ммоль) сполуки **2a** у 10 мл хлороформу додавали по краплях розчин 0,41 г (2,7 ммоль) n-толілсульфенілхлориду **8a** у 10 мл

лороформу. Суміш перемішували впродовж 12 год при кімнатній температурі, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок затирали із 15 мл суміші етер – спирт, 2:1. Утворений продукт відфільтровували, промивали 10 мл етеру, 10 мл гексану та висушували.

1-{{(n-Толілсульфаніл)метил}-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридо[2,3-е]піримідин-5(1H)-он (10), 9-феніл-8-(фенілсульфаніл)-8,9-дигідро-6H-піридо[3,2-d]піримідо[1,2-а]піримідин-11(7H)-он (12). До суспензії 1 ммоль відповідного 2-амінозаміщеного піридо[3,2-d]піримідинону **2a,b** та 0,11 г (1 ммоль) перхлорату літію у 10 мл нітروметану при 15-20°C та перемішуванні додавали розчин 1,1 ммоль арилсульфенілхлориду **8a,b** у 5 мл нітрометану. Суміш перемішували впродовж 5-6 год, залишали на ніч, утворену сіль відфільтровували, промивали нітрометаном, гексаном. Потім розчиняли у 5 мл метанолу та додавали 20%-вий водний розчин ацетату натрію. Утворений осад відфільтровували, промивали на фільтрі водою та висушували.

Висновки

1. Досліджена регіохімія анелювання 2-аліл(цин-аміл)амінопіридо[3,2-d]піримідинів під дією йоду, поліфосфорної кислоти і арилсульфенілхлоридів та виявлена залежність напрямку гетероциклізації від природи реагентів та характеру реакційного середовища.

2. Віртуальний скринінг синтезованих сполук за програмою PASS Online показав, що вони потенційно можуть виявляти різноманітну біологічну активність.

Література

1. Pat. US 2010/0204222 A1, 2010, [http:// espacenet.com](http://espacenet.com)
2. Pat. WO 2013/060881 A1, 2013, <http:// espacenet.com>
3. Pat. US 2010/0204232 A1, 2010, <http:// espacenet.com>
4. Pat. WO 94/05661, 1994, <http:// espacenet.com>
5. Pat. WO 2010/002998 A1, 2010, <http:// espacenet.com>
6. Pat. WO 2008/077649 A1, 2008, <http:// espacenet.com>
7. Pat. WO 2006/135993 A1, 2006, <http:// espacenet.com>
8. Pat. US 8338435 B2, 2012, <http:// espacenet.com>
9. Pat. WO 2008/066664 A2, 2008, <http:// espacenet.com>
10. Pat. WO 2008/024438 A2, 2008, <http:// espacenet.com>
11. Pat. WO 2005/049613 A1, 2005, <http:// espacenet.com>
12. Pat. WO 03/103575 A2, 2003, <http:// espacenet.com>
13. Pat. US 2005/0182045 A1, 2005, <http:// espacenet.com>
14. Pat. EP 1757594 A1, 2007, <http:// espacenet.com>
15. Hanrahan P., Bell J., Bottomley G., Bradley S. *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 2012, Vol. 22, pp.2271.
16. Pat. US 006060477A, 2000, <http:// espacenet.com>
17. Wall M., Hoon Shim J., Benkovic S. J. *J. Med. Chem.*, 1999, Vol. 42, No.18, pp.3421.
18. Rewcastle G. W., Palmer B. D., Thompson A. M., Bridges A. G. *J. Med. Chem.*, 1996, Vol. 39, pp.1823.
19. Velthuisen E. J., Johns B. A., Gerondelis P., Yan Chen, Ming Li, Ke Mou *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 83, pp.609.
20. Bentabed-Ababsa G., Cheikh Sid Ely S. *J. Org. Chem.*, 2010, Vol. 75, pp.839.
21. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Zhurnal organichnoii ta farmatsevtichnoii khimiii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2016, Vol. 14, No.2 (54), pp.7-28.
22. Vas'kevich R. I., Hripak S. M., Staninets V. I., Zborovsky Y. L., Chernega A. N. *Russian Journal of Organic Chemistr.*, 2000, Vol. 7, pp.1091.
23. Vas'kevich R. I., Hripak S. M., Staninets V. I., Zborovsky Y. L., Nesterenko A. M., Pyrogenko V. V. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2000, Vol. 66, pp.47.
24. Bentya A. V., Vas'kevich R. I., Bolbut A. V., Vovk M. V., Staninets V. I., Turov A. V., Rusanov E. B. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, Vol. 44, pp.1377.
25. Bentya A. V., Vas'kevich R. I., Staninets V. I. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2008, Vol. 74, pp.94.
26. Bentya A. V., Vas'kevich R. I., Turov A. V., Rusanov E. B., Vovk M. V., Staninets V. I. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2011, Vol. 47, pp.1049.

27. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 50, pp.270.
28. Dyachenko I. V., Vas'kevich A. I., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 50, pp.874.
29. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vas'kevich A. I., Shishkina S. V., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2016, Vol. 52, pp.755.
30. Vas'kevich R. I., Dyachenko I. V., Rusanov E. B., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, Vol. 51, pp.573.
31. Vas'kevich A. I., Staninets V. I., Vovk M. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2012, Vol. 10, No.3 (39), pp.26-41.
32. Zefirov N. S., Smith V. A., Bodrykov I. V., Krimer M. Z. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 1978, Vol. 240, No.4, pp.858-861.
33. Vas'kevich A. I., Staninets V. I. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2006, Vol. 72, No.3-4, pp.44.
34. Vas'kevich A. I., Staninets V. I. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2006, Vol. 72, No.11-12, pp.37.
35. Poroykov V. V., Filimonov D. A., Stepanchikova A. V. *Khimiko-pharmaceuticheskii zhurnal – Chemical-pharmaceutical journal*, 1996, Vol. 30, No.9, pp.20.
36. Gloryozova T. A., Filimonov D. A., Lagunin A. A. *Khimiko-pharmaceuticheskii zhurnal – Chemical-pharmaceutical journal*, 1998, Vol. 30, No.12, pp.32.
37. Poroykov V. V., Filimonov D. A., Lagunin A. A. http://www.pharmaexpert.ru/passonline/downloads/articles/Lagunin_A-Abstract-Nov-16-2011.pdf.
38. Filimonov D. A., Poroykov V. V. *Oxford*, 1996, pp.47.
39. Borodyna Y. V., Filimonov D. A., Poroykov V. V. *Khimiko-pharmaceuticheskii zhurnal – Chemical-pharmaceutical journal*, 1996, Vol. 30, No.12, pp.39.
40. Kieft J. S. *Trends in biochemical sciences*, 2008, Vol. 33, No.6, pp.274.
41. Thompson S. R. *Trends in microbiology*, 2012, Vol. 20, No.11, pp.558.
42. Brown T. A. *New York: Garland Science Publishing*, 2007, P. 397.

Надійшла до редакції 04.11.2016 р.

УДК 547.783 + 547.789

ЦИКЛОСУЛЬФЕНІЛЮВАННЯ 3-АЛІЛТІОГІДАНТОЇНУ

Л.М.Салієва, Н.Ю.Сливка, А.І.Васькевич*, М.В.Вовк**

Східноєвропейський національний університет ім. Лесі Українки
43025, м. Луцьк, пр. Волі, 13. E-mail: lesya_nykytyuk@ukr.net

*Національний технічний університет України «КПІ ім. Ігоря Сікорського»

**Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 3-алілтїогідантоїн; арилсульфенілхлориди; перхлорати
2-арилсульфанілметилімідазотїазолонїю; 1,3-тїазолїдїни

Реакцію циклосульфенілювання 3-алілтїогідантоїну у високополярному нїтрометанї в присутності еквімолярної кількості лїтію перхлорату як допїнг-добавки синтезованї новї конденсованї похіднї – перхлорати 2-(арилсульфанїлметил)-2,3,5,6-тетрагідроїмідазо[2,1-б][1,3]тїазол-7-онїю. Їх структура надїйно доведена спектральними характеристиками. Зокрема, анелювання тетрагідротїазолонїєвого циклу підтверджується наявністю в спектрах ЯМР ¹H мультиплетних сигналів діастереотопних протонів метиленової групи в положеннї С³ при 3,87-4,04 м.ч. та метинових протонів у положеннї С² при 4,67-4,77 м.ч. Отриманї солї тїазолонїю при дії водного розчину натрїю ацетату при кїмнатній температурї перетворенї на вїдповїднї вільнї основи – 2-(арилсульфанїлметил)-2,3-дїгідроїмідазо[2,1-б][1,3]тїазол-5(6H)-онї. В їх ЯМР ¹H спектрах мультиплетнї сигнали метинових протонів у положеннї 2 змїщенї у сильне поле на 0,4-0,5 м.ч. порівняно з вихїдними субстратами. Перхлорати імідазотїазолонїю є лабільними до HN-нуклеофїлів і при дії надлишку вторинного аміну (морфолїну або пїперїдїну) спостерїгається розкриття амїдного зв'язку в імідазолїдиновому циклі, що приводить до утворення похідних тїазолїдїни з арилсульфанїльними фрагментами. Збереження тїазолїдинового ядра в процесї розкриття імідазольного циклу підтверджено спектральними характеристиками отриманих сполук. Зокрема, в ЯМР ¹H спектрах спостерїгаються характернї мультиплети метилових протонів у положеннї 4 (2,98-3,34 м.ч.) та метинових протонів у положеннї 5 (3,82-3,99 м.ч.), а в спектрах ЯМР ¹³C – сигнали атомів вуглецю вїдповїдно в інтервалах 42-43 м.ч. (C⁴) та 51-52 (C⁵).

CYCLOSULFENYLATION OF 3-ALLYLTHIOHYDANTOIN

L.M.Saliyeva, N.Yu.Slyvka, A.I.Vas'kevych, M.V.Vovk

Key words: 3-allylthiohydantoin; arylsulfenyl chlorides; 2-arylsulfanylmethylimidazothiazolonium perchlorates; 1,3-thiazolidines

New fused derivatives – 2-(arylsulfanylmethyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-7-onium perchlorates have been synthesized by the cyclosulfenylation reaction of 3-allylthiohydantoin in highly polar nitromethane in the presence of an equimolar amount of lithium perchlorate as "doping-additive". Their structures have been reliably proven by spectral characteristics. In particular, annelation of the tetrahydrothiazolonium cycle is confirmed by multiplet signals of diastereotopic protons of the CH₂-group in position C³ at 3.87-4.04 ppm and the CH-group in position C² at 4.67-4.77 ppm in ¹H NMR-spectra. The thiazolonium salts obtained were converted to the corresponding free bases – 2-(arylsulfanylmethyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5(6H)-ones by the interaction with the aqueous solution of sodium acetate at the room temperature. According in their ¹H NMR spectra, protons of CH-group in position 2 resonates in a stronger field (0.4-0.5 ppm) compared to the original substrates. Imidazothiazolonium perchlorates are labile to HN-nucleophiles, and under the action of the excess of the secondary amine (morpholine or piperidine) there is the disclosure of an amide bond in the imidazolidine cycle. It leads to formation of thiazolidine derivatives with arylsulfanyl fragments. Preservation of the thiazolidine nucleus in the process of opening the imidazole cycle has been confirmed by spectral characteristics of the compounds obtained.

ЦИКЛОСУЛЬФЕНИРОВАНИЕ 3-АЛЛИЛТИОГИДАНТОИНА

Л.М.Салиева, Н.Ю.Сливка, А.И.Васькевич, М.В.Вовк

Ключевые слова: 3-аллїлтїогідантоїн; арилсульфенїлхлориди; перхлорати 2-арилсульфанїлметїлімідазотїазолонїю; 1,3-тїазолїдїни

Реакцией циклосульфенирования 3-аллїлтїогідантоїна в сильнополярном нїтрометане в присутствии еквімолярного количества лїтія перхлората как допїнг-добавки синтезованы новыє конденсированные производные – перхлораты 2-(арилсульфанїлметил)-2,3,5,6-тетрагідроїмідазо[2,1-б][1,3]тїазол-7-онїя. Стрoенїе надїжно підтверджено спектральними характеристиками. В частності, анелїрування тетрагідротїазолонїєвого циклу підтверджується присутствїем в спектрах ЯМР ¹H мультиплетних сигналів діастереотопних протонів метиленової групи в положеннї С³ при 3,87-4,04 м.д. і метинових протонів в положеннї С² при 4,67-4,77 м.д. Полученные солї тїазолонїя при действии водного раствора натрїя ацетата при комнатной температурї были преобразованы в соответствующие свободные основания – 2-(арилсульфанїлметил)-2,3-дїгідроїмідазо[2,1-б][1,3]тїазол-5(6H)-онї. В их ЯМР ¹H спектрах мультиплетнїе сигнали метилових протонів у положеннї 2 смещены в сильное поле на 0,4-0,5 м.д. по сравнению с исходными субстратами. Перхлораты імідазотїазолонїя лабільны к HN-нуклеофїлам, и при действии избытка вторичного аміна (морфолїна или пїперїдїна) имеет место раскрытие амїдной связи в імідазолїдиновом цикле, что приводит к образованию производных тїазолїдїни с арилсульфанїльными фрагментами. Сохранение тїазолїдинового ядра в процессе раскрытия імідазольного циклу підтверджено спектральними характеристиками полученных соединений.

Відкрита в 70-х роках минулого століття реакція електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ) функціональних алкенільних та алкінільних сполук на теперішній час є потужним синтетичним інструментом для конструювання різноманітних типів гетероциклічних систем. Вона дає змогу вирішувати проблеми дизайну складних структур, серед них і аналогів природних сполук, досить зручним та препаративно доступним шляхом [1].

Раніше на низці алкеніл(алкініл)заміщених [2,3-*d*]піримідинонів [2-4], піразоло[3,4-*d*]піримідинонів [5,6], піридо[3,4-*d*]піримідинонів [7] та піразино[2,3-*d*]піримідинонів [8] були детально досліджені реакції ЕВЦ під дією галогенів, сірчаної та поліфосфорної кислот, а також арилсульфенілхлоридів, що дозволило розробити ефективні підходи до їх азоло- та азиноанельованих похідних.

Нещодавно ми показали, що циклізація 3-аліл-5-*R*-2-тіоксоімідазолідин-4-ону під дією бромиду та поліфосфорної кислоти є вельми продуктивною для одержання нових імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів, у тому числі екзофункціоналізованих бромометильною групою [9]. З урахуванням того факту, що арилсульфенілхлориди суттєво відрізняються від перерахованих вище реагентів кращою селективністю, видавалось обґрунтованим вивчити викликану їх дією циклофункціоналізацію тіоксоімідазолідинонів. Варто також зазначити, що реакція циклосульфенілювання із подальшим відновлювальним видаленням сульфанільних груп [10-13] знаходить використання у методології синтезу аналогів природних та біоактивних сполук. Саме тому предметом поданого дослідження стала взаємодія доступного [14] 3-алілтїогідантоїну з арилсульфенілхлоридами.

Нами встановлено, що 3-алілтїогідантоїн (Заліл-2-тіоксоімідазолідин-4-он) **1** схильний реагувати з сульфенілхлоридами **2a-c** у високополярному нітротетані в присутності еквімолярної кількості літію перхлорату як так звані «допінг-добавки» [15] з утворенням циклічних продуктів солеподібної структури – перхлоратів 2-арилсульфанілметилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолонію **3a-c**. Аналіз перебігу процесу методами ЯМР ¹H спектроскопії та хроматомас-спектрометрії показав, що в знайдений електрофільній циклізації ступінь конверсії 3-алілтїогідантоїну **1** не перевищує 85% і практично не зростає при використанні надлишкових кількостей сульфенілхлоридів **2a-c**. Не виключено, що причиною такого явища є конкурентний рівноважний процес розкриття циклу, який не дозволяє цілковито змістити реакцію в бік цільового продукту.

Будова перхлоратів імідазотіазолонію **3a-c** надійно доведена їх спектральними характеристи-

ками. Зокрема, анелювання тетрагідротіазолонієвого циклу підтверджується наявністю в спектрах ЯМР ¹H мультиплетних сигналів діастереотропних протонів метиленової групи в положенні C³ при 3.87-4.04 м.ч., метинових протонів у положенні C² при 4.67-4.77 м.ч., які у випадку сполук **3a,b** накладаються з метиленовими протонами в положенні 6. Метиленові протони екзофункціональної арилсульфанілметильної групи прописуються мультиплетами в діапазоні 3.40-3.74 м.ч. У спектрах ЯМР ¹³C сполук **3a-c** атоми C² фіксуються у вузькому інтервалі 55-56 м.ч., а атоми C³ – при 45 м.ч.

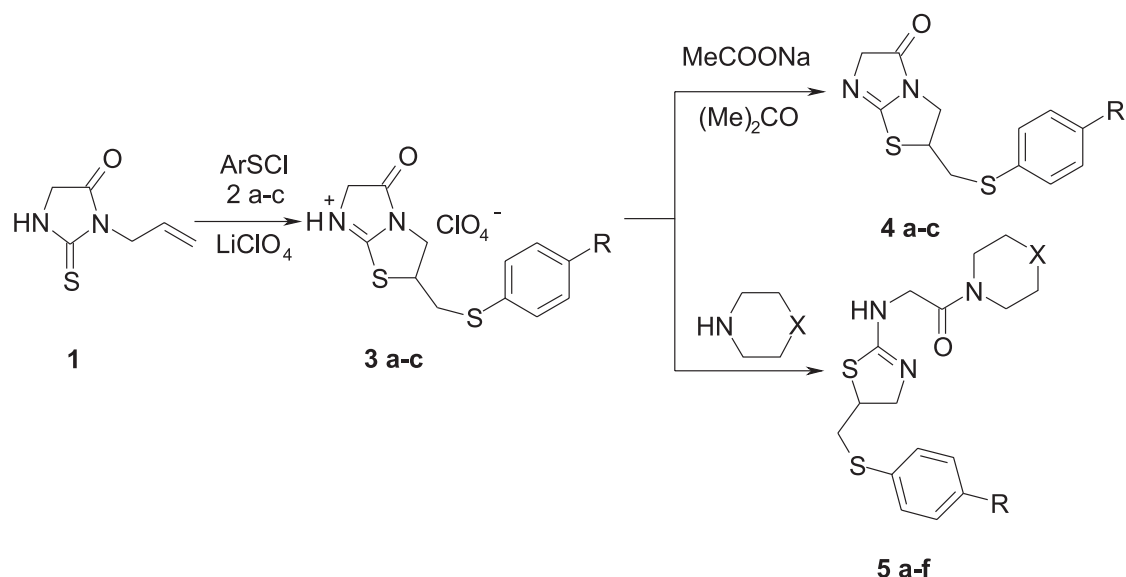
Солі **3a-c** при обробці насиченим розчином ацетату натрію в ацетоні вдається легко перетворити на вільні основи **4a-c** із виходами 77-95%. Характерно, що в їх спектрах ЯМР ¹H спостерігається сильнополярне зміщення мультиплетних сигналів метинових протонів у положенні 2 біциклічної системи на 0.4-0.5 м.ч., що свідчить про те, що протон у перхлоратах **3a-c**, найімовірніше, локалізований на імінієвому атомі N⁷.

У попередньому повідомленні [9] нами була виявлена здатність 2,3-дигідрімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазольної системи зазнавати розкриття імідазолідинового циклу під дією вторинних амінів. З метою розширення синтетичних меж знайденої реакції у такого роду перетворенні були опробовані перхлорати імідазотіазолонію **3a-c**. Знайдено, що при дії на них надлишку піперидину або морфоліну також спостерігається фрагментація імідазолідинового ядра, яка приводить до нових похідних тіазолідину з фармакоформними тіоуредними та арилсульфанільними фрагментами **5a-e**. Принагідно зазначимо, що виявлений варіант синтезу функціональних тіазолідинів суттєво доповнює відомі методи їх отримання: бромовання заміщених тіосечовин [16], конденсацію галогенопохідних ізотіоціанатів з амінами [17] та сульфенілциклізацію ненасичених тіосечовин [18] (схема).

Збереження в результаті розкриття біциклу тіазолідинового ядра сполук **5a-f** узгоджується з результатами вимірів ЯМР ¹H спектрів із характерними мультиплетами метиленових протонів у положенні 4 (2,98-3,34 м.ч.) та метинових протонів у положенні 5 (3,82-3,99 м.ч.), а також спектрів ЯМР ¹³C із сигналами атомів вуглецю відповідно в областях 42-43 м.ч. (C⁴) та 51-52 (C⁵) (табл. 1-3).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на приладі Bruker Vertes 70. Спектри ЯМР ¹H та ¹³C отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 і 125,74 відповідно), внутрішній стандарт – TMS. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG119562.



2-4, Ar = Ph (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-NO₂C₆H₄ (c); 5, X = CH₂, Ar = Ph (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-NO₂C₆H₄ (c); X = O, Ar = Ph (d), 4-MeC₆H₄ (e), 4-NO₂C₆H₄ (f).

Схема

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **3a-в**, **4a-в**, **5a-е**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
3a	66	127-129	265	39,53	3,56	7,65	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₅ S ₂	39,50	3,60	7,68
3b	53	154-156	279	41,20	3,96	7,42	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S ₂	41,21	4,00	7,40
3c	61	161-163	310	35,20	2,95	10,22	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₇ S ₂	35,17	2,96	10,26
4a	85	Масло	265	54,50	4,55	10,62	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS ₂	54,52	4,58	10,60
4b	95	Масло	279	56,11	5,11	10,02	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OS ₂	56,09	5,07	10,06
4c	77	173-175	310	46,60	3,55	13,59	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃ S ₂	46,59	3,58	13,58
5a	90	Масло	350	58,46	6,65	11,98	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ OS ₂	58,42	6,63	12,02
5b	63	Масло	364	59,49	6,90	11,57	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ OS ₂	59,47	6,93	11,56
5c	57	Масло	395	51,73	5,64	14,23	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂	51,76	5,62	14,20
5d	53	Масло	352	54,65	6,06	11,92	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	54,67	6,02	11,95
5e	85	Масло	366	55,88	6,35	11,45	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₂	55,86	6,34	11,50
5f	63	Масло	397	48,45	5,10	14,16	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	48,47	5,08	14,13

Таблиця 2

Дані спектрів ІЧ та ЯМР ¹H сполук **3a-в**, **4a-в**, **5a-е**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, δ, м.ч.
1	2	3
3a	686, 621 (C-S), 1099, 1063 (C-N), 1444 (CH ₂), 1483 (C=N), 1601 (Ar), 1766 (C=O), 2943 (CH), 3300 (NH)	3,48-3,61 м (2H, CH ₂ SAr), 3,91-4,04 м (2H, NCH ₂), 4,69 ушир. с (3H, NCH ₂ +CH), 7,27-7,44 м (5H _{аром.})
3b	698, 622 (C-S), 1188, 1090 (C-N), 1316 (CH ₃), 1436 (CH ₂), 1488 (C=N), 1599 (Ar), 1767 (C=O), 2854, 2938 (CH), 3304 (NH)	2,28 с (3H, CH ₃), 3,40-3,54 м (2H, CH ₂ SAr), 3,87-3,89 м (1H, NCH ₂), 3,98-4,02 м (1H, NCH ₂), 4,67 с (3H, NCH ₂ +CH), 7,18 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц), 7,36 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц)
3c	681, 623 (C-S), 1190, 1088 (C-N), 1339 (NO ₂), 1451 (CH ₂), 1484 (C=N), 1596 (Ar), 1767 (C=O), 2941 (CH), 3300 (NH)	3,70-3,74 м (2H, CH ₂ SAr), 3,90-3,93 м (1H, NCH ₂), 3,97-4,01 м (1H, NCH ₂), 4,64 с (2H, NCH ₂), 4,75-4,77 м (1H, CH), 7,66 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц), 8,15 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц)

Продовження табл. 2

1	2	3
4a	688, 645 (C-S), 1160, 1078 (C-N), 1436 (CH ₂), 1474 (C=N), 1584 (Ar), 1710 (C=O), 2922 (CH)	3,15-3,21 м (1H, CH ₂ SAr), 3,27-3,32 м (1H, CH ₂ SAr), 3,78-3,87 м (2H, NCH ₂), 4,18-4,19 м (1H, CH), 4,43 с (2H, NCH ₂), 7,32-7,39 м (5H _{аром.})
4b	695, 644 (C-S), 1164, 1084 (C-N), 1332 (CH ₂), 1447 (CH ₂), 1488 (C=N), 1590 (Ar), 1713 (C=O), 2919 (CH)	2,36 с (3H, CH ₃), 3,11-3,19 м (1H, CH ₂ SAr), 3,23-3,29 м (1H, CH ₂ SAr), 3,74-3,78 м (2H, NCH ₂), 4,14-4,21 м (1H, CH), 4,44 с (2H, NCH ₂), 7,17 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц), 7,34 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц)
4c	665, 646 (C-S), 1111, 1089 (C-N), 1372 (NO ₂), 1474 (CH ₂), 1502 (C=N), 1604 (Ar), 1725 (C=O), 2900 (CH)	3,31-3,37 м (1H, CH ₂ SAr), 3,44-3,49 м (1H, CH ₂ SAr), 3,81-3,86 м (2H, NCH ₂), 4,23-4,26 м (1H, CH), 4,44 с (2H, NCH ₂), 7,40 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц), 8,17 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц)
5a	690, 622 (C-S), 1104, 1024 (C-N), 1436 (Ar), 1611 (C=O), 2853 (CH ₂), 2932 (CH)	1,51-1,53 м (4H _{ніпер.}), 1,61-1,63 м (4H _{ніпер.}), 2,87 с (1H, NH), 3,06-3,11 м (2H _{ніпер.}), 3,28-3,31 м (2H, NCH ₂), 3,50-3,54 м (2H, CH ₂ SAr), 3,88-3,96 м (1H, CH), 4,07 с (2H, NCH ₂), 7,19-7,35 м (5H _{аром.})
5b	621 (C-S), 1086 (C-N), 1359 (CH ₃), 1442 (Ar), 1613 (C=O), 2856 (CH ₂), 2937 (CH)	1,55-1,57 м (4H _{ніпер.}), 1,64-1,67 м (4H _{ніпер.}), 2,33 с (3H, CH ₃), 2,95 с (1H, NH), 3,08-3,12 м (2H _{ніпер.}), 3,28-3,32 м (2H, NCH ₂), 3,57-3,60 м (2H, CH ₂ SAr), 3,95-3,99 м (1H, CH), 4,13 с (2H, NCH ₂), 7,12 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц), 7,29 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц)
5c	682, 622 (C-S), 1085, 1014 (C-N), 1331 (NO ₂), 1508 (Ar), 1617 (C=O), 2853 (CH ₂), 2961 (CH)	1,57-1,65 м (8H _{ніпер.}), 2,83 с (1H, NH), 3,23-3,26 м (2H _{ніпер.}), 3,27-3,34 м (2H, NCH ₂), 3,58-3,61 м (CH ₂ SAr), 3,99-4,12 м (3H, NCH ₂ +CH), 7,36 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц), 8,15 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц)
5d	690 (C-S), 1032 (C-N), 1109 (C-O-C), 1434 (Ar), 1614 (C=O), 2855 (CH ₂), 2916 (CH)	2,83 с (1H, NH), 2,98-3,00 м (2H, NCH ₂), 3,35-3,38 м (2H, CH ₂ SAr), 3,65-3,67 м (8H _{морф.}), 3,81-3,90 м (1H, CH), 4,12 с (2H, NCH ₂), 7,22-7,34 м (5H _{аром.})
5e	642 (C-S), 1035 (C-N), 1110 (C-O-C), 1361 (CH ₃), 1490 (Ar), 1613 (C=O), 2854 (CH ₂), 2914 (CH)	2,30 с (3H, CH ₃), 2,89 с (1H, NH), 3,01-3,05 м (2H, NCH ₂), 3,37-3,39 м (2H, CH ₂ SAr), 3,62-3,67 м (8H _{морф.}), 3,85-3,94 м (1H, CH), 4,09 с (2H, NCH ₂), 7,08 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц), 7,25 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц)
5f	622 (C-S), 1033 (C-N), 1110 (C-O-C), 1330 (NO ₂), 1506 (Ar), 1616 (C=O), 2852 (CH ₂), 2918 (CH)	2,98 с (1H, NH), 3,23-3,27 м (2H, NCH ₂), 3,40-3,42 м (2H, CH ₂ SAr), 3,66-3,69 м (8H _{морф.}), 4,00-4,02 м (1H, CH), 4,14 с (2H, NCH ₂), 7,36 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц), 8,14 д (2H _{аром.} J 8,0 Гц)

Таблиця 3

Дані спектрів ЯМР ¹³C сполук **3a-c, 4a-c, 5a-f**

Сполука	ЯМР ¹ H спектри, δ, м.ч.
1	2
3a*	37,47 (CH ₂ SAr), 46,05 (C ³), 56,52 (C ²), 59,01 (C ⁶), 127,44 (C ⁴ _{аром.}), 129,87 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 129,96 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 134,09 (C ¹ _{аром.}), 169,55 (C ⁸), 177,27 (C=O).
3b*	20,93 (CH ₃), 37,67 (CH ₂ SAr), 45,55 (C ³), 56,63 (C ²), 58,52 (C ⁶), 130,10 (C ¹ _{аром.}), 130,32 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 130,37 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 136,86 (C ⁴ _{аром.}), 169,52 (C ⁸), 177,11 (C=O)
3c*	35,40 (CH ₂ SAr), 45,78 (C ³), 55,51 (C ²), 59,03 (C ⁶), 124,36 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 127,58 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 144,91 (C ¹ _{аром.}), 145,23 (C ⁴ _{аром.}), 169,57 (C ⁸), 177,46 (C=O).
4a	39,58 (CH ₂ SAr), 44,17 (C ³), 51,42 (C ²), 66,10 (C ⁶), 127,90 (C ⁴ _{аром.}), 129,51 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 131,45 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 133,08 (C ¹ _{аром.}), 167,44 (C ⁸), 176,10 (C=O)
4b	20,75 (CH ₃), 39,81 (CH ₂ SAr), 43,92 (C ³), 51,11 (C ²), 65,85 (C ⁶), 128,91 (C ¹ _{аром.}), 129,87 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 131,75 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 137,89 (C ⁴ _{аром.}), 167,26 (C ⁸), 175,86 (C=O)
4c*	36,27 (CH ₂ SAr), 44,41 (C ³), 51,81 (C ²), 66,22 (C ⁶), 124,45 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 127,59 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 145,46 (C ¹ _{аром.}), 145,82 (C ⁴ _{аром.}), 167,12 (C ⁸), 176,43 (C=O)
5a	24,25 (C ⁴ _{ніпер.}), 25,34, 25,68 (C ³ , C ⁵ _{ніпер.}), 26,06 (CH ₂ SAr), 43,11 (NCH ₂), 45,21, 46,42 (C ² , C ⁶ _{ніпер.}), 52,15 (C ⁵), 64,09 (C ⁴), 126,49 (C ⁴ _{аром.}), 128,85 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 130,11 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 134,77 (C ¹ _{аром.}), 165,87 (C ²), 165,87 (C=O)

1	2
5b*	21,00 (CH ₃), 22,55, 23,27 (C ⁴ _{пінер.}), 24,43 (CH ₂ SAr), 25,70, 26,32 (C ³ , C ⁵ _{пінер.}), 42,76 (NCH ₂), 44,61, 45,55 (C ² , C ⁶ _{пінер.}), 51,95 (C ⁵), 63,93 (C ⁴), 130,11 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 130,39 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 131,79 (C ¹ _{аром.}), 136,42 (C ⁴ _{аром.}), 158,82 (C ²), 167,10 (C=O)
5c	24,36 (CH ₂ SAr), 25,46, 26,19 (C ⁴ _{пінер.}), 37,42 (NCH ₂), 43,27 (C ³ , C ⁵ _{пінер.}), 45,30, 45,36 (C ² , C ⁶ _{пінер.}), 51,48 (C ⁵), 64,46 (C ⁴), 123,96 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 126,83 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 145,56 (C ¹ _{аром.}), 145,99 (C ⁴ _{аром.}), 159,14 (C ²), 165,90 (C=O)
5d*	38,41 (CH ₂ SAr), 42,07 (C ⁴), 44,91, 45,35 (NCH ₂ _{морф.}), 51,51 (C ⁵), 63,35 (NCH ₂), 66,03, 66,65 (CH ₂ O _{морф.}), 126,25 (C ⁴ _{аром.}), 128,76 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 129,27 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 135,24 (C ¹ _{аром.}), 158,97 (C ²), 167,35 (C=O)
5e	20,85 (CH ₃), 40,36 (CH ₂ SAr), 42,39 (C ⁴), 44,78, 45,38 (NCH ₂ _{морф.}), 52,05 (C ⁵), 63,56 (NCH ₂), 66,36, 66,72 (CH ₂ O _{морф.}), 129,81 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 130,91 (C ¹ _{аром.}), 131,54 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 137,27 (C ⁴ _{аром.}), 160,91 (C ²), 166,63 (C=O)
5f*	37,27 (CH ₂ SAr), 42,13 (C ⁴), 44,36, 45,05 (NCH ₂ _{морф.}), 51,48 (C ⁵), 64,06 (NCH ₂), 65,98, 66,45 (CH ₂ O _{морф.}), 123,98 (C ³ , C ⁵ _{аром.}), 126,82 (C ² , C ⁶ _{аром.}), 145,25 (C ¹ _{аром.}), 145,92 (C ⁴ _{аром.}), 158,94 (C ²), 166,62 (C=O)

Примітка: * – спектри сполук записані в DMSO-d₆.

3-Аліл-2-тіоксоімідазолідин-4-он **1** синтезовано за методом [14].

Циклізація 3-алілтїогідантоїну під дією арилсульфенілхлоридів. До суспензії 0,30 г (1,92 ммоль) 3-алілтїогідантоїну **1** та 0,25 г (2,35 ммоль) літію перхлорату в 10 мл нітрометану додавали при перемішуванні розчин (2,33 ммоль) арилсульфенілхлориду **2a-c** в 5 мл нітрометану. Реакційну суміш перемішували при охолодженні впродовж 4 год, осад відфільтровували, фільтрат упарювали, залишок кристалізували з етилацетату.

2-(Арилсульфанілметил)-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-он (4a-c). До розчину перхлорату **3a-c** (0,50 Моль) в 3 мл ацетону при перемішуванні додавали 2 мл ненасиченого водного розчину натрію ацетату. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год, органічний шар екстрагували дихлорометаном (2×10 мл), сушили Na₂SO₄ та випарювали.

Література

1. Gevaza Yu. I., Staninets V. I. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal – Ukrainian Chemical Journal*, 2002, Vol. 68, pp.67-76.
2. Vas'kevych R. I., Khipak S. M., Staninets V. I., Zborovskii Yu. L., Chernega A. N. *Zhurnal organicheskoi khimiji – Russian journal of organic chemistry*, 2000, Vol. 36, pp.1091-1096.
3. Vas'kevych R. I., Khipak S. M., Staninets V. I., Zborovskii Yu. L., Nesterenko A. M., Pyrozhenko V. V. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal – Ukrainian Chemical Journal*, 2000, Vol. 66, pp.47-52.
4. Vas'kevych R. I., Zborovskii Yu. L., Khipak S. M., Staninets V. I. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal – Ukrainian Chemical Journal*, 2002, Vol. 68, pp.118-121.
5. Vas'kevych A. I., Bentya A. V., Staninets V. I. *Zhurnal organicheskoi khimiji – Russian journal of organic chemistry*, 2009, Vol. 45, pp.1848-1853.
6. Vas'kevych A. I., Bentya A. V., Staninets V. I., Vovk M. V. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal – Ukrainian Chemical Journal*, 2012, Vol. 78, pp.104-109.
7. Dyachenko I. V., Vas'kevych R. I., Vovk M. V. *Zhurnal organicheskoi khimiji – Russian journal of organic chemistry*, 2014, Vol. 50, pp.270-277.
8. Dyachenko I. V., Vas'kevych R. I., Vas'kevych A. I., Shyshkina S. V., Vovk M. V. *Zhurnal organicheskoi khimiji – Russian journal of organic chemistry*, 2016, Vol.52, pp.745-752.
9. Saliyeva L. M., Slyvka N. Yu., Vas'kevych R. I., Vovk M. V. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal – Ukrainian Chemical Journal*, 2016, Vol. 82, pp.64-70.
10. Ohsawa T., Ihara M., Fukumoto K., Kametani T. *J. Org. Chem.*, 1983, Vol. 48, pp.3644-3648.
11. Nicolaou K. C., Seitz S. P., Sipio W. J., Blount J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, Vol. 101, pp.3884-3893.
12. Françoise T., Grierson D. S., Husson H.-P. *Tetrahedron Lett.*, 1990, Vol. 31, pp.523-526.
13. Koriyama Y., Nozawa A., Hayakawa R. *Tetrahedron*, 2002, Vol. 58, pp.9621-9629.
14. Khodair A. I., Gesson J.-P., El-Ashry E.-S. H. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 2004, Vol. 179, pp.2653-2665.
15. Zefirov N. S., Smit V. A., Bodrikov I. V., Krimer M. Z. *Doklady AN USSR*, 1978, Vol. 240, pp.858-861.
16. Fedoseev V. M., Evdokimov Yu. M. *Zhurnal obshchei khimiji – Russian Journal of General Chemistry*, 1964, Vol. 34, pp.1551-1556.
17. Khipak S. M., Smolanka I. V. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal – Ukrainian Chemical Journal*, 1971, Vol. 37, pp.94-95.
18. El-Samii Abd Z. K. *Monatshefte für Chemie*, 1995, Vol. 126, pp.609-614.

Надійшла до редакції 04.11.2016 р.

2-[(5-[(4-Арилсульфаніл)метил]-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)аміно]-1-[морфолін(піперидин)-1-іл]етанони 5a-f. До 0,50 ммоль солі **3a-c** при перемішуванні та охолодженні до 5-10°C додавали 0,5 мл піперидину або морфоліну і залишали на 12 год. Надлишок аміну видаляли під вакуумом, залишок кристалізували з метанолу.

Висновки

1. Циклізацією 3-алілтїогідантоїну арилсульфенілхлоридами в присутності літію перхлорату отримані перхлорати 2-арилсульфанілметилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолонію, які при дії насиченого розчину натрію ацетату кількісно перетворені на відповідні основи.

2. Взаємодія перхлоратів 2-арилсульфанілметилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолонію з надлишком вторинного аміну приводить до утворення арилсульфаніловмісних похідних тіазолідину.

UDC 615.322:581.43:543.42

BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS FROM THE RHIZOMES OF *IRIS HUNGARICA*

O.O.Mykhailenko, V.M.Kovalyov, S.V.Kovalyov, A.V.Krechun

National University of Pharmacy

53, Pushkinska Str., Kharkiv, 61002, Ukraine. E-mail: gnosy@nuph.edu.ua

Key words: *isoflavonoids; irigenin; iristectorigenin B; iristectorin B; Iris hungarica; UV-, IR-, MS-, NOESY-, ¹H NMR-spectra*

Species of Iris genus (Iridaceae) have a long history of traditional medicinal use in different countries as alternative aperient, tonic, cathartic, diuretic, gall bladder diseases, liver complaints, dropsy, purification of blood, venereal infections, fever, bilious infections and for a variety of heart diseases. The rhizomes of Iris are the rich source of the secondary metabolites, in which flavonoids predominate. The clinical studies of substances from irises gave positive results in the treatment of cancer, bacterial and viral infections. Continuing the search of new biologically active compounds from the plants of Iridaceae family for the first time three isoflavones that are new for this species – irigenin, iristectorigenin B and its glucoside iristectorin B have been isolated from the ethanolic extract of the rhizomes of Iris hungarica Waldst. et Kit., which is widespread in Ukraine. The structure of the compounds is described as 5,7,3'-trihydroxy-6,4',5'-trimethoxyisoflavone, 5,7,4'-trihydroxy-6,3'-dimethoxyisoflavone and iristectorigenin B-7-O-β-D-glucoside, respectively. The compounds were obtained from the ethyl acetate fraction of the iris rhizomes by column chromatography on silica gel with sequential elution of the chloroform – ethanol solvent with different concentrations. The structure of the compounds has been determined by chemical and spectral methods and in comparison with the literature data.

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ КОРНЕВИЩ *IRIS HUNGARICA*

О.О.Михайленко, В.М.Ковальов, С.В.Ковальов, А.В.Кречун

Ключові слова: ізофлавоноїди; іригенін; іристекторигенін В; іристекторин В; *Iris hungarica*; УФ-, ІЧ-, ¹Н ЯМР-, NOESY-спектроскопія; мас-спектрометрія

Рослини роду *Iris* (Iridaceae) мають давню історію застосування у традиційній медицині різних країн як альтернативний проносний, тонізуючий, відхаркувальний, сечогінний засіб, для лікування захворювань жовчного міхура, печінки, водянки, для очищення крові, венеричних інфекцій, лихоманки, жовчних інфекцій і для лікування захворювань серця. Корневища ірисів є багатим джерелом вторинних метаболітів, серед яких переважають флавоноїди. Клінічні дослідження речовин із ірисів дали позитивні результати при лікуванні раку, бактеріальних і вірусних інфекцій. Продовжуючи пошук нових біологічно активних сполук з рослин родини ірисові – Iridaceae з етанольного екстракту корневищ ірису угорського – *Iris hungarica* Waldst. et Kit., поширеного на території України, вперше виділено три нові для даного виду ізофлавоноїди: іригенін, іристекторигенін В і його глікозид іристекторин В. Структура речовин охарактеризована як 5,7,3'-тригідрокси-6,4',5'-триметоксиізофлавоон, 5,7,4'-тригідрокси-6,3'-диметоксиізофлавоон та іристекторигенін В-7-О-β-D-глюкопіранозид, відповідно. Речовини були отримані методом колонкової хроматографії на силікагелі з етилацетатної фракції корневищ ірису при послідовному елююванні розчинником хлороформ – етанол різної концентрації. Структура речовин встановлена хімічними і спектральними методами та у порівнянні з літературними даними.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КОРНЕВИЩ *IRIS HUNGARICA*

О.А.Михайленко, В.Н.Ковалев, С.В.Ковалев, А.В.Кречун

Ключевые слова: изофлавоноиды; иригенин; иристекторигенин В; иристекторин В; *Iris hungarica*; УФ-, ИК-, ¹Н ЯМР-, NOESY-спектроскопия, масс-спектрометрия

Растения рода *Iris* (Iridaceae) имеют давнюю историю применения в традиционной медицине различных стран как альтернативное слабительное, тонизирующее, отхаркивающее, мочегонное средство, для лечения заболеваний желчного пузыря, печени, водянки, для очищения крови, лечения венерических инфекций, лихорадки, желчных инфекций и заболеваний сердца. Корневища ирисов являются богатым источником вторичных метаболитов, среди которых преобладают флавоноиды. Клинические исследования веществ из ирисов дали положительные результаты при лечении рака, бактериальных и вирусных инфекций. Продолжая поиск новых биологически активных соединений из растений семейства ирисовые – Iridaceae из этанольного экстракта корневищ ириса венгерского – *Iris hungarica* Waldst. et Kit., который широко распространен на территории Украины, впервые выделены три новых для данного вида изофлавоноида: иригенин, иристекторигенин В и его глицозид иристекторин В. Структура веществ охарактеризована как 5,7,3'-тригидрокси-6,4',5'-триметоксиизофлавоон, 5,7,4'-тригидрокси-6,3'-диметоксиизофлавоон и иристекторигенин В-7-О-β-D-глюкопиранозид, соответственно. Вещества были получены методом колоночной хроматографии на силикагеле из этилацетатной фракции корневищ ириса при последовательном элюировании растворителем хлороформ – этанол различной концентрации. Структура веществ установлена химическими и спектральными методами и в сравнении с литературными данными.

Plants of *Iris* genus (the family *Iridaceae*) are perennial herbaceous plants of 30-100 cm in height, with well-developed ensiform leaves and peduncles, which are at the top of many large flowers: white, purple, violet. *Iris* is the genus of 260-300 species, which are mainly distributed across the Northern Hemisphere [1-2].

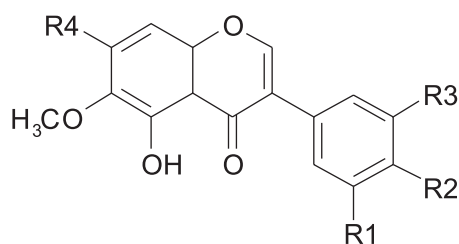
Iris hungarica Waldst. et Kit. (syn. *Iris aphylla* L.) is widely distributed in most parts of the world, including the flora of Ukraine, Russia, Belarus [3-4], and is also cultivated as an ornamental plant [1]. The analysis of the chemical composition has not almost been carried out, but the component composition of essential oils (α -irone, squalene, β -damascenone, geranylacetone, eugenol, etc.) [5] and fatty acids (myristic, linoleic, palmitic and others) [6] in rhizomes has been determined; xanthone mangiferin has been identified [7].

Plants of *Iris* genus are the rich source of the secondary metabolites: flavonoids [8], isoflavonoides and their glycosides, xanthones, quinones, triterpenoids and stilbene glycosides [9-11]. The clinical studies of biologically active compounds of *irises* gave positive results in the treatment of cancer, bacterial and viral infections [12-13].

The aim of the work was to isolate and identify phenolic compounds from the rhizomes of *I. hungarica*. The EtOAc extract of the rhizomes of *I. hungarica* was subjected to repeated chromatography on columns of silica gel to obtain compounds **2**, **6**, **7**. Compounds are soluble in ethanol, benzene, chloroform and are poorly soluble in water, diethyl ether and petroleum ether (Scheme).

The mass spectrum of compound **2** showed the molecular ion peak at m/z 360 (M^+) in agreement with the molecular formula $C_{18}H_{16}O_8$. The chromatographic analysis of **2** using the system of *n*-butanol – acetic acid – water (4:1:2) (R_f 0.87) produced a spot with a dark fluorescence that was darkened by ammonia vapour. This was characteristic of 5-hydroxyisoflavones [14]. The UV spectrum **2** showed λ max absorptions at 269 and 337 nm (sh), suggesting the isoflavone skeleton. The IR spectrum showed intense absorptions (cm^{-1}) at: 3380 (OH), 2975, 2945, 2834 (OCH_3), 1667 (C=O), 1622, 1585, 1507, 1572 (C=C), 1372, 1061, 1008 (OCH_3) functions in the molecule.

The 1H NMR-spectrum **2** of the proton resonance for isoflavone C-2 was located at δ 8.35 ppm, which



2: $R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_3 = R_4 = OH$; **6**: $R_1 = H$; $R_2 = R_4 = OH$; $R_3 = OCH_3$; **7**: $R_1 = H$; $R_2 = OH$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = O-Glu$.

Scheme

also confirmed the nature of the ring. The spectrum revealed the presence of three singlet signals of the hydroxyl groups at δ 13.0 (1H, s, 5-OH), 10.75 (1H, s, 7-OH), 9.21 (1H, s, 3'-OH) ppm, and signals of three methoxy group at δ 3.3 (3H, s, 4'- OCH_3), 3.55 (3H, s, 5'- OCH_3), 3.8 (3H, s, 6- OCH_3) ppm and a one proton singlet at δ 6.42 ppm for H-8. The spectrum also showed a pair of doublets at δ 6.65 ppm and 6.62 ppm characteristic of the *p*-substituted benzene ring (each 2H, $J = 1.8$ Hz). It also exhibited a signal at δ 6.42 (1H, s, 8-H) ppm, indicating that only one hydrogen atom was present on the A-ring of the isoflavone.

The data of the chemical analysis, the spectral characteristics of compound **2** are identical with the literature data on the structure of 5,7,3'-trihydroxy-6,4',5'-trimethoxy isoflavone or irigenin. It was first isolated from the rhizomes of *Iris hungarica* [12].

The chromatographic analysis of compound **6** using the system of 15% acetic acid (R_f 0.49) produced a spot with a blue fluorescence. The mass spectrum of **6** showed the molecular ion peak at m/z 330 (M^+) in agreement with the molecular formula $C_{17}H_{14}O_7$. UV absorption **6** maxima at 272 and 341 nm (sh) suggested the presence of the isoflavone moiety. In addition, the proton resonance for isoflavone C-2 was located at δ 8.32 (1H, s) ppm, it also confirmed the nature of the ring. The IR-spectrum **6** showed intense absorptions at 3752 cm^{-1} (OH), 2960, 2836 cm^{-1} (OCH_3), 1660 cm^{-1} (C=O), 1622, 1582, 1522 cm^{-1} (C=C), 1372, 1061, 1008 (OCH_3).

The 1H NMR-spectrum **6** exhibited signals at δ 8.35 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), and 6.67 (1H, dd, $J = 2.4, 1.8$ Hz) ppm attributable to H-2 of the isoflavone and formed the spin-spin interaction (H-5', H-2' and H-6'). It also exhibited a signal at δ 6.40 (1H, s, 8-H) ppm, indicating that only one hydrogen atom was present on the A-ring of the isoflavone, and two signals each for two methoxy groups at δ 3.73 (3H, s, 3'- OCH_3) and δ 3.75 (3H, s, 6- OCH_3) ppm. The spectrum indicated the presence of three singlet signals of the hydroxyl groups at δ 13.05 (1H, s, 5-OH), 10.08 (1H, s, 7-OH), 9.20 (1H, s, 4'-OH) ppm.

With NOESY spectrum **6** arrangements of the substituents at C-3' and C-4' were refined. The analysis showed the presence of two cross-peaks demonstrating the nuclear resonance, and they were spatially close (Nuclear Overhauser effect observed at a distance of 0.03-0.4 nm between atoms). The interaction of proton H-2 with protons H-2' and H-6' was observed (Fig.). Proton H-2' gave a cross-peak with the protons of the methoxy group, thus, it was located in position 3'.

The MS-, 1H NMR-, NOESY-, IR- and UV-spectra of **6** indicate that compound **6** is 5,7,4'-trihydroxy-6,3'-dimethoxyisoflavone or iristectorigenin B first isolated from the rhizomes of *I. hungarica* [12].

The molecular formula of compound **7** $C_{23}H_{24}O_{12}$ was determined by the molecular ion peak at m/z

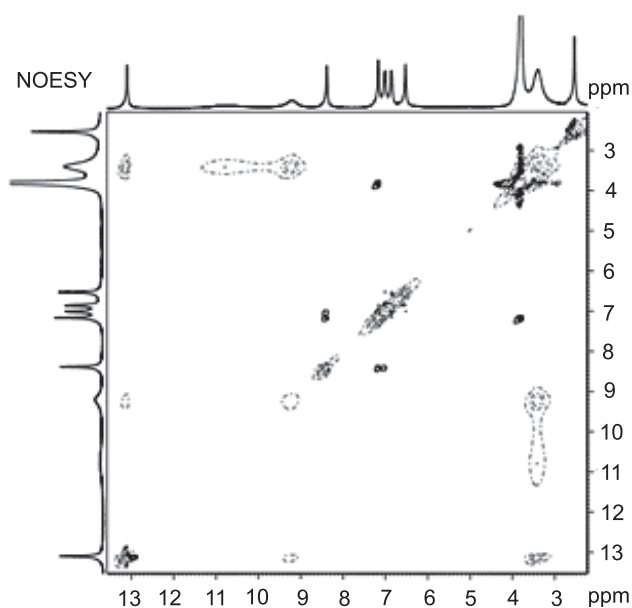


Fig. The NOESY spectrum for compound 6.

330 ($-C_6H_{11}O_5$) (M^+). It gave a positive reaction on the phenolic hydroxyl groups – a blackish-green colour with alcoholic 1% $FeCl_3$ and a violet-brown colour with aq. 1% $FeCl_3$ solutions.

The UV-spectrum of **7** showed the λ max absorptions at 272 and 340 nm (sh), suggesting the isoflavone skeleton. In addition, the proton resonance for isoflavone C-2 was located at δ 8.32 (1H, s) ppm, it also confirmed the nature of the ring. The IR-spectrum **7** showed intense absorptions at: 3423 cm^{-1} (OH), 2959, 2844 cm^{-1} (OCH_3), 1660 cm^{-1} (C=O), 1623, 1583, 1523 cm^{-1} (C=C) functions in the molecule. There were three absorption bands C-H carbohydrate residues at 1100-1010 cm^{-1} characterizing a pyranose form and the band at 890 cm^{-1} – β -glycosidic linkage.

Acid hydrolysis of **7** with 10% H_2SO_4 gave aglycone (iristectorigenin B) and *D*-glucose and which were identified by co-PC and co-TLC.

The 1H NMR-spectrum **7** indicated the isoflavonoid nucleus by the appearance of the H-2 signal at δ 8.32 (1H, s) ppm. It had the aromatic nuclei spin system being the same as that of compound **6**. It also displayed signals at δ 7.15, 6.90 and 6.70 ppm to form the spin-spin interaction (H-5', H-2' and H-6'). The spectrum also showed signals for two methoxy groups at δ 3.75 (3H, s, 3'- OCH_3) and δ 3.70 (3H, s, 6- OCH_3) ppm and one characteristic proton signal for H-8 at δ 6.47 (1H, s) ppm. It also indicated the presence of two singlet signals of the hydroxyl groups at δ 13.10 (1H, s, 5-OH), 9.15 (1H, s, 4'-OH) ppm. The 1H NMR-spectrum unlike to the spectra of aglycone as iristectorigenin B further noted the presence of groups of signals corresponding to the presence of six protons confirming the glycoside monoside nature.

Based on these data we have concluded that **7** is iristectorigenin B-7-O- β -*D*-glucoside or iristectorin B (5,7,3'-hydroxy-6,3'-dimethoxyisoflavone-O- β -*D*-

glucoside) isolated from the rhizomes of *I. hungarica* for the first time [12].

Iristectorigenin B and Iristectorin B were previously isolated from the rhizomes of *I. dichitoma* (2010), *I. tectorum* (1972), *I. kumaonensis* (1984), *I. florentina* L. (1973), *I. milesii* (1984) [12].

Experimental Part

Devices and materials

1H NMR-spectra (200 MHz) were recorded on a VarianMercury-VX-200 instrument (USA) in $DMSO-d_6$ with TMS as an internal standard. Low-resolution mass spectra were measured on a GC-MS Varian 1200L (ionizing voltage – 70 eV) instrument (USA). UV spectra (λ , nm) were recorded on a Carl Zeiss Specord M-80 (Germany); Evolution 60S (USA); Spekol 1500 (Analytik Jena AG, Germany) spectrometers in EtOH. IR-spectra (KBr pellets) on a Tensor 27 UR-20 spectrometer (Germany). Column chromatography (CC) was carried out on silica gel, 100-200 (75-150 mesh) (USA). TLC used plates: silica gel 60 F_{254} TLC plates (Merck), Silufol UV₂₅₄ and paper "Filtrak" (FN-1;4). Spots were detected in UV light (365 nm and 254 nm) after visualization by ammonia vapour. The melting point was determined on a Kofler bench (Franz Kustner Nacht KG, Dresden, Germany). The compound analyzed was dried in vacuo (10^{-2} mm Hg) over P_2O_5 at 110-115°C for 5 hours.

Biological Material

The rhizomes of *I. hungarica* were collected from M.M.Gryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv in May of 2015 and were air-dried. Voucher specimens have been deposited in the Herbarium of the Pharmacognosy Department and Botany Department of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. The plant was identified by the Head of the Department of the Ornamental plants, Senior Researcher of M.M.Gryshko National Botanical Garden at the NAS of Ukraine (Kyiv), Cand. Biol. Sci. Yu.V.Buydin.

Extraction and Isolation of Compounds

Air-dried rhizomes (2.5-3 mm) of *I. hungarica* (1.0 kg) were extracted with EtOH (70%, 5 L) in a percolator for 24 h. The extraction was repeated thrice under the same conditions. The aqueous EtOH extracts were combined, filtered, evaporated in a rotary evaporator to 0.5 L of the aqueous residue, and left for 1 day. The supernatant liquid was separated. The resulting extract was treated successively with $CHCl_3$, EtOAc and *n*-BuOH. The resulting extracts were evaporated in vacuo. The qualitative composition of $CHCl_3$, EtOAc and BuOH fractions was controlled by PC and TLC in the solvent system of *n*-butanol – acetic acid – water (4:1:2).

The EtOAc extract was evaporated by heating under vacuum to complete stripping of the solvent, subjected to CC (120×5 cm) on silica gel and eluted with

the gradient: CHCl₃ and ethanol-mixtures (9:1; 8:2; 5:4; 1:5; 1:1), and ethanol to obtain 110 fractions by 50 ml. Compound **2** (600 mg) was detected in fractions of chloroform-ethanol (9:1), the compound **6** (80 mg) and **7** (55 mg) – in chloroform-ethanol (8:2).

Chromatographic analysis of **2** using *n*-butanol – acetic acid – water (4:1:2) produced a spot with a dark-blue fluorescence, compounds **6** and **7** gave a dark fluorescence that was darkened by ammonia vapour.

Spectral Data

Irisgenin (2) – 5,7,3'-trihydroxy-6,4',5'-trime-thoxyisoflavone – C₁₈H₁₆O₈, a yellow powder. M. p. – 182-183°C. M 360,32 g/Mol. MS, m/z 360 (M⁺). R_f 0.87, dark, system: *n*-butanol – acetic acid – water (4:1:2 by volume), TLC; UV λ_{max} (EtOH) nm: 269, 337. IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3380 (OH), 2975, 2945, 2834 (OCH₃), 1667 (C=O), 1622, 1585, 1507, 1572 (C=C), 1372, 1061, 1008 (OCH₃). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm: 13.0 (1H, s, 5-OH), 10.75 (1H, s, 7-OH), 9.21 (1H, s, 3'-OH), 8.35 (1H, s, H-2), 6.65 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, H-2'), 6.62 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, H-6'), 6.42 (1H, s, H-8), 3.3 (3H, s, 4'-OCH₃), 3.55 (3H, s, 5'-OCH₃), 3.8 (3H, s, 6-OCH₃).

Iristectorigenin B (6) – 5,7,4'-trihydroxy-6,3'-di-methoxyisoflavone – C₁₇H₁₄O₇, a yellow powder. M. p. – 151-153°C. M 330,29 g/Mol. MS, m/z 330 (M⁺). R_f 0.49, dark, system 15% HAc; TLC; UV λ_{max} (EtOH) nm: 272, 341. IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3752 (OH), 2960, 2836 (OCH₃), 1660 (C=O), 1622, 1582, 1522 (C=C), 1372, 1061, 1008

(OCH₃). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm: 13.05 (1H, s, 5-OH), 10.08 (1H, s, 7-OH), 9.20 (1H, s, 4'-OH), 8.35 (1H, s, H-2), 7.12 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-2'), 6.60 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-5'), 6.67 (1H, dd, *J* = 2.4; 1.8 Hz, H-6'), 6.40 (1H, s, H-8), 3.73 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.75 (3H, s, 6-OCH₃).

Iristectorin B (7) – iristectorigenin B-7-O-β-D-glu-coside – C₂₃H₂₄O₁₂, a yellow powder. M. p. – 153-155°C. M 492,44 g/Mol. MS, m/z 330 (–C₆H₁₁O₅) (M⁺). UV λ_{max} (EtOH) nm: 272, 340. IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3423 (OH), 2959, 2844 (OCH₃), 1660 (C=O), 1623, 1583, 1523 (C=C), 1100-1010 (C-H), 890 (β-glycosidic linkage). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm: 13.10 (1H, s, 5-OH), 9.15 (1H, s, 4'-OH), 8.32 (1H, s, H-2), 7.15 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-2'), 6.90 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-5'), 6.70 (1H, dd, *J* = 2.4; 1.8 Hz, H-6'), 6.47 (1H, s, H-8), 3.75 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.70 (3H, s, 6-OCH₃), 5.1 (1H, d, *J* = 7,2 Hz, H-1''), 4.60 (1H, t, *J* = 9,0 Hz, H-3''), 4.1 (1H, dd, *J* = 9,0, 7,2 Hz, H-5''), 3.47 (1H, t, *J* = 9,0 Hz, H-4''), 3.95 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-6''), 3.70 (1H, dd, *J* = 9,0, 7,2 Hz, H-2'').

Conclusions

Isoflavonoids – irigenin, iristectorigenin B and its glucoside iristectorin B have been isolated from the ethyl acetate extract of the rhizomes of *Iris hungarica* Waldst. et Kit. by column chromatography for the first time. The structure of compounds has been determined by chemical and spectral methods.

References

- Goldblatt P., Manning J. C. *The Iris family: natural history and classification*. Portland, Timber Press, 2008, 336 p.
- Rodionenko G. I. *The genus Iris L.: (questions of morphology, biology evolution and systematics)*. British Iris Society, 1987, 222 p.
- Mosyakin S. L., Fedoronchuk M. M. *Vascular plants of Ukraine: a nomenclatural checklist*. Kiev, 1999, pp.31-33.
- Czerepanov S. K. *Vascular plants of Russia and adjacent states (the former USSR)*, Cambridge, 2007, pp.280-282.
- Kovalev V. N., Mikhailenko O. A., Vinogradov B. A. *Chemistry of Natural Compounds*, 2014, Vol. 50, pp.161-162. <http://rd.springer.com/article/10.1007/s10600-014-0900-5>
- Kovalyov V. N., Mykchailenko O. A., Krechyn A. V. *Rastitelnyi resyrsu*, 2015, Vol. 3, pp.406-415.
- Krechun A. V., Kovalev V. N., Mykchailenko O. O. *Abstracts of Papers. Topical issues of new drugs development: abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and student*, Kharkiv, 2015, p.80.
- Williams Ch. A., Harborne J. B., Colasante M. *Biochemical systematics and ecology*, 1997, Vol. 25 (4), pp.309-325.
- Kassak P. *Journal acta universitatis agriculturæ et silviculturæ mendelianæ brunensis*. 2012, Vol. LX(8), pp.269-280. http://acta.mendelu.cz/media/pdf/actaun_2012060080269.pdf
- Kukula-Koch W., Sieniawska E., Widelski J., Urjin O., Głowniak P., Skalicka-Wozniak K. *Phytochemistry reviews*, 2013, Vol. 12(4), pp.1-32. DOI: 10.1007/s11101-013-9333-1
- Wang H., Yanmei C., Changqi Z. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2010, Vol. 10, pp.643-661. DOI: 10.2174/138955710791384027
- Zhou J., Xie G., Yan X. *Encyclopedia of traditional Chinese medicines*, Vol. 3, Berlin, Heidelberg; New York, Springer, 2011, 669 p.
- Zatylnikova O. A., Osolodchenko T. P., Kovalev V. N. *Scientific J. Annals of Mechnikov's Institute*, 2010, Vol. 4, pp.43-47.
- Korulkin D. Y., Abilov Z. A., Muzychkin R. A., Tolstikov G. A. *Natural flavonoids*. Novosibirsk, Geo, 2007, 229 p.

Надійшла до редакції 17.10.2016 p.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

THE SYNTHESIS, ANTI-INFLAMMATORY, ANALGESIC AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF ETHYL 2-AMINO-4-ALKYL-4,6-DIHYDROPIRANO[3,2- <i>c</i>][2,1]BENZOTHAZIN-3-CARBOXYLATE 5,5-DIOXIDES AND TRIETHYLAMMONIUM 3-[(4-HYDROXY-1-ETHYL-2,2-DIOXIDO-1 <i>H</i> -2,1-BENZOTHAZIN-3-YL)ALKYL]-1-ETHYL-1 <i>H</i> -2,1-BENZOTHAZIN-5-OLAT 2,2-DIOXIDES / D.A.Lega, N.I.Filimonova, I.A.Zupanets, S.K.Shebeko, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk.....	3
Синтез, протизапальна, анальгетична та антимікробна активність етил 2-аміно-4-алкіл-4,6-дигідропірано[3,2- <i>c</i>][2,1]бензотіазин-3-карбоксилат 5,5-діоксидів і триетиламоній 3-[(4-гідрокси-1-етил-2,2-діоксидо-1 <i>H</i> -2,1-бензотіазин-3-іл)алкіл]-1-етил-1 <i>H</i> -2,1-бензотіазин-5-олат 2,2-діоксидів / Д.О.Лега, Н.І.Філімонова, І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, В.П.Черних, Л.А.Шемчук Синтез, противовоспалительная, анальгетическая и антимикробная активность этил 2-амино-4-алкил-4,6-дигидропирано[3,2- <i>c</i>][2,1]бензотиазин-3-карбоксилат 5,5-диоксидов и триэтиламмоний 3-[(4-гидрокси-1-этил-2,2-диоксидо-1 <i>H</i> -2,1-бензотиазин-3-ил)алкил]-1-этил-1 <i>H</i> -2,1-бензотиазин-5-олат 2,2-диоксидов / Д.А.Лега, Н.И.Филимонова, И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, В.П.Черных, Л.А.Шемчук	
ВЗАЄМОДІЯ 1-АЦИЛАМІНО-2,2-ДИХЛОРОЕТЕНІЛФОСФОНІЮ ХЛОРИДІВ З МОНОЕТАНОЛАМІНОМ ТА N-МЕТИЛМОНОЕТАНОЛАМІНОМ / Е.Р.Абдурахманова, О.В.Головченко, В.С.Броварець	12
The interaction of 1-acetyl amino-2,2-dichlorethenylphosphonium chlorides with monoethanolamine and N-methylmonoethanolamine / E.R.Abdurakhmanova, O.V.Holovchenko, V.S.Brovarets Взаимодействие 1-ациламино-2,2-дихлорэтенилфосфония хлоридов с моноэтаноломином и N-метилмоноэтаноломином / Э.Р.Абдурахманова, А.В.Головченко, В.С.Броварець	
СИНТЕЗ І РЕАКЦІЇ ДІАЦЕТИЛ(ДІАЛКОКСИКАРБОНІЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИЦИКЛОГЕКСАНОНОВ / А.И.Исмиев, А.М.Магеррамов, В.А.Сукач, М.В.Вовк	16
The synthesis and reactions of diacetyl(dialkoxy carbonyl) substituted hydroxycyclohexanones / A.I.Ismiyev, A.M.Maherramov, V.A.Sukach, M.V.Vovk Синтез та реакції діацетил(діалкоксикарбоніл)заміщених гідроксициклогексанонів / А.І.Ісмієв, А.М.Магеррамов, В.А.Сукач, М.В.Вовк	
ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ, ГАСТРОРЕЗИСТЕНТНОСТІ І СУПРОВІДНИХ ДОМІШОК ТАБЛЕТОК ПАНТОПРАЗОЛУ МЕТОДОМ ВЕРХ / Н.А.Савіна, О.М.Кузнецова, В.В.Брязкало, В.М.Брицун, Н.В.Останіна.....	33
The study of the quantitative content, gastro-resistance and related impurities in pantoprazole tablets by HPLC / N.A.Savina, O.M.Kuznetsova, V.V.Bryazkalo, V.M.Britsun, N.V.Ostanina Исследование количественного содержания, гастрорезистентности и сопутствующих примесей в таблетках пантопразола методом ВЭЖХ / Н.А.Савина, О.М.Кузнецова, В.В.Брязкало, В.Н.Брицун, Н.В.Останіна	
ЗРУЧНИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ НОВИХ 4-АМІНОЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ПИРИДО[2,3- <i>d</i>]ПІРИМІДИН-7-ОНУ / Г.М.Зінченко, Л.В.Музичка, Є.В.Вервес, О.Б.Смолій	40
A convenient approach to the synthesis of new 4-amino substituted derivatives pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-one / Н.М.Зинченко, Л.В.Музычка, Ye.V.Verves, O.B.Smolii Удобный подход к синтезу новых 4-аминозамещенных производных пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-она / А.Н.Зинченко, Л.В.Музыка, Е.В.Вервес, О.Б.Смолий	
ІМІДАЗО- ТА ПІРИМІДИНОАНЕЛЬОВАНІ ПИРИДО[3,2- <i>d</i>]ПІРИМІДИНИ. СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ / І.В.Дяченко, Р.І.Васькевич, А.І.Васькевич, М.В.Вовк.....	48
Imidazo(pyrimidine)annelated pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine. the synthesis and prediction of the biological activity / I.V.Dyachenko, R.I.Vaskevich, A.I.Vaskevich, M.V.Vovk Имидазо- и пиримидиноанелированные пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидины. синтез и прогнозирование биологической активности / И.В.Дяченко, Р.И.Васькевич, А.И.Васькевич, М.В.Вовк	

ЦИКЛОСУЛЬФЕНІЛЮВАННЯ 3-АЛІЛТІОГІДАНТОЇНУ / Л.М.Салієва, Н.Ю.Сливка, А.І.Васькевич, М.В.Вовк.....	58
Cyclosulfenylation of 3-allylthiohydantoin / L.M.Saliyeva, N.Yu.Slyvka, A.I.Vas'kevych, M.V.Vovk Циклосульфенирование 3-аллилтиогидантоина / Л.М.Салиева, Н.Ю.Сливка, А.И.Васькевич, М.В.Вовк	
BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS FROM THE RHIZOMES OF <i>IRIS HUNGARICA</i> / О.О.Мухайленко, V.M.Kovalyov, S.V.Kovalyov, A.V.Krechun.....	63
Біологічно активні сполуки кореневищ <i>Iris hungarica</i> / О.О.Михайленко, В.М.Ковальов, С.В.Ковальов, А.В.Кречун Биологически активные соединения корневещ <i>Iris hungarica</i> / О.А.Михайленко, В.Н.Ковалев, С.В.Ковалев, А.В.Кречун	

Шановні автори!

З 2017 року будуть введені нові правила оформлення статей
в нашому журналі. З оновленими правилами можна
ознайомитися на сайті журналу
<http://ophcj.nuph.edu.ua/>