

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



Рік заснування – 1966

Назустріч VIII Національному  
з'їзду фармацевтів України

**ЖУРНАЛ  
ОРГАНІЧНОЇ ТА  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

**JOURNAL  
OF ORGANIC AND  
PHARMACEUTICAL CHEMISTRY**

**ЖУРНАЛ  
ОРГАНИЧЕСКОЙ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

2016 – том 14, выпуск 3 (55)

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.Гризодуб (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.Шермолевич (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).

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії НАН України, протокол №15 від 22.08.2016 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №11 від 30.08.2016 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](mailto:press@nuph.edu.ua), [orgpharm-journal@nuph.edu.ua](mailto:orgpharm-journal@nuph.edu.ua). Сайт: <http://orphcj.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 19.09.2016 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 3 (55), 2016

ISSN 2308-8303



### *Вельмишановні колеги!*

Щиро вітаю Вас з професійним святом —  
Днем фармацевтичного працівника!

Сьогодні у фокусі особливої уваги Президента і Прем'єр-міністра України знаходиться питання забезпечення населення доступними, якісними та безпечними лікарськими засобами.

Щодня понад 350 тисяч провізорів, фармацевтів, дистриб'юторів, працівників фармацевтичних виробничих підприємств стоять пліч-о-пліч з працівниками медичної галузі на варті здоров'я громадян України. Завдяки успішним результатам шляхетної та самовідданої праці усіх працівників фармацевтичної галузі України вдається протистояти багатьом захворюванням. Щодня, отримуючи лікарський засіб, а одночасно й надію перемогти хворобу, мільйони українських людей відчують, що у важку хвилину про них піклуються.

Сьогодні, узагальнюючи надбання вітчизняної фармацевтичної галузі, з гордістю запевняємо: український народ може розраховувати на допомогу фармацевтів — професіоналів, людей, які у свою працю вкладають не лише знання та вміння, але й, без перебільшення, доброту душі та світлі думки.

Приємно відзначити, що за короткий час вітчизняна фармацевтична галузь зазнала модернізації, насичує український ринок сучасним асортиментом лікарських засобів, гідно виходить на європейський ринок і стає конкурентоспроможною.

Тож у цей святковий день сердечно бажаю вам, вашим сім'ям та близьким міцного здоров'я, щастя, добра та благополуччя, а вдячність і шана народу нехай і надалі надихають вас на подальші успіхи та професійні здобутки.

*З повагою,  
ректор Національного фармацевтичного  
університету  
академік НАН України В.П. Черних*

# СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АЗОЛІЛТІОЦТОВИХ КИСЛОТ

В.О.Чорноус, А.О.Паламар, А.М.Грозав, М.В.Вовк\*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»  
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: alinagroza@gmail.com

\*Інститут органічної хімії НАН України

**Ключові слова:** азолілтіоцтові кислоти; карбоксиметилтіольний фрагмент; синтез; біологічна активність

*В огляді систематизовані літературні дані щодо методів синтезу азолів (імідазолів, оксазолів, тіазолів, піразолів, триазолів та тетразолів), функціоналізованих карбоксиметилтіольним фрагментом, а також проаналізовані результати вивчення біологічної активності даного класу сполук. Основними напрямками синтезу азолілтіоцтових кислот та їх похідних на сьогодні є реакції азолів, що містять тіольну групу, із галогеноцтовими кислотами та їх похідними, нуклеофільне заміщення галогену в галогеноазолах при дії тіогліколевої кислоти. Крім цього знайшли застосування приєднання тіолів до кратних зв'язків, активованих електроноакцепторними уgrupованнями, а також формування азольного циклу з гетерофункціональних систем, які вже містять фрагмент тіоцтвової кислоти. Для отримання поліфункціональних похідних азолілтіоцтових кислот іноді використовується варіант модифікації функціональних груп азолів із вже наявним фрагментом тіоцтвової кислоти. Узагальнення літературних даних дає всі підстави стверджувати, що похідним азолілтіоцтових кислот властива різнопланова біологічна дія. Зокрема, для них характерна антиоксидантна, гіпоглікемічна, протитуберкульозна, анальгетична, протівірусна, антимікробна та протигрибкова активність. Проаналізований матеріал засвідчує перспективність пошуку нових біоактивних речовин в ряду азолілтіоцтових кислот.*

## THE SYNTHESIS AND THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF AZOLYLTHIOACETIC ACIDS

V.O.Chornous, A.O.Palamar, A.M.Grozav, M.V.Vovk

**Key words:** azolythioacetic acids; carboxymethyl thiol fragment; synthesis; biological activity

*The review systematizes the published data concerning the methods of synthesis of azoles (imidazoles, oxazoles, thiazoles, pyrazoles, triazoles, and tetrazoles) functionalized by the carboxymethyl thiol fragment; the results of studies of the biological activity of this class of compounds have been also analysed. Today the main directions for the synthesis of azolythioacetic acids and their derivatives are reactions of azoles that contain the thiol group with haloacetic acids and their derivatives, and the nucleophilic substitution of halogen in the haloazoles under the action of thioglycolic acid. Moreover, the addition of thioles to multiple bonds, activated with electron withdrawing groups has found its application together with formation of the azole cycle from heterofunctional systems that already contain the component of thioacetic acid. To obtain polyfunctional derivatives of azolythioacetic acids the modification of azole functional groups that already contain the fragment of thioacetic acid is sometimes used. The summary of the published data gives strong reasons to assert that the derivatives of azolythioacetic acids are characterized by diverse biological effects. For instance, they are characterized by the antioxidant, hypoglycemic, antitubercular, analgesic, antiviral, antimicrobial, and antifungal activity. The material analysed indicates that the search for new bioactive compounds among the azolythioacetic acids is very promising.*

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОЛИЛТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

В.А.Чорноус, А.А.Паламар, А.Н.Грозав, М.В.Вовк

**Ключевые слова:** азолілтіоуксусные кислоты; карбоксиметилтіольный фрагмент; синтез; биологическая активность

*В обзоре систематизированы литературные данные по методам синтеза азолов (имидазола, оксазола, тиазола, пиразола, триазолов и тетразола), функционализированных карбоксиметилтіольным фрагментом, а также проанализированы результаты изучения биологической активности данного класса соединений. Основными направлениями синтеза азолілтіоуксусных кислот и их производных на сегодня являются реакции азолов, содержащих тіольную группу, с галогенуксусными кислотами и их производными, нуклеофильное замещение галогена в галогеназолах при воздействии тіогліколевой кислоты. Кроме того, нашли применение присоединения тіолов к кратным связям, активированным электроноакцепторными группировками, а также формирования азольного цикла с гетерофункціональними системами, которые уже содержат фрагмент тіоуксусной кислоты. Для получения поліфункціональних производных азолілтіоуксусных кислот иногда используется вариант модификации функциональных групп азолов с уже имеющимся фрагментом тіоуксусной кислоты. Обобщение литературных данных дает все основания утверждать, что производным азолілтіоуксусных кислот свойственно разноплановое биологическое действие. В частности, для них характерна антиоксидантная, гипогликемическая, противотуберкулезная, анальгетическая, протівовірусная, протівомікробная и протівогрибковая активность. Проанализированный материал свидетельствует о перспективности поиска новых биоактивных веществ в ряду азолілтіоуксусных кислот.*

Одним із базових принципів молекулярного дизайну фармакологічно активних речовин є створення молекул із заданою біологічною дією за принципом «успадкування» – введення в базову структуру фармакофорних фрагментів із відомою біологічною активністю для покращення тих або інших якостей лікарського препарату. Аналіз літературних джерел показав, що нітрогеномісні гетероцикли є основою багатьох препаратів, які перебувають на етапі доклінічних досліджень, або вже впроваджених в лікарську практику [1, 2]. Перспективність пошуку нових лікарських засобів серед представників власне цього сімейства органічних сполук підтверджується широким спектром їх фармакологічної активності.

Саме тому на особливу увагу заслуговують гетероциклічні сполуки ряду азолів (імідазолів, оксазолів, тіазолів, піразолів, триазолів та тетразолів), функціоналізованих карбоксиметилтіольним фрагментом, який окрім оптимальної біодоступності відзначається ще й рядом фармакологічних властивостей, зокрема, антиоксидантною активністю [3, 4].

## 1. Методи синтезу

Основними способами синтезу наведених вище типів азолтіооцтових кислот та їх похідних є реакції азолів, що містять тіольну групу з галогенооцтовими кислотами та їх похідними, нуклеофільне заміщення галогену в галогеноазолах при дії тіогліколевої кислоти. Інші типи взаємодії, зокрема, приєднання тіолів до кратних зв'язків, активованих електроноакцепторними угрупованнями, та формування азольного циклу із гетерофункціональних систем, які вже містять фрагмент тіооцтової кислоти, стосуються незначної кількості робіт. Для отримання поліфункціональних похідних азолітіооцтових кислот можливим є варіант модифікації функціональних груп азолів із вже наявним фрагментом тіооцтової кислоти (схема 1).

### 1.1. Алкілювання галогено- та нітрозаміщених азолів похідними тіогліколевої кислоти

Враховуючи доступність галогенопохідних азолів, які можуть бути отримані прямим галогенуванням гетероциклічного ядра, взаємодія хлоро (фторо, бромо)заміщених імідазолів, піразолів та оксазолів з тіогліколевою кислотою або ж деякими її похідними є найперспективнішим шляхом синтезу нітрогеномісних гетерилтіооцтових кислот. Цінність такого підходу полягає в тому, що атоми галогенів у положенні 2 імідазольного, тіазольного та оксазольного циклів, а також у положенні 4 або 5 1,2,3-триазольного циклу значно легше вступають у реакції нуклеофільного заміщення порівняно з атомами галогенів в інших положеннях, що дозволяє селективно вводити

фрагмент тіогліколевої кислоти безпосередньо в ядро гетероциклу [5].

Експериментальним підтвердженням сказаного вище є дослідження авторів [6], які вивчали реакційну здатність 2,4,5-трибромоімідазолів **1**. Встановлено, що при взаємодії останніх навіть з надлишком алкіл- або арилтіолів з виходами 55-65% утворюються тільки 2-меркаптоімідазоли **2** (схема 2).

Проте вже при наявності електроноакцепторних замісників (альдегідної або нітрогруп) рухливість атомів галогену в положенні 4 або 5 імідазольного ядра значно підвищується [6-8]. Це дозволило одержати похідні [(імідазол-4(5)-іл)тіо]оцтової кислоти, які є цінними об'єктами в синтезі різноманітних конденсованих похідних імідазолу.

Наприклад, реакція 4-нітро-5-хлороімідазолу **3** з етиловим естером тіогліколевої кислоти, яка є ключовим етапом у синтезі нових гетероциклічних систем з імуносупресивним ефектом, перебігає у присутності калію карбонату в ацетоні і приводить до цільового продукту **4** з виходом 75% [8, 9] (схема 3).

З метою збільшення виходу цільових продуктів були [10] оптимізовані умови реакції нуклеофільного заміщення атома галогену в 5 положенні імідазольного ядра, що містить електроноакцепторні замісники (схема 4). Зокрема, при нагріванні 5-бромо-4-нітроімідазолу **5** в ізопропанолі впродовж 4 год у присутності натрію гідроксиду вдалося отримати імідазоли **6** з виходами 80-85%.

Аналогічний підхід був вдало використаний і для синтезу [(імідазол-5-іл)тіо]оцтової кислоти **8**, яка є вихідною сполукою для одержання поліфункціонального імідазотіазину **9** [6]. В цьому випадку лише 15-ти хв нагрівання 5-бромо-4-нітроімідазолу **7** з тіогліколевою кислотою в присутності натрію гідроксиду забезпечує утворення [(імідазол-5-іл)тіо]оцтової кислоти **8** з виходом 65% (схема 5), яка в лужних умовах схильна до внутрішньомолекулярної циклізації, що приводить до біциклічної системи **9**.

За наявності в імідазольному циклі поруч із атомом галогену альдегідної групи в умовах основного каталізу із 1-арил-5-форміл-4-хлор-1*H*-імідазолів **10** отримані [(1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **11** з виходами 60-72% [7] (схема 6).

При проведенні реакції ізомерного 5-хлороімідазол-4-карбальдегіду **12** з тіогліколевою кислотою в більш м'яких умовах вдається виділити [(імідазол-5-іл)тіо]оцтову кислоту **13**, яка вже при нагріванні в системі MeOH-MeONa зазнає внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням похідної тієно[2,3-*d*]імідазолу **14** (схема 7).

На відміну від галогеноімідазолів рухливість атомів галогену у піразольному ядрі має строго



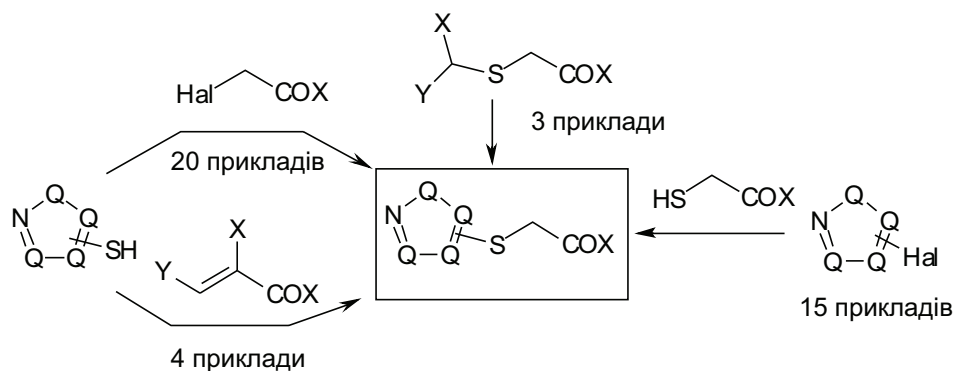


Схема 1

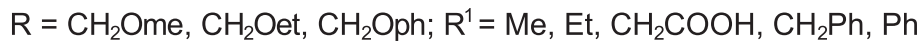
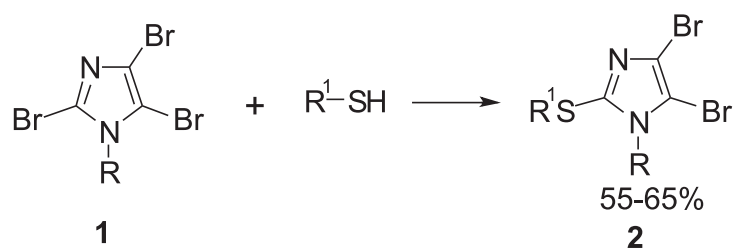


Схема 2

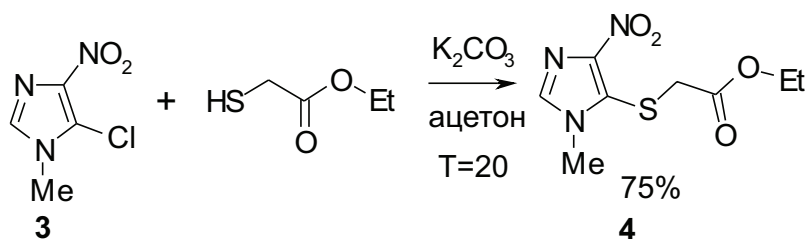


Схема 3

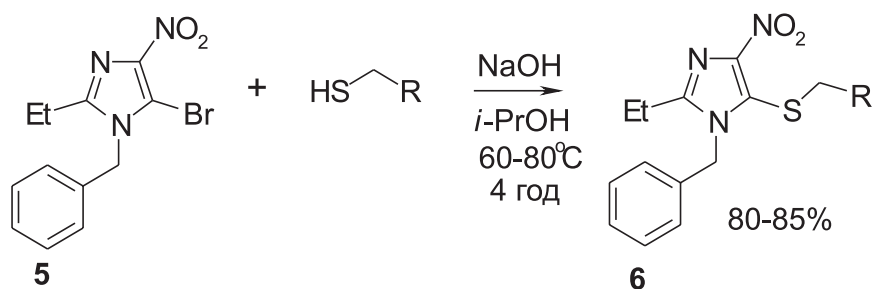


Схема 4

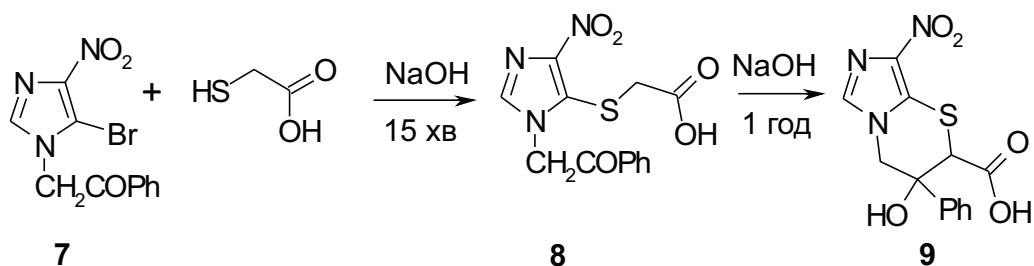
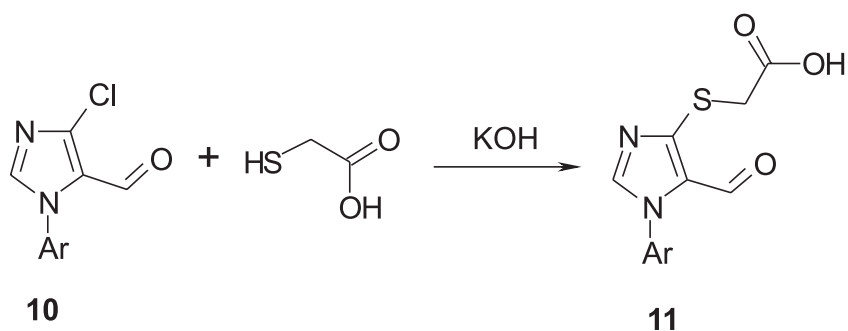


Схема 5



Ar = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 6

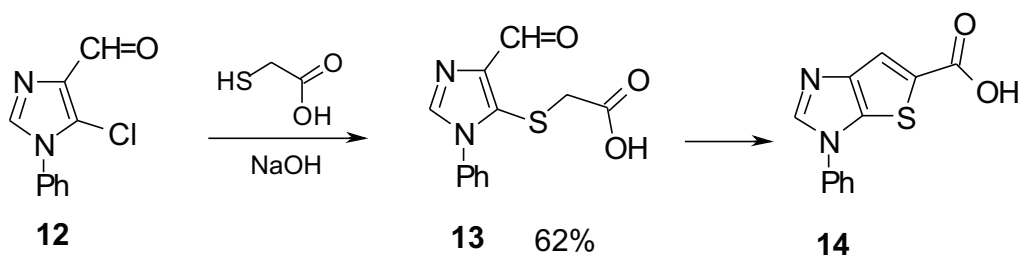


Схема 7

визначене спрямування навіть у випадку присутності електроноакцепторних угруповань. Така особливість поведінки 3,5-дигалогенопіразолів була використана авторами [11] для селективного заміщення галогену в положенні 5 піразольного циклу. Зокрема, взаємодія етилового естеру 1-метил-3-бромо(йодо)-5-бромоімідазол-4-карбоно-

вої кислоти **15** з етиловим естером тиогліколевої кислоти, отриманої *in situ* з відповідного етилхлор-ацетату і сульфиду натрію, приводить до утворення тільки 5-заміщених похідних **16** (схема 8).

Подальше вивчення цієї реакції дозволило [12] на основі сполуки **17** розробити метод одержання [(піразол-5-іл)тіо]оцтової кислоти **18** з вихо-

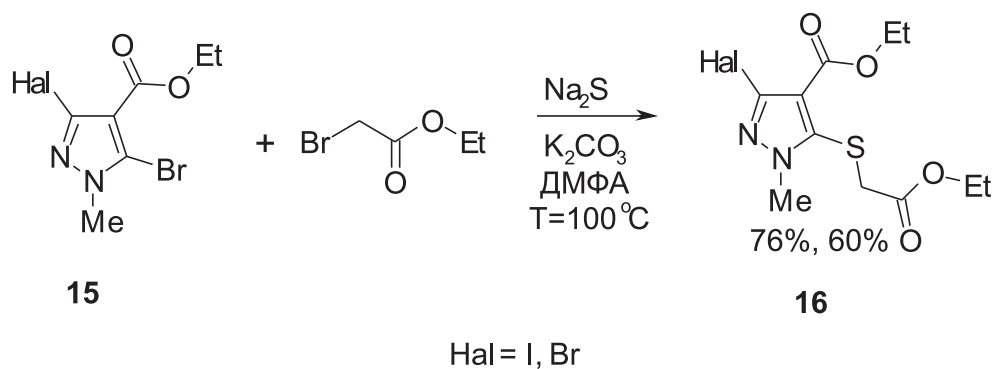


Схема 8

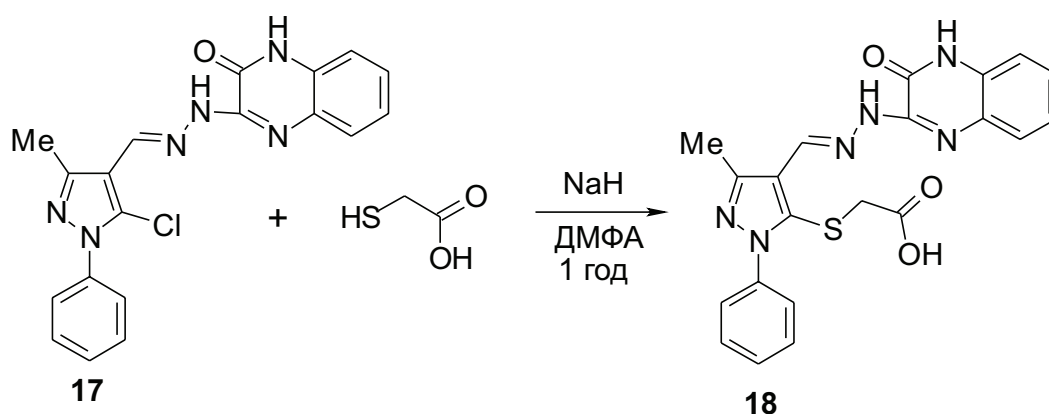


Схема 9

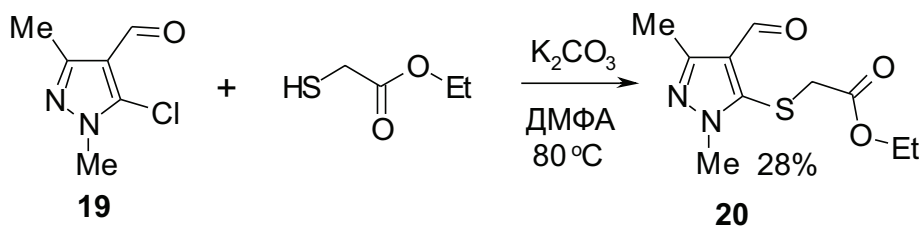


Схема 10

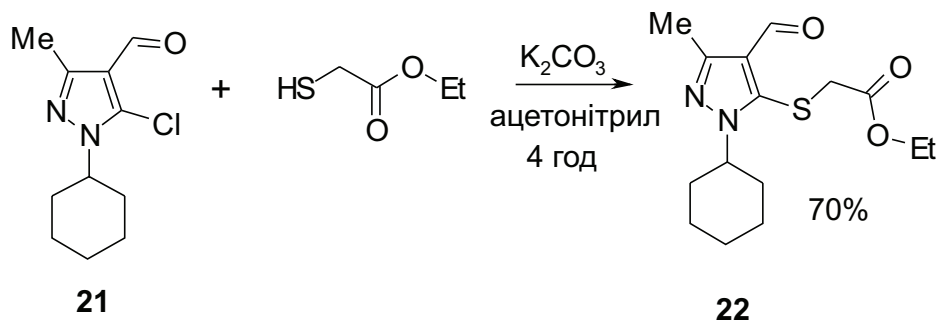


Схема 11

дом 60% (схема 9), яка, відповідно до результатів молекулярного докінгу, може відзначатись високим цитотоксичним ефектом.

Разом з тим, використання в ролі основи карбонату калію в середовищі ДМФА значно знижує вихід цільових естерів 1,3-диметил-4-формілпіразол-5-ілтіогліколевих кислот **20** [13] (схема 10).

Пошук оптимальних умов проведення реакцій такого типу показав, що найбільш ефективним для цих об'єктів є використання карбонату калію у ацетонітрилі (схема 11). Такий підхід був зреалізований на проміжній стадії синтезу потенційних інгібіторів PDE 7 рецепторів **22** [14].

Зазначені біфункціональні похідні піразолу є надзвичайно важливими об'єктами в синтезі за реакцією Угі конденсованих гетероциклічних систем - 3-оксо-1,4-тіазепін-5-карбоксамідів **25** – потенційних інгібіторів ВІЛ-1 ензим інтеграз [15]. Запропонована у цій роботі методика передбачає проведення реакції при нагріванні вихідного 5-хлоропіразолу **23** в метанолі з використанням як сульфуровмісної компоненти динатрію меркаптоацетату. Це в свою чергу, дозволило з виходом 80% отримати [(піразол-5-іл)тіо]оцтову кислоту

**24**, яка в подальшому була перетворена на цільовий піразолотіазепін **25** (схема 12).

Серія робіт [16, 17], присвячена дослідженню поведінки тринітропіразолів у реакціях із тіогліковою кислотою, дозволила виявити певні закономірності напрямку нуклеофільного заміщення нітрогрупи у піразольному ядрі на залишок тіоглікової кислоти. Зокрема встановлено, що взаємодія 1-*H*-3,4,5-тринітропіразолів **26** з тіогліковою кислотою у воді в присутності 2 еквівалентів натрію гідроксиду приводить до 1-*H*-3,5-динітро(піразол-4-іл) меркаптооцтової кислоти **28** з виходом 78%. Натомість 1-метил-3,4,5-тринітропіразол **29** у водному ацетонітрилі в присутності 1 еквіваленту натрію гідроксиду утворює 1-метил-3,4-динітро(піразол-5-іл) меркаптооцтову кислоту **30** (схема 13).

Цікаво, що і у випадку 1,4-динітропіразолу **31** реакція з етил-2-меркаптоацетатом у присутності етилату натрію також відбувається по положенню 5 гетероциклу з утворенням (4-нітропіразол-5-ілтіо)ацетату **32** з виходом 92% [18] (схема 14).

Для тіофункціоналізації 5-фторооксазолу **33** [19], що містить фармакофору трифторометиль-

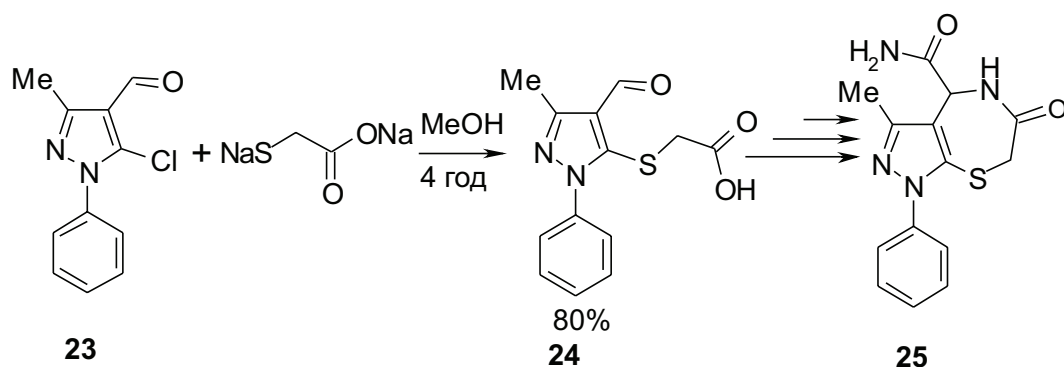


Схема 12



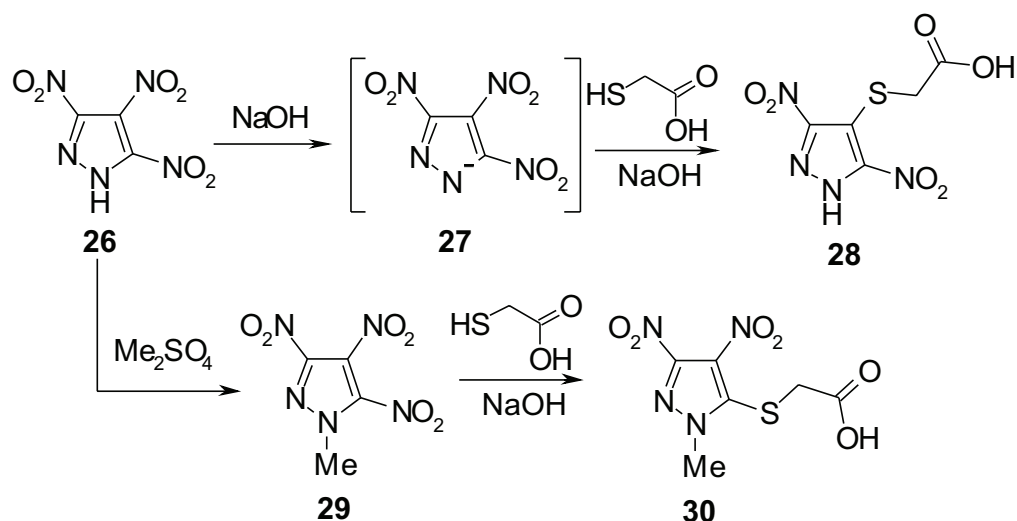


Схема 13

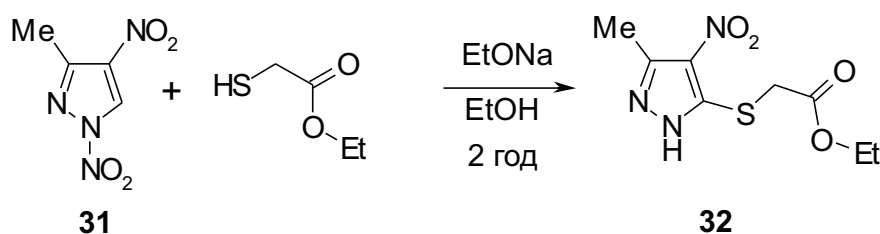


Схема 14

ну групу, яка також відіграє роль акцептора, покращуючи рухливість атома фтору, використана реакція з метиловим естером тіогліколевої кислоти (схема 15).

### 1.2. Алкілювання гетерилтіолів галогенооцтовими кислотами та їх похідними

На відміну від розглянутої вище групи реакцій на алкілювання гетерилтіолів галогенооцтовими кислотами в значно меншій мірі впливає тип гетероциклічної системи, положення HS-функції в циклі та електронна природа замісників. У літературі наявна достатньо велика кількість публікацій щодо перетворень такого типу, в яких вивчені можливості досягнення кращого виходу цільових продуктів шляхом підбору умов проведення реакції: типу алкілюючого реагента, температурного режиму, часу перебігу реакції, розчинника тощо. Зокрема, в ролі середовища були використані як полярні (ДМФА, MeOH, EtOH, *i*-PrOH), так і неполярні (бензен, тетрагідрофуран) розчинники, а найкращими алкілюючими агентами виявилися хлоро- або бромеоцтові кислоти та їх

похідні. Найбільш ефективними основами в таких перетвореннях зарекомендували себе калію гідроксид та калію карбонат, а також натрію алкоголяти. При цьому результативний час перебігу реакції в залежності від середовища, температури та типу галогену в алкілюючому агенті коливався від 0,5 до 24 год.

Автори [20] показали, що хінолін-8-іл[(імідазол-2-іл)тіо]ацетат **37**, який проявляє високу активність проти деяких патогенних штамів мікроорганізмів, може бути отриманий реакцією 2-меркаптоімідазолу **35** із (хінолін-8-іл)-хлороацетатом **36**, яка перебігає при нагріванні в бензені (схема 16).

Для синтезу [(імідазол-2-іл)тіо]оцтової кислоти **39** використана реакція меркаптану **38** із хлорооцтовою кислотою, яка перебігає за кімнатної температури в ДМФА в присутності калію гідроксиду вже за 30 хв і приводить до цільового продукту **39** з виходом 42% [21] (схема 17).

Досить добрі результати показало застосування цієї методики і у випадку 1,3,4-триазол-2-тіонів **40** (схема 18). Використання кальцинованої

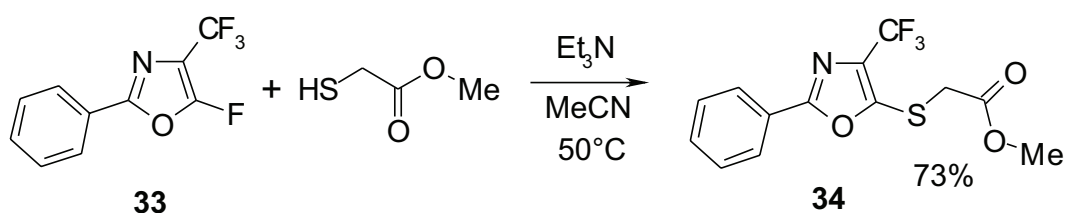


Схема 15

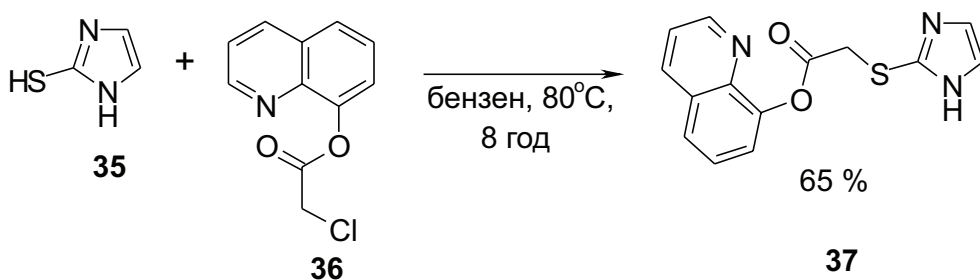


Схема 16

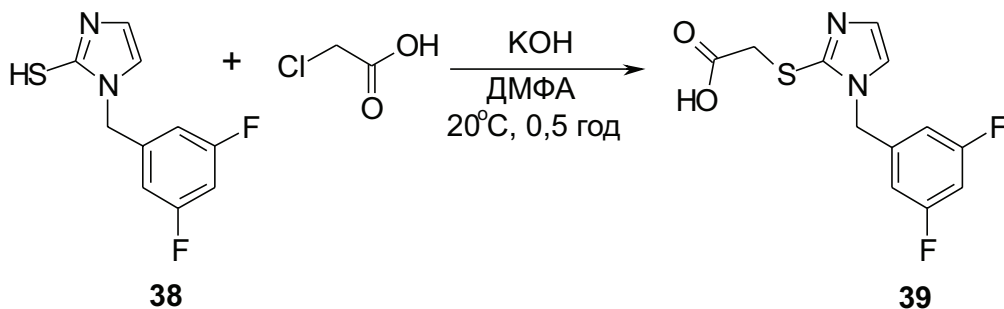


Схема 17

соди як основи дозволило отримати (1-феніл-1,3,4-триазол-2-іл)тіооцтову кислоту **41** з виходом 82% [22].

Використання в такого роду реакції як розчинника ізопропанолу у випадку 1,3,4-триазол-2-тіонів **42** більш ніж у 8 разів збільшує час перебігу реакції, проте забезпечує дещо більший вихід цільового продукту **43** (85%) [23] (схема 19).

Більш результативним виявилось використання в цих перетвореннях бромооцтової кислоти. Зокрема, в роботі [24] описано алкілювання 2-меркаптоїмідазолу **35** бромооцтовою кислотою, яке є однією з проміжних стадій в біоміметичному синтезі гаптенів антитиреоїдного препарату. Для забезпечення 75%-вого виходу цільового продук-

ту **44** реакцію проводили в тетрагідрофурані при кімнатній температурі впродовж 1 год (схема 20).

Такий підхід виявився ефективним і у синтезі полігетероциклічних систем **47**, які містять одразу 3 фармакофорні фрагменти – ядра піразолу, піридину та імідазолу (схема 21). За останніми даними [25] цей клас сполук є інгібітором P-38 та COX-2 кіназ і характеризується протизапальною активністю.

На прикладі 2-меркаптоїмідазолів **48** встановлено, що використання як алкілюючого реагенту дибромооцтової кислоти дозволяє отримати біс [(імідазол-2-іл)тіо]ацетат **49** з виходом 75% (схема 22). Останній зарекомендував себе як ефективний S,N-ліганд типу  $(\text{CH}_2)_n(\text{SAz})_2$ , який знайшов

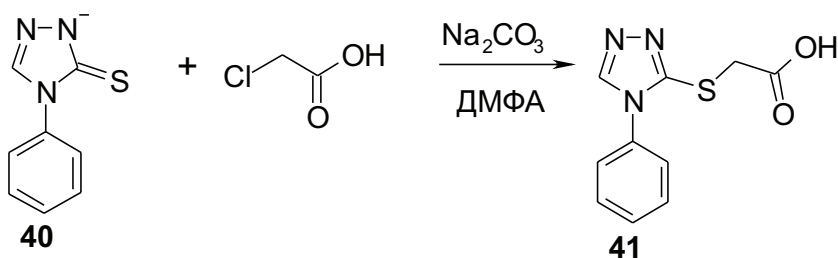


Схема 18

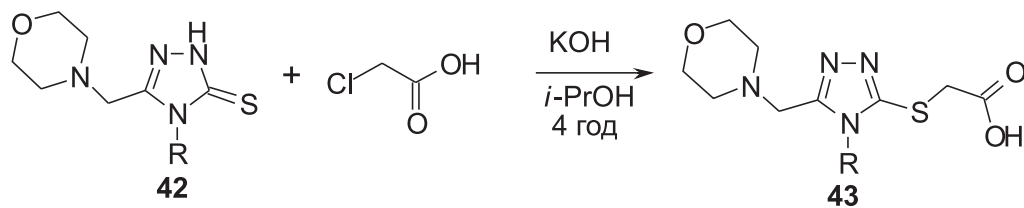


Схема 19

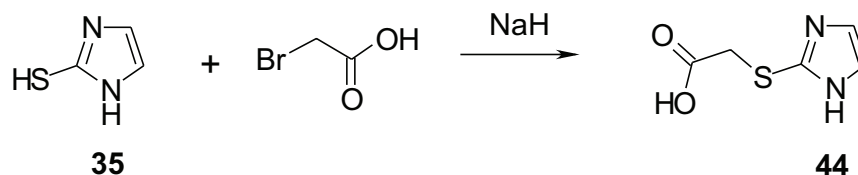


Схема 20

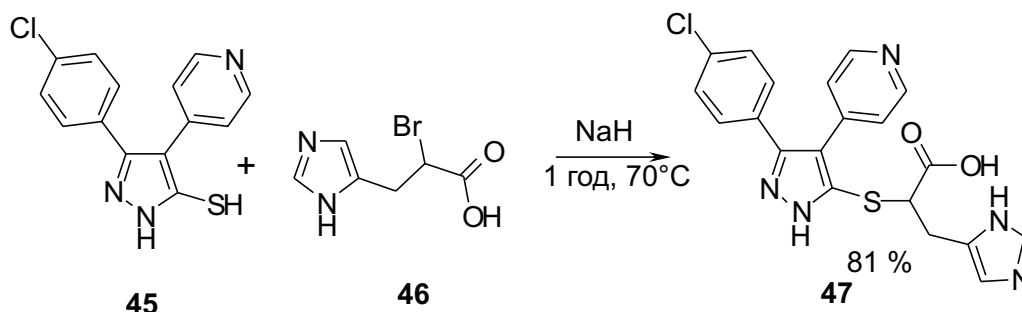


Схема 21

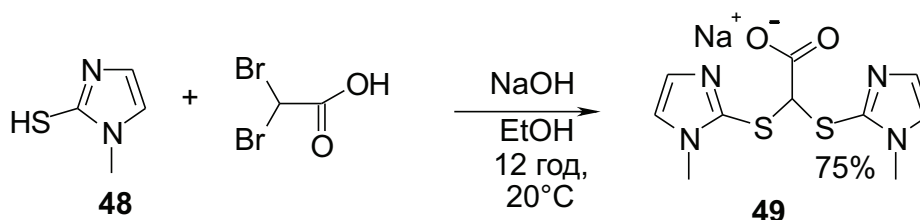


Схема 22

застосування в синтезі олововмісних координаційних сполук – ефективних каталізаторів та стабілізаторів різного роду хімічних перетворень [26].

За необхідності збереження естерної групи при алкілюванні в умовах основного каталізу зручним є використання як основ органічних амінів. Зокрема, метиловий естер імідазоліл-2-тіооцтової кислоти **50** був отриманий з виходом 75% [27-29] в результаті взаємодії метилбromoацетату із 2-меркаптоімідазолом **35** впродовж 1 год (схема 23).

Аналогічна реакція меркаптопохідної **51** із бромоестером **32** була використана для синтезу перспективних синтонів та потенційних проти-грибкових сполук - фторовмісних похідних 3-нітроімідазолу **53** [30] (схема 24).

Застосування у випадку 5-меркаптопіразолу **54** в ролі основи карбонату калію вимагає збільшення часу перебігу процесу до 16 год і приводить до 69%-вого виходу сполуки **55** [31] (схема 25).

Разом з тим, незважаючи на відносно низькі виходи, використання калію карбонату як осно-

ви в середовищі ДМФА було з успіхом використано для одержання низки перспективних похідних піразолу **57** [32, 33] (схема 26), тіазолу **59** [34, 35] (схема 27) та триазолу **61** [32] (схема 28).

Заміна в реакціях такого типу ДМФА на ацетон, незважаючи на збільшення часу їх перебігу від 15 до 24 год, дозволила із 1-метил-2-меркапто-1,3,4-триазолу **62** з добрими виходами отримати етиловий естер (1-метил-1,3,4-триазол-2-іл)тіооцтової кислоти **63** [36, 37] (схема 29).

Проте вже у випадку складнішої бігетероциклічної системи **64** вихід цільового продукту реакції **65** знижується до 48% [38] (схема 30).

Зазначений підхід був використаний у тристадійному синтезі похідних триазолу **68** – попередників нового покоління препаратів з широким спектром біологічної дії [39] (схема 31). Так, алкілюванням 2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіону **66** похідними бромooцтової кислоти були отримані похідні [(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]oцтової кислоти **67**, які в подальшому були перетворені на сполуки **68**.

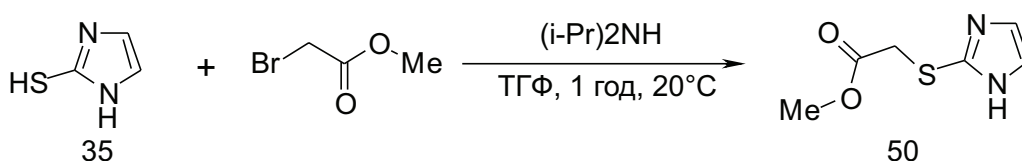


Схема 23

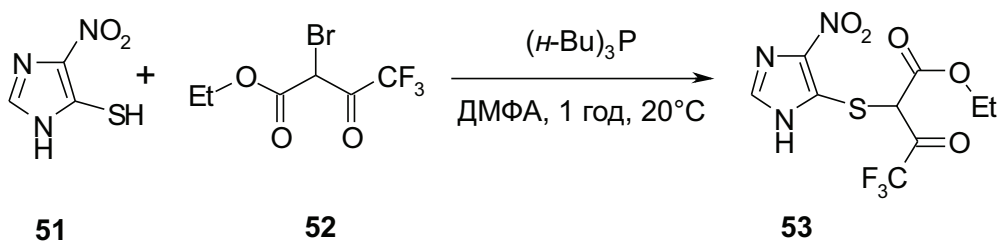


Схема 24

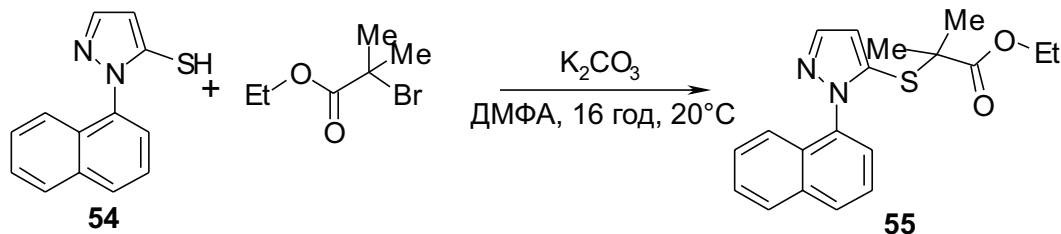


Схема 25

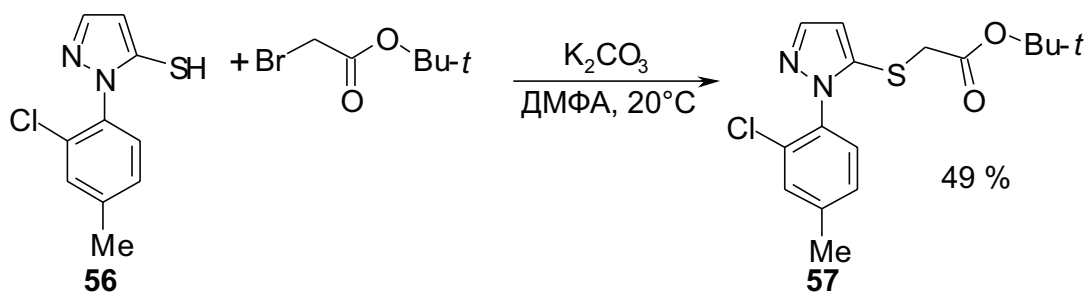


Схема 26

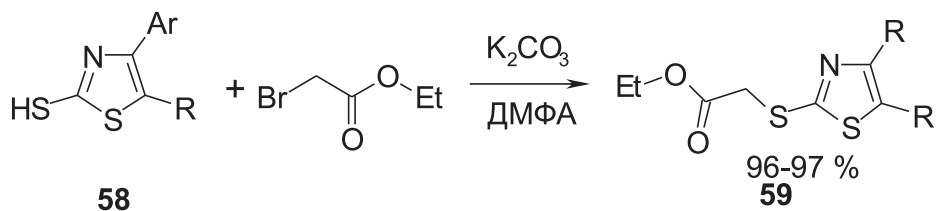


Схема 27

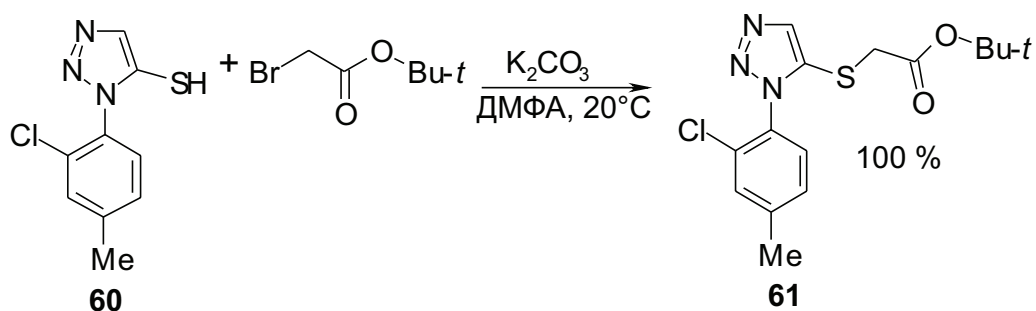


Схема 28

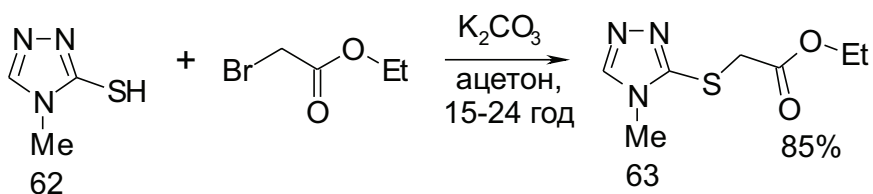


Схема 29

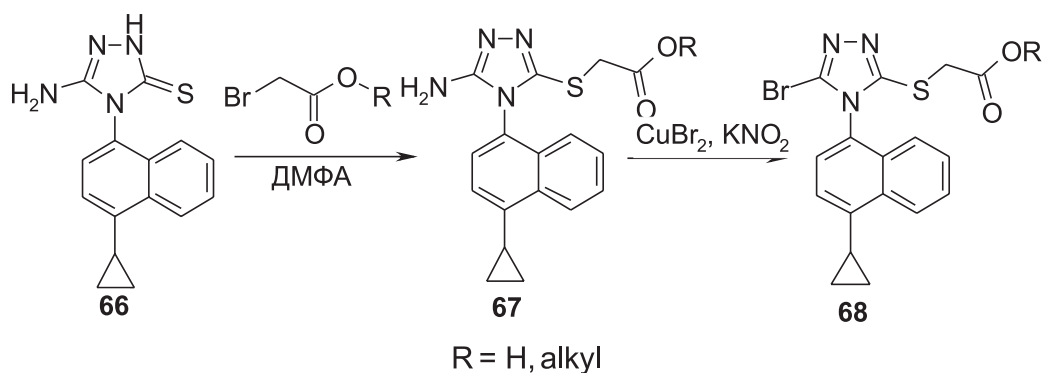


Схема 30

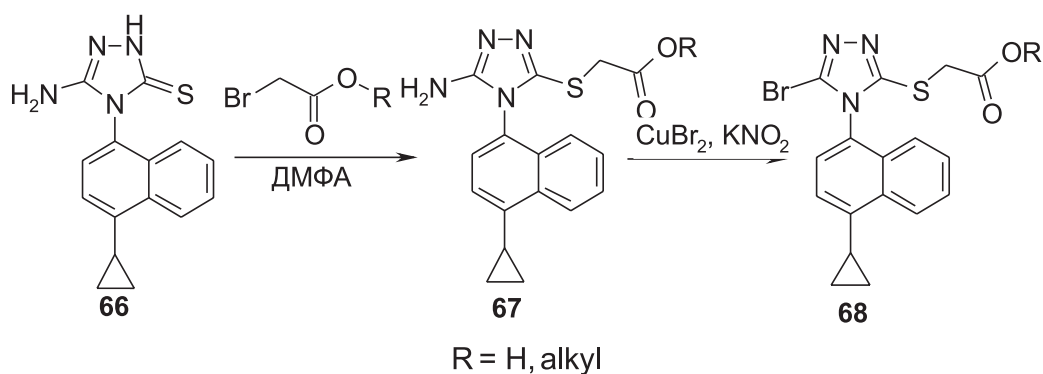


Схема 31

У деяких випадках дещо кращі результати можуть бути отримані при використанні в ролі основи етилату натрію. Зокрема, саме такий варіант дозволив отримати етиловий естер (4-феніл-4H-[1,2,4]триазол-3-ілсульфаніл)оцтової кислоти **69** з виходом 66% [40] (схема 32).

При одержанні інгібітора біосинтезу пуринів **71** [41] зrealізовано іншу схему, яка полягає у

нагріванні в метанолі амонійної солі 4(5)-меркапто-5(4)-нітроімідазолу **70** з метиловим естером бромооцтової кислоти і дозволяє отримати метиловий естер [(імідазол-4(5)-іл)тіо]оцтової кислоти **71** (схема 33).

Досить перспективною модифікацією цього перетворення є використання кремнійорганічної похідної гетероциклічного тіолу **72** [31, 33] (схе-

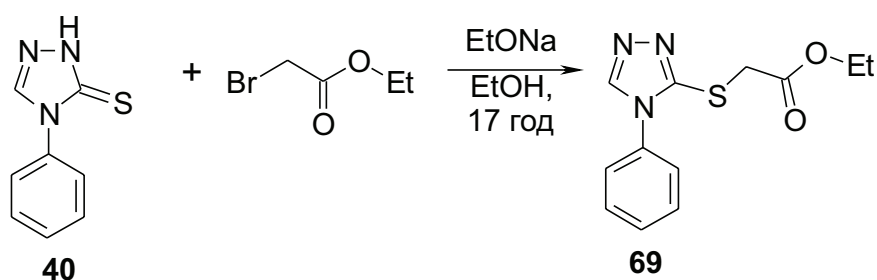


Схема 32

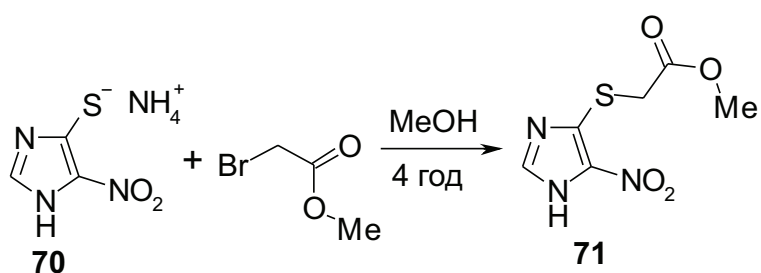


Схема 33

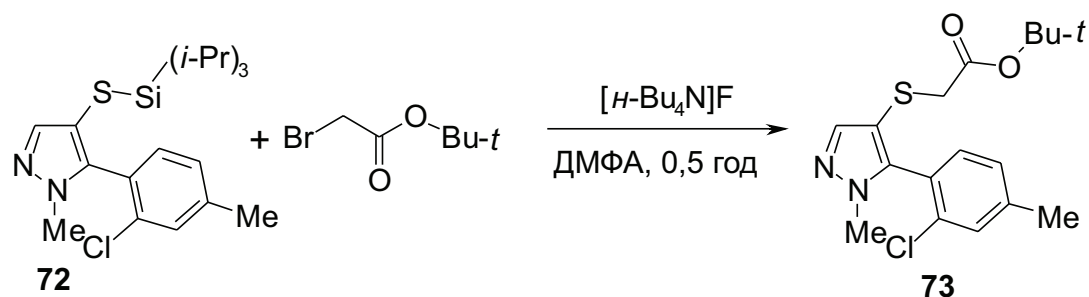


Схема 34

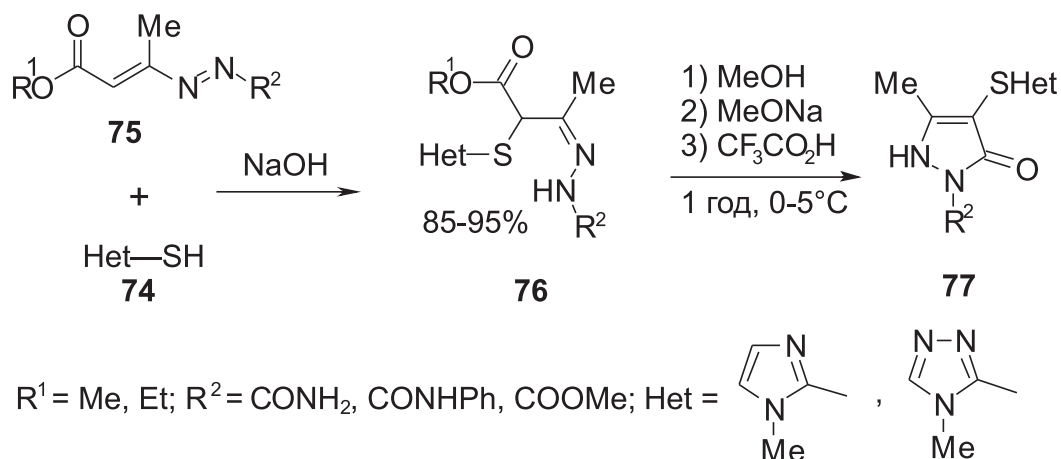


Схема 35

ма 34), що дозволило скоротити час перебігу реакції до 30 хв і підвищити вихід цільового продукту **73** до 84%.

### 1.3. Приєднання тіолів до кратних зв'язків, активованих електроноакцепторними угрупованнями

Реакція гетерилтіолів **74** із ненасиченими сполуками, функціоналізованими карбоксильною групою **75**, є перспективним напрямком отримання похідних гетерилтіооцтових кислот **76**, які завдяки додатковій функції можуть бути використані в синтезі бігетероциклічних сульфідів **77** [42] (схема 35).

Аналогічний підхід був застосований авторами праць [42-45] для одержання низки монозаміщених похідних азолітіооцтових кислот.

В роботі [44] описано препаративно зручний метод одержання монозаміщених похідних [(імідазол-2-іл)тіо]- та [(тетразол-5-іл)тіо]оцтових кислот **79**, який полягає у S-вінілюванні меркаптовісних азолів **74** естерами ацетилендикарбонової кислоти **78** у хлористому метилені в присутності піридину як каталізатора (схема 36). Реакція є стереоселективною і приводить до утворення тільки E-ізомера.

З'ясовано, що на перебіг взаємодій такого типу суттєво впливають умови їх проведення, зокрема природа розчинника. Так, диметил-2-[[4-(амінокарбонотіоніл)-1,2,3-триазол-5-іл]тіо]бут-2-ендіоат **82**, який є проміжним продуктом у синтезі конденсованих бігетероциклічних систем з вираженою фармакофорною активністю [43], може бути

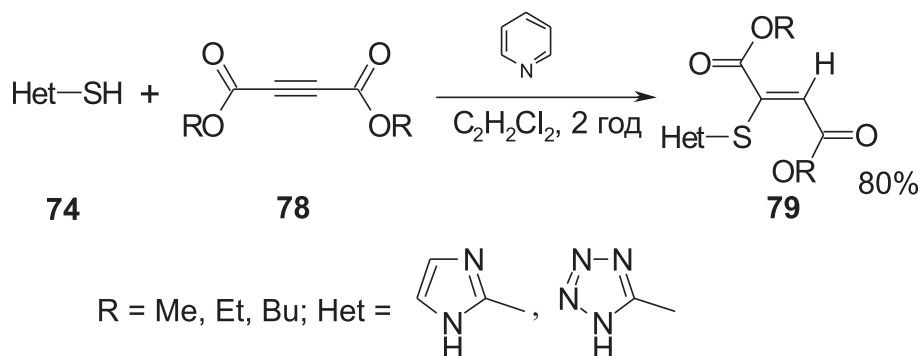


Схема 36



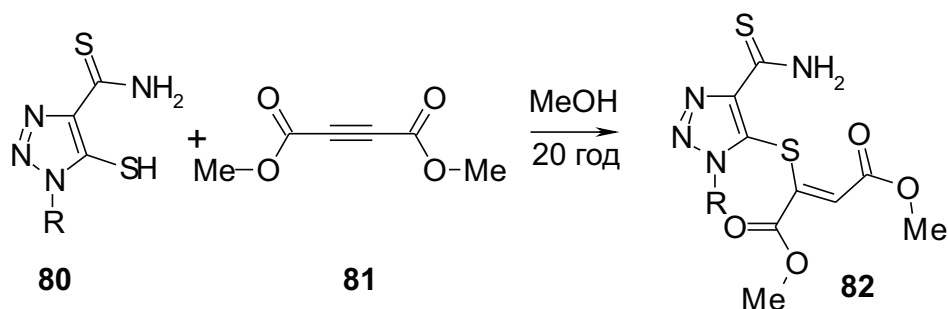


Схема 37

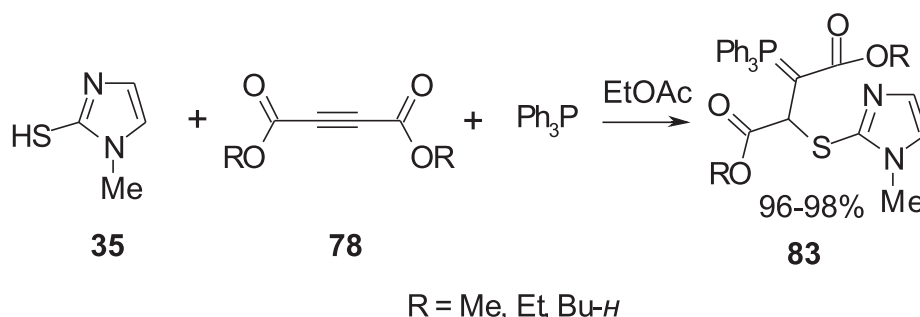


Схема 38

отриманий з відповідного меркаптотриазолу **80** і естеру ацетилендикарбонової кислоти **81** в метанолі лише з виходом 43% (схема 37).

Для синтезу фосфоровмісних [(імідазол-2-іл)тіо]оцтових кислот **83** запропонована однастадійна взаємодія 2-меркаптоімідазолу **35** із естерами ацетилендикарбонової кислоти **78** в етилацетаті в присутності трифенілфосфіну [45] (схема 38).

#### 1.4. Гетероциклізація похідних тіоацетаміду та тіооцтових кислот

Такий підхід до синтезу азоловмісних похідних тіооцтової кислоти менш досліджений в силу багатостадійності отримання базових гетерофункціональних систем. Проте в ряді випадків він є більш ефективним, ніж класичні підходи. Зокрема, авторами [46] був запропонований метод синтезу заміщених 4(5)-сульфаніл-1*H*-імідазолів **87** трикомпонентною гетероциклізацією доступних ароматичних альдегідів **84**, 2-оксотіоацетаміду **85** та бромокетонів **86**. Реакція відбувається в присут-

ності ацетату амонію в умовах мікрохвильової активації (схема 39).

Для отримання піразоловмісних тіооцтових кислот **90**, які є проміжними сполуками в синтезі інгібіторів III-го комплексу дихального ланцюга мітохондрій [47], використано взаємодію етилбромопірувату **88** із етилтіоацетатом у присутності диметилацеталю диметилформаміду (ДМА ДМФА), яка приводить до енаміну **89**. Останній реагує із гідрохлоридом гідразину з утворенням етилового естеру 4-етоксикарбонілметилсульфаніл-2*H*-піразол-3-карбонової кислоти **90**, внутрішньомолекулярна циклізація якого під дією *tert*-бутилату калію в тетрагідрофурані дає тієнопіразол **91** (схема 40).

Зазначена схема була використана і в синтезі оксазоловмісної тіооцтової кислоти **94**, яка виявляє активність проти штамів ВІЛ-1 дикого типу [32]. Синтез цільового продукту здійснювався шляхом перетворення кетону **92** на відповідний

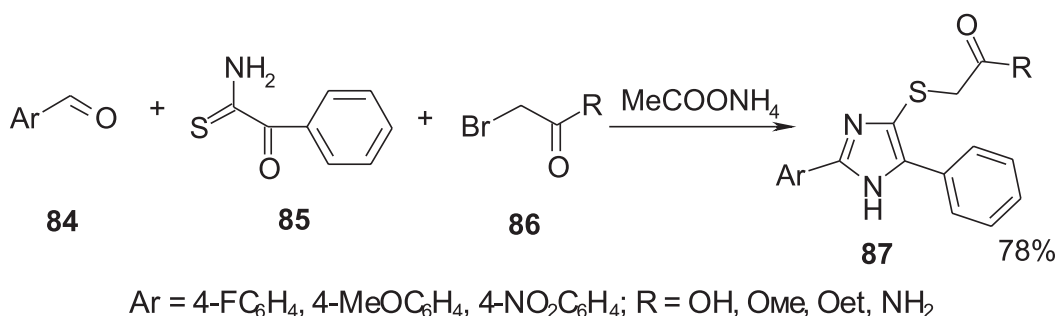


Схема 39

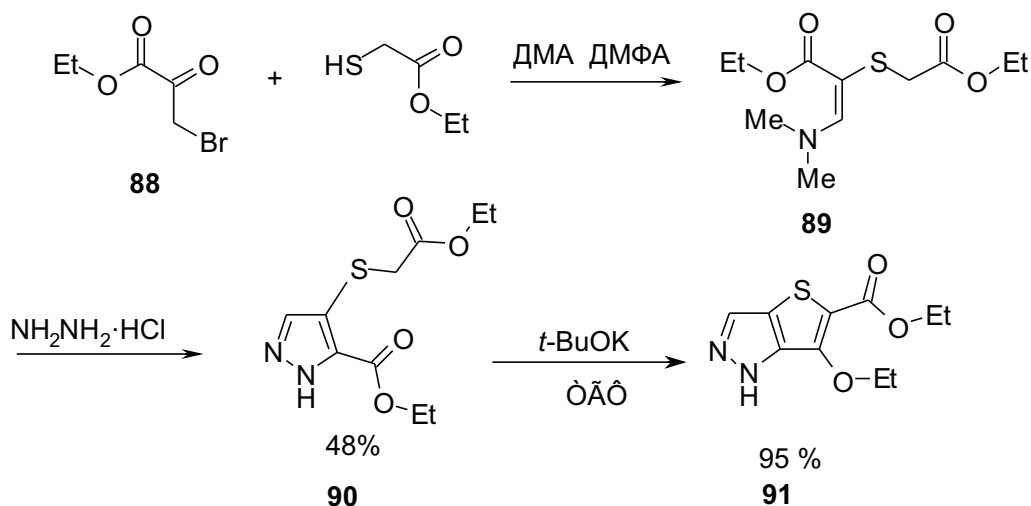


Схема 40

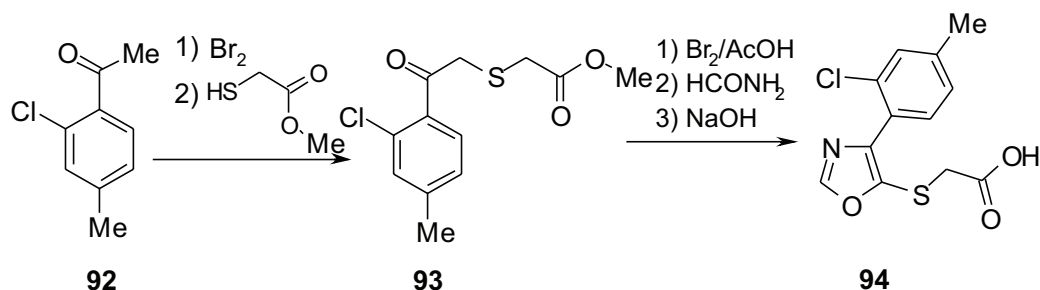


Схема 41

естер **93**, який в результаті селективного бромвання і наступної гетероциклізації був перетворений на оксазол **94** із виходом 97% (схема 41).

### 1.5. Функціоналізація азолів, які вже містять фрагмент тіооцтової кислоти

Ще одним підходом до синтезу функціональних похідних азолітїооцтових кислот є модифікація функціональних груп похідних азолів, які вже містять фрагмент тіооцтової кислоти. Цей спосіб використовується у більшості випадків для реалізації основної стратегії синтезу потенційно біологічно активних сполук – поєднання декількох фармакофорних фрагментів в одній молекулі.

У цьому контексті авторами [48] запропоновано метод синтезу похідних імідазолу **96**, що містять залишок тїогліколевої кислоти та проп-2-ен-1-ону як сполук з потенційною антиоксидантною, антимікробною та протигрибковою активністю. Так, конденсацією [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тїо]оцтових кислот **10** із арилметилкетонами **95** в киплячому етанолі в присутності 20%-ного розчину натрію гідроксиду з виходами 68-78% отримані [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тїооцтові кислоти **96** (схема 42).

Для отримання гібридних систем із імідазольним та тїазолідиновим циклом як об'єктів із по-

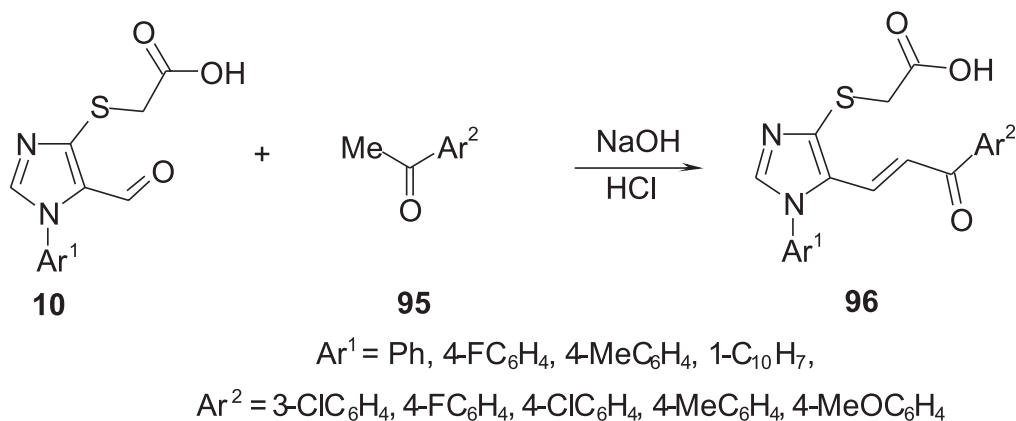


Схема 42

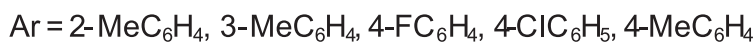
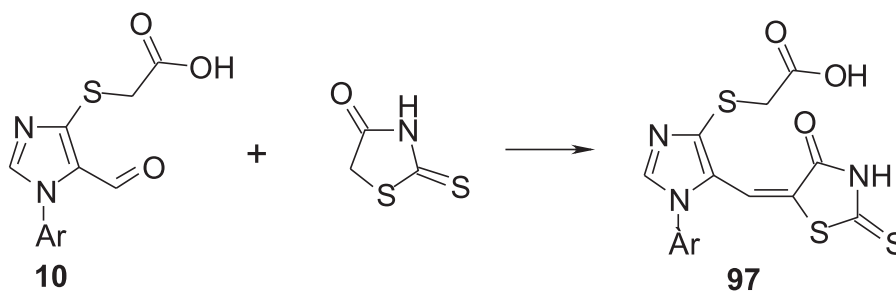


Схема 43

тенційною гіпоглікемічною активністю розроблена препаративно зручна одностадійна схема [49], яка базується на структурній модифікації (5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіооцтових кислот **10**. Показано, що при їх нагріванні з 2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-оном (роданіном) впродовж 2 год в киплячому етанолі в присутності каталітичних кількостей піперидину утворюються відповідні (5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-ілден)метил]-1H-імідазол-4-іл)тіооцтові кислоти **97** з виходами 66-78% (схема 43).

З метою дизайну нових біоактивних систем для дослідження протитуберкульозної активності використана [50, 51] препаративно зручна схема, яка ґрунтується на модифікації [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **10** ізонікотиногідразонним та тіосемікарбазонним фрагментами. При їх нагріванні з гідразидом ізонікотинової кислоти або тіосемікарбазидом в оцтовій кислоті утворюються відповідно ізонікотиногідразиди **98** та тіосемікарбазони **99** з виходами 75-85% (схема 44).

Для синтезу нових потенційно біоактивних бігетероциклічних сполук, в яких імідазольні та тіазолінові цикли є елементами гідразонової системи, авторами [51] розроблений підхід, який базу-

ється на використанні реакцій циклоконденсації тіосемікарбазонів **99** із електрофільними реагентами (схема 45). Зокрема, їх взаємодія з монохлорооцтовою кислотою в середовищі киплячої оцтової кислоти впродовж 2 год приводить до (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **100** з виходами 65-72%. Для одержання сполук із 4-тіазолідоновим циклом **101**, які містять залишок оцтової кислоти в положенні 5, в ролі електрофільного реагенту був використаний малеїновий ангідрид.

Результати аналізу літературних джерел [52, 53] засвідчують особливу зацікавленість дослідників у розширенні спектра біоактивних похідних імідазолу, скринінговій оцінці їх біологічних властивостей, встановленні зв'язку «структура-активність» та механізму дії. Достатньо широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомий передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів. З цією метою синтезовані похідні [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот з амінометильними замісниками. Для їх одержання запропонований [54] ефективний однореакторний метод, який ґрунтується на перетвореннях за участю [(1-арил-5-формілімідазол-

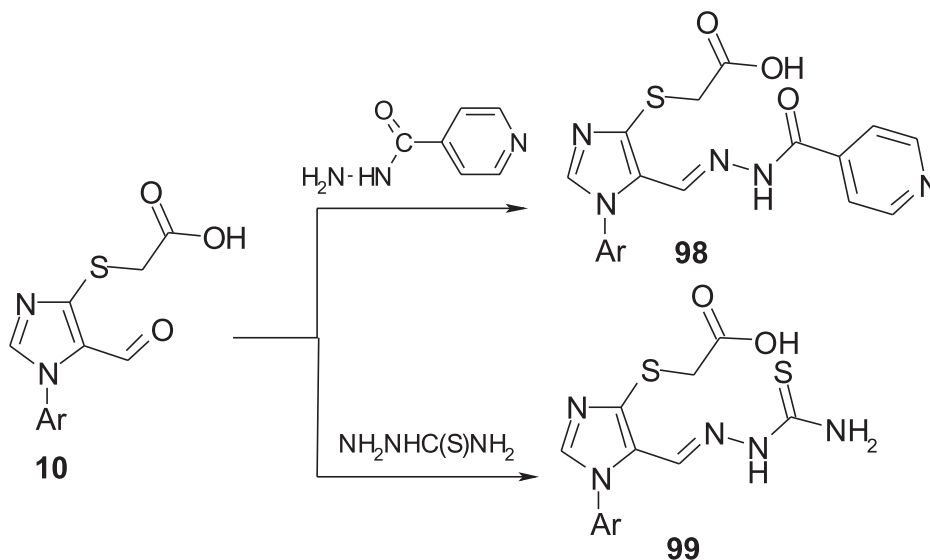


Схема 44

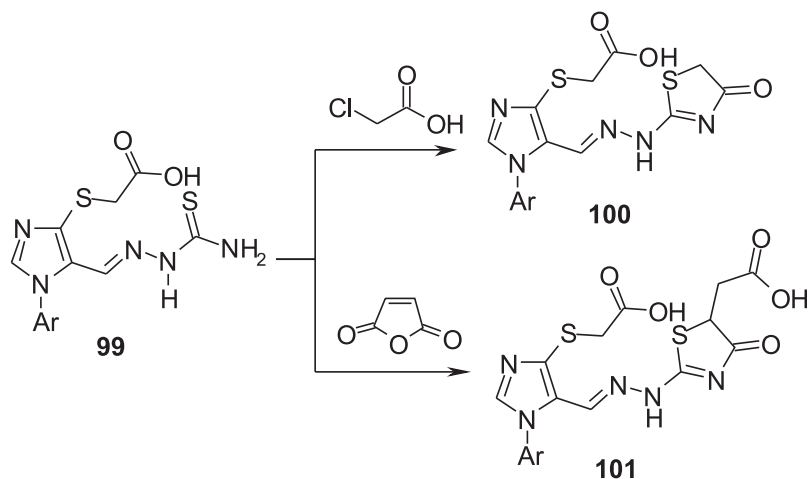


Схема 45

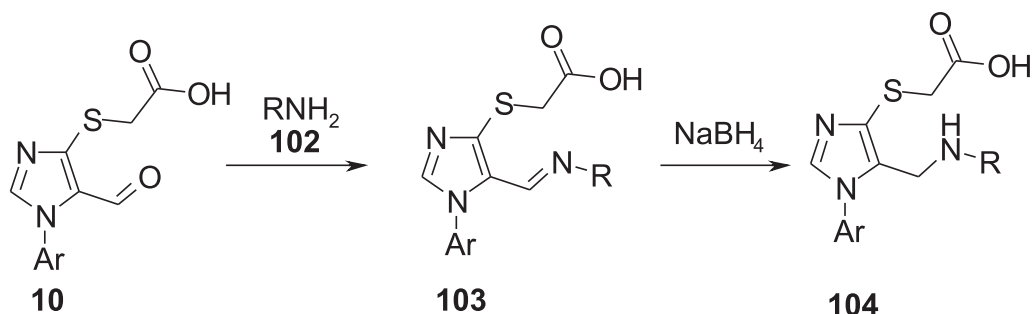


Схема 46

4-іл)тіо]оцтових кислот **10**. Знайдено, що останні при взаємодії з первинними амінами **102** в киплячому етанолі гладко перетворюються на іміни **103**, які без виділення та додаткової очистки дією натрію борогідриду відновлювались до {[5-(алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцтових кислот **104** із виходами 72-80% (схема 46).

Для пошуку фармакологічно активних речовин серед похідних 5-гідроксиметилфункціоналізованих імідазолів запропонований препаративно зручний варіант синтезу [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **105**. Для одер-

жання останніх [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **10** відновлювали борогідридом натрію у водному розчині в присутності натрію гідроксиду [55] (схема 47).

## 2. Біологічна активність азолітїооцтових кислот

### 2.1. Антиоксидантна активність

Понад 20 років тому у Запорізькому державному медичному університеті під керівництвом професора І.А.Мазура було синтезовано вітчизняний лікарський препарат із широким спектром дії – тіотриазолін **106** (схема 48).

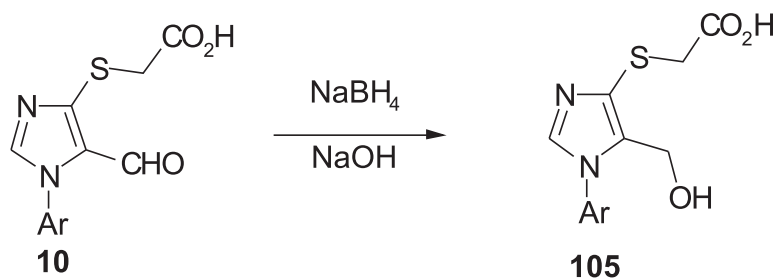


Схема 47

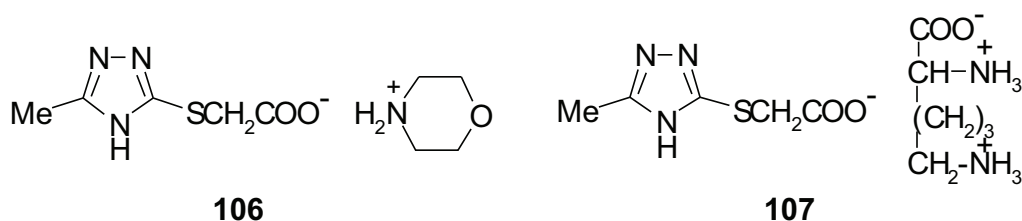


Схема 48

Його фармакологічний ефект зумовлений антиоксидантними, протиішемічними, мембраностабілізуючими, антиаритмічними, протизапальними, противірусними та імуномодуючими властивостями. Тіотриазолін є класичним антиоксидантом, ефект якого пов'язаний із наявністю в його структурі сульфідної групи, яка забезпечує високі відновлюючі властивості. Окрім цього, наявність залишку оцтової кислоти в ролі замісника, зв'язаного із атомом сульфуру в п'ятому положенні, зумовлює протиішемічні властивості препарату [56-58]. Пізніше в цьому ж університеті синтезовано нову сполуку – 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат лізинію **107** («Ангіолін»), яка містить структурні фрагменти тіотриазоліну та L-лізину [59]. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* продемонстровано здатність Ангіоліну проявляти антиоксидантну, енерготропну, мітопротективну, ендотеліотропну, протиішемічну, кардіопротекторну, нейропротекторну та протизапальну активність [60, 61].

Вивченню антиоксидантних властивостей похідних імідазолу присвячені роботи [7, 48, 51, 54, 55], предметом дослідження яких стали функціональні похідні [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **10, 96-101, 104-105**. В експериментах *in vitro* всі досліджувані сполуки в діапазоні концентрацій  $10^{-1}$ - $10^{-3}$  моль/л пригнічують  $Fe^{2+}$ -аскорбатіндуковане вільнорадикальне окиснення ліпідів (ВРОЛ). Згідно з отриманими результатами в ряду [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **10** в експериментах *in vitro* в даному діапазоні концентрацій наявні окремі сполуки, які є ефективнішими антиоксидантами порівняно з тіотриазоліном.

## 2.2. Гіпоглікемічна активність

Експериментальне дослідження [49] гіпоглікемічної дії {5-[(1,3-тіазолідин-5-ілден)метил]імідазол-4-іл}тіооцтових кислот **97** показало, що серед них є сполуки, які знижують концентрацію глюкози в крові мишей ефективніше, ніж відомий антидіабетичний препарат піоглітазон. Зокрема, {1-5 (3-метилфеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-ілден)-метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо оцтова кислота в дозі 1 мг/кг значно перевершує дію піоглітазону в дозах 1 та 10 мг/кг. Зниження концентрації глюкози в крові мишей після введення характеризує досить швидке настання ефекту і його тривалість. Так, через 3 год рівень глюкози знижувався в середньому на 26,3%, через 5 год – на 35%, і цей ефект тривав впродовж 8 год і довше, в той час як піоглітазон чинив значно менший вплив на рівень глюкози в крові мишей, а тривалість його дії була коротшою.

У роботі [62] вивчено ряд сполук, які є активаторами глюкокінази, і, як наслідок, знижують рівень глюкози у крові. Визначена швидкість активації глюкокінази ( $y$  %) для (S)-2-[(2-(5-бromo-1'-(метоксикарбоніл)спіро[індолін-3,3'-піролідін]-1-ілкарбоксамідо)триазол-5-іл)тіо]оцтової кислоти **108**, яка склала 451 при концентрації випробовуваної сполуки 1 мкмоль/л за умови концентрації глюкози 2,5 ммоль/л (схема 49).

Відомо, що {2-[3-циклогексил-3-{*транс*-4-пропоксициклогексил) уреїдо]тіазол-5-ілсульфоніл} оцтова кислота **109** також є активатором глюкокінази [63]. У патенті [64] описано використання цієї ж сполуки в комбінації з метформіном для більш ефективного лікування цукрового діабету, що приводить до зниження рівня глюкози в крові, підви-

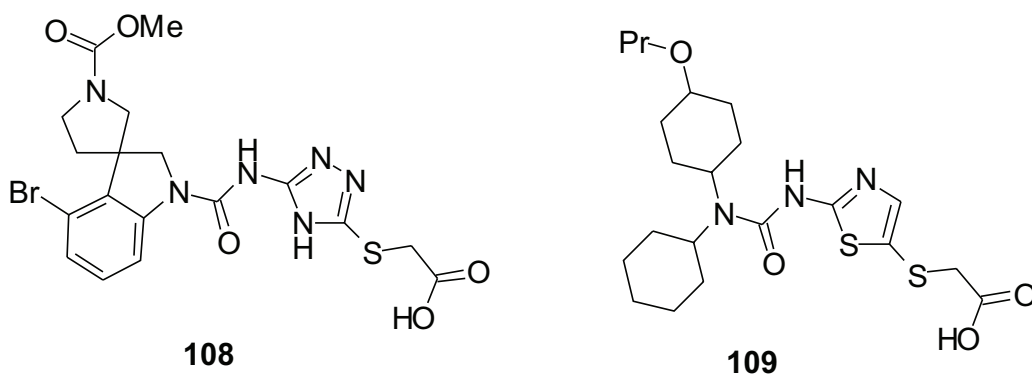
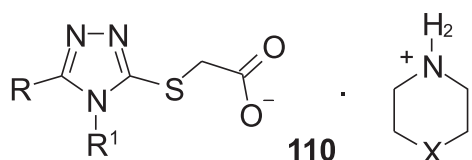


Схема 49



R = 4-піридил, 2-фурил;

R<sup>1</sup> = Ph, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = CH<sub>2</sub>, O

Схема 50

щення чутливості до інсуліну, збільшення ефекту фосфорилування глюкози та підвищення терапевтичної ефективності метформіну.

Вивченню гіпоглікемічних властивостей похідних триазолу присвячена робота [65], предметом дослідження якої стали солі [2-(5-гетерил-4-арил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтової кислоти **110**, які знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету 1 типу (схема 50).

### 2.3. Антимікробна, протигрибкова та протитуберкульозна активність

Вивченню антимікробної та протигрибкової активності функціональних похідних [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот присвячена серія публікацій [48, 51, 55]. За результатами дослідження бактерицидної та фунгіцидної активності встановлено, що похідні [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **96**, **99-101**, **105** чинять помірну біологічну дію на тест-культури різних видів і родів грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів. Названі речовини пригнічують розвиток вегетативних форм мікроорганізмів у концентраціях 15,60-1000 мкг/мл. Дослідниками встановлена висока чутливість мікроорганізмів до досліджуваних сполук з групи [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот **96** (МБсК = 15,60 мкг/мл), в той час як кращу протигрибкову активність проявили [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **105** (МФсК = 31,25 мкг/мл).

Серед похідних [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот знайдені також речовини з протитуберкульозною активністю. Зокрема, авторами [50] досліджена протитуберкульозна дія ({1-арил-5-[(ізонікотиніолгідразоно)метил]-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **98**. Результати дослідження засвідчили, що останні в концентрації 0,05 мкг/мл виявляють високу інгібуючу активність по відношенню до штамів *M. tuberculosis*, виділених від вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень, яка дещо перевищує дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду.

Результатом пошуку нових антимікробних засобів серед похідних [(імідазол-2-іл)тіо]оцтових кислот став синтез хінолінового естеру **37**, який показав значно вищу, порівняно з тетрацикліном, антибактеріальну активність відносно патогенних штамів *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. При цьому мінімальна інгібуюча концентрація досліджуваної сполуки проти кишкової палички склала 1,4 мкг/мл, а проти золотистого стафілокока – 1,9 мкг/мл, тоді як чутливість *in vitro* цих же мікроорганізмів до тетрацикліну складала 3,6 мкг/мл та 4,1 мкг/мл відповідно [20].

Авторами [66] вивчена антибактеріальна активність гетерофункціоналізованих меркаптовмісних похідних азолів проти різних бактеріальних штамів, що належать до грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus haemolyticus*) і грамнегативних бактерій (*Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*). Сполуки тестували при концентрації 40 мкг/мл, в ролі стандартного препарату для порівняння був використаний стрептоміцин. Результати досліджень показали, що максимальна активність проти всіх бактерій була виявлена серед похідних 4-гідрокси-3-[(імідазол/тетразол-2-іл)тіо]-2*H*-хромен-2-онів **111-114**, що свідчить про важливу біологічну роль у структурі гетероциклу імідазольного та тетразольного ядер (схема 51).

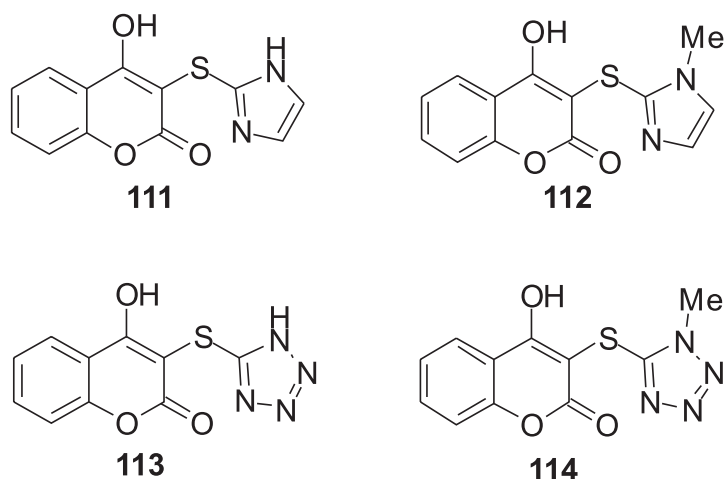


Схема 51



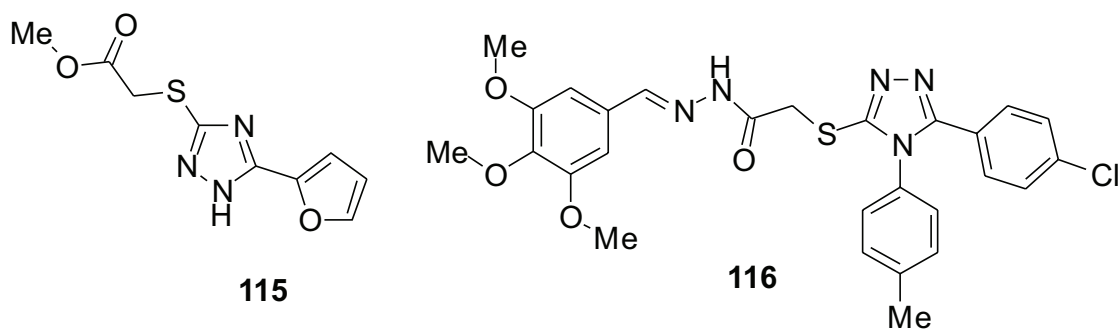


Схема 52

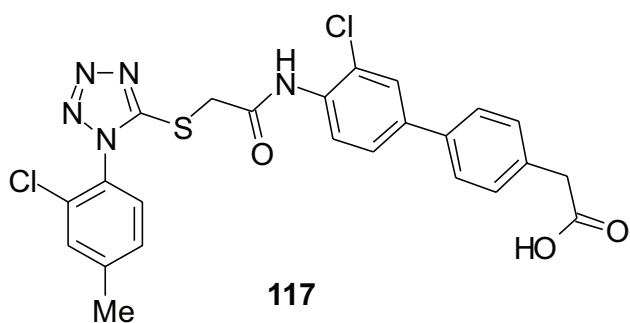


Схема 53

#### 2.4. Протівірусна активність

Серед різних груп протівірусних препаратів важливе місце посідають похідні 1,2,4-триазолу. Встановлено, що відомий лікарський препарат «Тіотриазолін» сприяє поліпшенню клінічної картини хворих на гепатит В та С. Протівірусна активність цього препарату пов'язана, в першу чергу, з його імуномодулюючими властивостями.

Протівірусний препарат «Митисазон», який в організмі метаболізує до похідної 1,2,4-триазолу, виявляє виражену протівірусну дію. Разом з тим він малорозчинний у воді та токсичний. Для одержання нових речовин, позбавлених цих недоліків, як вихідні сполуки були обрані похідні 1,2,4-триазолу, які містять у своїй структурі гетероциклічні замісники з атомами нітрогену, оксигену та сульфуру. Синтезовані речовини були менш токсичними, але проблема розчинності залишалась невирішеною. Для кінцевого вирішення проблеми були синтезовані сполуки катіонно-аніонної дії легко розчинні у воді, практично не токсичні та в декілька разів активніші за митисазон. За результатами дослідження встановлено, що піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2H-1,2,4-три-

азол-3-ілтіо]ацетат **115** пригнічує репродукцію вірусу при застосуванні одночасно з інфікуванням клітинних моношарів вірусом, коли сполука наявна в середовищі культивування впродовж 72 год. При цьому інфекційна активність вірусу в порівнянні з контролем зменшувалась більш ніж на 6,5 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл. Одночасно сполука порівняння тіотриазолін при аналогічному режимі застосування пригнічувала репродукцію вірусу більш ніж на 3,5 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл, що свідчить про більшу протівірусну дію сполуки **115** у порівнянні з тіотриазоліном при даному режимі застосування [67, 68].

У плані пошуку протівірусних препаратів був синтезований гідразид [(1,2,4-триазол-3-іл)тіо] оцтової кислоти **116**, проведено його порівняльні дослідження із озельтамівіром (Таміфлю) і встановлена краща активність відносно 4 сучасних вірусів грипу [69] (схема 52).

В подальших працях [32, 33] була вивчена протівірусна активність амідів тетразолітїооцтової кислоти **117**, який є достатньо ефективним проти штамів ВІЛ-1 дикого типу та є інгібітором зворотної транскриптази мутантного штаму з двома мутаціями резистентності K103N/Y181C (схема 53).

#### 2.5. Аналгетична дія

Серед азолів, функціоналізованих залишками тіооцтової кислоти, були знайдені і похідні з аналгетичною активністю. У патенті [70] зацентована увага на аміді 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-триазоліл-3-тіооцтової кислоти **118**, який разом із протизапальними властивостями характеризується аналгетичним ефектом, рівнозначного за силою дії препаратам порівняння анальгін та диклофенаку натрію (схема 54).

Для оцінки аналгетичної активності похідних 4-гідрокси-3-(фенілтіо)-2H-хромен-2-онів та 4-гідрокси-

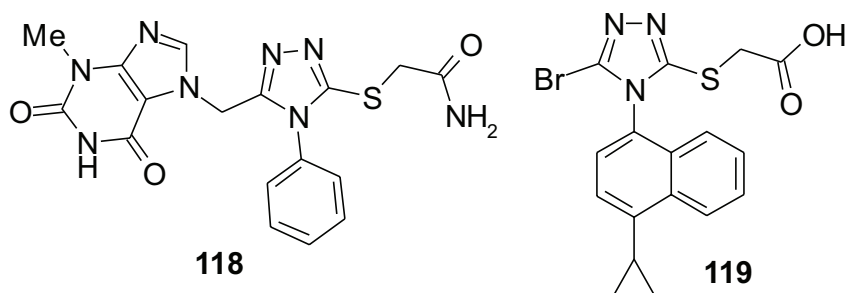


Схема 54

3-[імідазол/тетразол-2-іл)тіо]-2*H*-хромен-2-онів **111** та **114** проведено дослідження на білих мишах, у яких викликали корчі оцтовою кислотою. Виявлено, що болезаспокійливі властивості випробуваних сполук були рівносильними у порівнянні із стандартним препаратом аспірином [66].

У патенті [71] описано використання 2-(5-бром-4-(4-циклопропілнафтил-1-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату **119** у поєднанні з колхіцином у складі засобів терапії подагри для зменшення інтенсивності болю.

#### Література

1. Mashkovskii M. D. *Drugs. Moscow, "Novaya Volna": Publisher Umerenkov, 2012, pp.917-924.*
2. *Farmaceutychna khimiya: Pidruchnyk / Za zag. red. P. O. Bezuglogo. Vinnytsya: Nova Knyga, 2008, pp.309-354.*
3. Mytnykh Z. N., Kolesnyk Yu. M. *Zaporozhskyj medychny zhurnal, 2010, T. 12, No.5, pp.7-9.*
4. *Tiotriazolin. Farmakologicheskie aspekty i klinicheskoe primenenie: Monografiya / I. A. Mazur, N. A. Voloshin, I. S. Chekman, Zaporozhe-Lvov, 2005, 146 p.*
5. *Katritskiy A. Himiya geterosiklicheskih soedineniy / A. Katritskiy, Dzh. Lagovskaya. Moskva: IL, 1963, 288 p.*
6. Iddon B., Khan N., Lim B. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, pp.1437-1443.*
7. Chornous V. A., Palamar A. A., Yaremij I. N., Vovk M. V. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 2013, T. 47, No.2, pp.28-30.*
8. Mukherjee A., Kumar S., Seth M., Bhaduri A.P. *Ind. J. of Chemistry. Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 28, No.5, pp.391-396.*
9. Crawford D. J. K., Maddocks J. L., Jones D. N., Szawlowski P. *J. of Med. Chem., 1996, Vol. 39, No.14, pp.2690-2695.*
10. Al-Soud Y. A., Al-Masoudi N. A., De Clercq E., Paneccoque C. *Heteroatom Chemistry, 2007, Vol. 18, No.4, pp.333-340.*
11. Toto P., Chenault J., Hakmaoui A. E., Akssira M., Guillaumet G. *Synthetic Communications, 2008, Vol. 38, No.5, pp.674-683.*
12. Galal S. A., Khairat S. H. M., Ragab F. A. F., Abdelsamie A. S., Ali M. M., Soliman S. M., Mortier J., Wolber G. *Eur. J. of Med. Chem., 2014, No.86, pp.122-132.*
13. *Pat. US2012071489 (2012). Заявл.: 16.04.2010. Опубл.: 22.03.2012. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
14. *Pat. EP1775298 (2007). Заявл.: 01.07.2005. Опубл.: 18.04.2007. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
15. Ilyn A. P., Loseva M. V., Vvedensky V. Y., Putsykina E. B., Tkachenko S. E., Kravchenko D. V., Khvat A. V., Krasavin M. Y., Ivachtchenko A. V. *J. Org. Chem., 2006, Vol. 71, No.7, pp.2811-2819.*
16. Dalingier I. L., Vatsadze I. A., Shkineva T. K., Popova G. P., Schvelev S. A. *Mendeleev Communications, 2010, Vol. 20, No.5, pp.253-254.*
17. Dalingier I. L., Vatsadze I. A., Shkineva T. K., Popova G. P., Shevelev S. A., Nelyubina Y. V. *J. of Heterocyclic Chem., 2013, Vol. 50, No.4, pp.911-924.*
18. Buchanan J. G., Jumaah A. O., Kerr G., Talekar R. R., Wightman R. H. *J. of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1991, No.5, pp.1077-1083.*
19. Burger K., Geith K., Hubl D. *Synthesis, 1988, No.3, pp.199-203.*
20. Adb-Alla M. A., Ahmed A. N., El-Zohry M. F., Omar F. A. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1992, Vol. 57, No.7, pp.1547-1552.*
21. *Pat. US4935438 (1990). Заявл.: 29.12.1987. Опубл.: 19.01.1990. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
22. *Pesson M. Bulletin de la Societe Chimique de France, 1961, pp.1581-1585.*
23. *Pat. US20110268801. Заявл.: 30.06.2011. Опубл.: 03.11.2011. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
24. Wang J., Tang W., Fang G., Pan M., Wang S. *J. of the Chinese Chemical Society, 2011, Vol. 58, No.4, pp.463-469.*
25. *Pat. US6342608 B1 (2002). Заявл.: 30.01.2001. Опубл.: 29.01.2002. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
26. Pellei M., Alidori S., Benetollo F., Lobbia G. G., Mancini M., Santini C. *J. of Organometallic Chem., 2008, Vol. 693, No.6, pp.996-1004.*
27. Lumb K. J., DeCarr L. B., Milardo L. F. *J. Med. Chem., Vol. 50, No.9, pp.2264-2268.*
28. *Pat. WO2006/121860 A2 (2006). Заявл.: 05.05.2006. Опубл.: 16.11.2006. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
29. *Pat. WO2006/121904 (2006). Заявл.: 27.10.2006. Опубл.: 16.11.2006. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
30. *Pat. WO2011/37780 (A1) (2011). Заявл.: 14.09.2010. Опубл.: 31.03.2011. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
31. *Pat. WO 2010/135530 A2 (2010). Заявл.: 20.05.2010. Опубл.: 25.11.2010. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
32. Gagnon A., Landry S., Coulombe R., Jakalian A., Guse I., Thavonekham B., Vonpeau P. R., Yoakim C., Simoneau B. *Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, No.19(4), pp.1199-1205.*
33. *Pat. WO 2005/118575 A1 (2005). Заявл.: 30.05.2005. Опубл.: 15.12.2005. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
34. Ahluwalia V. K., Sharma H. R., Tyagi R. *Tetrahedron, 1987, Vol. 43, No.6, pp.1141-1146.*
35. *Pat. EP1939181 A1 (2008). Заявл.: 27.12.2006. Опубл.: 02.07.2008. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
36. Maliszewska-Guz A., Wujec M., Pitucha M., Dobosz M., Chodkowska A., Mazur L., Koziol A. E. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 2005, No.70, pp.51-62.*
37. Altintop M. D., Kaplancikli Z. A., Ciftci G. A., Demirel R. *Eur. J. of Med. Chem., 2014, No.74, pp.264-277.*
38. Sayed G. H., Radwan A., Hamed A. A., Boraie W. E. *Bulletin of the Chem. Soc. of Japan, 1993, Vol. 66, No.2, pp.477-482.*
39. *Pat. WO 2014008295 A1 (2014). Заявл.: 02.07.2013. Опубл.: 09.01.2014. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
40. Popiolek L., Dobosz M., Chodkowska A., Kosikowska U., Malm A., Mazur L., *J. of Heterocyclic Chem., 2011, No.48, pp.339-346.*
41. Buchanan J., McCaig A., Wightman R. *J. of the Chem. Soc., Perkin Transactions 1, 1990, No.4, pp.955-963.*
42. Attanasi O. A., Foresti F., Liao Z., Serra-Zanetti F. *J. of Org. Chem., 1995, No.60, pp.149-155.*
43. Bakulev V. A., Berseneva V. S., Belskaia N. P., Morzherin Y. Y., Zaitsev A., Dehaen W., Luyten I., Toppet S. *Organic and Biomolecular Chem., 2003, No.1, pp.134-139.*
44. Asgharian-Sheykhi F., Hassanabadi A., Akhgar M. R., Karbalaee-Harofteh M., Khajehpour E. *J. of Chem. Res., 2013, Vol. 37, No.9, pp.523-525.*
45. Yavari I., Alizadeh A., Anary-Abbasnejad M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2003, Vol. 178, No.2, pp.269-277.*
46. Gallagher J. F., Coleman C. M., O'Shea D. F. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications, 2002, Vol. 58, No.3, pp.139-141.*
47. Bolgunas S., Clark D. A., Hanna W. S., Mauvais P. A., Pember S. O. *J. of Med. Chem., 2006, Vol. 49, No.15, pp.4762-4766.*
48. Chornous V. O., Palamar A. O., Yaremij I. M., Burdenyuk I. P., Vovk M. V. *Visnyk farmatsiyi, 2013, No.2(74), pp.30-33.*

#### Висновки

Узагальнені літературні дані щодо методів синтезу та біологічної активності азолів, функціоналізованих фрагментом тіооцтової кислоти. Встановлено, що такого типу сполуки відзначаються широким спектром фармакологічної дії і є основою багатьох лікарських засобів. Наведені факти свідчать про перспективність пошуку нових біоактивних речовин серед похідних азоліл-тіооцтових кислот.

49. Пат. 92647, Україна (2014). Заявл.: 01.04.2014. Опубл.: 26.08.2014. Бюл. №16.
50. Grozav A. M., Chornous V. O., Demydovska S. A., Palamar A. O., Vovk M. V. *Farmacevty`chny`j zhurnal*, 2012, No.6, pp.61-66.
51. Chornous V. O., Palamar A. O., Grozav A. M., Yaremij I. M., Vovk M. V. *Zhurnal organichnoyi ta farmacevty`chnoyi ximiyi*, 2013, T. 11, No.4(44), pp.55-60.
52. Maddila S., Palakondur L., Chunduri V. *Der Pharmacia Lettre*, 2010, Vol. 4, No.2, pp.393-402.
53. Steenackers H. P. L., Ermolat'ev D. S., Savaliya B. *Bioorg. & Med. Chem.*, 2011, Vol.19, No.11, pp.3462-3473.
54. Chornous V. O., Palamar A. O., Grozav A. M., Yaremij I. M., Vovk M. V. *Ukrayins`ky`j biofarmacevty`chny`j zhurnal*, 2015, No.2, pp.79-84.
55. Chornous V. O., Palamar A. O., Yaremij I. M., Yakovy`chuk N. D., Vovk M. V. *Zaporiz`ky`j medy`chny`j zhurnal*, 2014, No.2(83), pp.103-106.
56. Belenichev I. F., Tishkin V. S., Dunaev V. V. *Sb. nauch. trudov Zaporozhsk. med. instituta*, 1991, pp.323-325.
57. Avramenko M. O., Nesterova N. O., Byelenichev I. F. *Zb. nauk. statej. Zaporizhzhya*, 1997, No.1, pp.3-13.
58. Avramenko N. A., Chekrovskaya L. G., Katkevich R. I. *Sb. nauch. trudov Zaporozhsk. med. instituta*, 1991, pp.255-256.
59. Yarosh O. K., Nagorna O. O., Kucherenko L. I., Bidnenko O. S. *Farmakologiya ta likars`ka toksy`kologiya*, 2014, No.2, pp.64-69.
60. Byelenichev I. F., Pavlov S. V., Kucherenko L. I. *Farmakologiya ta likars`ka toksy`kologiya*, 2014, No.3, pp.3-11.
61. Belenichev I., Pavlov S., Sokolik E., Mazur I., Buhtiyarova N., Kucherenko L. *Molecular Pharmacol.*, 2011, Issue 3, No.1, pp.90-95.
62. Пат. US2014309207 A1 (2010). Заявл.: 27.12.2006. Опубл.: 02.07.2008. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>
63. Пат. US2014309207 A1. Заявл.: 18.12.2012. Опубл.: 16.10.2014. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>
64. Пат. WO2005066145 A1 (2005). Заявл.: 06.01.2005. Опубл.: 21.07.2005. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>
65. Пат. 49481, Україна (2010). Заявл.: 07.12.2009. Опубл.: 26.04.2010. Бюл. №8.
66. Rajesha G., Mahadevan K. M., Satyanarayan N. D., Bhojya Naik S. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 2011, Vol. 186, No.8, pp.1733-1743.
67. Parchenko V. V. *Farmacevty`chny`j zhurnal*, 2011, No.3, pp.49-53.
68. Пат. 18863, Україна (2006). Заявл.: 13.06.2006. Опубл.: 15.11.2006. Бюл. №11.
69. Пат. WO 2012108794 A3 (2012). Заявл.: 10.12.2011. Опубл.: 26.10.2012. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>
70. Пат. 61715, Україна (2011). Заявл.: 17.01.2011. Опубл.: 25.07.2011. Бюл. №14.
71. Пат. EP 2560642 A2 (2013). Заявл.: 29.03.2011. Опубл.: 27.02.2013. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>

Надійшла до редакції 21.07.2016 р.

## 5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINES. MESSAGE 4. SPIROCOMPOUNDS WITH [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c] QUINAZOLINES MOIETIES. THE SYNTHESIS AND SPECTRAL CHARACTERISTICS

S.V.Kholodnyak<sup>1</sup>, K.P.Schabelnyk<sup>1</sup>, O.Yu.Voskoboynik<sup>1</sup>, O.M.Antypenko<sup>1</sup>,  
S.I.Kovalenko<sup>1</sup>, V.O.Palchykov<sup>2</sup>, S.I.Okovyty<sup>2</sup>, S.V.Shishkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhya State Medical University,  
26, Mayakovsky Ave., Zaporizhzhya, 69035, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipropetrovsk National University

<sup>3</sup>SSI "Institute for Single Crystals", National Academy of Sciences of Ukraine

*Key words:* 2'-aryl-6'H-spiro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines; synthesis; spectral characteristics

The present article describes the synthesis of novel spiro-condensed [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. [2-(3-Aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines were used as effective precursors for the synthesis of the compounds mentioned above. The experimental data have shown that the reaction of the initial anilines with cycloalkanones (cyclopentanone, cyclohexanone) allowed to obtain products of binucleophilic addition, namely spiro-condensed compounds with [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines moieties. The initial anilines also readily react with a conformationally rigid bicyclo[2.2.1]heptan-2-one yielding the corresponding spiroderivatives, whereas the reaction with camphor and menthone has failed due to the steric hindrance. It has been found that [5+1]-cyclocondensation of the initial anilines with heterocyclonones (1-R-piperidone-4, dihydrothiophene-3(2H)-one, dihydro-2H-pyran-4(3H)-one, dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one) proceeds without peculiarities and with formation of the corresponding 2'-aryl-6'H-spiro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. The reaction with 5-R-1H-indole-2,3-dione (isatine) and its N-substituted derivatives also proceeds without any peculiarities with formation of aryl-2'-aryl-6'H-spiro[indol-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines] with high yields. The purity of the compounds obtained has been proven by the LC-MS (APCI) method, their structures have been confirmed by the complex of physicochemical methods, including <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, IR-, MS-(EI) – spectrometry and the X-ray study. The peculiarities of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR-spectra of the compounds synthesized are discussed. It has been shown that signals of NH-protons in the <sup>1</sup>H NMR-spectrum and C-5' in the <sup>13</sup>C NMR-spectrum are characteristic for the compounds synthesized.

### 5,6-ДИГІДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІНИ. ПОВІДОМЛЕННЯ 4. СПІРОПОХІДНІ З [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ. СИНТЕЗ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

С.В.Холодняк, К.П.Шабельник, О.Ю.Воскобойник, О.М.Антипенко, С.І.Коваленко, В.О.Пальчиков, С.І.Оковитий, С.В.Шишкіна

**Ключові слова:** 2-арил-6'H-спіро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни; синтез; спектральні характеристики  
Описано синтез нових спіроконденсованих [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів. [2-(3-Арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни були використані в якості ефективних прекурсорів для синтезу згаданих вище сполук. Згідно з експериментальними даними реакція вихідних анілінів з циклоалканонами (циклопентаном, циклогексаном) дозволила одержати продукти бінуклеофільного приєднання, а саме спіроконденсовані сполуки з [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліновим фрагментом. Вихідні аніліни також реагують з конформаційно жорстким біцикло[2.2.1]гептан-2-оном, що веде до формування відповідних спіропохідних, в той же час реакцію з камфорою та ментоном провести не вдалось внаслідок стеричних ускладнень. Встановлено, що [5+1]-циклоконденсація вихідних анілінів з гетероцикланонами (1-R-піперидоном-4, дигідротіофен-3(2H)-оном, дигідро-2H-піран-4(3H)-оном, дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-оном) перебігає без особливостей з утворенням відповідних 2'-арил-6'H-спіро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів. Також без особливостей перебігає реакція з 5-R-1H-індол-2,3-діоном (ізатином) та його N-заміщеними похідними з утворенням арил-2'-арил-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів] з високими виходами. Чистота синтезованих сполук була доведена методом LC-MS (APCI), їх будову підтверджено комплексом фізико-хімічних методів, зокрема <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР, ІЧ-, МС-(ЕУ)-спектрометрично та за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Особливості <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектрів синтезованих сполук були обговорені. Показано, що для синтезованих сполук характерними є сигнали NH-протонів у <sup>1</sup>H ЯМР спектрах та C-5' в <sup>13</sup>C ЯМР-спектрах.

### 5,6-ДИГИДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛИНЫ. СООБЩЕНИЕ 4. СПИРОПРОИЗВОДНЫЕ С [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ. СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

С.В.Холодняк, К.П.Шабельник, А.Ю.Воскобойник, А.Н.Антипенко, С.И.Коваленко, В.А.Пальчиков, С.И.Оковитый, С.В.Шишкіна

**Ключевые слова:** 2-арил-6'H-спіро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни; синтез; спектральні характеристики  
В представленной статье описан синтез новых спироконденсированных [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінов. [2-(3-Арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни были использованы в качестве эффективных прекурсором для синтеза упомянутых выше веществ. Согласно экспериментальных данных реакция исход-



ных анилинов с циклоалканами (циклопентаном, циклогексаном) позволила получить продукты би-нуклеофильного присоединения, а именно спиро конденсованные соединения с [1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолиновым фрагментом. Исходные анилины также реагируют с конформационно жестким бицикло[2.2.1]гептан-2-оном, что приводит к формированию соответствующих спиро производных, в то же самое время реакцию с камфорой и ментоном провести не удалось вследствие стерических затруднений. Установлено, что [5+1]-циклоконденсация исходных анилинов с гетероцикланами (1-*R*-пиперидоном-4, дигидротиофен-3(2*H*)-оном, дигидро-2*H*-пиран-4(3*H*)-оном, дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-оном) протекает без особенностей с образованием соответствующих 2'-арил-6'*H*-спиро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов. Также без особенностей протекает реакция с 5-*R*-1*H*-индол-2,3-дионом (изатином) и его *N*-замещенными производными с образованием арил-2'-арил-6'*H*-спиро[(индол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов] с высокими выходами. Чистота синтезированных веществ была доказана методом LC-MS (APCI), их строение подтверждено комплексом физико-химических методов, в частности <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР, ИК-, МС-(ЭУ)-спектрометрически и при помощи рентгеноструктурного анализа. Особенности <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектров синтезированных веществ были обговорены. Показано, что для синтезированных соединений характеристическими являются сигналы NH-протонов в <sup>1</sup>H ЯМР спектре и C-5' в <sup>13</sup>C ЯМР-спектре.

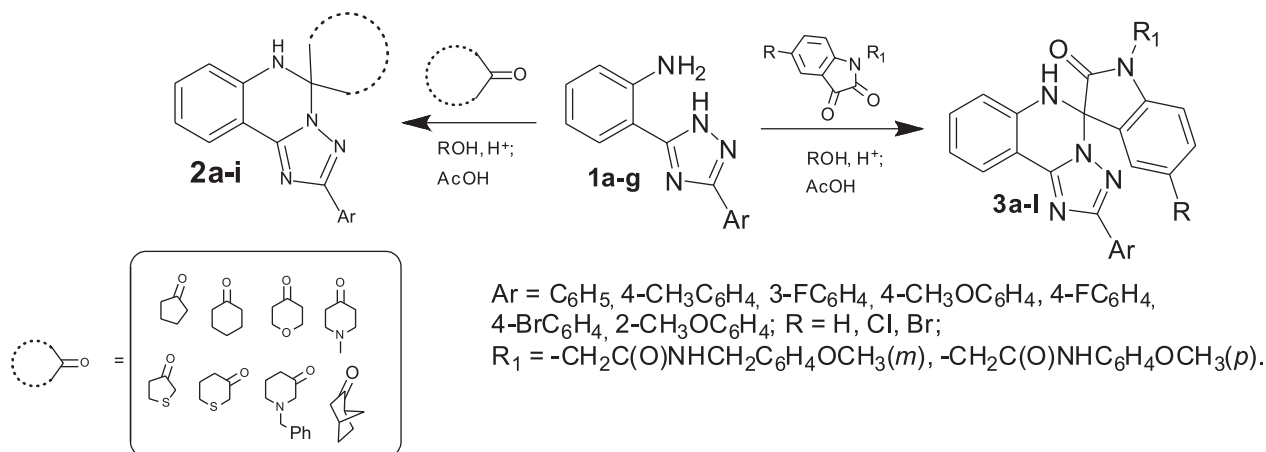
Development and optimization of the existing synthetic methods of quinazoline and triazolo[*c*]quinazoline spiroderivatives are among important tasks of organic, bioorganic and medicinal chemistry. This group of compounds is of practical interest due to their high biological activity [1-3] and, at the same time, their original methods of synthesis. Reactions of [5+1]-cyclocondensation based on interactions of 1,5-binucleophiles with carbonyl compounds (cycloalkanones, 1-*R*-4-piperidone and others) can serve as an approach for construction of spiro compounds. Thus, the authors used 2-nitrobenzamide [4], 2-aminobenzamide and its derivatives [2, 5-8], or 1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazine-2,4-dione [9] for the synthesis of 3'-*R*-1'-*R*'-*H*-spiro[cycloalkane-1,2'-quinazoline]-4'(3'*H*)-ones, oximes of 2-aminoacetophenone [3] for the synthesis of 4'-methyl-1',2'-dihydrospiro[cycloalkane-1,2'-quinazoline]-3-oxides, and 2-(aminomethyl)aniline [10, 11] for the synthesis of 3',4'-dihydro-1'*H*-spiro[cyclohexane-1,2'-quinazoline]. However, only one publication was devoted to the synthesis of spiro[piperidine-4,5'(6'*H*)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines], in which 2-(1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)aniline was used to form the systems mentioned [2]. Based on the above mentioned facts the aim of this work is to study the reactivity of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines that are insufficiently studied as 1,5-binucleophiles in [5+1]-cyclocondensation reactions with cycloalkanones, heterocyclones, isatines, and it can be one of

the synthetic approaches for formation of the unstudied 2'-aryl-6'*H*-spiro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines.

## Results and Discussion

The starting [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines (**1a-g**) were synthesized according to the known method [12], namely nucleophilic cleavage of the pyrimidine ring of the corresponding 2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. The reaction of **1a-g** with cycloalkanones (cyclopentanone, cyclohexanone) allowed to obtain products of binucleophilic addition, namely spiro derivatives **2a-h** (Scheme). Furthermore, amine **1a** readily reacts with a conformationally rigid bicyclo[2.2.1]heptan-2-one with formation of compound **2i**, whereas the reaction of amine **1a** with camphor and menthone has failed due to the steric hindrance.

To study the reactivity of cycloalkanone with a heteroatom amines **1a-g** were treated with heterocyclones (1-*R*-piperidone-4, dihydrothiophene-3(2*H*)-one, dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one, dihydro-2*H*-thiopyran-3(4*H*)-one). It was found that [5+1]-cyclocondensation of amines **1a-g** with the corresponding electrophiles proceeded without peculiarities with formation of the corresponding 2'-aryl-6'*H*-spiro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**2d-h**, Scheme). The [5+1]-cyclocondensation of amines **1a-g** with 5-*R*-1*H*-indole-2,3-dione (isatine) and its *N*-substituted derivatives also proceeded without any peculiarities forming



Scheme. The main approaches to the synthesis of 2'-aryl-6'*H*-spiro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines.

aryl-2'-aryl-6'*H*-spiro[(indol-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines] (**3a-l**, Scheme) with high yields. It was found that abovementioned reactions could be carried out in other organic solvents miscible with water and indifferent to the starting material that could significantly improve the yield and purity of the target compounds.

The purity of the compounds synthesized was proven by LC-MS (APCI) method, their structures were confirmed by the complex of physicochemical methods, including  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, IR-, MS-(EI)-spectrometry.

Aromatic protons of the triazolo[1,5-*c*]quinazoline cycle in the  $^1\text{H}$  NMR-spectra of the compounds synthesized formed the characteristic ABCD system, which implements *via* two doublets (H-7, H-9) and two triplets (H-8, H-10) with the corresponding chemical shifts. The characteristic signal of NH-group (6-positions of the dihydroquinazoline cycle) for compounds **2a-h**, **2i** was observed in the spectra as a singlet at 7.26-6.83 ppm, and its chemical shift was determined by the size of a heteroatom in the spiro-cycle. It is likely that the most deshielded proton was the proton of the NH group of compound **2f** with the thiophene ring. It was observed that the protons of the NH-group (position 6) of compounds **3a-l** were even more deshielded apparently due to the donor-acceptor interaction with oxygen of the indole moiety and were recorded as singlets at 7.77-7.70 ppm. The other substituents in positions 2' and 5' in the triazoloquinazoline system had "classical" signals of protons with the typical characteristic chemical shifts and multiplicity [13].

The  $^{13}\text{C}$  NMR-spectra of compounds **2a**, **2c**, **2i** and **3a** additionally proved their structure. It is important that the characteristic signals of  $\text{sp}^3$ -hybridized Carbon in positions 1, 5' were considerably deshielded and were observed at 82.93, 74.28, 81.38 and 75.51 ppm.

A characteristic feature of compound **2c** in the EI-MS-spectrum was a fairly high intensity peak  $[\text{M}]^{+\bullet}$  ( $m/z$  316, 72.9%) and two parallel fragmentation of the molecular ion. The ions  $[\text{M} - \text{H}]^+$  ( $m/z$  315, 60.5%),  $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6]^+$  ( $m/z$  274, 28.0%),  $[\text{M} - (\text{C}_4\text{H}_6 + \text{H})]^{+\bullet}$  ( $m/z$  273, 100.0%),  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$  ( $m/z$  260, 5.6%),  $[\text{M} - (\text{C}_4\text{H}_8 + \text{H})]^{+\bullet}$  ( $m/z$  259, 8.5%) formed were the most intense in the spectrum and characterized the main way of  $[\text{M}]^{+\bullet}$  fragmentation that passed through the cyclohexane fragment of the molecule. An alternative degradation of the molecule was associated with disruption of bonds N(1)-C(2) and N(3)-N(4) of the triazole ring and formation of fragmented ions  $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CN}]^+$  ( $m/z$  214, 7.1%),  $[\text{M} - (\text{C}_6\text{H}_5\text{CN} + \text{H})]^{+\bullet}$  ( $m/z$  213, 21.8%). In addition, the EI-MS spectrum of compound **3c** was characterized by the low-intensity molecular ion  $[\text{M}]^{+\bullet}$  ( $m/z$  395, 2.3%), for which the first phase was characterized by release of CO and H particles with formation of ions  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  ( $m/z$  368, 7.4%), and  $[\text{M} - (\text{CO} + \text{H})]^{+\bullet}$

( $m/z$  367, 19.9%). Further fragmentation of  $[\text{M} - (\text{CO} + \text{H})]^{+\bullet}$  was associated with the alternative disruption of bonds N(1)-C(2) and N(3)-N(4), C(10b)-N(1) and N(3)-N(4) of the triazole ring and resulted in formation of ions with  $m/z$  234 (7.6%) and 221 (15.3%). It should be noted that the direction of fragmentation significantly differed from the 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline systems previously described [14]. In the systems mentioned fragmentation of  $[\text{M}]^{+\bullet}$  was carried out by the cleavage of C(10b)-N(1) and N(3)-N(4) with formation of the amidine moiety and the fragmentary ion with the mass corresponding to quinazoline ( $m/z$  129).

The IR-spectra of **2a-i**, in contrast to the starting amines **1a-g** [12], had characteristic vibrations of the secondary  $\nu_{\text{NHR}_2}$ -group as a single band in the region of 3396-3200  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{NH}}$  - 1618-1589  $\text{cm}^{-1}$  and low-intensity vibrations of  $\nu_{\text{NHR}_2}$ -group at 1650-1550  $\text{cm}^{-1}$ . The IR-spectra of compounds **3a-j** had characteristic band vibrations of the associated form of  $\nu_{\text{NH}}$ -lactams in the region of 3178-3016  $\text{cm}^{-1}$  and vibrations of the  $\nu_{\text{CO}}$  group at 1748-1650  $\text{cm}^{-1}$ . In addition, the substituted indoles (**3k** and **3l**) had wider and more expressed intensity of stretching vibrations, indicating the presence of the primary amide group.

Additionally, the structure of compound **2a** was determined by the X-ray diffraction study (Fig.). The tricyclic fragment was planar within 0.03 Å. The spiro-joined tricycle and the pentane ring were orthogonal where the angle between the planar fragment of the cyclopentane ring was formed by C8, C16, C19 atoms, and the planar tricyclic fragment was 92°. The pentane ring was disordered over two positions (A and B) where the ratio A:B is about 65:35 %. Deviations of the C17 and C18 atoms from the mean plane of the remaining atoms of this ring were 0.45 Å and -0.24 Å, respectively, in conformer A and -0.20 Å and 0.62 Å, respectively, in conformer B. The N2 atom had a planar configuration, the sum of the bond angles centered at about 360°. The phenyl substituent was coplanar to the tricyclic fragment plane (the N4-C9-C10-C11 torsion angle iwa -0.5(2)°), it was stabilized by the presence of H11...N4 (2.59 Å) and H15...N1 (2.60 Å) attractive interactions (the van der Waals radii sum [15] is 2.67 Å). In the crystal phase molecules **2a** were bonded by the N2-H...N1' (0.5+x, 0.5-y, 0.5+z) intermolecular hydrogen bond (H...N 2.04 Å N-H...N 177°).

## Experimental Part

Melting points were determined in open capillary tubes and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N, S) were performed using an ELEMENTAR vario EL Cube analyzer (USA). Analyses were indicated by the symbols of the elements or functions within  $\pm 0.3\%$  of the theoretical values. The IR-spectra (4000-600  $\text{cm}^{-1}$ ) were recorded on a Bruker ALPHA



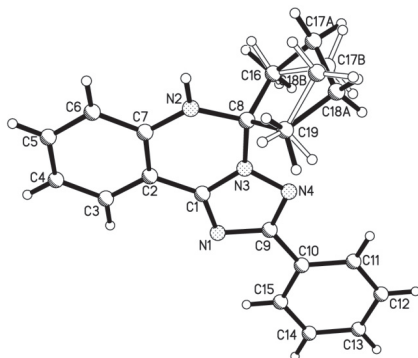


Fig. The molecular structure of compound **2a** according to X-ray diffraction data.

FT-IR spectrometer (Bruker Bioscience, Germany) using a module for measuring attenuated total reflection (ATR). The  $^1\text{H}$  NMR-spectra (400 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR-spectra (100 MHz) were recorded on a Varian-Mercury 400 (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) spectrometer with TMS as an internal standard in  $\text{DMSO-d}_6$  solution. LC-MS were recorded using the chromatography/mass spectrometric system consisting of an "Agilent 1100 Series" high performance liquid chromatograph (Agilent, Palo Alto, CA, USA) equipped with an "Agilent LC/MSD SL" diode-matrix and mass-selective detector (atmospheric pressure chemical ionization – APCI). The electron impact mass spectra (EI-MS) were recorded on a Varian 1200 L instrument at 70 eV (Varian, USA).

Compounds **1a-g** were obtained according to the synthetic protocols described [12], 5-R-1*H*-indol-2,3-diones (isatines) and N-substituted – by synthetic protocols [16]. The other starting reagents and solvents were obtained from commercially available sources and were used without further purification.

**The general method for the synthesis of 2'-aryl-6'H-spiro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines (2a-i).** To the solution of 10 mmol of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazolo-5-yl)phenyl]amines (**1a-g**) in 10 ml of propan-2-ol and 2 drops of conc. sulphuric acid (or 10 ml of glacial acetic acid) add 10 mmol of the corresponding cycloalkanone. Reflux the mixture for 6 h, cool, pour into 10% solution of sodium acetate. Filter the precipitate formed and dry. If necessary, crystallize it with methanol.

**2'-Phenyl-6'H-spiro[cyclopentane-1,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2a).** Yield – 92.7%. M. p. – 180-181°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 3105, 3034, 2955, 2870, 1728, 1621, 1593, 1519, 1485, 1469, 1441, 1409, 1349, 1330, 1278, 1265, 1200, 1177, 1152, 1125, 1106, 1069, 1035, 982, 956, 936, 913, 856, 782, 765, 743, 718, 683, 668, 631, 617;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.09 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.74 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-10), 7.52-7.29 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.19 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-8), 6.97 (s, 1H, NH quin.), 6.84 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-7), 6.78 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-9), 2.54-2.36

(m, 4H, H-2,2, 5,5 cyclopentane), 2.13-1.85 (m, 4H, H-3,3, 4,4 cyclopentane);  $^{13}\text{C}$  NMR,  $\delta$ , ppm: 160.77 (C-2'), 149.64 (C-6a'), 142.96 (C-10b'), 131.72, 131.11, 129.23, 128.77, 125.97, 124.04, 118.38, 114.98, 110.54 (C-10a'), 82.93 (C-1,5'), 38.95 (C-2,5), 23.57 (C-3,4); LC-MS,  $m/z$  = 303.2 [M+1]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4$ : C, 75.47; H, 6.00; N, 18.53; Found: C, 75.43; H, 5.98; N, 18.49.

**2'-(3-Fluorophenyl)-6'H-spiro[cyclopentane-1,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2b).** Yield – 52.1%. M. p. – 140-142°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3234, 2954, 2917, 2849, 1630, 1592, 1561, 1530, 1514, 1480, 1452, 1413, 1387, 1366, 1330, 1308, 1264, 1210, 1165, 1154, 1114, 1095, 1068, 1035, 983, 963, 900, 877, 779, 743, 720, 678, 636, 616;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 7.91 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-10), 7.83-7.69 (m, 2H, H-2,6 3-FPh), 7.43 (dd,  $J$  = 13.8, 7.7 Hz, 1H, H-5 3-FPh), 7.19 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.10 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-4 3-FPh), 7.01 (s, 1H, NH quin.), 6.84 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-7), 6.78 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-9), 2.56-2.34 (m, 4H, H-2,2, 5,5 cyclopentane), 2.14-1.85 (m, 4H, H-3,3, 4,4 cyclopentane); LC-MS,  $m/z$  = 321.2 [M+1]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4$ : C, 71.23; H, 5.35; N, 17.49; Found: C, 71.24; H, 5.39; N, 17.52.

**2'-Phenyl-6'H-spiro[cyclohexane-1,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2c).** Yield – 98.6%. M. p. – 141-143°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3378, 3275, 3255, 3227, 2960, 2930, 2855, 1728, 1620, 1586, 1538, 1514, 1496, 1480, 1468, 1441, 1408, 1343, 1317, 1289, 1268, 1242, 1211, 1168, 1156, 1145, 1126, 1110, 1072, 1056, 1043, 1030, 1003, 984, 972, 943, 919, 908, 857, 785, 753, 729, 720, 698, 688, 668, 659, 632;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.09 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.75 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-10), 7.47-7.38 (m, 2H, H-3,5 Ph), 7.36 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, H-4 Ph), 7.20 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-8), 7.02 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-7), 6.87-6.72 (m, 2H, NH quin., H-9), 2.17 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 2.03 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.39 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR,  $\delta$ , ppm: 160.59 (C-2'), 149.38 (C-6a'), 142.25 (10b'), 131.80, 131.16, 129.21, 128.77, 125.93, 123.97, 118.48, 115.60, 110.69 (10a'), 74.28 (C-1,5'), 35.35, 24.40, 20.96; EI-MS:  $m/z$  = 316 (72.9. M<sup>+</sup>), 315 (60.5), 274 (28.0), 273 (100.0), 260 (5.6), 259 (8.5), 258 (5.1), 248 (6.5), 214 (7.1), 213 (21.8), 184 (6.7), 155 (15.2), 154 (9.3), 149 (7.6), 129 (6.6), 127 (10.1), 123 (5.2), 119 (5.1), 118 (7.2), 103 (11.6), 94 (9.9), 90 (10.9), 77 (8.3), 57 (11.7), 56 (5.1), 55 (19.6), 54 (5.8); LC-MS,  $m/z$  = 317.2 [M+1]; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4$ : C, 75.92; H, 6.37; N, 17.71; Found: C, 75.94; H, 6.39; N, 17.75.

**2'-Phenyl-2,3,5,6-tetrahydro-6'H-spiro[pyran-4,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2d).** Yield – 57.8%. M. p. – 150-151°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3313, 2949, 2920, 2848, 1623, 1559, 1517, 1507, 1478, 1465, 1440, 1386, 1360, 1342, 1320, 1300, 1280, 1208, 1155, 1124, 1097, 1069, 1026, 1010, 994, 921, 858, 829, 774, 746, 723, 692, 675, 634, 619;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.09 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.76 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-10), 7.47-7.31 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.21 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,

H-8), 7.09 (s, 1H, NH quin.), 7.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-7), 6.82 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-9), 4.03-3.81 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.50-2.35 (m, 4H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); LC-MS,  $m/z = 319.2$  [M+1]; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O: C, 71.68; H, 5.70; N, 17.60; Found: C, 71.69; H, 5.73; N, 17.61.

**1-Methyl-2'-phenyl-6'H-spiro[piperidine-4,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2e).** Yield – 83.6%. M. p. – 212-214°C; IR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3396, 3341, 3226, 3061, 3016, 1621, 1596, 1546, 1517, 1479, 1436, 1406, 1339, 1304, 1254, 1149, 1122, 1111, 1069, 1048, 1019, 998, 973, 927, 864, 786, 768, 751, 734, 719, 688, 673, 664, 613; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.77 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-10), 7.51-7.32 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-8), 7.16 (s, 1H, NH quin.), 7.07 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-7), 6.83 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-9), 3.34-3.06 (m, 4H, H-2,6 piperidine), 2.67 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.65-2.43 (m, 4H, H-3,5 piperidine); Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>: C, 72.48; H, 6.39; N, 21.13; Found: C, 72.48; H, 6.41; N, 21.12.

**2'-Phenyl-4,5-dihydro-6'H-spiro[thiophene-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2f).** Yield – 47.8%. M. p. – 195-197°C; IR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 2922, 1742, 1631, 1610, 1562, 1532, 1519, 1479, 1463, 1441, 1427, 1385, 1360, 1348, 1322, 1301, 1275, 1172, 1153, 1112, 1069, 1026, 987, 959, 928, 863, 792, 774, 737, 723, 693, 678, 662, 634, 616; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.09 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-10), 7.45-7.32 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.26 (s, 1H, NH quin.), 7.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-8), 6.97 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7), 6.81 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-9), 3.49 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-S-), 3.24-3.06 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>-S-, -CCH<sub>2</sub>-), 2.94-2.64 (m, 1H, -SCH<sub>2</sub>-), 2.59-2.51 (m, 1H, -SCH<sub>2</sub>-); Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S: C, 67.47; H, 5.03; N, 17.49; Found: C, 67.45; H, 5.01; N, 17.46.

**2'-Phenyl-2,4,5,6-tetrahydro-6'H-spiro[thiopyran-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2g).** Yield – 98.7%. M. p. – 164-166°C; IR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3371, 2920, 2851, 1732, 1620, 1591, 1539, 1519, 1493, 1478, 1441, 1429, 1386, 1360, 1343, 1320, 1300, 1281, 1254, 1173, 1158, 1125, 1113, 1093, 1069, 1045, 1026, 972, 922, 898, 863, 789, 774, 745, 723, 692, 664, 643, 614; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.76 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-10), 7.48-7.31 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-8), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-7), 7.01 (s, 1H, NH quin.), 6.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-9), 3.33, 3.01 (d,  $J = 13.2, 11.1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>S-), 2.78, 2.68 (d,  $J = 13.1, 11.1$  Hz, 2H, -SCH<sub>2</sub>-), 2.46-2.23 (m, 2H, -CCH<sub>2</sub>-), 2.24 – 2.11 (m, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); LC-MS,  $m/z = 335.1$  [M+1]; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S: C, 68.23; H, 5.42; N, 16.75; S, 9.59; Found: C, 68.26; H, 5.45; N, 16.76.

**1-Benzyl-2'-phenyl-6'H-spiro[piperidine-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2h).** Yield – 74.7%. M. p. – 295-297°C; IR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 1739, 1621, 1591, 1517, 1506, 1472, 1441, 1407, 1390, 1342, 1260, 1193, 1153, 1107, 1063, 1027, 991, 973, 947, 927,

889, 866, 806, 787, 748, 724, 694, 666, 636, 622; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.08 (d, 2H, H-2,6), 7.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-10), 7.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-8), 7.45-7.13 (m, 8H, H-3,4,5 Ph, H-2,3,4,5,6 -CH<sub>2</sub>Ph), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-7), 6.87 (s, 1H, NH quin.), 6.79 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-9), 3.59, 3.03 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.79 (m, 2H, H-2 piperidine), 2.59 (m, 2H, H-6 piperidine), 2.00 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H, H-4 piperidine), 1.89 (m, 2H, H-5 piperidine); Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>: C, 76.63; H, 6.18; N, 17.19; Found: C, 76.67; H, 6.21; N, 17.21.

**2'-Phenyl-6'H-spiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline] (2i).** Yield – 67.1%. M. p. – 237-239°C; IR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 2959, 2928, 2872, 1723, 1622, 1591, 1540, 1518, 1505, 1495, 1443, 1384, 1327, 1276, 1218, 1182, 1156, 1110, 1097, 1073, 1013, 987, 950, 929, 892, 857, 824, 775, 746, 723, 710, 688, 669, 654, 641, 627; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.16 (m, 2H, H-2,6 Ph), 7.77 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-10), 7.49-7.31 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.22 (dd,  $J = 13.3, 6.6$  Hz, 1H, H-8), 6.94 (dd,  $J = 17.0, 8.0$  Hz, 1H, H-7), 6.83 (m, 2H, NH quin., H-9), 3.20, 2.23 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, H-4 bicyclo[2.2.1]heptane), 2.82, 2.00 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H, H-1 bicyclo[2.2.1]heptane), 2.43, 1.91 (m, 2H, H-2 bicyclo[2.2.1]heptane), 1.66, 1.23 (m, 4H, H-5,6 bicyclo[2.2.1]heptane), 1.36, 1.11 (m, 2H, H-7 bicyclo[2.2.1]heptane); <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ , ppm: 159.41 (C-2'), 150.06 (C-6a'), 143.24 (C-10b'), 131.97, 130.00, 128.81, 126.05, 124.24, 118.77, 115.38, 111.57 (C-10a'), 81.38 (C-2,5'), 47.14, 42.25, 36.91, 36.59, 27.73, 23.35; LC-MS,  $m/z = 329.1$  [M+1]; Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>: C, 69.13; H, 5.80; Cl, 9.72; N, 15.36; Found: C, 69.11; H, 5.77; N, 15.33.

**The general method for the synthesis of 2'-aryl-6'H-spiro[(indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines] (3a-j) and N-substituted derivatives (3k, 3l).** To the solution of 10 mmol of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazolo-5-yl)phenyl]amines (1a, 1c-g) in 10 ml of propan-2-ol and 2 drops of conc. sulphuric acid (or 10 ml of glacial acetic acid) add 10 mmol of the corresponding 5-R-1*H*-indol-2,3-diones (isatines) or its *N*-substituent. Boil the reaction mixture for 6 h, cool, pour into 10% solution of sodium acetate, filter the precipitate formed and dry. If necessary, crystallize the precipitate with methanol.

**2'-Phenyl-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin]-2(1H)-one (3a).** Yield – 98.3%. M. p. – 242-244°C; IR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3169, 3098, 3032, 2973, 2835, 2613, 1734, 1700, 1621, 1593, 1573, 1544, 1519, 1472, 1443, 1400, 1346, 1319, 1254, 1187, 1153, 1115, 1106, 1097, 1072, 1038, 961, 923, 878, 863, 850, 778, 744, 725, 708, 688, 650, 624; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.55 (s, 1H, NH indol), 8.00 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-10), 7.74 (s, 1H, NH quin.), 7.45-7.30 (m, 5H, H-3,4,5 Ph, H-4,6 indol), 7.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-8), 7.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-9), 6.99 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-7), 6.91-6.76 (m, 2H, H-5,7 indol); <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ , ppm: 173.00 (C-2), 162.00 (C-2'),

151.44 (C-10b'), 142.53 (C-6a'), 142.48 (C-7a), 142.44, 132.14, 131.85, 130.27, 129.66, 129.62, 128.83, 127.32, 126.14, 125.87, 124.08, 123.00, 118.68, 114.43, 110.91, 109.36 (C-10a'), 75.51 (C-3,5'); LC-MS,  $m/z$  = 366.0 [M + 1]; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{15}N_5O$ : C, 72.32; H, 4.14; N, 19.17; Found: C, 72.36; H, 4.17; N, 19.21.

**2'-(4-Fluorophenyl)-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3b).** Yield – 63.8%. M. p. – 295-297°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3164, 3098, 2950, 2914, 1731, 1621, 1600, 1544, 1511, 1462, 1444, 1415, 1360, 1315, 1289, 1260, 1223, 1197, 1186, 1148, 1134, 1107, 1090, 1012, 980, 964, 940, 913, 900, 844, 816, 784, 765, 748, 741, 722, 709, 684, 659, 624;  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.54 (s, 1H, NH indol), 8.08-7.97 (m, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-10), 7.71 (s, 1H, NH quin.), 7.43-7.32 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.22 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-8), 7.15-7.02 (m, 2H, H-9, H-3,5 Ph), 6.97 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-7), 6.88-6.77 (m, 2H, H-5,7 indol); LC-MS,  $m/z$  = 384.1 [M + 1]; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{15}FN_5O$ : C, 68.92; H, 3.68; N, 18.27; Found: C, 68.96; H, 3.71; N, 18.29.

**2'-(2-Methoxyphenyl)-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3c).** Yield – 62.7%. M. p. – 237-239°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3175, 3100, 3069, 3026, 2951, 2830, 1733, 1620, 1603, 1559, 1515, 1472, 1456, 1437, 1428, 1405, 1318, 1286, 1269, 1244, 1199, 1179, 1155, 1124, 1106, 1087, 1044, 1020, 979, 965, 945, 848, 743, 718, 683, 664, 623;  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.52 (s, 1H, NH indol), 7.80 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-10), 7.70 (s, 1H, NH quin.), 7.63 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-6 Ph), 7.45-7.28 (m, 3H, H-4,6 indol, H-4 Ph), 7.21 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-8), 7.04 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-9), 7.03-6.90 (m, 3H, H-5,7 indol, H-7), 6.88-6.78 (m, 2H, H-3,5 Ph), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); LC-MS,  $m/z$  = 396.1 [M + 1]; EI-MS:  $m/z$  = 395 (2.3. M<sup>+</sup>), 368 (7.4), 367 (19.9), 323 (6.4), 321 (5.1), 266 (8.9), 262 (6.5), 261 (5.8), 260 (11.5), 236 (12.3), 234 (7.6), 221 (15.3), 220 (11.7), 219 (5.3), 205 (7.8), 118 (9.3), 111 (9.0), 91 (9.5), 90 (8.6), 86 (30.7), 84 (100.0), 83 (17.8), 82 (11.7), 81 (9.0), 78 (6.3), 77 (11.1), 76 (5.5), 57 (8.7), 55 (10.7), 51 (85.0), 50 (22.6); Anal. Calcd for  $C_{23}H_{17}N_5O_2$ : C, 69.86; H, 4.33; N, 17.71; Found: C, 69.90; H, 4.37; N, 17.74.

**5-Chloro-2'-phenyl-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3d).** Yield – 85.7%. M. p. > 300°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3176, 3141, 3100, 3016, 2938, 2858, 1733, 1681, 1621, 1594, 1545, 1518, 1480, 1441, 1400, 1345, 1318, 1282, 1264, 1197, 1181, 1151, 1140, 1107, 1069, 1027, 1006, 977, 950, 937, 922, 892, 874, 847, 821, 801, 787, 769, 743, 721, 686, 638;  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.67 (s, 1H, NH indol), 8.01 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.45-7.29 (m, 5H, H-4,6 indol, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-8), 6.99 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H-7), 6.92-6.76 (m, 2H, H-9, H-7 indol); LC-MS,  $m/z$  = 400.0 [M + 1]; Anal.

Calcd for  $C_{22}H_{14}ClN_5O$ : C, 66.09; H, 3.53; N, 17.52; Found: C, 66.06; H, 3.50; N, 17.50.

**5-Chloro-2'-(4-fluorophenyl)-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3e).** Yield – 99.9%. M. p. – 280-282°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3173, 3131, 3105, 3018, 2945, 1732, 1713, 1621, 1603, 1547, 1517, 1480, 1470, 1446, 1417, 1359, 1287, 1264, 1233, 1222, 1198, 1184, 1152, 1127, 1109, 1092, 1071, 1047, 1013, 980, 940, 914, 898, 874, 846, 819, 783, 764, 748, 720, 708, 630, 614;  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.69 (s, 1H, NH indol), 8.03 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.82 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, H-10), 7.77 (s, 1H, NH quin.), 7.38 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.25 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-8), 7.10 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H-3,5 Ph), 6.98 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H, H-7), 6.90-6.78 (m, 2H, H-9, H-7 indol); LC-MS,  $m/z$  = 418.0 [M + 1]; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{13}ClFN_5O$ : C, 63.24; H, 3.14; N, 16.76. Found: C, 63.27; H, 3.18; N, 16.79.

**5-Chloro-2'-(2-methoxyphenyl)-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3f).** Yield – 45.4%. M. p. – 247-249°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1726, 1713, 1681, 1650, 1613, 1545, 1536, 1512, 1477, 1462, 1454, 1442, 1400, 1290, 1275, 1251, 1181, 1147, 1109, 1067, 1048, 1021, 975, 897, 878, 819, 801, 753, 725, 689, 669, 660, 626, 613;  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.66 (s, 1H, NH indol), 7.96 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-10), 7.74 (s, 1H, NH quin.), 7.64 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-6 Ph), 7.45-7.28 (m, 3H, H-4,6 indol, H-4 Ph), 7.24 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-8), 7.02 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-9), 7.03-6.90 (m, 3H, H-7 indol, H-7), 6.88-6.78 (m, 2H, H-3,5 Ph), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); LC-MS,  $m/z$  = 430.0 [M + 1]; Anal. Calcd for  $C_{23}H_{16}ClN_5O_2$ : C, 64.26; H, 3.75; N, 16.29; Found: C, 64.25; H, 3.73; N, 16.24.

**5-Bromo-2'-phenyl-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3g).** Yield – 88.7%. M. p. – 291-293°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3173, 3130, 3094, 2966, 2940, 2920, 2853, 1734, 1681, 1620, 1593, 1544, 1517, 1478, 1441, 1400, 1345, 1318, 1282, 1263, 1195, 1180, 1150, 1128, 1106, 1068, 1059, 1026, 1005, 974, 937, 921, 888, 874, 847, 820, 786, 768, 743, 722, 699, 687, 635;  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.68 (s, 1H, NH indol), 8.01 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.60-7.45 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.43-7.29 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-8), 6.94 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, H-7), 6.90-6.78 (m, 2H, H-7 indol, H-9); LC-MS,  $m/z$  = 444.0 [M]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{14}BrN_5O$ : C, 59.47; H, 3.18; N, 15.76; Found: C, 59.46; H, 3.14; N, 15.72.

**5-Bromo-2'-(4-fluorophenyl)-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3h).** Yield – 86.5%. M. p. – 266-268°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3174, 3101, 2950, 2857, 2787, 1732, 1616, 1545, 1516, 1479, 1470, 1446, 1417, 1360, 1338, 1314, 1290, 1264, 1233, 1222, 1197, 1184, 1152, 1126, 1108, 1092, 1061, 1012, 975, 941, 900, 874, 844, 820, 784, 764, 749, 711, 699, 683, 665, 636, 613;  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz):



10.68 (s, 1H, NH indol), 8.10-7.99 (m, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-10), 7.76 (s, 1H, NH quin.), 7.58-7.47 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.25 (m, 1H, H-8), 7.10 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-3,5 Ph), 6.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-7), 6.90-6.77 (m, 2H, H-9, H-7 indol); LC-MS,  $m/z = 464.0$  [ $M + 2$ ]; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{13}BrFN_5O$ : C, 57.16; H, 2.83; N, 15.15; Found: C, 57.15; H, 2.85; N, 15.17.

**5-Bromo-2'-(4-bromophenyl)-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3i).** Yield – 81.2%. M. p. – 219-221°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3174, 3093, 3075, 3046, 2991, 2917, 2836, 2718, 2678, 2533, 2351, 1748, 1705, 1680, 1612, 1586, 1516, 1469, 1445, 1426, 1399, 1318, 1292, 1271, 1237, 1208, 1178, 1124, 1109, 1068, 1053, 1011, 972, 927, 902, 890, 844, 807, 755, 717, 698, 681, 660, 636, 628; LC-MS,  $m/z = 524.0$  [ $M$ ]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{13}Br_2N_5O$ : C, 50.51; H, 2.50; N, 13.39; Found: C, 50.55; H, 2.53; N, 13.42.

**5-Bromo-2'-(2-methoxyphenyl)-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-2(1H)-one (3j).** Yield – 71.6%. M. p. – 263-265°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3178, 3101, 3024, 2950, 2903, 2833, 1735, 1684, 1654, 1616, 1602, 1577, 1547, 1514, 1473, 1436, 1420, 1388, 1337, 1310, 1285, 1266, 1243, 1182, 1150, 1132, 1090, 1056, 1023, 970, 935, 888, 870, 830, 818, 741, 713, 700, 678, 667, 635, 624, 608; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.67 (s, 1H, NH indol), 7.83 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.67 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-6 Ph), 7.59-7.47 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-8), 7.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-9), 7.06-6.89 (m, 3H, H-7 indol, H-4 Ph, H-7), 6.89-6.79 (m, 2H, H-3,5 Ph), 3.78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); LC-MS,  $m/z = 474.0$  [ $M$ ]<sup>+</sup>; Anal. Calcd for  $C_{23}H_{16}BrN_5O_2$ : C, 58.24; H, 3.40; N, 14.77; Found: C, 58.20; H, 3.39; N, 14.75.

**N-(3-Methoxybenzyl)-2-[2'-(3-fluorophenyl)-2-oxo-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-1(2H)-yl]acetamide (3k).** Yield – 98.11%. M. p. – 152-154°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3314, 3298, 3077, 3000, 2923, 2848, 1733, 1678, 1616, 1588, 1516, 1505, 1490, 1470, 1417, 1360, 1326, 1261, 1215, 1204, 1176, 1155, 1107, 1071, 1035, 1010, 963, 924, 874, 804, 790, 744, 696, 680, 665, 633, 622; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 8.55 (bst, 1H, -CONHCH<sub>2</sub>-), 7.94-7.84 (m, 2H, NH quin., H-6 3-FPh), 7.80 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-10), 7.69 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-2 3-FPh), 7.58-7.44 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.39 (dd,  $J = 13.7, 6.2$  Hz, 1H, H-5 3-FPh), 7.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-8), 7.19 (m, 2H, H-4 3-FPh, H-9), 7.15-7.04 (m, 2H, H-5,7 indol), 6.97-6.86 (m, 2H, H-5 3-CH<sub>3</sub>OPh), 6.86-6.78 (m, 2H, H-2,6 3-CH<sub>3</sub>OPh), 6.74 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4 3-CH<sub>3</sub>OPh), 4.50 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>CO-), 4.43-4.25 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CO-, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.73 (s, 1H, CH<sub>3</sub>O-); LC-MS,  $m/z = 561.2$  [ $M + 1$ ]; Anal. Calcd for  $C_{32}H_{25}FN_6O_3$ : C, 68.56; H, 4.50; N, 14.99; Found: C, 68.59; H, 4.57; N, 15.02.

**N-(4-Methoxyphenyl)-2-[2'-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-6'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline]-1(2H)-yl]acetamide (3l).** Yield – 49.3%. M. p. – 214-216°C; IR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2919, 2851, 1732, 1681, 1652, 1612, 1544, 1509, 1489, 1466, 1455, 1437, 1418, 1377, 1360, 1301, 1239, 1170, 1107, 1029, 1010, 965, 864, 829, 785, 752, 704, 683, 664, 638; <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ , ppm. ( $J$ , Hz): 10.07 (s, 1H, -NHCO-), 7.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-2,6 2'-Ph), 7.88-7.76 (m, 2H, H-10, NH quin.), 7.66-7.41 (m, 4H, H-4,6 indol, H-2,6 Ph), 7.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-8), 7.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-9), 7.13 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-7), 6.97-6.74 (m, 6'H, H-5,7-indol, H-3,5 2'-Ph, H-3,5 Ph), 4.60 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 4.45 (t,  $J = 16.3$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 3.81 (s, 1H, -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 1H, -OCH<sub>3</sub>); LC-MS,  $m/z = 559.0$  [ $M + 1$ ]; Anal. Calcd for  $C_{32}H_{26}N_6O_4$ : C, 68.81; H, 4.69; N, 15.04; Found: C, 68.84; H, 4.73; N, 15.09.

### X-ray Experimental Part

The colourless crystals of **2a** ( $C_{19}H_{18}N_4$ ) are monoclinic. At 293 K  $a = 10.4412(7)$ ,  $b = 14.6803(6)$ ,  $c = 10.7776(5)$  Å,  $\beta = 110.913(6)^\circ$ ,  $V = 1543.2(1)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 302.37$ ,  $Z = 4$ , space group  $P2_1/n$ ,  $d_{calc} = 1.301$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu$  (MoK $\alpha$ ) = 0.080 mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 640$ . Intensities of 15494 reflections (4500 independent,  $R_{int} = 0.024$ ) were measured on a "Xcalibur-3" diffractometer (graphite monochromated MoK $\alpha$  radiation, CCD detector,  $\omega$ -scanning,  $2\theta_{max} = 60^\circ$ ). The structure was solved by the direct method using SHELXTL package [17]. The restrictions on the bond lengths of the disordered part ( $Csp^3-Csp^3$  1.54 Å) were applied. Positions of the hydrogen atoms were located from the electron density difference maps and refined by a "riding" model with  $U_{iso} = 1.2U_{eq}$  of the carrier atom. The hydrogen atom of the amino group was refined using isotropic approximation. Full-matrix least-squares refinement against  $F^2$  in anisotropic approximation for non-hydrogen atoms using 4410 reflections was converged to  $wR_2 = 0.150$  ( $R_1 = 0.052$  for 3137 reflections with  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.012$ ). The final atomic coordinates, and crystallographic data for molecule **2a** were deposited to with the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). They are available on request quoting the deposition numbers CCDC 1408959.

### Conclusions

2'-Aryl-6'H-spiro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines have been obtained by [5+1]-cyclocondensation of [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazolo-5-yl)phenyl]amines and carbonyl compounds. The spectral characteristics of the compounds (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, mass spectrometry and X-ray analysis) have been discussed.

**References**

1. Amin K. M., Anwar M. M., Syam Y. M., Khedr M., Kamel M. M., Kassem E. M. M. A novel class of substituted spiro[quinazoline-2,1'-cyclohexane] derivatives as effective PPAR-1 inhibitors: molecular modeling, synthesis, cytotoxic and enzyme assay evaluation. *Acta. Pol. Pharm. Drug. Res.*, 2013, Vol. 70(4), pp.687-708.
2. Mustazza C., Borioni A., Sestili I., Sbraccia M., Rodomonte A., Ferretti R., Rosaria Del Giudice M. Synthesis and evaluation as NOP ligands of some spiro[piperidine-4,2(1H)-quinazolin]-4(3H)-ones and spiro[piperidine-4,5(6H)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines]. *Chem. Pharm. Bull.*, 2006, Vol. 54(5), pp.611-622.
3. Pat. US 005326765 A. A 61 K 31/505, C 07 D 403/04. 2,2,4-Trialkyl-1,2-dihydroquinazoline-3-oxides / D. W. Combs, R. Falotico, V. Bandurco (US); Ortho Pharmaceutical Corporation; Filed: 06.11.1991. Posted: 05.06.1994.
4. Bunce R. A., Nammalwar B. New conditions for synthesis of (6)-2-monosubstituted and (6)-2,2-disubstituted 2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinones from 2-nitro- and 2-aminobenzamide. *J. Heterocyclic Chem.*, 2011, Vol. 48, pp.991-997.
5. Lessel J. 1,2-Dihydro-4-chinazolinone aus anthranilamiden und oxoverbindungen – Untersuchungen zum Reaktionsverlauf der Ringschlussreaktion. *Arch. Pharm.*, 1994, Vol. 327, pp.571-579.
6. Karimi-Jaberi Z., Zarei L. Rapid synthesis of 2-substituted-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinones using boric acid or sodium dihydrogen phosphate under solvent-free conditions. *S. Afr. J. Chem.*, 2012, Vol. 65, pp.36-38.
7. Klemm L. H., Weakley T. J. R., Gilbertson R. D., Song Y. H. Definitive structural assignment of condensation products from anthranilamides and 3-amino-2-carbamoylthiophene with keones. Formation of tetrahydroquinazolines and their thiophene isosters. *J. Heterocyclic Chem.*, 1998, Vol. 35, p.1269.
8. Miklós F., Fülöp F. "Dry" and "wet" green synthesis of 2,2-disubstituted quinazolinones. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, pp.959-965.
9. Karimi-Jaberi Z., Zarei L. Tris(hydrogensulfato)boron catalysed rapid synthesis of 2-substituted-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones under solvent-free conditions. *J. Chem. Res.*, 2012, pp.194-196.
10. Lessel J. 3,1-Benzoxazine und tetrahydrochinazoline aus o-aminobenzylalkohol und o-aminobenzylamin – semi-empirische MO-berechnungen zum cyclisierungsverhalten. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1994, Vol. 327, pp.329-336.
11. Kempter G., Ehrlichmann W., Plesse M., Lehm H. U. 1,3-Unsubstituierte 1,2,3,4-tetrahydrochinazoline aus 1,3-diaminen. *J. Prakt. Chemie.*, 1982, Vol. 334 (5), pp.832-840.
12. Kovalenko S. I., Voloshina V. O., Karpenko O. V. Synthesis and nucleophilic cleavage of 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline. *J. Org. Pharm. Chem.*, 2010, Vol. 8 (2(30)), pp.48-56.
13. Breitmaier E. *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide / E. Breitmaier. – [3-rd Revised Ed.]. – Wiley, 2002, p.272.*
14. Kovalenko S. I., Antypenko L. M., Bilyi A. K., Kholodnyak S. V., Karpenko O. V., Antypenko O. M., Mykhaylova N. S., Los' T. I., Kolomoets' O. S. Synthesis and anticancer activity of 2-alkyl(alkaryl-, aryl-, heteryl-)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. *Sci. Pharm.*, 2013, Vol. 81(2), pp.359-391.
15. Zephyrov Yu. V. Reduced intermolecular contacts and specific interactions in molecular crystals. *Crystallography*, 1997, Vol. 42, p.936.
16. Ward C. S. The Chemistry of Isatin. *Chem. Rev.*, 1944, Vol. 34(3), pp.393-434.
17. Sheldrick G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A*, 2008, Vol. 64(1), pp.112-122.

Надійшла до редакції 22.07.2016 р.

**Acknowledgements**

The authors gratefully acknowledge "Enamine Ltd." (Kyiv, Ukraine) for financial support of this work. The authors have declared no conflict of interest.

# THE SYNTHESIS AND THE STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF 5-R,R'-AMINOMETYLENE DERIVATIVES OF THIAZOLIDINE-2,4-DIONE AND 4-THIOXOTHIAZOLIDINE-2-ONE

G.O.Derkach<sup>1</sup>, S.M.Golota<sup>2,3</sup>, V.V.Zasidko<sup>1</sup>, I.I.Soronovych<sup>3</sup>, R.V.Kutsyk<sup>1</sup>, R.B.Lesyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>3</sup>Lviv Medical Institute

*Key words: 4-thiazolidin(thi)one; 5-aminomethylene derivatives; multiresistance; antimicrobial activity*

*The study is devoted to the rational search of modern potential antimicrobial agents among of 4-thiazolidine(thi) ones. 5-R,R'-Enamin(thi)ones of thiazolidinone series have been tested for design and the initial screening of the antibacterial properties. The use of 5-ethoxymethylene derivatives of thiazolidine-2,4-dione and 4-thioxothiazolidin-2-one as effective "building blocks" for the synthesis of small libraries of bioactive compounds has been proposed. Nucleophilic substitution reactions between 5-ethoxymethylene derivatives and amino alcohols, the primary and secondary functionalized aromatic and heteroaromatic amines, heterocyclic amines (piperidine and substituted pyrazolines) have been studied. The pharmacological screening of the antimicrobial activity for the enamin(thi)ones synthesized on clinical isolates of staphylococci with different resistance mechanisms to protected  $\beta$ -lactams and multiresistance strains of *E. coli* and *Ps. Aeruginosa* has been performed. Compounds with a distinct antimicrobial effect have been identified. They can also increase the sensitivity of *S. aureus* and *S. haemolyticus* clinical strains to oxacillin, and can be used to create new combined antimicrobial chemotherapeutic agents. The "structure – antimicrobial activity" relationships for design and search for new antimicrobial agents have been analysed.*

## **СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 5-R,R'-АМІНОМЕТИЛЕНПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОНУ ТА 4-ТІОКСОТІАЗОЛІДИН-2-ОНУ**

**Г.О.Деркач, С.М.Голота, В.В.Засідко, І.І.Соронович, Р.В.Куцьк, Р.Б.Лесик**

**Ключові слова:** 4-тіазолідин(ті)они; 5-амінометиленпохідні; мультирезистентність; антимікробна активність

*Дослідження присвячене раціональному пошуку сучасних потенційних антимікробних агентів серед похідних 4-тіазолідин(ті)онів. Здійснено спробу дизайну та первинного скринінгу антибактеріальних препаратів на основі 5-R,R'-єнамін(ті)онів тіазолідинового ряду. Запропоновано використання 5-етоксиметилентіазолідин-2,4-діону та 4-тіоксотіазолідин-2-ону як ефективних «структурних блоків» для синтезу малих бібліотек біологічно активних сполук. Вивчені реакції нуклеофільного заміщення 5-етоксиметилентіазолідинонів з аміноспиртами, функціоналізованими первинними і вторинними ароматичними та гетероароматичними амінами, гетероциклічними амінами (піперидин та заміщені піразоліни). Проведено фармакологічний скринінг антимікробної активності синтезованих єнамінів щодо клінічних ізолятів стафілококів з різними механізмами резистентності до захищених  $\beta$ -лактаміє та поліантибіотикорезистентних штамів *E. coli* і *Ps. Aeruginosa*. Ідентифіковані сполуки з виразним антимікробним ефектом, здатні підвищувати чутливість клінічних штамів *S. aureus* і *S. haemolyticus* до оксациліну, що може бути використано при створенні нових комбінованих антимікробних хіміотерапевтичних засобів. Проаналізовано залежність зв'язку «структура – антимікробна активність» для спрямованого дизайну та пошуку нових антибактеріальних і протигрибкових агентів.*

## **СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ 5-R,R'-АМИНОМЕТИЛЕНПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА И 4-ТИОКСОТИАЗОЛИДИН-2-ОНА**

**Г.О.Деркач, С.Н.Голота, В.В.Засидко, И.И.Соронович, Р.В.Куцьк, Р.Б.Лесык**

**Ключевые слова:** 4-тиазолідин(ті)они; 5-амінометиленпроизводные; мультирезистентность; противомикробная активность

*Исследование посвящено рациональному поиску современных потенциальных противомикробных агентов среди производных 4-тиазолідин(ті)онов. Для дизайна и первичного скрининга антибактериальных свойств апробированы 5-R,R'-єнамін(ті)они тіазолідинового ряду. Предложено использование 5-етоксиметилентіазолідин-2,4-діону и 4-тіоксотіазолідин-2-она как эффективных «структурных блоков» для синтеза малых библиотек биологически активных соединений. Изучены реакции нуклеофільного замещения 5-етоксиметилентіазолідинонів с аміноспиртами, функціоналізованими первинними и вторичными ароматическими и гетероароматическими амінами, гетероцикліческими амінами (піперидин и заміщенніє піразоліни). Проведен фармакологіческий скринінг противомикробной активности синтезированных єнаминів на клинических изолятах стафилококков с различными механизмами резистентности к защищенным  $\beta$ -лактамам и полиантибіотикорезистентных штаммах *E. coli* и *Ps. Aeruginosa*. Идентифицированы соединения с выразительным противомикробным эффектом, способные повышать чувствительность клинических штаммов *S. aureus* и *S. haemolyticus* к оксациллину, что может быть использовано при создании новых комбинированных противомикробных химиотерапевтических средств. Проанализирована зависимость связей «структура – противомикробное действие» для направленного дизайна и поиска новых противомикробных агентов.*



The search and development of original modern antibacterial and antifungal drugs are an actual problem for medicine and pharmacy. The analysis of innovative products approved by FDA during 2011-2015 by their belonging to certain pharmacological groups shows that antimicrobial agents occupy the second position (~16% of the total number of the drugs introduced) after anti-cancer drugs (~27%) [1]. The key problem of the existing antimicrobial agents is development of resistance and appearance of new pathogenic strains [2]. The screening of potential antimicrobial agents among the new class of chemical compounds is one of the promising methods to overcome the problem of resistance [3]. 5-Ylidene derivatives of 4-thiazolidine(thi)ones are of a considerable interest for *de novo* design of antibacterial agents, among them selective and multi-inhibitors of Mur B, C, D, E, F; penicillin-binding proteins inhibitors (PBPs); inhibitors of  $\beta$ -lactamase A and C; inhibitors of peptide deformylase; inhibitors of mannosyl transferase 1 (PMT1), etc., have been identified [4-8]. The structural modification of the 5-ylidene fragment to 5-*R,R'*-aminomethylene results in improving a number of molecular parameters, and this structure optimization strategy of drug-like molecules is promising for searching new high-affinity ligands with antimicrobial properties among derivatives of 4-thiazolidine(thi)ones [9].

The aim of this work was development of the synthetic approach to 5-*R,R'*-aminomethylene derivatives of thiazolidine-2,4-dione and 4-thioxothiazolidin-2-one, the synthesis of the series of *R,R'*-enamines, the screening

of the antimicrobial activity of the compounds synthesized and the analysis of the "structure – activity" relationships for a directed design and search of new antimicrobial agents among 4-thiazolidin(thi)ones.

To perform the planned experiment the corresponding 5-ethoxymethylene derivatives **1**, **2** were synthesized in the interaction of thiazolidine-2,4-dione and 4-thioxothiazolidin-2-one with triethyl orthoformate in the acetic anhydride medium [10] (Fig. 1), and they were used for the synthesis of the target 5-*R,R'*-aminomethylene derivatives. It was found that compounds **1**, **2** actively reacted in the ethanol or isopropanol medium with such nucleophiles as amino alcohols, the primary and secondary functionalized aromatic and heteroaromatic amines, heterocyclic amines (piperidine and pyrazolines) to form the corresponding enamines **3-17** (Fig.). The choice of nucleophilic scaffolds gives a variety of structures with satisfactory molecular properties ("Lipinski rules") for the primary screening of hit-compounds with the antimicrobial activity [11].

The structure of the compounds synthesized was confirmed using  $^1\text{H}$  NMR- and mass-spectroscopy. In the  $^1\text{H}$  NMR-spectra of the compounds synthesized the enamine fragment protons appeared as a pair of doublets or broad singlets at 8.00-8.40 ppm (proton = CH-) and 9.73-10.30 ppm (proton -NH-). The shift of ylidene proton signals in a weak field indicated formation of only *Z*-isomers [12].

In screening of the antimicrobial activity for the compounds synthesized a direct antimicrobial action

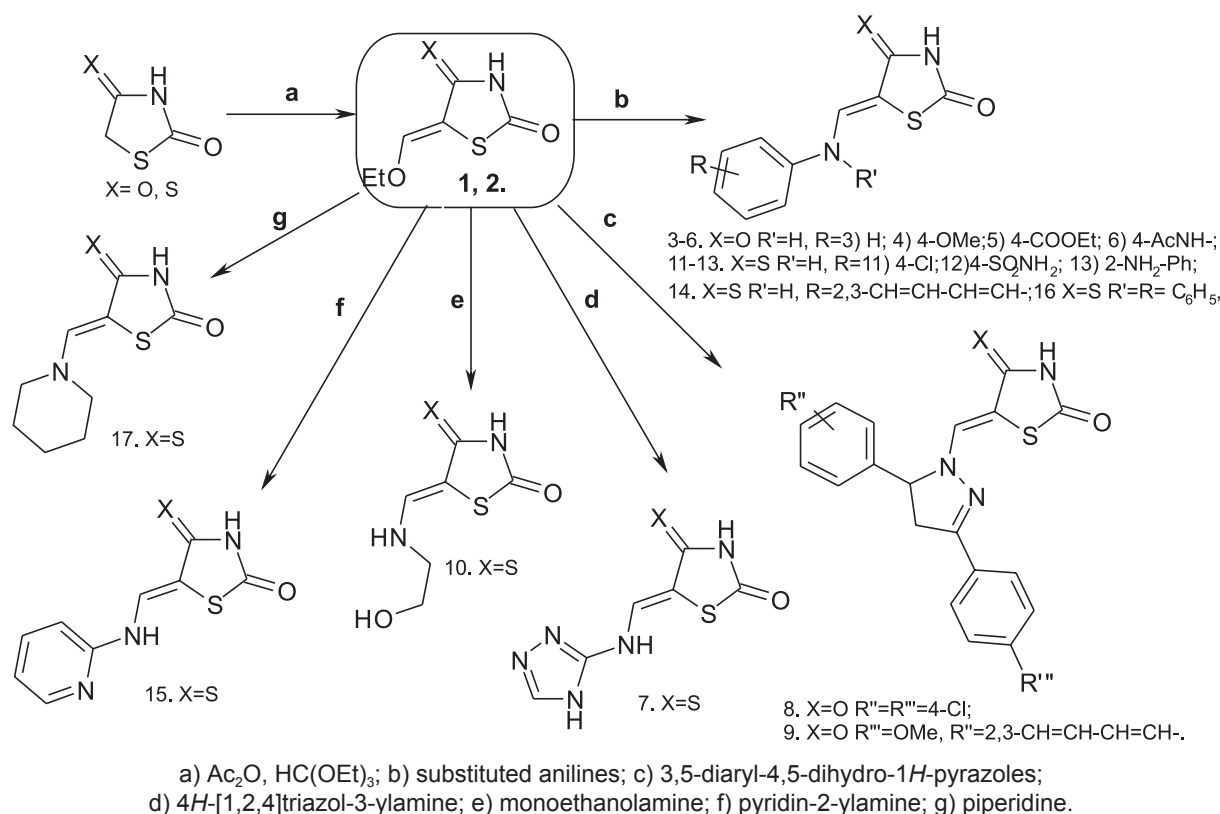


Fig. The synthesis of 5-ethoxymethylene-thiazolidine-2,4-dione (**1**), 4-thioxothiazolidin-2-one (**2**) and 5-*R,R'*-aminomethylene derivatives (**3-17**).

Table 1

A direct antimicrobial activity of the compounds (diameters of growth inhibition zones, mm)

Microorganism/ Compound	<i>S. aureus</i> "Ivanyshyn" (MSSA)	<i>S. aureus</i> ICA-5 (MRSA)	<i>S. haemolyticus</i> "Buhryn" (MRSH)	<i>S. haemolyticus</i> "Beley" BSSH ( $\beta$ -Lac <sup>+</sup> )	<i>E. coli</i>	<i>Ps. Aeruginosa</i>
<b>3</b>	3.90±0.26	3.79±0.35	3.58±0.19	n/t	3.73±0.34	3.82±0.19
<b>4</b>	4.62±0.28	3.66±0.26	3.57±0.17	n/t	3.84±0.16	3.73±0.28
<b>5</b>	4.04±0.35	4.04±0.46	5.38±0.43	n/t	3.50±0.13	3.67±0.15
<b>6</b>	4.00±0.20	3.77±0.32	3.56±0.27	n/t	3.59±0.09	3.67±0.14
<b>7</b>	5.10 ± 0.46	5.17±0.26	3.60±0.27	n/t	4.00±0.34	4.22±0.25
<b>8</b>	0	0	5.50±0.42	0	n/t	n/t
<b>9</b>	0	0	0	0	n/t	n/t
<b>10</b>	0	[20.73±1.11]	5.00±0.17	0	n/t	n/t
<b>11</b>	21.91±0.60	0	4.94±0.32	0	n/t	n/t
<b>12</b>	0	0	0	0	n/t	n/t
<b>13</b>	0	0	5.35±0.25	0	n/t	n/t
<b>14</b>	0	0	5.87±0.49	0	n/t	n/t
<b>15</b>	8.90±0.26	11.85±0.43	6.06±0.50	7.53±0.14	n/t	n/t
<b>16</b>	26.00±0.59	6.05±0.25	5.31±0.39	[11.67±0.16]	n/t	n/t
<b>17</b>	0	0	0	0	n/t	n/t
<b>Control</b>	3.63±0.23	3.57±0.34	3.42±0.29	3.62±0.21	3.36±0.4	3.51±0.3

Notes: in brackets there are diameters of zones of the growth partial inhibition of cultures (bacteriostatic effect);  
n/t – the compound was not tested in the given experiment.

was studied, and the synergetic interaction with oxacillin was assessed. [13]. The methicillin-sensitive strain of *S. aureus* "Ivanyshyn" (MSSA), methicillin-resistance strains of *S. aureus* ICA-5 (MRSA) and *S. haemolyticus* (MRSH) "Buhryn"; boundary methicillin-sensitive (BSSH) *S. haemolyticus* "Beley" characterized with a high resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics, but with absolutely different resistance mechanisms and antibiotic-sensitive strains of *E. Coli* and *Ps. Aeruginosa* were used as the main test objects. The test-cultures were identified using "STAPHYtest 16" biochemical microtests (Lachema, Czech Republic). The sensitivity of strains to antibiotics was determined by the disc-diffusion method and serial dilutions in agar. The antimicrobial activity of the compounds synthesized was studied by agar diffusion. Suspensions of test-cultures standardized according to the optical turbidity standard (the concentration of  $1 \cdot 10^7$  CFU/mL) were put uniformly on the surface of the nutrient agar in Petri dishes. About 20  $\mu$ L of solutions with the test compounds in the concentration of 1000  $\mu$ g/ml in the solution of alcohol/DMSO/water (2:1:1) were placed in agar wells with the diameter of  $4.0 \pm 0.1$  mm. Diameters of zones of the growth inhibition of test-cultures were determined after incubation for 24-48 h. Digital images of the culture growth on dishes were obtained and processed with a UTHSCSA ImageTool 2.0

computer program (the University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996). The results obtained were processed by the methods of variation statistics. The pure solvent was put in control wells. To assess the synergistic interaction with oxacillin the similar experiments were performed on the media containing the subbacteriostatic concentrations of oxacillin ( $1/4$ - $1/16$  IPC) in relation to each of the resistant strains. The summarized results of the antimicrobial activity screening of compounds **3-17** are presented in Tab. 1, 2.

According to the results of the direct antimicrobial action screening it was found that compounds **3-17** demonstrated a moderate multilevel antimicrobial activity. When analyzing the "structure – activity" relationships it was found that the nature of the substituents in the enamine fragment influenced on the effect, and the presence of *p*-OMe- (**4**) and *p*-COOEt-phenylamine (**5**), diphenylamine (**16**), 4*H*-[1.2.4]-triazol-3-ylamine (**7**) and pyridine-2-ylamine substituents (**15**) were optimal. It should be also noted that 4-thioxothiazolidin-2-one derivatives were characterized by a higher general level of activity compared to the oxygen-containing analogues. When studying the synergistic interaction of the derivatives synthesized with oxacillin compounds **12** and **15** exhibiting the ability to improve significantly the sensitivity of

Table 2

The synergistic interaction of compounds 8-17 with oxacillin in relation to MRSH, BSSH ( $\beta$ -Lac<sup>+</sup>) and MRSA (diameters of growth inhibition zones, mm)

	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Control
MRSH "Buhryn"	5.50±0.42	0	5.00±0.17	4.94±0.32	0	5.35±0.25	5.87±0.49	6.06±0.50	5.31±0.39	0	5.24±0.54
+ Oxacillin 500 mkg/ml	4.96±0.14	0	5.36±0.37	5.90±0.15	5.65±0.29	4.89±0.14	5.28±0.31	6.21±0.20	5.13±0.12	4.92±0.29	4.87±0.28
+ Oxacillin 250 mkg/ml	0	4.97±0.26	[7.98±0.31]	5.35±0.42	8.14±0.41	[6.41±0.12]	[6.22±0.47]	6.27±0.19	5.19±0.31	5.17±0.19	0
+ Oxacillin 125 mkg/ml	[4.91±0.21]	0	[8.45±0.28]	6.76±0.61	[6.83±0.29]	[6.67±0.68]	[7.05±0.32]	7.84±0.60	[7.27±0.35]	[6.28±0.34]	[4.84±0.13]
BSSH ( $\beta$ -Lac <sup>+</sup> ) "Beley"	0	0	0	0	0	0	0	7.53±0.14	[11.67±0.16]	0	0
+ Oxacillin 125 mkg/ml	0	0	11.84±0.88	5.36±0.32	12.61±0.63	[5.42±0.27]	0	7.61±0.61	[6.42±0.33]	0	4.92±0.44
+ Oxacillin 62,5 mkg/ml	0	0	[4.68±0.31]	6.15±0.20	12.11±0.26	0	0	0	[5.86±0.44]	0	5.02±0.48
MRSA «ICA-5»	0	0	20.73±1.11	0	0	0	0	11.85±0.43	6.05±0.25	0	0
+ Oxacillin 125 mkg/ml	6.39±0.19	0	0	0	0	0	0	5.29±0.66	0	0	0
+ Oxacillin 62,5 mkg/ml	0	0	0	0	7.06±0.47	[5.70±0.81]	0	5.24±0.29	0	0	7.11±0.79
+ Oxacillin 31,25 mkg/ml	0	0	0	0	9.51±1.31	0	0	9.75±0.56	0	0	0

Note: in brackets there are diameters of zones of the growth partial inhibition of cultures (bacteriostatic effect).

clinical strains of *S. aureus* and *S. haemolyticus* to oxacillin were identified. It can be used to develop new combined antimicrobial chemotherapeutic agents.

### Experimental Part

Melting points were measured in open capillary tubes on a BÜCHI B-545 melting point apparatus and were uncorrected. The elemental analysis (C, H, N) was performed using a Perkin-Elmer 2400 CHN analyzer, and it was within  $\pm 0.4\%$  of the theoretical values. The  $^1\text{H-NMR}$ -spectra were recorded on a Varian Gemini spectrometer at 400 MHz using the mixture of DMSO- $d_6$  +  $\text{CCl}_4$  as a solvent and TMS as an internal standard. Chemical shift values were reported in ppm units with the use of  $\delta$  scale.

**The general procedure for the synthesis of 5-*R,R'*-aminomethylene derivatives 3-17.** Reflux the mixture of compound **1** or **2** (10 mmol) and the corresponding amine (10 mmol) for 2 h in ethanol or isopropanol (5 ml). Filter the mixture obtained, wash with ethanol or isopropanol and recrystallize from the corresponding solvent.

**5-Phenylaminomethylenethiazolidine-2,4-dione (3).** Yield – 68%. M. p. – 244-247°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 6.80-7.60 m (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.30 d (1H, -CH=), 10.20 d (1H, NH), 13.40 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 221  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 54.53; H, 3.66; N, 12.70.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Found, %: C, 54.70; H, 3.80; N, 12.90.

**5-[(4-Methoxyphenylamino)methylene]thiazolidine-2,4-dione (4).** Yield – 71%. M. p. – 258-261°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 1.75 s (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.99 d, (*J* = 8.4 Hz), 7.39 d, (*J* = 8.4 Hz), (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.10 d (1H, -CH=), 10.00 d (1H, NH), 12.30 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 251  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 52.79; H, 4.03; N, 11.19.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Found, %: C, 52.90; H, 4.30; N, 11.40.

**4-[(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenemethyl)amino]benzoic acid ethyl ester (5).** Yield – 80%. M. p. – 231-233°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 1.30 t (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.30 q (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.70 d, (*J* = 7.9 Hz), 7.90 d, (*J* = 7.9 Hz), (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.20 d (1H, -CH=), 10.10 d (1H, NH), 12.20 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 293  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 53.42; H, 4.14; N, 9.58.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Found, %: C, 53.60; H, 4.30; N, 9.80.

**N-{4-[(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenemethyl)amino]phenyl}acetamide (6).** Yield – 82%. M. p. – 264-267°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 1.80 s (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.50 d, (*J* = 8.1 Hz), 7.80 d, (*J* = 8.1 Hz), (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.20 d (1H, -CH=), 9.20 s (1H, NH), 10.00 d (1H, NH), 12.00 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 278  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 51.98; H, 4.00; N, 15.15.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Found, %: C, 52.10; H, 4.20; N, 15.30.

**5-[(4H-[1,2,4]Triazol-3-ylamino)methylene]thiazolidine-2,4-dione (7).** Yield – 61%. M. p. – 227-229°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 8.30 d (1H, -CH=), 8.50 s (1H, -CH=, triazole), 10.30 d (1H, NH), 12.50 bs (1H, NH), 14.20 s (1H, NH, triazole). ESI-MS: *m/z* 213

$[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 34.12; H, 2.39; N, 33.16.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Found, %: C, 34.20; H, 2.40; N, 33.30.

**5-[3,5-Bis-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-ylmethylene]thiazolidine-2,4-dione (8).** Yield – 83%. M. p. – 274-277°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 3.40 dd (*J* = 17.8, 10.6 Hz), (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.10 dd (*J* = 18.0, 10.7 Hz), (1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.70 dd (*J* = 12.4, 3.8 Hz), (1H, CH), 7.05 d (*J* = 8.0 Hz), 7.20 d (*J* = 8.0 Hz), (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.15 d (*J* = 8.3 Hz), 7.30 d (*J* = 8.3 Hz), (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.20 s (1H, -CH=), 12.50 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 54.56; H, 3.13; N, 10.05.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Found, %: C, 54.70; H, 3.40; N, 10.30.

**5-[5-(4-Chlorophenyl)-3-naphthalen-1-yl-4,5-dihydropyrazol-1-ylmethylene]-thiazolidine-2,4-dione (9).** Yield – 75%. M. p. – 271-273°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 1.80 s (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.30 dd (*J* = 17.6, 10.2 Hz), (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.00 dd (*J* = 17.8, 10.5 Hz), (1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.50 dd (*J* = 12.5, 3.9 Hz), (1H, CH), 6.90 d (*J* = 7.8 Hz), 7.10 d (*J* = 7.8 Hz), (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.15 – 7.75 m (7H,  $\text{C}_{10}\text{H}_7$ ), 8.10 s (1H, -CH=), 12.40 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 67.12; H, 4.46; N, 9.78.  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Found, %: C, 67.40; H, 4.50; N, 10.00.

**5-[(2-Hydroxyethylamino)methylene]-4-thioxothiazolidin-2-one (10).** Yield – 75%. M. p. – 271-273°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 3.56 bs (4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 4.92 t (1H, OH), 8.00 d (1H, -CH=), 9.90 t (1H, NH), 12.90 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 205  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 35.28; H, 3.95; N, 13.71.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Found, %: C, 35.40; H, 4.00; N, 14.00.

**5-[(4-Chlorophenylamino)methylene]-4-thioxothiazolidin-2-one (11).** Yield – 78%. M. p. – 239-242°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 7.20 d (*J* = 7.9 Hz), 7.40 d (*J* = 7.9 Hz), (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.20 d (1H, -CH=), 10.30 t (1H, NH), 12.80 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 44.36; H, 2.61; N, 10.35.  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}_2$ . Found, %: C, 44.40; H, 2.80; N, 10.50.

**4-[(2-Oxo-4-thioxothiazolidin-5-ylidenemethyl)amino]benzenesulfonamide (12).** Yield – 64%. M. p. – 271-272°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 7.30 d (*J* = 7.6 Hz), 7.50 d (*J* = 7.6 Hz), (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.40 d (1H, -CH=), 10.20 t (1H, NH), 10.40 s (2H,  $\text{NH}_2$ ), 13.00 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 316  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 38.08; H, 2.88; N, 13.32.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_3$ . Found, %: C, 38.30; H, 3.00; N, 13.60.

**5-[(2-Aminophenylamino)methylene]-4-thioxothiazolidin-2-one (13).** Yield – 78%. M. p. – 224-226°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 4.92 s (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.71 t (*J* = 8.1 Hz), 6.87 d (*J* = 7.5 Hz), 6.96 t (*J* = 8.1 Hz) (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.27 d (*J* = 7.5 Hz), 8.33 d (1H, -CH=), 9.73 d (1H, NH), 13.10 bs (1H, NH). ESI-MS: *m/z* 252  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100%). Calculated, %: C, 47.79; H, 3.61; N, 16.72.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_2$ . Found, %: C, 47.80; H, 3.80; N, 16.90.

**5-(Naphthalen-1-ylaminomethylene)-4-thioxothiazolidin-2-one (14).** Yield – 73%. M. p. – 268-271°C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 7.20-7.90 m (7H,  $\text{C}_{10}\text{H}_7$ ), 8.15 d (1H, -CH=), 10.10 d (1H, NH), 12.90 bs (1H, NH). ESI-MS:

$m/z$  289  $[M+H]^+$  (100%). Calculated, %: C, 58.72; H, 3.52; N, 9.78.  $C_{10}H_9N_3OS_2$ . Found, %: C, 58.80; H, 3.80; N, 9.90.

**5-(Pyridin-2-ylaminomethylene)-4-thioxothiazolidin-2-one (15).** Yield – 84%. M. p. – 286-288°C.  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 7.00 t, 7.20 t, 7.40 d, 7.60 d (4H, pyridine), 8.40 d (1H, -CH=), 10.30 d (1H, NH), 13.10 bs (1H, NH). ESI-MS:  $m/z$  238  $[M+H]^+$  (100%). Calculated, %: C, 45.55; H, 2.97; N, 17.71.  $C_9H_7N_3OS_2$ . Found, %: C, 45.80; H, 3.00; N, 17.90.

**5-[(Diphenylamino)methylene]-4-thioxothiazolidin-2-one (16).** Yield – 54%. M. p. – 259-261°C.  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 7.10 – 7.50 m (10H,  $2^*C_6H_5$ ), 8.55 s (1H, -CH=), 12.66 bs (1H, NH). ESI-MS:  $m/z$  313  $[M+H]^+$  (100%). Calculated, %: C, 61.51; H, 3.87; N, 8.97.  $C_{16}H_{12}N_2OS_2$ . Found, %: C, 61.80; H, 4.00; N, 9.00.

**5-Piperidin-1-ylmethylene-4-thioxothiazolidin-2-one (17).** Yield – 72%. M. p. – 243-245°C.  $^1H$  NMR,  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 1.72 bs, 3.63 bs (10H, piperidine), 8.17 s (1H, -CH=), 12.26 bs (1H, NH). ESI-MS:  $m/z$  229  $[M+H]^+$  (100%). Calculated, %: C, 47.34; H, 5.30; N, 12.27.  $C_9H_{12}N_2OS_2$ . Found, %: C, 47.50; H, 5.50; N, 12.40.

## References

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm>
2. Chen L. F., Chopra T., Kaye K. S. *Med. Clin. N. Am.*, 2011, Vol. 95, pp.647-676.
3. Payne D. J. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2006, pp.29-40.
4. Zervosen A. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, Vol. 48, pp.961-969.
5. Sim M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, Vol. 12, pp.697-699.
6. Orchard M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, Vol. 14, pp.3975-3978.
7. Grant B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, Vol. 10, pp.2179-2182.
8. Gualtieri M. J. *Antimicrob. Chemother.*, 2006, Vol. 58, pp.778-783.
9. Golota S. *Modern Directons in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology, Lviv*, 2015, pp.71-75.
10. Ead H. A. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1987, Vol. 320, pp.1227-1231.
11. Chopra I. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 1997, Vol. 6, pp.1019-1024.
12. Momose Y. *Chem Pharm Bull.*, 1991, Vol. 39(6), pp.1440-1445.
13. Mounyr B., Sadiki M., Ibsouda S.-K. *J. Pharm. Analysis*, 2016, Vol. 6, No.2, pp.71-79.

Надійшла до редакції 05.08.2016 р.

## Conclusions

1. A synthetic approach to the pharmacologically attractive 5-*R,R'*-aminomethylene-4-thiazolidine(thi)ones based on the interaction of the corresponding 5-ethoxymethylene-4-thiazolidine(thi)ones and some nucleophiles has been proposed.

2. Based on the traditional pharmacological screening of 5-*R,R'*-aminomethylene-4-thiazolidine(thi)ones it has been determined that they possess the antimicrobial activity, and the 5-*R,R'*-aminomethylene fragment is a promising scaffold for the directed synthesis of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimicrobial agents.

3. In the combination study of the direct antimicrobial action and the synergistic interaction with oxacillin compounds **12** and **15** that exhibit the ability to increase the sensitivity of clinical strains of *S. aureus* and *S. haemolyticus* to oxacillin have been identified. These compounds can be used to optimize the structure and develop of new combined antimicrobial chemotherapeutic agents.



UDC 547.78+547.831

# THE INTERACTION OF 4,5-DIFORMYL-2,3,6,7,8,10-HEXAHYDROACRIDINE-8a(1H)-CARBONITRILE WITH N-NUCLEOPHILES

E.V.Zalizna<sup>1</sup>, T.P.Polishuk, S.A.Varenichenko<sup>1</sup>, O.K.Farat<sup>2</sup>, V.I.Markov<sup>1</sup><sup>1</sup>Ukrainian State University of Chemical Technology  
49005 Dnipropetrovsk, Ukraine. E-mail: kzalizna@gmail.com<sup>2</sup>Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University*Key words: hydroacridines; Schiff bases; macrocycles*

*Schiff bases are of practical interest as initial materials both for the combinatorial synthesis for libraries of compounds, and for preparation of complexes with metals; thus, currently the intensity of research in this direction is increasing. The possibilities of practical use of complex compounds with organic ligands are quite broad varying from effective catalysts of various chemical processes to molecular sensors. While studying formylation of 5,6,7,8-tetrahydro-1H-spiro[cyclohexane-1,2-quinazolin]-4'(3'H)-one a new domino reaction, which makes it possible to obtain tricyclic acridine systems, has been carried out. In spite of the reduced electrophilicity of the aldehyde groups in 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile the latter is shown to react with various amines in benzene with azeotropic removal of water using p-TsOH as a catalyst, and with hydroxylamine hydrochloride in i-PrOH. New Schiff bases and oxime obtained are of potential interest as ligands for formation of chelate complexes. The reaction of dialdehyde with N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O instead of the expected hydrazone resulted in obtaining a macrocyclic compound – a derivative of hexaazacyclooctadecine. The structure of the compounds obtained corresponds to the data of <sup>1</sup>H NMR-spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis. The preliminary studies have shown that azomethines – 4,5-phenyl(cyclohexyl)iminomethyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile create complexes with copper and nickel ions.*

**ВЗАЄМОДІЯ 4,5-ДИФОРМИЛ-2,3,6,7,8,10-ГЕКСАГІДРОАКРИДИН-8a(1H)-КАРБОНІТРИЛУ З N-НУКЛЕОФЛАМИ**  
**Е.В.Залізна, Т.П.Поліщук, С.А.Варениченко, О.К.Фарат, В.І.Марков**

**Ключові слова:** гідроакридини; основи Шиффа; макроцикли

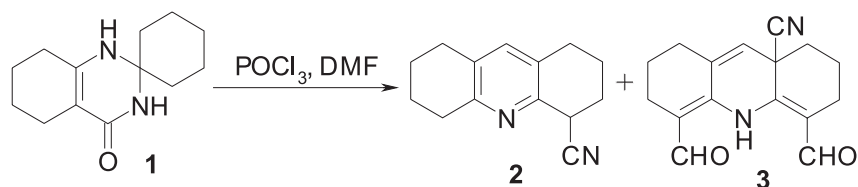
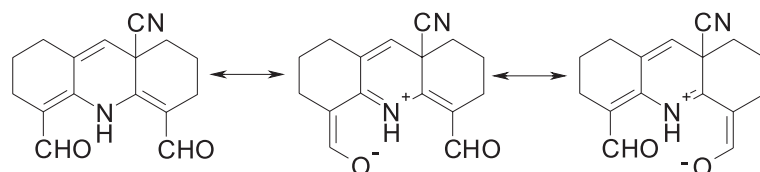
*Основи Шиффа становлять практичний інтерес в якості вихідних як для комбінаторного синтезу бібліотек речовин, так і для створення комплексів з металами, і останнім часом інтенсивність досліджень у даному напрямку тільки збільшується. Можливості практичного використання комплексів з органічними лігандами досить широкі: від ефективних каталізаторів хімічних процесів до молекулярних сенсорів. У ході вивчення формілювання 5',6',7',8'-тетрагідро-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону нами була відкрита нова доміно-реакція, яка дозволяє вийти на трициклічні гідровані акридинові системи. Показано, що незважаючи на знижену електрофільність альдегідних груп у 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридину-8a(1H)-карбонітрилі, він реагує з різними амінами у бензолі з азеотропною відгонкою води з використанням в якості каталізатора p-TsOH, а також з солянокислим гідроксиламіном у i-PrOH. Отримані основи Шиффа та оксим становлять потенційний інтерес у якості лігандів для утворення хелатних комплексів. У результаті реакції діальдегіду з N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O замість очікуваного гідрозону отримано макроциклічну сполуку – похідну гексаазаціклооктадецину. Будова всіх отриманих сполук підтверджена даними ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії, мас-спектрометрії і елементного аналізу. Попередні дослідження продемонстрували, що азометини – 4,5-феніл(циклогексил)імінотетил-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрилу утворюють комплексні сполуки з іонами нікелю та міді.*

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4,5-ДИФОРМИЛ-2,3,6,7,8,10-ГЕКСАГИДРОАКРИДИН-8a(1H)-КАРБОНИТРИЛА С N-НУКЛЕОФИЛАМИ**

**Е.В.Зализная, Т.П.Полещук, С.А.Варениченко, О.К.Фарат, В.И.Марков**

**Ключевые слова:** гидроакридины; основания Шиффа; макроциклы

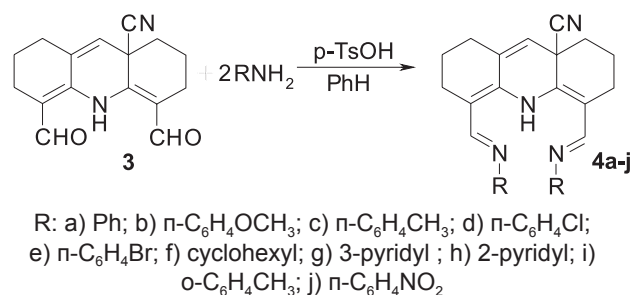
*Основания Шиффа представляют практический интерес в качестве исходных как для комбинаторного синтеза библиотек веществ, так и для создания комплексов с металлами, и в последнее время интенсивность исследований в данном направлении только увеличивается. Возможности практического использования комплексных соединений с органическими лигандами весьма широки: от эффективных катализаторов различных химических процессов до молекулярных сенсоров. В ходе изучения формилирования 5',6',7',8'-тетрагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'H)-она нами была найдена новая домино-реакция, которая позволяет выйти на трициклические гидрированные акридиновые системы. Показано, что несмотря на сниженную электрофильность альдегидных групп в 4,5-диформил-2,3,6,7,8,10-гексагидроакридин-8a(1H)-карбонитриле, он реагирует с различными аминами в бензоле с азеотропной отгонкой воды с применением в качестве катализатора p-TsOH, а также с солянокислым гидроксилламинном в i-PrOH. Полученные основания Шиффа и оксим представляют потенциальный интерес в качестве лигандов для образования хелатных комплексов. В результате реакции диальдегида с N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O вместо ожидаемого гидразона получено макроциклическое соединение – производное гексаазациклооктадецина. Строение всех полученных соединений согласуется с данными ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Предварительные исследования показали, что азометини – 4,5-фенил(циклогексил)иминометил-2,3,6,7,8,10-гексагидроакридин-8a(1H)-карбонитрила образуют комплексные соединения с ионами никеля и меди.*

Scheme 1. Formylation of azine **1** under Vilsmeier-Haack conditions.Scheme 2. Localization of the charge in diformyl **3**.

Recently azomethines, e.g., carbazole series, are widely used as organic ligands [1-9]. It allows obtaining spatial molecules with binding transition metal centres. On the basis of the complexes the highly effective nanoscale sensors can be created. Therefore, it is very important to synthesize precursors, in particular Schiff bases, with a suitable geometry to create chelate complexes with metals. Earlier when studying formylation of various azine and oxazine systems the domino-reaction – rearrangement of spiroquinazoline **1** into tricyclic acridine systems **2** and **3** was found [13] (Scheme 1). In our previous papers the results of studying the reactivity of carbonitrile **2** were presented [14-15]. However, the synthetic potential of 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile **3** has remained completely unstudied.

Due to the peculiar structure of dialdehyde **3** and based on it obtaining of the Schiff bases required for complexation geometry has become possible. According to the data of  $^1\text{H}$  NMR-spectroscopy the formyl group forms a hydrogen bond with proton of the nitrogen endocyclic atom, and it is proven by the strong chemical shift of its signal in the lowest field values ( $\delta$  13.03 ppm). In the IR-spectrum the decrease in the absorption frequency to  $\nu = 1667\text{ cm}^{-1}$  confirms that formyl groups are in conjugation with the N-H group, it is supposed to lead to a decrease in the reactivity of CHO-groups. According to the data of X-ray diffraction analysis C=O bonds are longer in 1.219 Å than the standard C=O double bond distance in aldehydes – 1.192 Å. From the analysis of the structures (Scheme 2) it is obvious that the electrophilicity of carbon atoms in carbonyl groups is significantly lower compared to the aldehyde group unconjugated with an electron-donating substituent. Consequently, aldehyde groups in dialdehyde **3** are vinylogs of amides and, taking into account their low reactivity, it is interesting to study the possibility of forming Schiff bases.

Among several variants of the reaction [16-18] the method of boiling with various amines in benzene

Scheme 3. The synthesis of Schiff bases **4a-j**.

with azeotropic water distillation with *p*-TsOH as a catalyst has been chosen (Scheme 3).

The reaction of dialdehyde **3** with the excess of amine and the catalytic amount of a catalyst lasts for 15 min and results in a good yield of Schiff bases **4a-j**. The structure of compounds **4a-j** obtained corresponds to the data of  $^1\text{H}$  NMR-spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis (Tab. 1, 2). The signal for the NH proton in the spectra of compound **4a-j** is observed as a broadened singlet in the downfield region at about  $\sim 12.5$  ppm, the characteristic signal of the olefin CH-proton [19] is observed as a singlet in the region at about  $\sim 6$  ppm, in the range of 8.1 and 8.6 ppm there are signals of two azomethine protons CH=NR.

The reaction of dialdehyde **3** with hydroxylamine hydrochloride resulted in obtaining a colourless 4,5-bis[(*E*)-(hydroxyimino)methyl]-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile **5**, being of interest as an organic ligand due to its structure (Scheme 4).

The reaction of dialdehyde **3** with hydrazine hydrate resulted in formation of condensation product **6** – 2,3,5,7,8,9,15,16,18,19,20,21,22-dodecahydro-4,6:19,17-dimethenotetrabenzo[*d,g,m,p*][1,2,6,10,11,15]-hexaazacyclooctadecine-4,19(1*H*,14*H*)-dicarbonitrile characterized with a saturated dark red colour in the solution (Scheme 4). This structure was proposed on the basis of  $^1\text{H}$  NMR- and mass-spectra. The signals for NH-groups protons in the NMR-spectra are observed as broadened singlets in the downfield region

Table 1

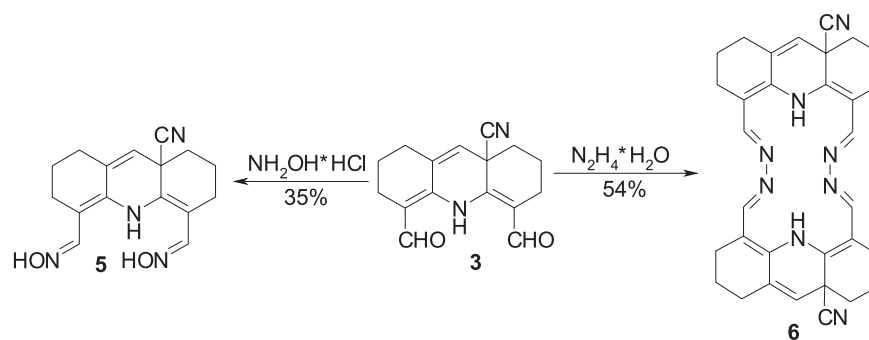
Yields, MP and elemental analysis of compounds **4a-j**; **5-6**

Compound	Yields %	MP, °C	Found, %			Empirical formula, Da	Calculated, %		
			C	H	N		C	H	N
<b>4a</b>	43	168-170	80.37	6.26	13.43	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> 418,55	80.35	6.26	13.39
<b>4b</b>	51	193-194	75.31	6.29	11.70	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 478,60	75.29	6.32	11.71
<b>4c</b>	51	170-172	80.68	6.79	12.56	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> 446,60	80.68	6.77	12.55
<b>4d</b>	77	186-188	68.99	4.95	11.49	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> 487,44	69.00	4.96	11.49
<b>4e</b>	47	220-221	58.33	4.18	9.75	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> 576,34	58.35	4.20	9.72
<b>4f</b>	68	189-190	78.08	8.88	13.04	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> 430,64	78.10	8.89	13.01
<b>4g</b>	44	200-202	74.23	5.76	19.99	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> 420,52	74.26	5.75	19.98
<b>4h</b>	83	205-206	74.28	5.78	19.96	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> 420,52	74.26	5.75	19.98
<b>4i</b>	53	210-211	80.72	6.74	12.51	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> 446,6	80.68	6.77	12.55
<b>4j</b>	50,7	189-190	66.19	4.79	16.53	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> 508,54	66.13	4.76	16.53
<b>5</b>	35	154-156	64.11	6.09	18.74	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 298,35	64.41	6.08	18.78
<b>6</b>	54	265	72.73	6.10	21.26	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> 528,67	72.70	6.10	21.20

Table 2

Data of NMR <sup>1</sup>H and mass-spectra of compounds **4a-j**; **5-6**

Compound	MS: m/z (I,%)	NH	9-CH (pyridine cycle)	CH=NR	Aromatic protons	Aliphatic protons
<b>4a</b>	419 [M+H] <sup>+</sup> (55)	12.5	5.9 (1H,s,CH)	8.5 (1H,s,CH=NR) 8.1 (1H,s,CH=NR)	7.0-7.4 (10H, m, H Ar)	2.2-2.6 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> ); 1.7-2.0 (8H, m, 4CH <sub>2</sub> )
<b>4b</b>	479 [M+H] <sup>+</sup> (53)	12.9	5.9 (1H,s,CH)	8.5 (1H,s,CH=NR) 8.1 (1H,s,CH=NR)	6.5-6.9 (4H, m, 4 H Ar) 7.0-7.2 (4H, m, 4 H Ar)	3.8 (6H, s, 2CH <sub>3</sub> ); 2.2-2.6 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> ); 1.7-2.0 (8H, m, 4CH <sub>2</sub> )
<b>4c</b>	447 [M+H] <sup>+</sup> (100)	12.6	6.0 (1H,s,CH)	8.6 (1H,s,CH=NR) 8.1 (1H,s,CH=NR)	6.7-7.0 (4H, m, 4 H Ar) 7.1-7.3 (4H, m, 4 H Ar)	2.1 (6H, s, 2CH <sub>3</sub> ); .6-2.4 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> ); 1.6-1.9 (8H, m, 4CH <sub>2</sub> )
<b>4d</b>	487 [M] <sup>+</sup> (35)	12.6	5.9 (1H,s,CH)	8.5 (1H,s,CH=NR) 8.0 (1H,s,CH=NR)	6.8-7.0 (4H, m, 4 H Ar) 7.1-7.4 (4H, m, 4 H Ar)	2.1-2.4 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> ); 1.6-1.9 (8H, m, 4CH <sub>2</sub> )
<b>4e</b>	577 [M+H] <sup>+</sup> (27)	13.0	5.9 (1H,s,CH)	8.7 (1H,s,CH=NR) 8.9 (1H,s,CH=NR)	7.0-7.2 (4H, m, 4 H Ar) 7.3-7.5 (4H, m, 4 H Ar)	2.1-2.4 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> ); 1.6-1.9 (8H, m, 4CH <sub>2</sub> )
<b>4f</b>	431 [M+H] <sup>+</sup> (100)	12.8	5.8 (1H,s,CH)	7.9 (1H,s,CH=NR) 8.4 (1H,s,CH=NR)		2.1-2.4 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> ); 1.0-1.7 (28H, m, 14CH <sub>2</sub> )
<b>4g</b>	421 [M+H] <sup>+</sup> (100)	12.7	5.8 (1H,s,CH)	8.0 (1H,s,CH=NR) 8.4 (1H,s,CH=NR)	7.4-7.6 (4H, m, 4 H Ar) 8.1-8.3 (4H, m, 4 H Ar)	1.9-2.2 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> ); 1.4-1.7 (8H, m, 4CH <sub>2</sub> )
<b>4h</b>	421 [M+H] <sup>+</sup> (40)	11.9	6.0 (1H,s,CH)	7.8 (1H,s,CH=NR) 7.5 (1H,s,CH=NR)	7.0 (2H, m, 2 H Ar) 7.2 (2H, m, 2 H Ar) 8.1 (2H, m, 2 H Ar) 8.3 (2H, m, 4 H Ar)	1.8-2.4 (6H, m, 3CH <sub>2</sub> ); 1.3-1.7 (6H, m, 3CH <sub>2</sub> )
<b>4j</b>	447 [M+H] <sup>+</sup> (10)	13.1	5.9 (1H,s,CH)	8.1 (1H,s,CH=NR) 8.6 (1H,s,CH=NR)	7.2-7.6 (4H, m, 4 H Ar) 7.9-8.3 (4H, m, 4 H Ar)	2.2-2.4 (6H, m, 3CH <sub>2</sub> ); 1.2-1.8 (6H, m, 3CH <sub>2</sub> )
<b>4l</b>	509 [M+H] <sup>+</sup> (9)	13.1	5.9 (1H,s,CH)	8.1 (1H,s,CH=NR) 8.6 (1H, s, CH=NR)	7.1-7.3 (4H, m, 4 H Ar) 7.5-7.8 (4H, m, 4 H Ar)	2.1-2.2 (6H, m, 3CH <sub>2</sub> ); 1.4-1.9 (6H, m, 3CH <sub>2</sub> )
<b>6</b>	528 [M] <sup>+</sup> (34)	11.3	5.9 (2H,s, 2CH)	7.7 (4H, s, 4CH=NR)		2.1-2.4 (8H, m, 3CH <sub>2</sub> ); 1.5-1.9 (16H, m, 3CH <sub>2</sub> )

Scheme 4. The synthesis of dioxime **5** and macrocycle **6**.

(11.3 ppm), there are also the signals of azomethine protons ( $\delta$  7.64 and 7.70 ppm). In mass spectrum the peaks of appropriately protonated molecular ions  $[MH]^+ = 528$  Da are observed.

### Experimental Part

The  $^1H$  NMR-spectra of compounds were recorded in DMSO- $d_6$  on a Varian VXR 200 instrument (200 MHz). The internal standard for all NMR-spectra was TMS. The FAB spectra were recorded with the use of a VG7070 spectrometer. Desorption of ions from the solution of the samples in *meta*-nitrobenzyl alcohol was performed with a beam of argon atoms with energy of 8 keV. Elemental analysis was performed on a LECO CHNS-900 instrument. The reactions and the purity of the compounds obtained were monitored by TLC on Merck Silicagel 60 F-254 plates with  $CHCl_3$ -2-PrOH (10:1) as an eluent.

**The synthesis of Schiff bases 4a-j (general method):** Dissolve the mixture of the diformyl derivative **3** (2.68 g, 0.01 Mol), 0.02 Mol of amine and 0.3 g of *p*-TsOH in benzene (200 mL), reflux for 15 min with continuous removal of water using the Dean-Stark trap. Cool the reaction mixture, evaporate the solvent (~160 mL). Filter the precipitate, and recrystallize from benzene.

**4,5-Bis[(*E*)-(hydroxyimino)methyl]-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile (**5**):** Dissolve diformyl derivative **3** (2.68 g, 0.01 Mol) in

30 mL of *i*-PrOH, add 1.7 g (0.025 Mol) of hydroxylamine hydrochloride, and reflux for 2 h. Cool the reaction mixture to 10°C. Filter the precipitate of product **5**, and recrystallize from acetonitrile.

The NMR-spectra,  $\delta$ , ppm: 10.64 (1H, s, NH); 8.74 (1H, s, OH); 8.43 (1H, s, OH); 6.27 (2H, s, 2CH=NR); 5.56 (1H, s, CH); 2.31-2.38 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>); 1.63-1.81 (8H, m, 4CH<sub>2</sub>).

**2,3,5,7,8,9,15,16,18,19,20,21,22-dodecahydro-4,6:19,17-dimethenotetrabenzo[*d,g,m,p*][1,2,6,10,11,15]-hexaazacyclooctadecine-4,19(1H,14H)-dicarbonitrile (**6**):** Dissolve diformyl derivative **3** (2.68 g, 0.01 Mol) in 1,4-dioxane, add 0.02 Mol of hydrazine hydrate, and reflux for 30 min. Cool the solution to the room temperature, and add water. Filter the precipitate of product **6**, and recrystallize from DMF.

### Conclusions

Thus, this paper shows the possibility of the synthesis of Schiff bases using the reaction of 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile with various amines under acid catalysis with azeotropic removal of water. The reaction of dialdehyde with  $N_2H_4 \cdot H_2O$  resulted in obtaining a macrocyclic compound – a derivative of hexaazacyclooctadecine instead of the expected hydrazone. The preliminary studies have shown that products **4a** and **4f** form complexes with copper and nickel ions. The results of the study will be presented in ongoing papers.

### References

- Hollas A. M., Weixing G., Bhuvanesh N., Ozerov O. *Inorganic Chemistry*, 2011, Vol. 50, pp.3673-3679. Cited 9 times. doi: dx.doi.org/10.1021/ic200026p
- Maeda C., Yoshioka N. *Org. Letters*, 2012, Vol. 14(8), pp.2122-2125. Cited 3 times. doi: 10.1021/ol300585v
- Gaixia D., Yanling W., Zhang W., Dong Y. et al. *Dalton Trans.*, 2013, Vol. 42, pp.2178-1286. Cited 6 times. doi: 10.1039/c2dt31932b
- Barbe J.-M., Habermeyer B., Khoury T., Gros C. P., Richard P., Chen P., Kadish K. M. *Inorganic Chem.*, 2010, Vol. 49, pp.8929-8940. Cited 11 times. doi: 10.1021/ic101170k
- Britovsek G. J., Gibson V. C., Hoarau O. D., Spitzmesser S. K., White A. J. P., Williams D. J. *Inorganic Chem.*, 2003, Vol. 42, pp.3454-3465. Cited 7 times. doi: 10.1021/ic034040q CCC
- Chen P., Lau H., Habermeyer B., Gros C. P., Barbe J.-M., Kadish K. M. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2011, Vol. 15, pp.467-479. Cited 16 times. doi: 10.1142/S1088424611003410
- Gaunt J. A., Gibson V. C., Haynes A., Spitzmesser S. K., White A. J. P., Williams D. J. *Organometallic*, 2004, Vol. 23, pp.1015-1023. Cited 18 times. doi: 10.1021/om034309d CCC
- Gibson V. C., Spitzmesser S. K., White A. J. P., Williams D. J. *Dalton Trans.*, 2003, pp.2718-2727. Cited 8 times. doi: 10.1039/B301902K
- Silva J. de A., Domingos V. F., Marto D., Costa L. D., Silva M. R., Gil J. M., Sobral A. J. F. N. *Tetrahedron Let.*, 2013, Vol. 54, pp.2449-2451. Cited 13 times. doi: 10.1016/j.tetlet.2013.02.071
- Markov V. I., Farat O. K., Varenichenko S. A., Zalznaya K. V., Zubatyuk R. I., Shishkin O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2013, No.8, pp.1158-1165.
- Varenichenko S. A., Farat O. K., Markov V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2015, Vol. 11, pp.1602-1607. Cited 3 times. doi: 10.1007/s10593-014-1626-9
- Farat O. K., Markov V. I., Varenichenko S. A., Dotsenko V. V., Mazepa A. V. *Tetrahedron*, 2015, Vol. 71, pp.5554-5561. Cited 2 times. doi: 10.1016/j.tet.2015.06.069

13. Markov V. I., Farat O. K., Varenichenko S. A., Velikaya E. V. *Mendeleev Communications*, 2012, Vol. 22, pp.101-102. Cited 5 times. doi: 03.017 10.1016/j.mencom.2012
14. Markov V. I., Farat O. K., Velikaya E. V., Varenichenko S. A. *Ukr. Khim. Zhurn., Ukr. Chem. J.*, 2011, Vol. 11, pp.54-59.
15. Zalznaya E. V., Farat O. K., Gorobets N. Yu., Markov V. I., Zubatyuk R. I., Mazepa A. V., Vashchenko E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2015, Vol. 51, pp.327-333. Cited 89 times. doi: 10.1007/s10593-015-1703-8
16. Wheeler O. H., Patai S., *The chemistry of the carbonyl group*. New York, Interscience, 1966, Vol. 1, chapter 11, p.529.
17. Patel I. J., Parmar S. J., *E-J. of Chem.*, 2010, Vol. 7, pp.617-628.
18. Kobayashi T., Sakakura T., Tanaka M. *Tetrahedron Let.*, 1985, Vol. 26(29), pp.3464.
19. Prech E., Bjul'mann F., Affol'ter K. *Opredelenie stroeniya organicheskikh soedineniy. Tablitsy spektral'nykh dannykh [Determining the structure of organic compounds. Tables of Spectral Data]. Directory. Mir, M., 2006, p.438.*

Надійшла до редакції 16.04.2016 р.

---

#### **Acknowledgements**

The authors express acknowledgements for the grant given by the Ministry of Science and Education of Ukraine No. 0115U003159 "New synthetic methods of synthesis of nitrogen and sulphur-containing biological activity compounds".



УДК 547.89 + 547.233

## 4-АМІНОЗАМІЩЕНІ 1,6-ДИГИДРОПІРАЗОЛО[3,4-*e*][1,4] ДІАЗЕПІНИ: СИНТЕЗ, ЯМР-СПЕКТРАЛЬНЕ ТА КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

С.В.Кемський, Ю.С.Бойко, А.В.Большут, С.Ю.Суйков, А.А.Кирильчук, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

**Ключові слова:** 4-амінозаміщені 1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни; структурна модифікація; біоактивні сполуки

Відзначена роль структурної модифікації 1,4-бензодіазепінових систем діалкіламіногрупами, яка раніше була успішно використана для одержання низки важливих похідних із комплексом специфічних біологічних властивостей. В поданій статті значно розширений спектр гетероанельованих діазепінів шляхом розробки препаративно зручного варіанту синтезу нових амінозаміщених піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів. З цієї метою детально досліджена реакція 4-хлоро-1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів із первинними алкіл(арил)амінами та вторинними циклоалкіламінами. Встановлено, що така взаємодія перебігає при 8-10-годинному кип'ятінні в етанолі і у випадку первинних та вторинних алкіламінів приводить до гідрохлоридів 4-аміно-1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів, а в разі ариламінів – до відповідних вільних основ з високими виходами. З'ясовано, що реакція з вторинними амінами дуже чутлива до їх просторових параметрів, тому діетил- або діізопропіламіни не схильні до взаємодії з 4-хлоропохідними 1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів. Структура синтезованих сполук не суперечить результатам елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР-спектрів. Для надійного віднесення сигналів циклоалкіламінозамісників у відповідних 1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінах використані методики COSY та EXSY. Спектральні зміни в процесі протонування 5-циклоалкіламінопіразолодіазепінів узгоджуються з результатами квантово-хімічного моделювання, згідно із яким найвигоднішою є структура з протонуваним атомом азоту в положенні 5 піразолодіазепінової системи.

### 4-AMINOSUBSTITUTED 1,6-DYHIDROPYRAZOLO[3,4-*e*][1,4] DIAZEPINES: THE SYNTHESIS, NMR-SPECTRAL AND QUANTUM-CHEMICAL STUDY

S.V.Kemskii, Yu.S.Boyko, A.V.Bol'but, S.Yu.Suykov, A.A.Kyryl'chuk, M.V.Vovk

**Key words:** 4-aminosubstituted 1,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines; structural modification; bioactive compounds  
The role of the structural modification of 1,4-benzodiazepine systems with dialkylamino groups previously used successfully for a number of important derivatives possessing a complex of specific biological properties has been noted. This paper significantly expands the variety of hetero-annulated diazepines by developing a preparatively convenient synthetic route of new amino substituted pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines. For this purpose, the reaction of 4-chloro-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines with the primary alkyl (aryl) amines and the secondary cycloalkylamines has been studied in detail. It has been found that this interaction occurs under 8-10 hour reflux in ethanol and for the primary and secondary alkylamines it leads to 4-amino-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepine hydrochlorides, and in case of aryl amines – to their corresponding free bases with high yields. The reaction of the secondary amines has been shown to be very sensitive to their steric parameters: diethyl- or diisopropylamines do not interact with 4-chloro derivatives of 1,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines. The structure of the compounds synthesized is consistent with the results of elemental analysis, LS/MS-, IR- and NMR-spectra. The COSY and EXSY methods were used for reliable identification of signals of cycloalkylamino substituents of 1,6 dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines. Changes in NMR-spectra during protonation of 5-cycloalkylaminopyrazolodiazepines correspond to the results of quantum chemical simulations, according to them the preferred structure is the one with the protonated nitrogen atom in position 5 of the pyrazolodiazepine system.

### 4-АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ 1,6-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[3,4-*e*][1,4] ДИАЗЕПИНЫ: СИНТЕЗ, ЯМР-СПЕКТРАЛЬНОЕ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В.Кемский, Ю.С.Бойко, А.В.Большут, С.Ю.Суйков, А.А.Кирильчук, М.В.Вовк

**Ключевые слова:** 4-аминозамещенные 1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4] диазепины; структурная модификация; биоактивные соединения

Отмечена роль структурной модификации 1,4-бензодиазепиновых систем диалкиламиногруппами, которая ранее была успешно использована для получения ряда важных производных с комплексом специфических биологических свойств. В данной статье значительно расширен спектр гетероаннелированных диазепинов путём разработки препаративно удобного варианта синтеза новых аминозамещенных пиразоло[3,4-*e*][1,4] диазепинов. С этой целью подробно исследована реакция 4-хлор-1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4] диазепинов с первичными алкил(арил)амінами и вторичными циклоалкіламінами. Установлено, что такое взаимодействие протекает при 8-10-часовом кипячении в этаноле и в случае первичных и вторичных алкіламінов приводит к гидрохлоридам 4-аміно-1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінов, а в случае ариламінів – к соответствующим свободным основаниям с высокими выходами. Показано, что реакция со вторичными амінами чувствительна к их пространственным параметрам, и диэтил- или диізопропіламіны не склонны к взаимодействию с 4-хлорпроизводными 1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінов. Структура синтезированных соединений не противоречит данным элементного анализа, хроматомасс-, ИК- и ЯМР-спектров. Для надежного отнесения сигналов циклоалкіламінозаместителей в соответствующих 1,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінах использованы методики COSY и EXSY. Спектральные изменения в процессе протонирования 5-циклоалкіламінопіразолодіазепінов согласуются с результатами квантово-хімічного моделирования, согласно которым наиболее выгодной является структура с протонированным атомом азота в положении 5 піразолодіазепінової системи.

Модифікація 1,4-діазепінових структур у теперішній час розглядається як один із найефективніших варіантів створення на їх основі нових типів біоактивних речовин [1-5]. Такий підхід був успішно опробований при екзофункціоналізації азепінового циклу 1,4-бензодіазепінів діалкіламіногрупами, що дозволило отримати низку важливих похідних із високоосновним амідиним фрагментом. Серед них знайдені інгібітори холецистокінінових рецепторів [6-8] та циклічної нуклеотид-фосфодіастерази [9,10]. Деякі представники таких сполук можуть знайти використання при лікуванні раку [11], хвороби Альцгеймера [12], а також аритмічних захворювань [13].

У свою чергу, амінодіазепіни конденсовані з іншими гетероциклічними ядрами, залишаються практично невідомими. Серед них описані тільки 6-циклоалкіламінопіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни, які є інгібіторами ферменту фосфодіастерази 4 [14]. В силу цього видавалось важливим значно розширити діапазон гетероарильних амінодіазепінів шляхом розробки препаративно зручного підходу до нових піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів. Важливими параметрами цих сполук, які можуть модулювати біологічну активність та інші варіанти досі не дослідженого прикладного використання, є вплив магнітної анізотропії бокових замісників на спектральні характеристики молекули та внутрішньо-молекулярна рухливість.

Раніше автори праць [6, 9] показали, що деякі 5-аміно-1,4-бензодіазепіни можуть бути отримані реакцією відповідних 5-хлоропохідних із вторинними циклоалкіламінами. З урахуванням цього факту в ролі ключових субстратів були обрані нещодавно [15] синтезовані нами 4-хлоро-1,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіни **1a-d** та детально досліджена їх взаємодія із широким набором різноманітних аміносполук: первинними алкіламінами **2a-d**, ароматичним амінами **3a-c** та вторинними циклоалкіламінами **4a-e**. Встановлено, що на відміну від 5-хлоро-1,4-бензодіазепіну-2-онів [9], які реагують із циклоалкіламінами в досить жорстких умовах (40 год при 110°C), взаємодія сполук **1a-c** із перерахованими вище амінами реалізується при 8-10 год кип'ятінні в етанолі. При цьому у випадку первинних амінів **2a-d** утворюються гідрохлориди амінодіазепінів **5a-d** із виходами 77-92%. В разі амінів **3a-c** продуктами реакції є виділені як вільні основи із виходами 79-88% 4-*N*-арилпохідні **6a-c**. В свою чергу, циклоалкіламіни **4a-e** приводять до утворення продуктів заміщення у вигляді гідрохлоридів, вміст яких не перевищував 60-80%. Нейтралізацією бікарбонатом натрію вони були переведені у вільні основи **7a-f**, виходи яких після хроматографічного очищення сягали 42-62%. Варто зазначити, що реакція із вторинними амінами дуже чутлива до їх

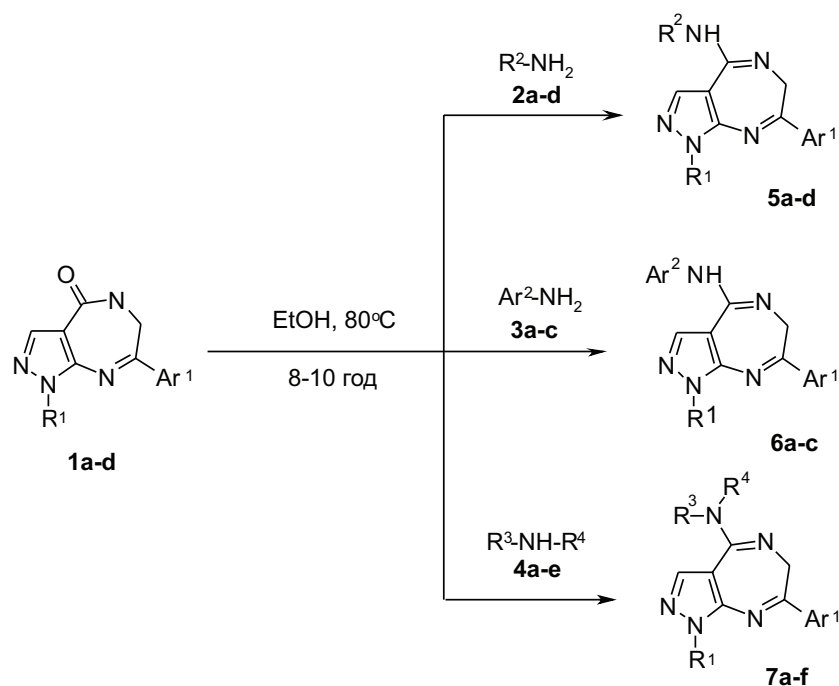
просторових параметрів, тому діетил- або діізопропіламін не схильні до взаємодії з 4-хлоропохідними **1a-d** (схема 1).

Склад і будова синтезованих сполук узгоджуються з результатами елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР-спектрів (табл. 1, 2, 3). Зокрема, збереження піразолодіазепінового циклу в результаті нуклеофільного заміщення атома хлору в положенні 4 на первинну аміногрупу підтверджується наявністю у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **5a-d**, **6a-c** сигналів протонів CH<sub>2</sub><sup>6</sup> в діапазоні 4.20-4.70 м.ч., **7a-f** – широких сигналів нееквівалентних протонів CH<sub>2</sub><sup>6</sup> з проявом обміну, а в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C – сигналів атомів вуглецю цієї групи при 44-48 м.ч. В 4-амінозаміщених похідних **7a-f** резонанс цієї групи в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C спостерігається в діапазоні 49-50 м.ч. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H вказана метиленова група, присутня у вигляді дуже широкого сигналу інтенсивністю 2H [або двох широких сигналів інтенсивністю 1H (сполуки **7e**, **7f**)], що виглядають як класичні нееквівалентні протони CH<sub>2</sub> групи в умовах повільного обміну [16]. Наявність хімічного обміну між цими протонами було виявлено з використанням методики EXSY ЯМР спектроскопії.

Виділені сполуки є сильними основами, які для отримання коректних спектрів ЯМР вимагають спеціальних експериментальних процедур. Зокрема, для методик із характеристичним часом більшим за 1 год необхідна ретельна ізоляція від атмосфери через швидку появу протонованих форм. Так, у ЯМР <sup>1</sup>H-спектрах протонованої форми гідрохлоридів сигнали протонів піролідінового (сполука **7b**) або іншого замісника у цьому положенні зміщуються у слабке поле (у разі піролідину додатково розщеплюються ще на два мультиплети), сигнал метильної групи піразолу зміщується у слабке поле, а сигнал CH<sub>2</sub> групи діазепінового кільця залишається широким та зміщується у слабке поле на 0.4 м.ч. Невелике зміщення у слабке поле демонструють також сигнали ароматичного замісника у положенні 7. При наявності у зразку основи залишків іонізованої форми на рівні більше за 1-2% за рахунок обміну стають значно ширшими сигнали груп CH<sub>2</sub> в положеннях 2 та 5 піролідінового замісника основи (рис. 1), що принципово спотворює результати інтегрування спектра. Для віднесення сигналів піролідінового замісника основи та протонованої форми було використано методику gCOSY Bruker.

У спектрі ЯМР <sup>13</sup>C відповідні сигнали атомів вуглецю піролідінового фрагмента зміщуються у слабке поле на 1.8-2.0 м.ч. (C<sup>2</sup> та C<sup>5</sup>) і на 0.1-0.3 м.ч. (C<sup>3</sup> та C<sup>4</sup>), кожен з яких додатково розщеплюється на два сигнали.

Характеристики сигналів протонів замісників у положенні 5 діазепінового циклу в обраному ряду



**1**, R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = Ph (**a**), R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), R<sup>1</sup> = Ar<sup>1</sup> = Ph (**d**); **2**, R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub> (**a**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (**b**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (**c**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) (**d**); **3**, Ar<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 3,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**); **4**, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**a**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**b**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**c**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**d**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**e**); **5**, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), R<sup>1</sup> = Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (**b**); R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (**c**), R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) (**d**); **6**, R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), Ar<sup>2</sup> = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup> = 3,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**); **7**, R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**a**), R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**b**), R<sup>1</sup> = Me, Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**c**), R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**d**), R<sup>1</sup> = Ar<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**e**), R<sup>3</sup>R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (**f**).

Схема 1

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **5a-d**, **6a-c**, **7a-f**

Сполука	Вихід	Т. пл. °C	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>5a</b>	92	222-224	436	74.45	5.74	16.08	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O	74.89	5.99	15.86
<b>5b</b>	91	202-203	346	69.81	5.43	20.03	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>5</sub> O	69.55	5.54	20.28
<b>5c</b>	77	217-219	421	65.44	6.16	20.09	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	65.63	5.99	19.97
<b>5d</b>	86	216-218	353	64.38	6.69	24.04	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>6</sub> O	64.75	6.86	23.85
<b>6a</b>	88	240-242	436	74.75	5.61	16.28	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O	74.46	5.79	16.38
<b>6b</b>	79	227-229	490	66.04	4.42	14.58	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	66.25	4.57	14.45
<b>6c</b>	83	232-234	487	66.45	5.09	14.44	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	66.73	4.98	14.41
<b>7a</b>	62	246-248	294	69.83	6.44	23.66	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>	69.60	6.53	23.87
<b>7b</b>	57	221-223	327	62.67	5.56	21.53	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>5</sub>	62.29	5.53	21.36
<b>7c</b>	54	178-180	323	66.89	6.79	26.41	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub>	67.06	6.88	26.07
<b>7d</b>	59	153-155	416	69.71	5.92	16.62	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	69.38	6.06	16.86
<b>7e</b>	44	196-198	388	67.97	5.41	18.34	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> S	68.19	5.46	18.07
<b>7f</b>	42	97-99	399	72.08	6.49	20.93	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub>	72.34	6.58	21.09

ІЧ- та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектри сполук **5a-d**, **6a-c**, **7a-f**

Сполука	ІЧ-спектри, $\text{KBr}$ , $\nu_{\text{N-H}}$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектри ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.ч.
<b>5a</b>	3395	3.87 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.38 с (2H, $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.70 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.53 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.09-7.15 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.18-7.43 м (8H <sub>аром.</sub> ), 7.44-7.49 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.26-8.29 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.35 с (1H, $\text{H}^3$ ) 10.05-10.28 ш.с (2H, NH + HCl).
<b>5b</b>	3390	3.32 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J$ 4.9 Гц), 3.51 т (2H, $\text{HOCH}_2$ , $J$ 5.1 Гц), 4.26 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 4.98-5.02 м (1H, OH), 7.40-7.48 м (H <sub>аром.</sub> ), 7.45-7.65 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.74-7.85 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.04-8.10 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.18 с (1H, $\text{H}^3$ ), 10.34-10.53 ш.с (2H, NH + HCl).
<b>5c</b>	3392	2.62 с (6H, $\text{NCH}_3$ ), 3.10 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J$ 4.8 Гц), 3.74 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J$ 5.0 Гц), 4.37 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.55 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.26-7.37 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.64-7.71 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.26-7.31 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.43 с (1H, $\text{H}^3$ ), 10.58-10.73 ш.с (2H, NH + HCl).
<b>5d</b>	3395	2.30 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J$ 4.8 Гц), 2.10 т (2H, $\text{CH}_2\text{N}$ , $J$ 4.7 Гц), 2.61-2.73 м (4H <sub>морфолін'</sub> , $\text{NCH}_2$ ), 2.84-2.94 м (4H <sub>морфолін'</sub> , $\text{OCH}_2$ ), 3.54 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 4.20 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 7.38-7.47 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.69-7.78 м (3H <sub>аром.</sub> ), 8.31 с (1H, $\text{H}^3$ ), 10.47-10.75 ш.с (2H, NH + HCl).
<b>6a</b>	3416	2.25 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.87 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.38 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.59 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.15 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.21-7.46 м (9H <sub>аром.</sub> ), 8.21 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8.52 с (1H, $\text{H}^3$ ) 8.49-9.32 ш.с (1H, NH).
<b>6b</b>	3405	3.87 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.44 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.57 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.08-7.17 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.21-7.83 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.63-7.39 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7.22-7.32 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.51 с (1H, $\text{H}^3$ ), 10.26-10.89 уш.с (1H, NH).
<b>6c</b>	3410	3.77 с (6H, $\text{OCH}_3$ ), 4.42 с (2H, $\text{CH}_2^6$ ), 5.58 с (2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.49-6.52 м (H <sub>аром.</sub> ), 6.68-6.75 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.27-7.59 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.63 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 6.8 Гц), 7.29 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 6.8 Гц), 8.52 с (1H, $\text{H}^3$ ) 9.89-10.02 уш.с (1H, NH).
<b>7a*</b>		1.91 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.02. м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.35 ш.с (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.59 м. (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.82 м (2H, $\text{CH}_2$ <sub>діазепін</sub> ), 3.95 с (3H $\text{CH}_3$ ), 7.59 т (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.4 Гц), 7.66 т (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.4 Гц), 8.33 с (1H), 8.36 д (2H, $J$ 7.4 Гц), 10.0 с (1H, NH).
<b>7b</b>		1.75-1.81 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.46 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 4.00 с (2H, $\text{CH}_2$ <sub>діазепін</sub> ), 3.86 с (3H, $\text{CH}_3$ ) 7.57 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц), 7.91 с. (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 8.15 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц).
<b>7c</b>		2.30 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.46 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.35 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.95 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 4.00 с (2H, $\text{CH}_2$ <sub>діазепін</sub> ), 7.43-7.49 м (3H <sub>аром.</sub> ), 7.65 с (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 8.17 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц).
<b>7d</b>		3.32 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.74 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.71 с (2H, $\text{CH}_2$ <sub>діазепін</sub> ), 3.87 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 5.47 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 6.97 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 9.0 Гц), 7.35-7.20 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.67 с (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 8.18 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.7 Гц).
<b>7e</b>		2.67 ш.с (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.71 м (4H, $2\text{CH}_2$ ), 3.5 ш.с., 5.06 ш.с. (2H, $\text{CH}_2$ ), 7.35 т (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.3 Гц), 7.54-7.44 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.85с (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 7.86 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.5 Гц), 8.16 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц).
<b>7f</b>		2.01 ш.с (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.60 ш.с. (2H, $\text{CH}_2$ ), 2.71 ш.с. (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.42 ш.с. (1H, $0.5\text{CH}_2$ ), 3.65 ш.с. (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.71 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 5.19 ш.с (1H, $0.5\text{CH}_2$ ), 7.37 т (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.9 Гц), 7.44-7.57 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7.87 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.2 Гц), 7.92 с (1H, $\text{H}^3$ <sub>піразол</sub> ), 8.19 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц).

Примітка: \* Сполука у вигляді гідрохлориду.

не дозволяють проводити рутинний аналіз зв'язаності спінової системи з використанням КССВ через їх значну (більшу за очікувані значення  $J$ ) ширину. Проте з використанням методики COSY навіть у випадку сполуки **7f** вдається отримати повну карту спінової системи (рис. 2).

Віднесення сигналів протонів групи  $\text{CH}_2$  в діазепіновому циклі ускладнене їх значним уширенням. Однак на прикладі сполуки **7f** нам вдалось отримати спектр EXSY з відповідним *in-phase* кроспіком (рис. 3).

Таким чином, підтверджено, що відповідні широкі сигнали у спектрах сполук **7** є проявом по-

вільного обміну (за положенням у відношенні циклу) протонів  $\text{CH}_2$  групи. Суттєвим ускладнюючим фактором отримання спектра EXSY для сполук **7** є значна різниця у релаксаційних характеристиках протонів та мала інтенсивність цільових сигналів. Вихід із такої ситуації був знайдений із використанням релаксаційної паузи у 9 с при часі змішування NOESY 0,5 с та загальному часі експерименту 35 год.

Спектральні зміни в процесі протонування вдається пояснити отриманими результатами квантово-хімічного моделювання. Для аналізу був використаний ряд модельних структур сполуки **7b**



Таблиця 3

ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектри сполук **5a-d**, **6a-c**, **7a-f**

Сполука	$\delta$ , м.ч.						
	$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{Ar}^1, \text{Ar}^2$	$\text{C}^3$	$\text{C}^{3a}$	$\text{C}^4$	$\text{C}^6$	$\text{C}^7$	$\text{C}^{8a}$
<b>5a</b>	42.20 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 51.20 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.79 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 114.66, 126.12, 127.24, 127.98, 128.50, 128.95, 129.58, 129.86, 136.08, 136.64, 138.87, 163.05 $\text{C}_{\text{аром}}^*$	138.87	102.41	155.35	45.88	166.47	147.92
<b>5b</b>	44.50 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.46 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 122.91, 127.09, 128.59, 128.88, 128.94, 131.57, 136.11, 136.74 $\text{C}_{\text{аром}}$	138.39	108.49	156.60	48.36	165.60	146.84
<b>5c</b>	42.52 ( $\text{NCH}_2$ етил), 44.17 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 60.08 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.41 ( $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 125.82, 127.08, 128.12, 128.23, 128.34, 131.43, 132.82, 136.52 $\text{C}_{\text{аром}}$	141.21	110.63	153.54	46.56	165.57	147.35
<b>5d</b>	35.20 ( $\text{NCH}_2$ ), 40.68 ( $\text{CH}_2$ етил), 41.94 ( $\text{CH}_2$ етил), 53.16 ( $\text{N}_2\text{CH}_2$ ), 66.22 ( $\text{O}_2\text{CH}_2$ ), 128.31, 129.08, 129.12, 132.82 $\text{C}_{\text{аром}}$	138.25	102.66	155.60	47.12	166.87	147.48
<b>6a</b>	17.59 ( $\text{CH}_3$ ), 51.24 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.84 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.22, 127.46, 127.53, 127.96, 128.76, 131.53, 132.69, 134.52, 134.52, 134.73, 136.63, 163.42 $\text{C}_{\text{аром}}$	139.87	114.64	163.42	44.96	166.41	148.44
<b>6b</b>	55.24 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.41 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 115.24, 123.45 $\text{C}_{\text{аром},f}$ , 122.00, 124.41, 126.82, 129.26 ( $\text{CF}_3\text{J} = 241\text{ Гц}$ ), 126.29, 126.23, 127.76, 128.56, 129.35, 129.85, 136.54, 152.74, 162.32 $\text{C}_{\text{аром}}$	139.62	112.18	163.85	44.56	164.99	149.41
<b>6c</b>	55.56 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.45 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 95.23, 98.33, 125.28, 127.18, 127.24, 128.90, 129.54, 132.24, 135.28, 136.87, 150.74, 164.25 $\text{C}_{\text{аром}}$	135.28	112.41	163.45	44.69	166.72	149.42
<b>7a</b>	25.62 ( $2\text{CH}_2$ ), 34.94 ( $\text{NCH}_3$ ), 48.98 ( $2\text{CH}_2$ ), 128.71, 129.11, 131.46, 137.46 $\text{C}_{\text{аром}}$	136.35	107.25	159.32	49.79	166.37	148.88
<b>7b</b>	25.12 ( $2\text{CH}_2$ ), 34.54 ( $\text{NCH}_3$ ), 48.62 ( $2\text{CH}_2$ ), 128.88, 130.35, 135.17, 136.55 $\text{C}_{\text{аром}}$	136.37	106.54	156.23	48.42	164.80	147.68
<b>7c</b>	34.97 ( $\text{NCH}_3$ ), 46.22 ( $\text{NCH}_3$ ), 48.61 ( $2\text{CH}_2$ ), 55.23 ( $2\text{CH}_2$ ), 128.77, 129.01, 131.49, 137.25 $\text{C}_{\text{аром}}$	136.40	107.15	160.60	50.15	166.75	149.46
<b>7d</b>	49.33 ( $\text{OCH}_2$ ), 51.66 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.60 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.98 ( $\text{NCH}_2$ ), 114.27, 127.89, 127.97, 128.81, 130.42, 131.04, 136.83, 162.72 $\text{C}_{\text{аром}}^*$	137.03	106.66	161.01	50.00	165.84	149.80
<b>7e</b>	27.21 ( $\text{SCH}_2$ ), 51.13 ( $\text{NCH}_2$ ), 48.61 ( $2\text{CH}_2$ ), 55.23 ( $2\text{CH}_2$ ), 122.88, 127.08, 128.85, 128.95, 129.10, 131.66, 136.76, 138.90 $\text{C}_{\text{аром}}$	137.67	108.44	160.49	50.21	166.08	149.30
<b>7f</b>	28.40 ( $\text{CH}_2$ ), 46.76 ( $\text{NCH}_3$ ), 49.68, 49.97, 58.00, 58.78 ( $\text{CH}_2$ ), 122.99, 127.07, 128.80, 128.90, 129.09, 131.61, 136.68, 138.88 $\text{C}_{\text{аром}}$	138.12	107.99	159.30	49.74	167.57	149.15

(схема 2). Всі структури, які відповідають локальним мінімумам енергії, були повністю оптимізовані без обмежень симетрії із застосуванням програмного пакету TURBOMOLE (версія 6.2) [17,18]. Для оптимізації геометрії використовували метод RI-B97-D/TZVP [19-24] та строгий критерій сходження SCF-розрахунку ( $\text{SCFConv} = 1.0 \times 10^{-8}$  Хартрі) у поєднанні з максимальною точністю інтегрування ( $\text{grid} = 5$ ). Як показують розрахунки, найвигіднішою є структура **II** із протонуваним атомом азоту в положенні 5 піразолодіазепінової системи.

Інші варіанти є значно менш вигідними термодинамічно, і відповідні форми повинні мати

незначну присутність у рівноважній системі (табл. 4). Співвідношення між енергіями форм не змінюється при врахуванні ефекту розчинника (DMSO) за допомогою континуальної моделі COSMO.

В оптимізованій структурі найбільш стабільної протонованої форми **II** (рис. 4) піролідіновий цикл є практично копланарним з імінним фрагментом діазепінового кільця за рахунок спряження неподіленої пари піролідінового атома азоту із  $\pi$ -системою подвійного зв'язку  $\text{C}=\text{N}$  при утворенні протонованої амідінової системи – торсійний кут  $\text{CNCN}$  дорівнює  $6.3^\circ$ . Цей фактор також є вирішальним у стабілізації протонованого ізомера **II**.



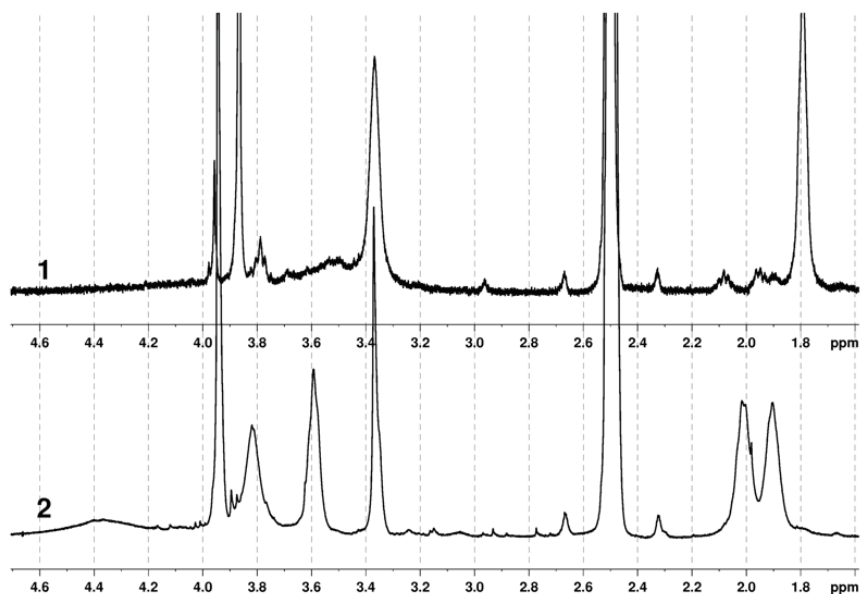


Рис. 1. Порівняння спектрів основи з домішкою іонізованої форми (1) та повністю іонізованої форми (2) сполуки **7b**.

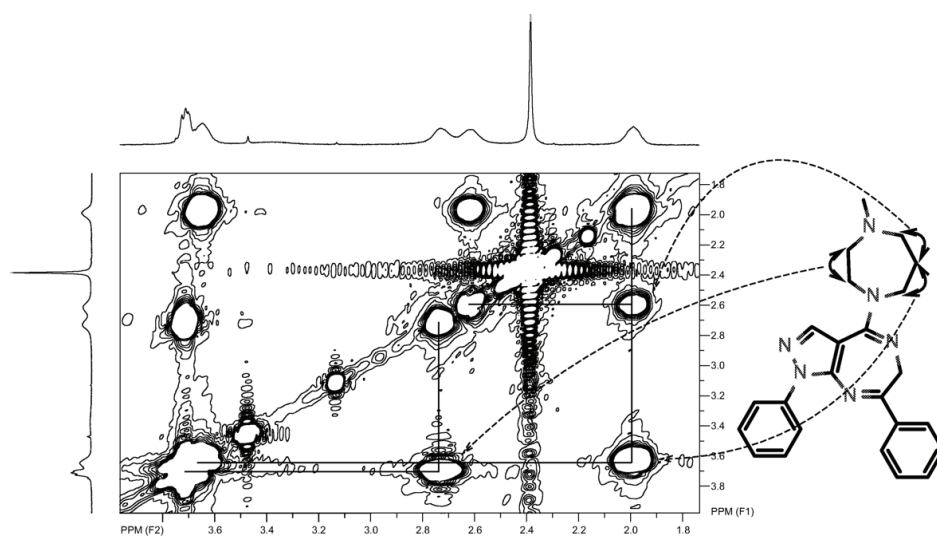


Рис. 2. Фрагмент COSY спектра сполуки **7f** з молекулярним графом для віднесення аліфатичних протонів молекули.

Бар'єр обертання навколо зв'язку між піролідиним та діазепіновим циклами становить 19.3 ккал/моль, що значною мірою пояснює нееквівалентність протонів у положеннях 2 і 5 та 3 і 4 піролідину у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  та відповідних сигналів атомів вуглецю у спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у табл. КВг записані на приладі Bruker Vertex 70. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  отримані на спектрометрі Varian VXR (399.97, 100.613 МГц

відповідно) в розчині  $\text{DMCO-d}_6$ , для сполук **5a-d**, **6a-c** та  $\text{CDCl}_3$  для сполук **7a-f** внутрішній стандарт – тетраметилсилан, температура кімнатна. Для сполуки **7b** додаткові дослідження виконувались на спектрометрі Bruker AVANCE 400 в розчині  $\text{DMCO-d}_6$ , а для сполуки **7f** – на приладі Varian Mercury VX 300. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent G1956B LCMS System з хроматографом 1100 HPLC Series.

Для локалізації структур перехідних станів використовували ефективну процедуру сканування

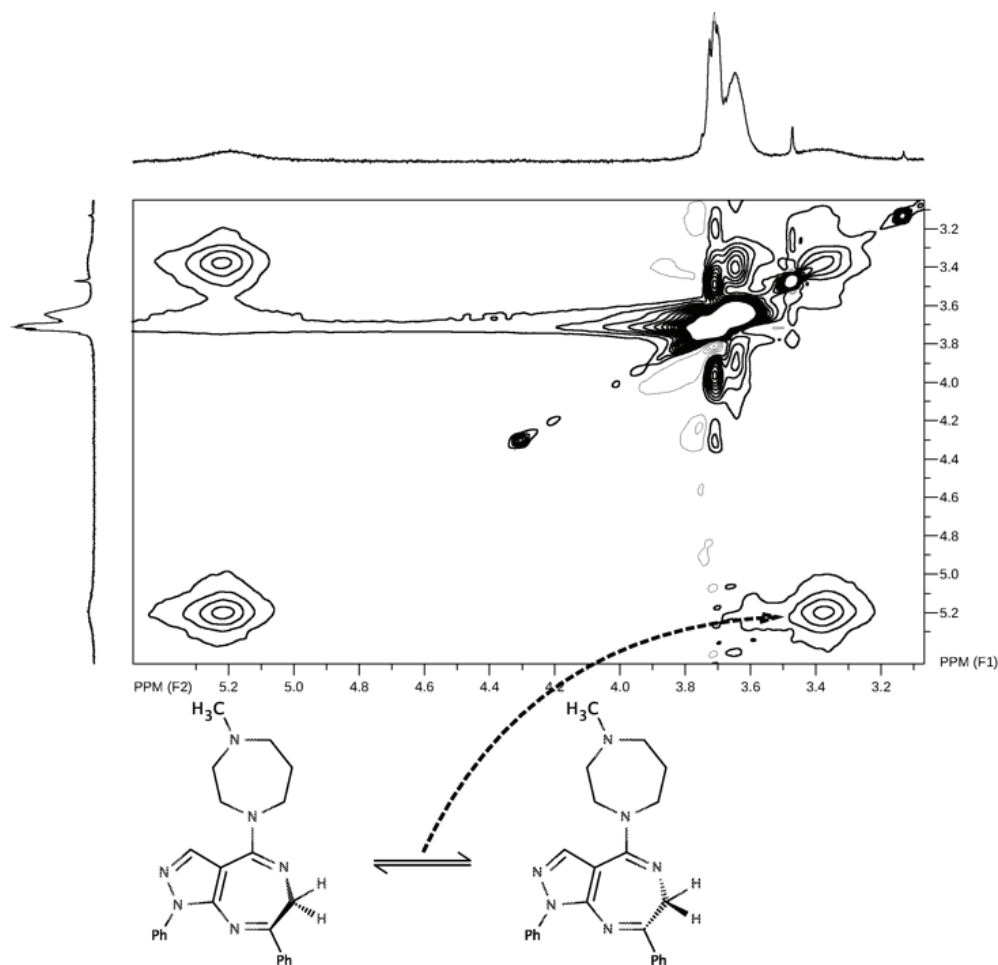


Рис. 3. Фрагмент EXSY спектра сполуки **7f** із крос-піком за рахунок просторового обміну між протонами групи  $\text{CH}_2$  діазепінового циклу.

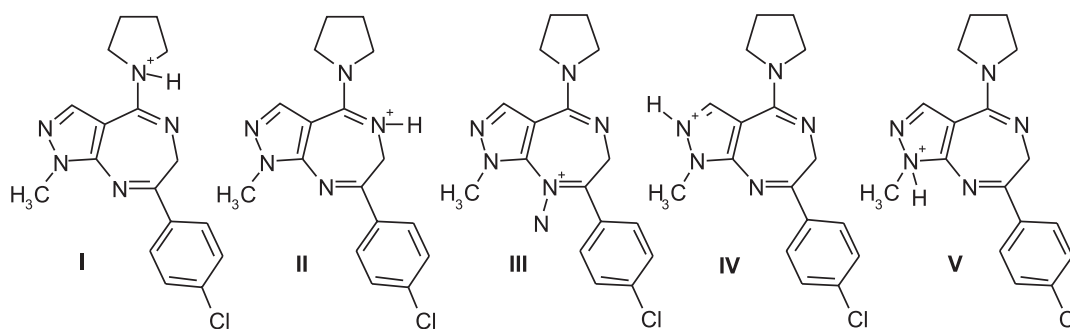


Схема 2. Можливі структури протонованої форми сполуки **7b**.

поверхні потенційної енергії за допомогою програмного пакету GAUSSIAN-09 [25] у наближенні VP86/6-31G\* [26-31] зі слабким критерієм сходження та середньою точністю інтегрування для пришвидшення розрахунку. Декартові координати, що відповідали максимуму енергії, в подальшому застосовувались для локалізації структур перехідних станів на рівні наближення VP86/6-311+G\*\* [32]. При цьому використовували критерій сходження за замовчуванням та підвищену точність інтегрування (Int=UltraFine). Частоти коливань

розраховували аналітично (GAUSSIAN) або числовим методом (TURBOMOLE). Для локальних мінімумів всі розраховані частоти виявились реальними, для кожного перехідного стану отримували одну уявну частоту. Ефекти розчинника вираховували за допомогою оптимізації геометрії із застосуванням процедури COSMO [33-35]. Програму RuMOL [36] застосовували для графічного представлення структур.

**Гідрохлориди 7-арил-1,6-дигідропіразоло [3,4-*e*][1,4]діазепін-4-алкіламінів (5a-d).** До сус-

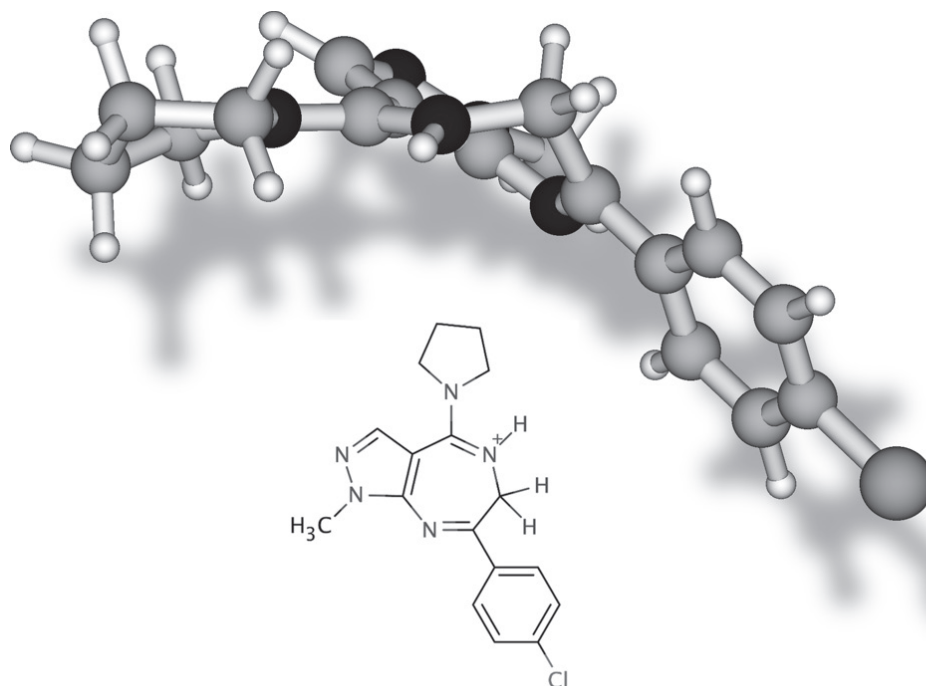


Рис. 4. Відносна орієнтація замісника у положенні 5 та діазепінового циклу у сполуці **7a**.

#### Таблиця 4

Розрахована (B97-D/TZVP) відносна вільна енергія Гіббса для ізомерних форм **I-V** у газовій фазі та з урахуванням ефекту розчинника

Структура	$\Delta G$ у газовій фазі	$\Delta G$ у DMSO
<b>I</b>	23.0	20.5
<b>II</b>	0.0	0.0
<b>III</b>	21.6	21.5
<b>IV</b>	20.6	18.7
<b>V</b>	46.4	44.8

пензії 0,3 г (0,94 ммоль) 4-хлоропіразолодіазепіну **1a-d** в 10 мл абсолютного етанолу додають 1,41 ммоль алкіламіну **2a-d** і кип'яють впродовж 8 год. Реакційну суміш фільтрують гарячою, з фільтрату при охолодженні отримують осад, який відфільтровують і сушать у вакуумі.

**7-Арил-N-(4-арил)-1,6-дигідропіразоло [3,4-e] [1,4]діазепін-4-аміни (6a-c)**. До суспензії 0,4 г (1,25 ммоль) 4-хлоропіразолодіазепіну **1a-d** в 15 мл абсолютного етанолу додають 1,38 ммоль арил-аміну **3a-c** і кип'яють впродовж 10 год. Реакційну суміш фільтрують гарячою, з фільтрату при

охолодженні отримують осад, який відфільтровують і сушать на повітрі.

**7-Арил-4-циклоалкіламіно-1,6-дигідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4-аміни (7a-f)**. До суспензії 0,3 г (0,94 ммоль) 4-хлоропіразолодіазепіну (**1a-d**) в 10 мл абсолютного етанолу додають 1,9 ммоль циклоалкіламіну **4a-e** і кип'яють впродовж 8 год. Реакційну суміш упарюють, до залишку додають 10 мл 20%-вого водного розчину бікарбонату натрію, органічний шар екстрагують хлористим метиленом (3×10 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і очищують хроматографуванням на силікагелі (метанол-хлороформ, 1:3).

#### Висновки

1. Розроблено препаративно зручний спосіб одержання нових амінозаміщених піразоло[3,4-e][1,4]діазепінів, який ґрунтується на взаємодії 4-хлоро-1,6-дигідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепінів із первинними алкіл(арил)амінами та вторинними циклоалкіламінами.

2. За рахунок поєднання ЯМР спектральних та квантово-хімічних методів оцінені особливості протонування цих основ та внутрішньомолекулярної рухливості.

#### Література

- Ramajayam R., Girdhar R., Yadav M. R. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2007, Vol. 7, pp.793-812.
- Insuasty B., Ramirez J., Becerra D., Echeverry C., Quiroga J., Abonia R., Robledo S. M., Velez I. D., Upegui Y., Munoz J. A., Ospina V., Noguera M., Cobo J. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, Vol. 93, pp.401-413.
- Pertejo P., Garcia-Valverde M., Pena P., Cordero N. A., Torroba T., Gonzalez-Ortega A. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, Vol. 12, pp.4905-4916.
- El-Subbagh H. I., Hassan G. S., El-Messery S. M., T. Al-Rashood S. T., Al-Omary F. A. M., Abulfadl Y. S., Shabayek M. I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 74, pp.234-245.
- Hernandez S., Moreno I., SanMartin R., Herrero M. T., Dominguez E. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, Vol. 9, pp.2251-2257.

6. Showell G. A., Bourrain S., Neduvélil J. G., Fletcher S. R., Baker R., Watt A. P., Fletcher A. E., Freedman S. B., Kemp J. A., Morshall G. R., Patel S., Smitn A., Matossa V. G. *J. Med. Chem.*, 1994, Vol. 37, pp.719-721.
7. Пат. US 5696110(A)(1997). Заявл.: 09.05.1995. Опубл.: 09.12.1997 [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
8. Пат. US 5618812(1997). Заявл.: 26.07.1995. Опубл.: 08.04.1997 [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
9. Bihel F. J. J., Justiniano H., Schmitt M., Hellal M., Mohamed A. Ibrahim M. A., Lugnier C., Bourguignon J.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, Vol. 21, pp.6567-6572.
10. Пат. US 2004152888(A1)(2004). Заявл.: 07.06.2002. Опубл.: 08.05.2004 [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
11. Пат. WO2010121164(A2)(2010). Заявл.: 17.04.2009. Опубл.: 21.10.2010 [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
12. Пат. US 2002045747(A1)(2002). Заявл.: 30.07.2001. Опубл.: 18.04.2002 [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
13. Пат. US 5595990(1997). Заявл.: 27.03.1995. Опубл.: 21.01.1997 [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
14. Пат. US 20030171364(A1)(2003). Заявл.: 27.12.2002. Опубл.: 11.09.2003 [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://worldwide.espacenet.com>
15. Kemsii S. V., Bol'but A. V., Vovk M. V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, Vol. 51, pp.1481-1487.
16. Hyunter Kh. *Vvedeniye v kurs spektroskopii YaMR. Perevod s angliyskoho.* Moskva, 1984.
17. Ahlrichs R., Bär M., Häser M., Horn H., Kölmel C. *Chem. Phys. Lett.*, 1989, Vol. 162, pp.165-169.
18. Furche F., Ahlrichs R., Hättig C., Klopper W., Sierka M., Weigend F. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 4, pp.91-100.
19. Whitten J. L. *J. Chem. Phys.*, 1973, Vol. 58, pp.4496.
20. Dunlap B. I., Connolly J. W. D., Sabin J. R. *J. Chem. Phys.*, 1979, Vol. 71, pp.3396.
21. Vahtra O., Almlöf J., Feyereise M. *W. Chem. Phys. Lett.*, 1993, pp.514-518.
22. Eichkor K., Treutler O., Öhm H., Häser M., Ahlrichs R. *Chem. Phys. Lett.*, 1995, Vol. 240, pp.283-289.
23. Grimme S., Antony J., Schwabe T., Mück-Lichtenfeld C. *Org. Biomol. Chem.*, 2007, Vol. 5, pp.741-758.
24. Schäfer A., Huber C., Ahlrichs R. *J. Chem. Phys.*, 1994, Vol. 100, pp.5829-5835.
25. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Robb M. A., Cheesema J. R., Scalmani G., Barone V., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Peralta E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Raghavachari K., Rendel A. I., Burant J. C., Iyengar S. S., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Farkas O., Foresman B., Ortiz J. V., Fox J. C., Gaussian, Inc., Wallingford CT 2010.
26. Becke A. D. *Phys. Rev. A*, 1988, Vol. 3, pp.3098-3100.
27. Perdew J. P. *Phys. Rev. B*, 1986, Vol. 33, pp.8822-8824.
28. Ditchfield R., Hehre W. J., Pople J. A. *J. Chem. Phys.*, 1971, Vol. 54, pp.724-728.
29. Hariharan P. C., Pople J. A. *Theor. Chim. Acta*, 1973, Vol. 28, pp.213-222.
30. Hariharan P. C., Pople J. A. *Mol. Phys.*, 1974, Vol. 27, pp.209-214.
31. Hehre W. J., Ditchfield R., Pople J. A. *J. Chem. Phys.*, 1972, Vol. 56, pp.2257-2261.
32. Frisch M. J., Pople J. A., Binkley J. S. *J. Chem. Phys.*, 1984, Vol. 80, pp.3265.
33. Klamt A., Schüürmann G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, 1993, pp.799-805.
34. Schäfer A., Klamt A., Sattel D., Lohrenz J. C. W., Eckert F. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2000, Vol. 2, pp.2187-2193.
35. Klamt A. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2011, Vol. 1, pp.699-709.
36. Schrödinger, LLC August 2010.

Надійшла до редакції 22.07.2016 р.

УДК 54.057:547.789

# СИНТЕЗ ПОХІДНИХ N-[4-МЕТИЛ(4<sup>1</sup>-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-R-ФЕНІЛІМІНОТІАЗОЛ-3-ІЛ]-МОРФОЛІНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ ГАНЧА

Л.О.Перехода<sup>1</sup>, Г.О.Єрємін<sup>1</sup>, І.В.Драпак<sup>2</sup>, І.А.Сич<sup>1</sup>, А.М.Демченко<sup>3</sup>, С.О.Коміхов<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

<sup>3</sup> Інститут фармакології і токсикології НАМН України

<sup>4</sup> НТК «Інститут монокристалів» НАН України

<sup>5</sup> Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

*Ключові слова:* похідні 2-R-фенілімінотіазолу; синтез; реакція Ганча; фізико-хімічні властивості

Продовжуючи пошук нових біологічно активних речовин серед похідних 2-R-фенілімінотіазолу за реакцією Ганча, ми синтезували новий ряд похідних N-[4-метил(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну. Гідрохлориди N-[4-метил-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **3** та гідроброміди N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **5** були одержані кип'ятінням в етанолі еквімолярних кількостей несиметричних тиосечовин **1** з α-хлорацетоном **2** та α-бром-4-хлорацетофеноном **4**, відповідно. N-[4-(4<sup>1</sup>-Хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліни **6** були одержані нейтралізацією сполук **5** з використанням 10% розчину NH<sub>4</sub>OH. Задовільні виходи синтезованих сполук **3**, **5**, **6** були одержані протягом 1-3 годин. Похідні N-[4-метил(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну були одержані кристалізацією з органічних розчинників з виходами 74-87%. Структура і чистота синтезованих сполук були підтверджені даними елементного аналізу, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії і хромато-мас-спектрометрії. Так як в результаті реакції можливе утворення двох ізомерів, для встановлення істинної будови одержаних речовин була використана спектроскопія ЯМР із її спеціальними прийомами. Дослідження проведені на прикладі продукту реакції **6i**, в результаті яких доведено, що дана структура є саме N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-(4<sup>1</sup>-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліном **6i**. На основі результатів проведених досліджень структури синтезованих сполук запропонований можливий механізм перебігу досліджуваної реакції.

## THE SYNTHESIS OF N-[4-METHYL(4<sup>1</sup>-CHLOROPHENYL)-2-R-PHENYLIMINOTHIAZOL-3-YL]-MORPHOLINE DERIVATIVES BY HANTZSCH REACTION

L.O.Perekhoda, H.O.Yeromina, I.V.Drapak, I.A.Sych, A.M.Demchenko, S.O.Komykhov

**Key words:** 2-R-phenyliminothiazole derivatives; synthesis; Hantzsch reaction; physical and chemical properties  
Continuing the search for biologically active substances among 2-R-phenyliminothiazole derivatives a new series of N-[4-methyl(4<sup>1</sup>-chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine derivatives has been synthesized by Hantzsch reaction. Hydrochlorides of N-[4-methyl-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine **3** and hydrobromides of N-[4-(4<sup>1</sup>-chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine **5** were obtained by boiling the equimolar amounts of asymmetric thioureas **1** with α-chloroacetone **2** and α-bromo-4-chloroacetophenone **4**, respectively, in the ethanol medium. N-[4-(4<sup>1</sup>-Chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine **6** were obtained by neutralizing compounds **5** using 10% NH<sub>4</sub>OH solution. Satisfactory yields of compounds **3**, **5**, **6** were obtained within 1-3 hours. N-[4-methyl(4<sup>1</sup>-chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine derivatives **3**, **5**, **6** were crystallized from organic solvents and obtained with the yields of 74-87%. The structures and purity of **3**, **5**, **6** have been confirmed by elemental analysis, <sup>1</sup>H NMR-spectra and chromatomass spectroscopy. As a result of Hantzsch reaction formation of two isomeric structures is possible. Therefore, to determine a true structure of the compounds obtained NMR spectroscopy with its special techniques was used. The studies have been conducted on the example of the reaction product **6i**, and it has been proven that this structure is exactly N-[4-(4<sup>1</sup>-chlorophenyl)-2-(4<sup>1</sup>-chlorophenylimino)thiazol-3-yl]-morpholine **6i**. Based on the research results of the structure of the compounds synthesized a possible mechanism of the reaction studied has been proposed.

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ N-[4-МЕТИЛ(4<sup>1</sup>-ХЛОРОФЕНИЛ)-2-R-ФЕНИЛИМИНОТІАЗОЛ-3-ІЛ]-МОРФОЛИНА РЕАКЦИЕЙ ГАНЧА

Л.А.Перехода, А.А.Еремина, И.В.Драпак, И.А.Сыч, А.М.Демченко, С.О.Коміхов

**Ключевые слова:** производные 2-R-фенилиминотиазола; синтез; реакция Ганча; физико-химические свойства

Продолжая поиск новых биологически активных веществ среди производных 2-R-фенилиминотиазола в условиях реакции Ганча, мы синтезировали новый ряд производных N-[4-метил(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенилиминотиазол-3-іл]-морфолина. Гидрохлориды N-[4-метил-2-R-фенилиминотиазол-3-іл]-морфолина **3** и гідробромиды N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенилиминотиазол-3-іл]-морфолина **5** были получены кипячением в этаноле эквимолярных количеств несимметричных тиомочевин **1** с α-хлорацетоном **2** и α-бром-4-хлорацетофеноном **4**, соответственно. N-[4-(4<sup>1</sup>-Хлорофеніл)-2-R-фенилиминотиазол-3-іл]-морфолины **6** были получены нейтрализацией соединений **5** с использованием 10% раствора NH<sub>4</sub>OH. Удовлетворительные выходы синтезированных соединений **3**, **5**, **6** были получены в течение 1-3 часов.



Целевые соединения **3**, **5**, **6** были получены кристаллизацией из органических растворителей с выходами 74-87%. Структура и чистота синтезированных соединений были подтверждены данными элементного анализа,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Так как в результате реакции возможно образование двух изомеров, для установления истинного строения полученных веществ была использована спектроскопия ГМР с ее специальными приемами. Исследования проведены на примере продукта реакции **6i** и доказано, что данная структура является именно N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофенил)-2-(4<sup>1</sup>-хлорофенилимино)тиазол-3-ил]-морфолином **6i**. На основе результатов проведенных исследований структуры синтезированных соединений предложен возможный механизм прохождения исследуемой реакции.

Серед гетероциклічних сполук чільне місце посідають азотовмісні гетероциклічні системи, 10 хемотипів яких, так званих біокорів, є у структурах понад 2000 ліків, що становить близько 30% від загальної кількості фармацевтичних препаратів. Цей факт переконливо свідчить про актуальність і доцільність проведення досліджень, спрямованих на розробку нових методологій одержання 5- і 6-членних азотовмісних гетероциклічних систем з потужним синтетичним і біологічним потенціалом [1]. Аналіз наукової та патентної літератури показав, що похідні 1,3-тіазолу проявляють широкий спектр біологічної активності: анагетичну [2], антиагрегантну [3], антимікробну [4], вазодилатційну [5] та багато інших видів активності при низькій токсичності. В результаті попередніх досліджень нами вже одержаний ряд похідних 2-[4-арил(адамантил)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу [6].

В цій роботі представлений синтез нового ряду похідних N-[4-метил(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну в умовах реакції Ганча та досліджені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук за допомогою сучасних методів.

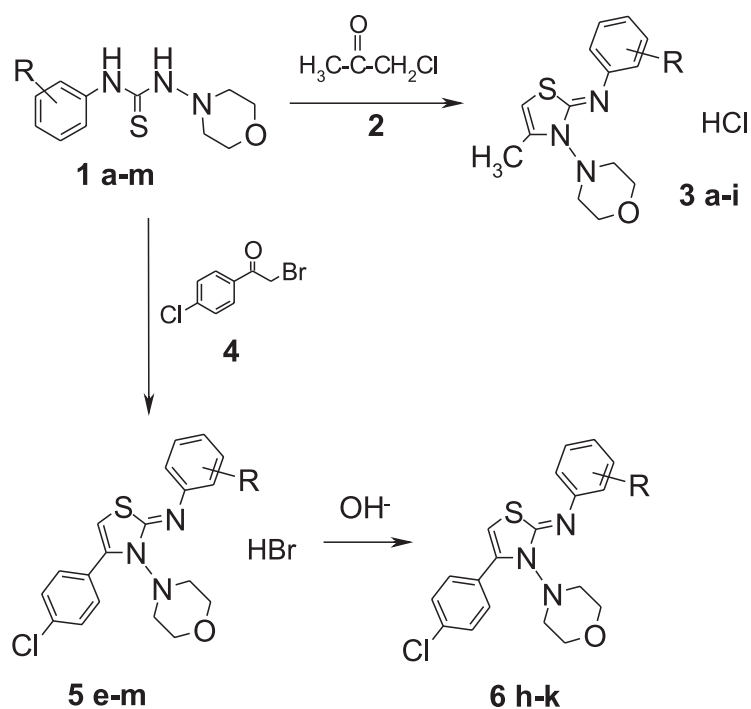
Синтез похідних N-[4-метил(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **3a-i**, **5e-g**, **5l**, **5m**, **6h-k** був здійснений згідно зі схемою 1.

Одержання несиметричних тіосечовин **1a-m** при взаємодії арилізотіоціанатів та морфолін-4-аміну дає можливість вже на стадії циклізації вводити в структуру цільових сполук **3**, **5**, **6** замісники різної електронної природи.

Задовільні виходи похідних N-[4-метил-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **3a-i** одержані при проведенні реакції протягом 1 години. Спроби збільшити виходи, подовжуючи час проведення реакції, виявилися нерезультативними. Задовільні виходи похідних N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну **5e-g**, **5l**, **5m**, **6h-k** одержані протягом 1-3 годин.

Цільові сполуки **3a-i**, **5e-g**, **5l**, **5m** – білі і світло-жовті кристалічні речовини, розчинні у воді, метанолі, етанолі, пропанолі-2, малорозчинні в гептані, нерозчинні в хлороформі.

Цільові сполуки **6h-k** – білі і світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в метанолі, етанолі, пропанолі-2, малорозчинні в гептані, нерозчинні в хлороформі, воді.



Для сполук **1**, **3**, **5**, **6**: a) 3-Cl; b) 2,4-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>; c) 2,5-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>; d) 2,6-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>; e) H; f) 4- $\text{OC}_2\text{H}_5$ ; g) 2- $\text{OCH}_3$ ; h) 2,3-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>; i) 4-Cl; j) 3- $\text{CH}_3$ ; k) 4- $\text{OCH}_3$ ; l) 2- $\text{CH}_3$ ; m) 4- $\text{CH}_3$ .

Схема 1

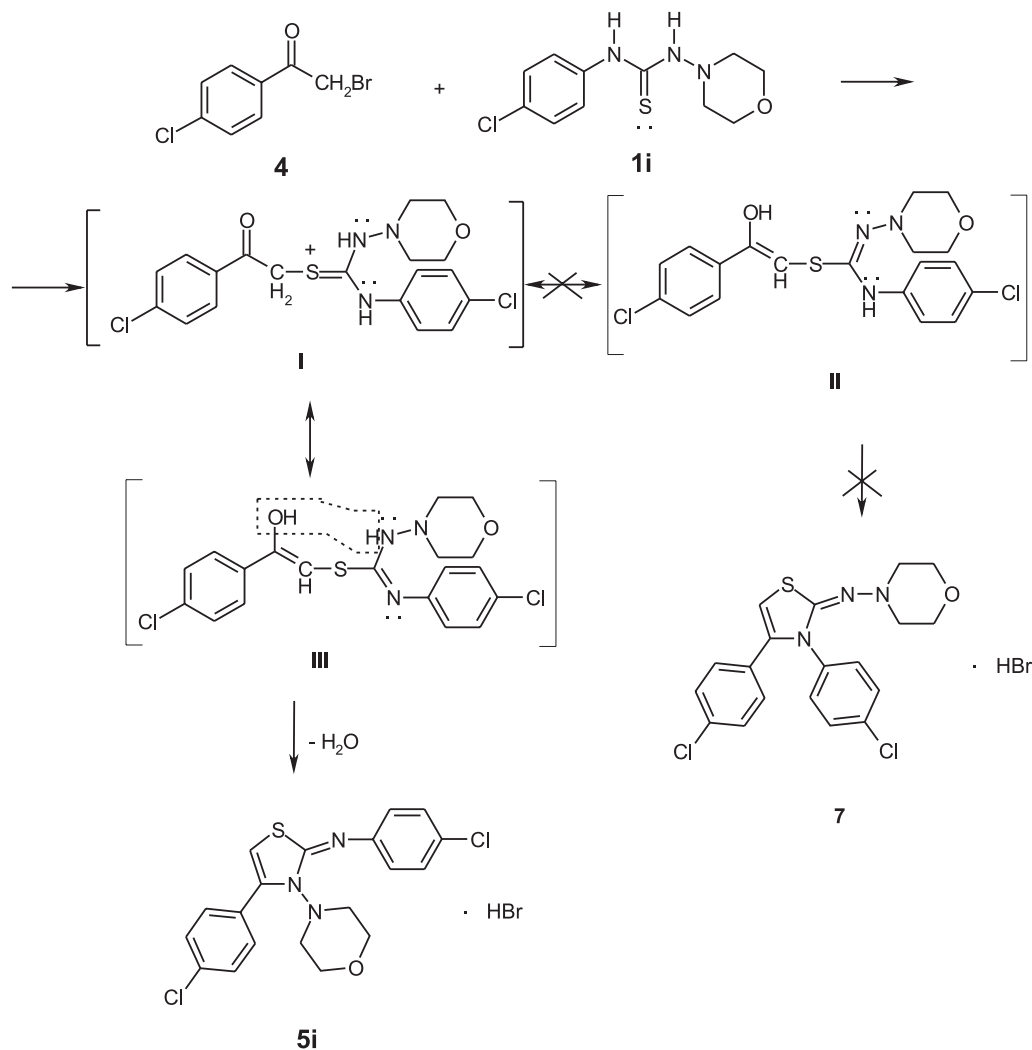


Схема 2

Структура і чистота синтезованих сполук **3a-i**, **5e-g**, **5l**, **5m**, **6h-k** були підтверджені за допомогою хромато-мас-спектрометрії,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу.

В результаті проходження реакції Ганча можливе утворення двох ізомерних структур **5i** або **7** (схема 2).

Проведені хромато-мас-спектрометричні дослідження для некристалізованих сполук виявили наявність лише одного хроматографічного піку і тим самим підтвердили, що досліджувана реакція перебігає за одним напрямком.

Для встановлення істинної будови одержаних речовин нами використана спектроскопія ЯМР із її спеціальними прийомами. Дослідження проведені на прикладі продукту реакції N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-(4'-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну **6i**. При цьому знайдено, що  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр цієї сполуки містить два уширені синглети морфолінового фрагменту при 2,59 та 3,64 м.д., синглет тіазолінового протону при 6,49 м.д., чотири мультиплети для двох AA'XX'-систем двох паразаміщених ароматичних ядер, одне при 7,12 та

7,30 м.д., інше при 7,19 та 7,38 м.д. (віднесення сигналів ароматичних ядер зроблено на основі даних експерименту NOESY). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР цієї сполуки показав наявність 13 сигналів; два з них у аліфатичній області віднесені до Карбонів морфолінового фрагменту, сигнал при 103,6 м.д., імовірно, відповідає Карбону С-4 тіазолінового циклу; чотири сигнали подвійної інтенсивності чітко показують Карбони в *орто*- і *мета*-позиціях ароматичних циклів; решта сигналів (шість) знаходиться у слабких полях. Таким чином,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР дані відповідають структурі сполуки **6i**, наведеній у схемі 2 (сполука **5i**). Додатково експеримент ROESY показав наявність крос-пиків між сигналом 2,59 м.д. морфолінових протонів і *орто*-протонами обох ароматичних ядер (сигнали при 7,12 і 7,19 м.д.), що свідчить про розташування морфолінового фрагменту між цими двома ядрами і таким чином дозволяє впевнено стверджувати – досліджувана структура є N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-(4'-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліном **6i**, синтетичний попередник якої – гідробромід N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-(4'-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін **5i**.

Проведені дослідження структури синтезованих сполук дозволяють припустити такий механізм досліджуваної реакції (схема 2): у процесі реакції відбувається нуклеофільна атака галогенозаміщеного атома Карбону 4-хлорофенілізотіоціанату **4** атомом Сірки 1-морфолін-4-іл-3-фенілтіосечовини **1i**, а в результаті конденсації утворюється ациклический інтермедіат **I**, при стабілізації якого теоретично можливе утворення резонансних структур **5i** або **7**. У результаті утворюється резонансна структура **5i**, так як вона є більш стабільною за рахунок наявності +M ефекту спряження неподіленої пари електронів Нітрогену, зв'язаного з бензольним кільцем, з  $\pi$ -електронами бензольного кільця. За рахунок цього підвищується електронна густина цієї частини молекули, а Нітроген додатково зв'язується з ароматичним ядром за рахунок перекривання його р-орбіталей з  $\pi$ -електронами бензольного кільця, що обумовлює його малорухливість. Неподілена пара електронів атома Нітрогену, зв'язаного з морфоліном, не бере участі в системі спряження і легко відщеплює атом Гідрогену при дегідратації резонансної структури **III**, в результаті якої відбувається циклізація молекули (сполука **5i**).

### Експериментальна частина

Вихідні речовини, допоміжні сполуки та розчинники, які були використані в роботі, отримували та очищали за стандартними методиками. Морфолін-4-амін,  $\alpha$ -хлорацетон були придбані у фірми Acros Organics і використані без додаткового очищення. Несиметричні тіосечовини одержані шляхом взаємодії R-фенілізотіоціанатів і морфолін-4-аміну в середовищі сухого діоксану [6]. Синтез R-фенілізотіоціанатів здійснений шляхом обробки ароматичних амінів тетраметилтіурамдисульфідом з наступним руйнуванням проміжного продукту  $N_{(1)}$ -арил-N,N-диметилтіосечовини під дією концентрованої HCl [7].  $\alpha$ -Бром-4-хлорацетофенон **4** одержували шляхом бромовання 4-хлорацетофенону [8]. Перебіг реакції контролювали методом тонкошарової хроматографії, використовуючи силікагель Fluka (60 F254) пластини (0,25 мм). Візуалізація була зроблена з УФ-світлом. Температури плавлення синтезованих сполук визначали капілярним методом. Елементний аналіз вмісту азоту здійснювали методом Дюма.  $^1H$  ЯМР-спектри реєстрували на приладі Varian Gemini 400 МГц в ДМСО- $d_6$ , як внутрішній стандарт використовували тетраметилсилан (ТМС).  $^{13}C$  ЯМР-спектри та експеримент ROESY виконані на приладі Varian MR-400 в ДМСО- $d_6$ , як внутрішній стандарт використовували тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі  $\delta$  (м.ч.). Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent LC/MSD SL 1100 (США).

**Загальна методика синтезу гідрохлоридів N-[4-метил-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну 3a-i.** Еквімолярні кількості 1-морфолін-4-іл-3-R-фенілтіосечовини **1a-i** та  $\alpha$ -хлорацетону **2** кип'ятили в етанолі протягом 1 год. Кінець реакції контролювали методом ТШХ. Одержані тверді продукти **3a-i** фільтрували, промивали водою і кристалізували з відповідних розчинників.

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-(3-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3a.** Вихід – 87%. Т. пл. – 123-124°C (етанол). Вирахувано для  $C_{14}H_{16}ClN_3OS$  HCl N 12.13%. Знайдено, %: N 12.40. MS m/z: 311.2 [(M+H-HCl)<sup>+</sup>].

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2,4-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3b.** Вихід – 85%. Т. пл. – 110-112°C (пропанол-2).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1.84 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.02 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80-3.01 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.51-3.93 (м, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6.98 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.28-7.49 (м, 3H, Ar-H), 10.80 (с, 1H, NH<sup>+</sup>). Вирахувано для  $C_{16}H_{21}N_3OS$  HCl N 12.36%. Знайдено, %: N 12.50.

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2,5-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3c.** Вихід – 84%. Т. пл. – 115-117°C (пропанол-2).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1.84 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75-3.00 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.50-3.83 (м, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6.99 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.33-7.42 (м, 3H, Ar-H), 10.80 (с, 1H, NH<sup>+</sup>). Вирахувано для  $C_{16}H_{21}N_3OS$  HCl N 12.36%. Знайдено, %: N 12.51.

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2,6-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3d.** Вихід – 86%. Т. пл. – 146-149°C (пропанол-2). Вирахувано для  $C_{16}H_{21}N_3OS$  HCl N 12.36%. Знайдено, %: N 12.53. MS m/z: 304.2 [(M+H-HCl)<sup>+</sup>].

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну 3e.** Вихід – 75%. Т. пл. – 136-138°C (пропанол-2).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.77-2.99 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.42-3.81 (м, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 6.96 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.60-7.72 (м, 5H, Ar-H), 10.80 (с, 1H, NH<sup>+</sup>). Вирахувано для  $C_{14}H_{17}N_3OS$  HCl N 13.47%. Знайдено, %: N 13.65.

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-(4-етоксифеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3f.** Вихід – 77%. Т. пл. – 148-152°C (пропанол-2).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1.38 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.89 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80-2.95 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.42-3.82 (м, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4.13 (кв, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.94 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.19 і 7.52 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10.70 (с, 1H, NH<sup>+</sup>). Вирахувано для  $C_{16}H_{22}N_3O_2S$  HCl N 11.81%. Знайдено, %: N 12.15.

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2-метоксифеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3g.** Вихід – 79%. Т. пл. – 162-165°C (пропанол-2). Вирахувано для  $C_{15}H_{19}N_3O_2S$  HCl N 12.29%. Знайдено, %: N 12.41. MS m/z: 307.2 [(M+H-HCl)<sup>+</sup>].

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-(2,3-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3h.** Вихід – 82%.



Т. пл. – 146-150°C (пропанол-2).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.84 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.94 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.80-2.90 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.49-3.81 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 7.03 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.34-7.52 (м, 3H, Ar-H), 10.90 (с, 1H,  $\text{NH}^+$ ). Вирахувано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS HCl}$  N 12.36%. Знайдено, %: N 12.58.

**Гідрохлорид N-[4-метил-2-(4-хлорофеніл-іміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 3i.** Вихід – 87%. Т. пл. – 152-154°C (етанол). Вирахувано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS HCl}$  N 12.13%. Знайдено, %: N 12.35. МС m/z: 311.2 [(M+H-Cl)<sup>+</sup>].

**Методика синтезу  $\alpha$ -бром-4-хлорацетофенону 4.** До розчину 0,05 Моль 4-хлорацетофенону в 150 мл метанолу додавали 0,055 Моль брому з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 35°C. Після знебарвлення реакційну суміш виливали на 0,5 кг подрібненого льоду. Одержаний  $\alpha$ -бром-4-хлорацетофенон фільтрували, промивали водою, сушили.

**Загальна методика синтезу гідробромідів N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну 5e-g, 5l, 5m.** Еквімолярні кількості 1-морфолін-4-іл-3-R-фенілтіосечовини **1e-g, 1l, 1m** та  $\alpha$ -бром-4-хлорацетофенону **4** кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Кінець реакції контролювали методом ТШХ. Одержані тверді продукти **5e-g, 5l, 5m** фільтрували, промивали водою і перекристалізували з відповідних розчинників.

**Загальна методика синтезу N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфолінів 6h-k.** Еквімолярні кількості 1-морфолін-4-іл-3-R-фенілтіосечовини **1h-k** та  $\alpha$ -бром-4-хлорацетофенону **4** кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Кінець реакції контролювали методом ТШХ. Реакційну суміш кип'ятили, упарювали до об'єму 15-20 мл і додавали 20 мл 10% розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Одержані осадки сушили і перекристалізували з відповідних розчинників.

**Гідробромід N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну 5e.** Вихід – 83%. Т. пл. – 196-198°C (пропанол-2).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.60-3,05 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.40-3,93 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 7.16 і 7.31 (д-д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.49 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.56 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 10.80 (с, 1H,  $\text{NH}^+$ ). Вирахувано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS HBr}$  N 9.28%. Знайдено, %: N 9.56.

**Гідробромід N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-(4'-етоксибеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 5f.** Вихід – 81%. Т. пл. – 197-198°C (пропанол-2).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.33 (т, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.80-2.95 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.49-3.85 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 4.07 (кв, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.04 і 7.19 (д-д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.35-7.55 (м, 5H, 1H-тіазол + Ar-H), 10.70 (с, 1H,  $\text{NH}^+$ ). Вирахувано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S HBr}$  N 8.46%. Знайдено, %: N 8.70.

**Гідробромід N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-(2'-метоксибеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 5g.** Вихід – 78%. Т. пл. – 196-198°C (пропанол-2). Ви-

рахувано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS HBr}$  N 8.70%. Знайдено, %: N 8.95. МС m/z: 402.2 [(M+H-HBr)<sup>+</sup>].

**N-[4-(4<sup>1</sup>-Хлорофеніл)-2-(2',3'-диметилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін 6h.** Вихід – 79%. Т. пл. – 112-114°C (гептан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.03 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50-2.70 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.60-3.72 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 6.35 (с, 1H, 5H-тіазол), 6.86-7.11 (м, 3H, Ar-H), 7.06 і 7.20 (д-д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Вирахувано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{OS}$  N 10.51%. Знайдено, %: N 10.81.

**N-[4-(4<sup>1</sup>-Хлорофеніл)-2-(4'-хлорофеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін 6i.** Вихід – 87%. Т. пл. – 150°C (гептан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч.: 2.59 (уш. с, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.64 (уш. с, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 6.49 (с, 1H, 5H-тіазол), 7.12 (м, 2H, ArH), 7.19 (м, 2H, ArH), 7.30 (м, 2H, ArH), 7.38 (м, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. д.: 55.0, 66.0, 103.6, 128.3, 128.8, 129.7, 129.7, 130.1, 131.7, 132.9, 136.6, 137.9, 166.8. Вирахувано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$  N 10.34%. Знайдено, %: N 10.49.

**N-[4-(4<sup>1</sup>-Хлорофеніл)-2-(3'-метилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін 6j.** Вихід – 75%. Т. пл. – 139-140°C (гептан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.23 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.55-2.70 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.62-3.73 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 6.43 (с, 1H, 5H-тіазол), 6.95-7.20 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.13 і 7.26 (д-д, 4H, Ar-H). Вирахувано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS}$  N 10.89%. Знайдено, %: N 11.13.

**N-[4-(4<sup>1</sup>-Хлорофеніл)-2-(4'-метоксибеніліміно)тіазол-3-іл]-морфолін 6k.** Вихід – 74%. Т. пл. – 187-190°C (гептан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.52-2.67 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.58-3.76 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.75 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.34 (с, 1H, 5H-тіазол), 6.85 і 7.06 (д-д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.12 і 7.24 (д-д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Вирахувано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$  N 10.45%. Знайдено, %: N 10.61.

**Гідробромід N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-(2'-метилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 5l.** Вихід – 75%. Т. пл. – 197-199°C (пропанол-2). Вирахувано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS HBr}$  N 9.00%. Знайдено, %: N 9.24. МС m/z: 386.2 [(M+H-HBr)<sup>+</sup>].

**Гідробромід N-[4-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-(4'-метилфеніліміно)тіазол-3-іл]-морфоліну 5m.** Вихід – 76%. Т. пл. – 196-200°C (пропанол-2).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.34 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.80-3.01 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.51-3.93 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 7.04-7.45 (м, 9H, 1H-тіазол + 8H аром), 10.70 (с, 1H,  $\text{NH}^+$ ). Вирахувано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS HBr}$  N 9.00%. Знайдено, %: N 9.17.

## Висновки

1. В умовах реакції Ганча синтезовані неописані в літературі похідні N-[4-метил(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну.

2. Структура і чистота синтезованих сполук підтверджені за допомогою елементного аналізу, температур плавлення,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії і хромато-мас-спектрометрії.

**Література**

1. Vovk M. V. *Visn. NAN Ukraini*, 2015, No.3, pp.38-43.
2. Demchenko S. A., Jadlovs'kij O. Ye., Bobkova L. S., Buhtiarova T. A. *Farm. zhurn. – Pharm. journal*, 2012, No.3, pp.49-54.
3. Chupahin O. N., Sidorova L. P., Perova N. M., Rusinov V. L., Makarov V. A., Logvinova Ju. S., Vasil'eva T. M. Patent 2456284 Rossijskaja Federacija, MPK C 07 D 417/12 A 61 K 31/549 A 61 K 31/5377 A 61 K 31/427 A 61 P 7/02, 2012, Bjul. No.20.
4. El-Wahaba H. A., El-Fattahb M. A., El-Khalik N. A., Nassara H.S., Abdelall M. M. *Progress in Organic Coatings*, 2014, Vol. 77, Is. 9, pp.1506-1511.
5. Mohort M. A., Pupisheva O. V. *Dosiagnennja biologii ta medicini — The achievements of biology and medicine*, 2011, No.2(18), pp.7-10.
6. Yeromina H. O., Drapak I. V., Perekhoda L. O., Yaremenko V. D., Demchenko A. M. *Der Pharma Chemica*, 2016, Vol. 8, Is. 3, pp.64-70.
7. Demchenko A. M., Yanchenko V. A., Kisly V. V., Lozinskii M. S. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2005, Vol. 41, No.5, pp.668-672.
8. Chidan K., Chong K., SiauHui M., TzeShyang C., Wan-Sin L., ChingKheng Q. *Molecules*, 2015, Vol. 20, Is. 10, pp.18827-18846.

Надійшла до редакції 30.04.2016 р.



# СИНТЕЗ НОВИХ ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНОВІСНИХ $\alpha$ -ГІДРОКСИФОСФОНОВИХ КИСЛОТ

Л.В.Музичка<sup>1</sup>, І.О.Яремчук<sup>1</sup>, О.Б.Смолий<sup>1</sup>, Р.І.Зубатюк<sup>2</sup>, О.В.Шишкін<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> НТК «Інститут монокристалів» НАН України

**Ключові слова:** піроло[2,3-*d*]піримідину; йодолактонізація; реакція Абрамова;  $\alpha$ -гидроксифосфонові кислоти

Робота присвячена синтезу нових піроло[2,3-*d*]піримідиновмісних  $\alpha$ -гидроксифосфонових кислот як прекурсорів для синтезу потенційних біологічно активних сполук. При взаємодії метилового естеру 7-аліл-1,3-диметил-2,4-діоксо-2,3,4,7-тетрагідро-1Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти з йодом утворюється 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин. Склад та структура сполуки підтверджені даними елементного аналізу, ЯМР-спектроскопії, а також рентгеноструктурним дослідженням, що є переконливим доказом наявності оксазинового циклу. Елімінування галогеноводню йодометильного похідного проходить з одержанням 1,3,8-триметил-2Н-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-2,4,6(1Н,3Н)-триону, при нагріванні якого з метанолом у присутності поташу відбувається нуклеофільна атака по карбонільній групі, яка супроводжується розщепленням лактонного циклу з утворенням похідного 7-(2-оксопропіл)-1Н-піроло[2,3-*d*]піримідину. Обробка кетону діізопропілфосфітом в умовах реакції Абрамова приводить до одержання піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-8-ілфосфонату, гідроліз якого було здійснено кип'ятінням у розведених соляній кислоті. При цьому відбувається розмикання оксазинового циклу, що супроводжується декарбоксілюванням і утворенням піроло[2,3-*d*]піримідину з 1-гидроксифосфоноетильним замінником у положенні 7 гетероциклічної системи. Структура отриманих сполук доведена з використанням методів ЯМР спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

## THE SYNTHESIS OF NEW PYRROLO[2,3-*d*]PYRIMIDINE-CONTAINING $\alpha$ -HYDROXYPHOSPHONIC ACIDS L.V.Muzychka, I.O.Yaremchuk, O.B.Smolii, R.I.Zubatyuk, O.V.Shishkin

**Key words:** pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine; iodolactonization; Abramov reaction;  $\alpha$ -hydroxyphosphonic acids

The work is devoted to the synthesis of new pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-containing  $\alpha$ -hydroxyphosphonic acids as precursors for the synthesis of potential biologically active compounds. The reaction between methyl 7-allyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate and iodine has resulted in 8-iodomethylpyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine. The composition and structure of the compound has been confirmed by elemental analysis, NMR-spectroscopy and X-ray examination, and it is a convincing evidence of the presence of the oxazine cycle. Elimination of hydrogen halide of the iodomethyl derivative occurred with formation of 1,3,8-trimethyl-2H-pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-2,4,6(1H,3H)-trione. The compound obtained upon heating with methanol in the presence of potassium carbonate was subjected to the nucleophilic attack at the carbonyl group. 7-(2-Oxopropyl)-1H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivative was formed by cleavage of the lactone ring. The treatment of ketone with diisopropyl phosphite by Abramov reaction resulted in cleavage of pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-8-ylphosphonate, its hydrolysis was carried out by boiling in dilute hydrochloric acid. The reaction proceeded by opening of the oxazine ring, with the concomitant decarboxylation giving pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine with the 1-hydroxyphosphonoethyl substituent in position 7 of the heterocycle. The structure of the compounds obtained has been proven using NMR spectroscopy, mass-spectra and elemental analysis.

## СИНТЕЗ НОВИХ ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНСОДЕРЖАЩИХ $\alpha$ -ГИДРОКСИФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ Л.В.Музыка, И.О.Яремчук, О.Б.Смолий, Р.И.Зубатюк, О.В.Шишкин

**Ключевые слова:** пирроло[2,3-*d*]пириимидины; йодлактонизация; реакция Абрамова;  $\alpha$ -гидроксифосфоновые кислоты

Работа посвящена синтезу новых пирроло[2,3-*d*]пириимидинсодержащих  $\alpha$ -гидроксифосфоновых кислот как прекурсором для синтеза потенциальных биологически активных соединений. При взаимодействии метилового эфира 7-аллил-1,3-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-*d*]пириимидин-6-карбоновой кислоты с йодом образуется 8-йодметилпириимидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин. Состав и структура соединения подтверждены данными элементного анализа, ЯМР-спектроскопии, а также рентгеноструктурным исследованием, что является убедительным доказательством наличия оксазинового цикла. Элиминирование галогеноводорода йодметильного производного происходит с образованием 1,3,8-триметил-2Н-пириимидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-2,4,6(1Н,3Н)-триона, при нагревании которого с метанолом в присутствии поташа происходит нуклеофильная атака по карбонильной группе, которая сопровождается расщеплением лактонного цикла с образованием 7-(2-оксопропил)-1Н-пирроло[2,3-*d*]пириимидина. Обработка кетона диизопропилфосфитом в условиях реакции Абрамова приводит к образованию пириимидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-8-илфосфоната, гидролиз которого был осуществлен кипячением в разбавленной соляной кислоте. При этом происходит размыкание оксазинового цикла, которое сопровождается декарбокислированием и образованием пирроло[2,3-*d*]пириимидина с 1-гидроксифосфоноэтильным заместителем в положении 7 гетероциклической системы. Структура полученных соединений доказана с использованием методов ЯМР спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа.

Похідні піроло[2,3-*d*]піримідину (7-деазапурину) посідають важливе місце в ряду конденсованих піримідинів. Це пов'язано з їх структурною спорідненістю до пуринів. Увагу багатьох хіміків та біологів привертає широкий спектр біологічної активності, яку проявляють представники даного класу сполук. Серед них виявлені сполуки з протипухлинною, антибактеріальною активністю. Нещодавно увагу дослідників почали привертати піроло[2,3-*d*]піримідини як інгібітори кіназ JAK3 та Akt, які можуть бути перспективними при лікуванні аутоімунних та онкологічних хвороб [1-3]. Незважаючи на те, що синтез похідних піроло[2,3-*d*]піримідину досить добре вивчений, введення таких фармакофорних угруповань як алкілфосфорильні групи в певне положення гетероциклічного кільця залишається складним завданням. Підвищений інтерес до фосфонатів ациклічних аналогів нуклеозидів пов'язаний з виявленням значної кількості препаратів з високою антивірусною активністю [4-7].

Крім цього, значну увагу привертають  $\alpha$ -гідроксифосфонові кислоти та їх похідні. Вони проявляють антибактеріальну, фунгіцидну і гербіцидну активність [8-11], а також є ефективними інгібіторами EPSP синтази [12]. Слід зазначити, що  $\alpha$ -гідроксифосфонати можуть бути використані як прекурсор для синтезу оптичноактивних  $\alpha$ -гідроксифосфонових кислот [13-15].

Для отримання потенційних біоактивних похідних піроло[2,3-*d*]піримідину з фосфорильними групами як вихідний реагент був вибраний метиловий естер 7-аліл-1,3-диметил-2,4-діоксо-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1**, синтезований нами раніше [16].

Дослідження показало, що взаємодія метилового естеру піроло[2,3-*d*]піримідину **1** з йодом приводить до утворення 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **2** (схема 1).

Склад і структура сполуки **2** підтверджені даними ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектроскопії. Так, у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутні сигнали протонів  $\text{CH}_2\text{I}$  групи оксазинового циклу у вигляді двох однопротонних дублет дублетів в області 3.65 м.ч. та 3.55 м.ч., а сигнал протону  $\text{CH}$ -групи спостерігається при 4.75-4.70 м.ч. Особливістю спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  є наявність сигналу атома C-8 при 75.5 м.ч. Сигнал атома вуглецю йодометильної групи проявляється в області 4.60 м.ч.

Будова сполуки **2** підтверджена рентгеноструктурним дослідженням, що є переконливим доказом утворення оксазинового циклу, який знаходиться в конформації софа з відхиленням атома C8 від площини інших атомів циклу на  $-0.538(8)$  Å (рис.). Йодометильний замісник має екваторіальну орієнтацію (торсійний кут C12-C8-O1-C7  $-166.4(5)^\circ$ ). Зв'язок C12-I1 має *sc*-орієнтацію відносно зв'язку C8-H8 (торсійний кут I1-C12-C8-H8  $55^\circ$ ). У молекулі спостерігається стеричне відштовхування між метиленою групою C9 і метильною групою C10, про що свідчить наявність вкороченого внутрішньомолекулярного контакту H9a...C10  $2.58$  Å (сума вандерваальсових радіусів  $2.87$  Å), а також збільшення валентного кута C4-N1-C10  $123.2(4)^\circ$  відносно C1-N1-C10  $118.5(4)^\circ$ .

У кристалі молекули за рахунок стекінг-взаємодій зв'язані в стопки вздовж кристалографічного напрямку (1 0 0), в яких атом C6 молекули зв'язаний з опорною операцією симетрії [1-*x*, -*y*, 1-*z*], а центр зв'язку C2-C3 молекули, зв'язаної з опорною операцією симетрії [-*x*, -*y*, 1-*z*], розта-

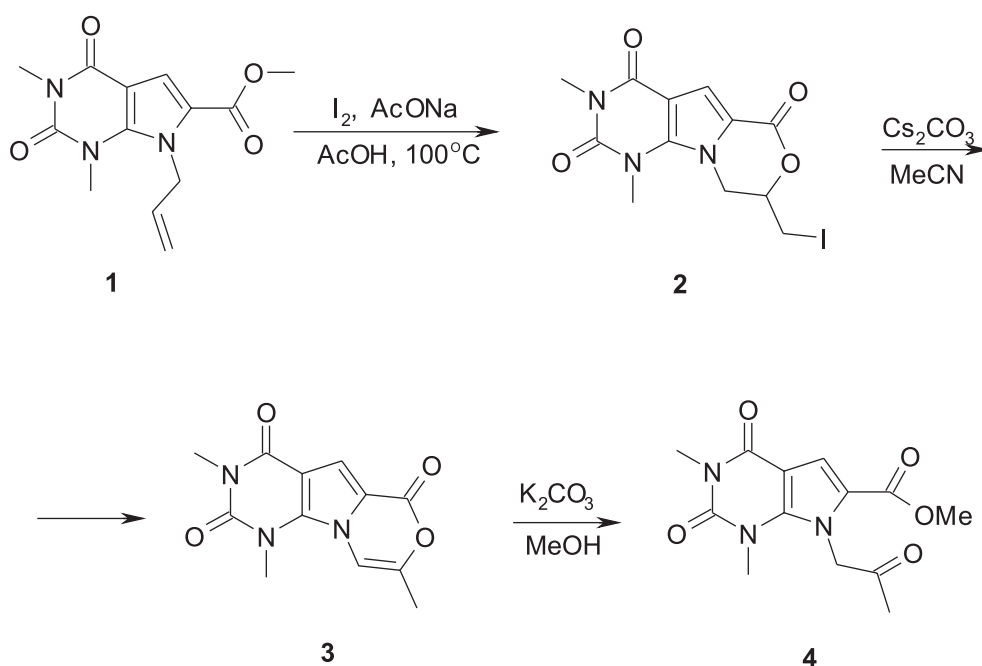


Схема 1

Таблиця 1

Координати ( $\times 10^4$ ) і еквівалентні ізотропні теплові параметри ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) неводневих атомів у структурі 2

	x	y	z	U(eq)
I(1)	4353(1)	5040(1)	3501(1)	52(1)
O(1)	4496(6)	2717(3)	4709(2)	42(1)
O(2)	-143(7)	-2731(3)	3065(3)	57(1)
O(3)	1293(6)	-2222(3)	6021(3)	50(1)
O(4)	4906(6)	2265(3)	6120(3)	50(1)
N(1)	1196(6)	-1062(3)	3524(3)	33(1)
N(2)	652(7)	-2482(4)	4532(3)	41(1)
N(3)	2666(6)	654(3)	4245(3)	31(1)
C(1)	535(8)	-2135(5)	3682(4)	40(1)
C(2)	1301(7)	-1849(4)	5288(4)	37(1)
C(3)	1976(7)	-734(4)	5101(3)	33(1)
C(4)	1927(7)	-401(4)	4237(3)	30(1)
C(5)	2805(7)	124(4)	5644(3)	32(1)
C(6)	3214(7)	976(4)	5122(3)	33(1)
C(7)	4238(8)	2015(4)	5365(4)	38(1)
C(8)	3361(8)	2579(4)	3853(4)	40(1)
C(9)	3148(9)	1377(4)	3551(3)	39(1)
C(10)	1205(11)	-728(6)	2615(4)	61(2)
C(11)	74(10)	-3656(5)	4660(5)	56(2)
C(12)	4231(9)	3256(4)	3216(4)	48(2)

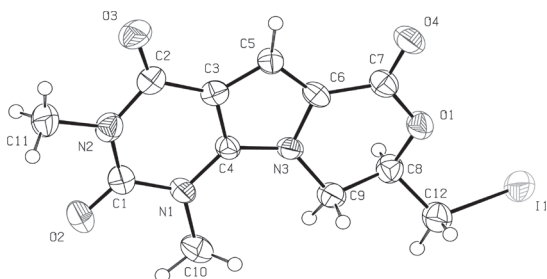


Рис. Молекулярна структура 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину 2.

шовується над і під центром пірольного циклу опорної молекули на відстані відповідно 2.40  $\text{\AA}$  і 3.34  $\text{\AA}$  від нього. Стопки зв'язані між собою контактами I1...O4 3.26  $\text{\AA}$ , які можна охарактеризувати як  $\sigma$ -діркові зв'язки (C12-I1...O4 172°, C7-O4...I1 116°), а також водневими зв'язками C9-H9a...O2' [i: -x, -y, -z] (H...O 2.33  $\text{\AA}$ , C-H...O 148°).

Координати атомів наведені в табл. 1, довжини зв'язків та валентні кути – в табл. 2 та 3 відповідно.

При взаємодії 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину 2 з карбонатом цезію відбувається елімінування галогеноводню з утворенням сполуки 3, при нагріванні якої з метанолом у присутності поташу проходить нуклеофільна

Таблиця 2

Довжини зв'язків ( $\text{\AA}$ ) у структурі 2

I(1)-C(12)	2.145(5)	N(2)-C(11)	1.472(7)
O(1)-C(7)	1.349(6)	N(3)-C(4)	1.356(6)
O(1)-C(8)	1.437(6)	N(3)-C(6)	1.393(6)
O(2)-C(1)	1.215(6)	N(3)-C(9)	1.464(6)
O(3)-C(2)	1.216(6)	C(2)-C(3)	1.452(7)
O(4)-C(7)	1.215(6)	C(3)-C(5)	1.382(7)
N(1)-C(4)	1.375(6)	C(3)-C(4)	1.385(7)
N(1)-C(1)	1.392(7)	C(5)-C(6)	1.356(7)
N(1)-C(10)	1.460(7)	C(6)-C(7)	1.451(7)
N(2)-C(1)	1.362(7)	C(8)-C(9)	1.491(7)
N(2)-C(2)	1.395(7)	C(8)-C(12)	1.500(8)

Таблиця 3

Валентні кути (град.) у структурі 2

C(7)-O(1)-C(8)	118.9(4)	C(5)-C(3)-C(2)	132.0(5)
C(4)-N(1)-C(1)	118.1(4)	C(4)-C(3)-C(2)	120.0(5)
C(4)-N(1)-C(10)	123.2(4)	N(3)-C(4)-N(1)	128.6(4)
C(1)-N(1)-C(10)	118.5(4)	N(3)-C(4)-C(3)	108.2(4)
C(1)-N(2)-C(2)	126.7(5)	N(1)-C(4)-C(3)	123.2(5)
C(1)-N(2)-C(11)	116.3(5)	C(6)-C(5)-C(3)	107.6(5)
C(2)-N(2)-C(11)	117.0(5)	C(5)-C(6)-N(3)	108.7(4)
C(4)-N(3)-C(6)	107.6(4)	C(5)-C(6)-C(7)	129.3(5)
C(4)-N(3)-C(9)	132.7(4)	N(3)-C(6)-C(7)	121.6(5)
C(6)-N(3)-C(9)	119.2(4)	O(4)-C(7)-O(1)	119.0(5)
O(2)-C(1)-N(2)	121.8(5)	O(4)-C(7)-C(6)	123.4(5)
O(2)-C(1)-N(1)	119.6(5)	O(1)-C(7)-C(6)	117.5(5)
N(2)-C(1)-N(1)	118.7(5)	O(1)-C(8)-C(9)	114.0(4)
O(3)-C(2)-N(2)	121.8(5)	O(1)-C(8)-C(12)	107.3(5)
O(3)-C(2)-C(3)	125.0(5)	C(9)-C(8)-C(12)	109.4(5)
N(2)-C(2)-C(3)	113.2(5)	N(3)-C(9)-C(8)	110.4(4)
C(5)-C(3)-C(4)	107.9(4)	C(8)-C(12)-I(1)	113.1(4)

атака по карбонільній групі, що супроводжується розщепленням лактонного циклу з утворенням похідного 7-(2-оксопропіл)-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідину 4 (схема 1).

При обробці кетону 4 діізопропілфосфітом в умовах реакції Абрамова проходить фосфорилування карбонілу кетонної групи, що сприяє внутрішньомолекулярній циклізації з відщепленням метанолу (схема 2). При цьому утворюється піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазин-8-ілфосфонат 5, гідроліз якого було здійснено кип'ятінням у розбавленій соляній кислоті.

Доказом будови сполуки 6 є відсутність сигналу протонів метоксигрупи в ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрі. Протони метильної групи за рахунок спин-спіно-

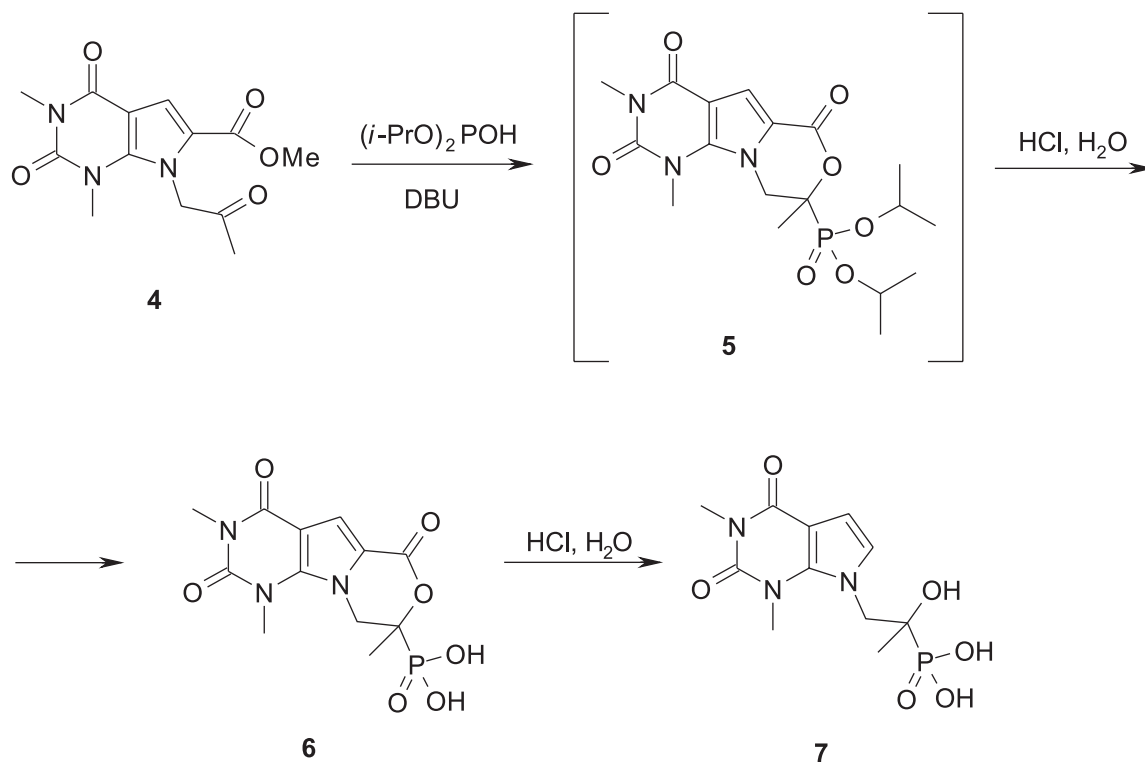


Схема 2

вої взаємодії з ядром атома фосфору проявляються у вигляді дублету при  $\delta$  1.54 м.ч. ( $^3J_{\text{HP}} = 13.0$  Гц). Слід зазначити, що сигнали протонів  $\text{CH}_2$  групи оксазинового циклу спостерігаються в області 4.49 м.ч. та 4.90 м.ч. у вигляді двох однопротонних дублет дублетів. Особливістю спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  є наявність дублету атома вуглецю, зв'язаного з фосфорильною групою в області 79.2 м.ч. ( $^1J_{\text{CP}} 160.0$  Гц).

Подальша обробка фосфонової кислоти **6** розведеною соляною кислотою (2:1) приводить до розмикання оксазинового циклу, що супроводжується декарбоксилюванням і утворенням піроло [2,3-*d*]піримідину **7** з 1-гідроксифосфоетильним замісником у положенні 7 гетероциклічної системи. Будова сполуки **7** доведена за допомогою спектрального аналізу. В спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  присутні сигнали протонів пірольного кільця у вигляді дублетів в області 6.36 м.ч. та 6.78 м.ч., що свідчить про наявність незаміщеного пірольного фрагменту.

Таким чином, шляхом нескладних перетворень були синтезовані  $\alpha$ -гідроксифосфонові кислоти піроло[2,3-*d*]піримідинового ряду як прекурсори для синтезу потенційних біологічно активних сполук.

### Експериментальна частина

Сpektри ЯМР отримані на приладах Bruker Avance DRX 500:  $^1\text{H}$  (500 МГц), Varian Unity plus 400:  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $^{31}\text{P}$  (202 МГц),  $^{13}\text{C}$  (125 МГц) в розчині  $\text{DMSO-}d_6$ . Хімічні зсуви приведені відносно ТМС (внутрішній стандарт) або 85%-ої фос-

форної кислоти (зовнішній стандарт). Хромато-мас-спектри записані з використанням рідинної хроматомас-спектрометричної системи на вискоєфективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаного 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.

**1,3-Диметил-8-(йодометил)-8,9-дигідро-2H-піримідо[5,4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-2,4,6 (1H,3H)-трион (2).** Суміш 5,5 г (20 ммоль) метилового естеру 7-алілпіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1**, 12,69 г (50 ммоль) йоду і 8,2 г ацетату натрію в 30 мл оцтової кислоти нагрівають при перемішуванні впродовж 8 год при 100°C, охолоджують, осад відфільтровують, промивають етанолом, перекристалізують із ДМФА. Вихід – 7,18 г (93%). Т. пл. – 233-235°C (з розкл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 3.25 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.55 дд (1H,  $J$  11.5, 6.0 Гц) і 3.65 дд (1H,  $J$  3.5, 11.5 Гц,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.70 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.35 дд (1H,  $J$  13.0, 10.5 Гц) і 4.98 дд (1H,  $J$  3.0, 13.0 Гц,  $\text{NCH}_2$ ), 4.70-4.75 м (1H, CH), 7.32 с (1H, CH); ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ : 4.60 ( $\text{CH}_2\text{I}$ ), 28.6 ( $\text{NCH}_3$ ), 32.1 ( $\text{NCH}_3$ ), 47.9 (C-9), 75.5 (C-8), 102.59 (C-4a), 113.7 (C-5), 117.3 (C-5a), 139.6 (C=O), 151.7 (C-10a), 157.9 (C=O), 158.2 (C=O). MS:  $m/z$  390  $\text{MH}^+$ . Знайдено, %: C 37.10; H 3.04; I 32.87; N 11.54.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}_4$ . Обчислено, %: C 37.04; H 3.11; I 32.61; N 10.80.



**1,3,8-Триметил-2H-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-c][1,4]оксазин-2,4,6(1H,3H)-трион (3).** Суміш 2 г (5,1 ммоль) оксазину **2** і 3,33 г (10,2 ммоль) карбонату цезію в 15 мл ацетонітрилу кип'яють впродовж 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, перекристалізують із ацетонітрилу. Вихід – 0,89 г (67%). Т. пл. – 276-277°C. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ : 2.14 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.25 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.76 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.49 с (1H, CH), 7.72 с (1H, CH); ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ : 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 32.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 102.8 (C-9), 103.9 (C-4a), 111.9 (C-5), 114.3 (C-5a), 135.6 (C-8), 141.0 (C=O), 151.5 (C-10a), 154.7 (C=O), 158.1 (C=O). MS: m/z 262.0  $\text{MH}^+$ . Знайдено, %: C 55.14; H 4.19; N 16.00.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ . Обчислено, %: C 55.17; H 4.24; N 16.08.

**Метилловий естер 2,4-діоксо-7-(2-оксопропіл)-2,3,4,7-1H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (4).** Суміш 0,7 г (2,68 ммоль) сполуки **3** і 2,68 ммоль поташу в 10 мл абсолютного метанолу кип'яють впродовж 30 хв, охолоджують, осад відфільтровують, перекристалізують із метанолу. Вихід – 0,53 г (85%). Т. пл. – 156-168°C. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ : 2.20 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.23 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.49 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 5.15 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.26 с (1H, CH); ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ : 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 32.6 ( $\text{NCH}_3$ ), 52.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{CH}_2$ ), 100.0 (C-4a), 108.2 (C-5), 125.4 (C-6), 140.8 (C=O), 151.5 (C-7a), 158.5 (C=O), 162.1 (C=O), 202.9 (C=O). Знайдено, %: C 54.04; H 5.04; N 14.32.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ . Обчислено, %: C 53.24; H 5.16; N 14.33.

**(1,3,8-Триметил-2,4,6-триоксо-1,3,4,6,8,9-гексагідро-2H-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-c][1,4]оксазин-8-іл)фосфонова кислота (6).** До суспензії 2,9 г (10 ммоль) сполуки **4** в 5 мл діізопропілфосфіту додавали 10 ммоль DBU, суміш витримували впродовж 1 год при 100°C, охолоджували до 20-25°C, додавали 5 мл розведеної соляної кислоти (1:1), кип'ятили впродовж 1 год, охолоджували і залишали на 12 год при 20-25°C. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою. Вихід – 2,2 г (65%). Т. пл. – 290-292°C. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.54 д (3H,  $^3J_{\text{HP}}$  13.0 Гц,  $\text{CH}_3$ ), 3.23 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.69 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.49 дд (1H,  $^3J_{\text{HH}}$  17.5,  $^3J_{\text{HH}}$  13.5 Гц) і 4.90 дд (1H,  $^3J_{\text{HH}}$  13.5,  $^3J_{\text{HH}}$  5.5 Гц,  $\text{CH}_2$ ), 7.23 с (1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 32.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 48.7 ( $\text{CH}_2$ ), 79.2 д (CP,  $^1J_{\text{CP}}$  160.0 Гц), 102.3 (C-4a), 112.9 (C-5), 117.9 (C-5a), 139.5 (C=O), 151.6 (C-10a), 157.5 (C=O), 158.2 (C=O). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.7. Знайдено, %: C 41.93; H 4.15; N 12.29; P 9.07.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ . Обчислено, %: C 41.99; H 4.11; N 12.24; P 9.02.

**[2-(1,3-Диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-1-гідрокси-1-метилетил]фосфонова кислота (7).** Суміш 1 г (3 ммоль) сполуки **6** і 10 мл розведеної соляної кислоти (2:1) кип'ятили впродовж 6 год, охолоджували і залишали на 12 год при 20-25°C. Осад відфільтровували, промивали водою. Вихід – 0,2 г (22%). Т. пл. – 98-100°C (з розкл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.12 д (3H,  $^3J_{\text{HP}}$  13.5 Гц,  $\text{CH}_3$ ), 3.21 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.75 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.16 дд (1H,  $^3J_{\text{HH}}$  17.5,  $^3J_{\text{HH}}$  13.5 Гц) і 4.70 дд (1H,  $^3J_{\text{HH}}$  13.5,  $^3J_{\text{HH}}$  5.5 Гц,  $\text{CH}_2$ ), 6.36 д (1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  3.5 Гц), 6.78 д (1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  3.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 32.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 71.5 д (CP,  $^1J_{\text{CP}}$  160.0 Гц), 101.4 (C-4a), 102.5 (C-5), 125.5 (C-6), 139.5 (C-7a), 151.9 (C=O), 158.7 (C=O). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 22.2. Знайдено, %: C 41.55; H 5.12; N 13.16; P 9.82.  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$ . Обчислено, %: C 41.65; H 5.08; N 13.25; P 9.76.

## Висновки

1. Розроблено препаративний підхід до синтезу 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-c][1,4]оксазину, який виявився зручним реагентом для отримання 7-(2-оксопропіл)-1H-піроло[2,3-d]піримідину.
2. Реакцією Абрамова синтезовані нові піроло[2,3-d]піримідиновмісні  $\alpha$ -гідроксифосфонові кислоти.

## Література

1. Flanagan M. E., Blumenkopf T. A., Brissette W. H. et al. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.8468-8484.
2. Clark M. P., George K. M., Bookland R. G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, Vol. 17, pp.1250-1253.
3. McHardy T., Caldwell J. J., Cheung K.-M. et al. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.2239-2249.
4. Magee W., Evans D. *Antiviral Research*, 2012, Vol. 96, pp.169-180.
5. Valiaeva N., Wylesa D., Schooleya R., Hwub J., Beadlea J., Prichardc M., Hostetlera K. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 19, pp.4616-4625.
6. Kaiser M. M., Jansa P., Dracinsky M., Janeba Z. *Tetrahedron*, 2012, Vol. 68, pp.4003-4012.
7. Krecmerova M., Holy A., Andrei G. et al. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.6825-6837.
8. Abdou W., Bekheit M. *Arab. J. Chem.*, 2015, In Press.
9. Bankowska E., Balzarini J., Glowacka I., Wróblewski A. *Monatsh. Chem.*, 2014, Vol. 145, pp.663-673.
10. Patil N., Deshmukh G., Patil S., Bholay A., Gaikwad N. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 83, pp.490-497.
11. Pokalwar R., Hangarge R., Maske P., Shingare M. *ARKIVOC*, 2006, Vol. xi, pp.196-204.
12. Peterson M., Corey S., Font J., Walker M., Sikorski J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, Vol. 6, pp.2853-2858.
13. Wang T., Wang W., Peng H., He H. *J. Het. Chem.*, 2015, Vol. 52, pp.173-179.
14. Kategaonkar A., Pokalwar R., Sonar S., Gawali V., Shingate B., Shingare M. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 45, pp.1128-1132.
15. Zhou X., Liu Y., Chang L., Zhao J., Shang D., Liu X., Lin L., Feng X. *Adv. Synth. Catal.*, 2009, Vol. 351, pp.2567-2572.
16. Smolii O. B., Muzychka L. V., Yaremchuk I. O. *Zhurnal obshchey khimii*, 2011, Vol. 81, pp.2207-2208.

Надійшла до редакції 29.06.2016 р.





## **ДО 75-РІЧЧЯ ЗАСЛУЖЕНОГО ДІЯЧА НАУКИ І ТЕХНІКИ УКРАЇНИ, ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА КОВАЛЬОВА ВОЛОДИМИРА МИКОЛАЙОВИЧА**

20 вересня 2016 року виповнюється 75 років із дня народження видатного вченого-фармакогноста, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора фармацевтичних наук, професора кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету Ковальова Володимира Миколайовича.

Володимир Миколайович народився в 1941 р. у м. Вовчанськ Харківської області. Після закінчення середньої школи у 1958 р. працював учнем токаря, а потім токарем на Харківському заводі з ремонту дорожньої техніки. В 1959 р. вступив до Харківського медичного училища № 1 на фармацевтичне відділення, яке закінчив із відзнакою в 1962 р. З 1962 р. по 1964 р. служив у лавах Радянської Армії в Німеччині. В 1964 р. вступив до Харківського фармацевтичного інституту, який закінчив із відзнакою в 1969 р. і працював асистентом кафедри фармакогнозії, а з 1979 р. – старшим викладачем. У 1979 р. Ковальов В. М. захистив кандидатську дисертацію на тему: «Фармакогностичне дослідження деяких видів вовчуга». З 1980 р. – доцент, з 1983 р. – старший науковий співробітник кафедри фармакогнозії. Одночасно з 1979 р. по 1982 р. Володимир Миколайович був деканом іноземного факультету, з 1982 р. по 1983 р. – деканом факультету вітчизняних студентів. У 1983 р. Володимир Миколайович захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук на тему: «Дослідження рослин родини *Fabaceae* як джерела біологічно активних речовин і синтез їх аналогів», а через рік Ковальову В. М. було присвоєно вчене звання професора. 28 років (з 1985 р. по 2012 р.) Ковальов В. М. успішно керував кафедрою фармакогнозії. З 2012 р. і по теперішній час працює професором цієї кафедри.

Професор Ковальов В. М. впродовж багатьох років був членом Фармакопейного комітету СРСР та Фармакопейного комітету МОЗ України, у теперішній час він є членом спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 за спеціальністю 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія», членом редакційної ради і автором ряду робіт видання «Фармацевтична енциклопедія», членом редакційних рад журналів «Аннали Мечниківського інституту», «Журнал органічної та фармацевтичної хімії», «Український біофармацевтичний журнал», членом республіканської проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

Наукові роботи професора Ковальова В. М. відомі далеко за межами нашої країни. Він є автором і співавтором понад 600 наукових робіт, 42 авторських свідоцтв і 26 патентів. Видатний вчений створив свою наукову школу. Під керівництвом Ковальова В. М. було захищено 6 докторських і 25 кандидатських дисертацій.

Ковальов В. М. проводить велику роботу з удосконалення методики викладання фармакогнозії. Спільно з колективом співавторів кафедри фармакогнозії були підготовлені і видані навчальні і довідкові посібники, методичні вказівки, лекції з фармакогнозії та фітотерапії для студентів фармацевтичних вищих навчальних закладів українською, російською і англійською мовами. Він є автором першого підручника в Україні «Фармакогнозія з основами біохімії рослин», який витримав 2 видання, ряду монографій «Фитотерапія в нашом домі. Лікування лікарськими рослинами», «1000 рецептів із лікарських трав», посібників «Практикум по фармакогнозії», «Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати», «Практикуму з ідентифікації лікарської рослинної сировини» та інших.

Роботи Володимира Миколайовича мають велике практичне значення – він є співавтором 14 оригінальних препаратів, із яких «Гліфазин», «Флаванобол», «Ононін-стандарт», «Піфламін», бальзам «Чаклун», кормова добавка «Люцерин» впроваджені в промислове виробництво. Ним розроблені фармакопейні статті «Ононін-стандарт» ВС 42-1238-82, «Корень стальника» ФС 42-1931-82, «Настойка стальника» ФС 42-1932-82; створені монографії до ДФУ «Вовчуга корені», «Глоду листя та квітки».

Внесок Володимира Миколайовича у розвиток вітчизняної освіти, науки і практики гідно відзначений безліччю державних нагород, таких як Почесні грамоти МОЗ СРСР, Верховної Ради України, виконкому Харківської міської ради; відзнаки «Відмінник охорони здоров'я», «Відмінник освіти України», «Высшая школа СССР – за отличные успехи в работе» і «Винахідник СРСР»; йому було присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України», обраний почесним професором НФаУ.

В університеті серед колег і студентів професор В. М. Ковальов користується надзвичайною любов'ю і повагою. Крім високих професійних якостей йому притаманні людяність, доброта, порядність, щире бажання навчати і допомагати.

**Колектив кафедри фармакогнозії, колеги та друзі сердечно вітають ювіляра, бажають йому міцного здоров'я і довголіття, втілення нових творчих планів у життя, великого сімейного щастя і добробуту!**

## ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

ВІТАННЯ РЕКТОРА НФаУ В.П.ЧЕРНИХ З ДНЕМ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАЦІВНИКА.....	3
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АЗОЛІЛТІООЦТОВИХ КИСЛОТ / В.О.Чорноус, А.О.Паламар, А.М.Грозав, М.В.Вовк .....	4
The synthesis and the biological activity of azolythioacetic acids / V.O.Chornous, A.O.Palamar, A.M.Grozav, M.V.Vovk	
Синтез и биологическая активность азолитиоуксусных кислот / В.А.Чорноус, А.А.Паламар, А.Н.Грозав, М.В.Вовк	
5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5- <i>c</i> ]QUINAZOLINES. MESSAGE 4. SPIROCOMPOUNDS WITH [1,2,4]TRIAZOLO[1,5- <i>c</i> ]QUINAZOLINES MOIETIES. THE SYNTHESIS AND SPECTRAL CHARACTERISTICS / S.V.Kholodnyak, K.P.Schabelnyk, O.Yu.Voskoboynik, O.M.Antypenko, S.I.Kovalenko, V.O.Palchykov, S.I.Okovyty, S.V.Shishkina.....	24
5,6-Дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i> ]хіназоліни. Повідомлення 4. Спіропохідні з [1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i> ] хіназоліновим фрагментом. синтез та спектральні характеристики / С.В.Холодняк, К.П.Шабельник, О.Ю.Воскобойнік, О.М.Антипенко, С.І.Коваленко, В.О.Пальчиков, С.І.Оковитий, С.В.Шишкіна	
5,6-Дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i> ]хиназолины. Сообщение 4. Spiропроизводные с [1,2,4] триазоло[1,5- <i>c</i> ]хиназолиновым фрагментом. Синтез и спектральные характеристики / С.В.Холодняк, К.П.Шабельник, А.Ю.Воскобойник, А.Н.Антипенко, С.И.Коваленко, В.А.Пальчиков, С.И.Оковитый, С.В.Шишкіна	
THE SYNTHESIS AND THE STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF 5-R,R'-AMINOMETYLENE DERIVATIVES OF THIAZOLIDINE-2,4-DIONE AND 4-THIOXOTHIAZOLIDINE-2-ONE / G.O.Derkach, S.M.Golota, V.V.Zasidko, I.I.Soronovych, R.V.Kutsyk, R.B.Lesyk.....	32
Синтез і дослідження антимікробних властивостей 5-R,R'-амінометиленапохідних тiazолідин- 2,4-діону та 4-тіоксотіазолідин-2-ону / Г.О.Деркач, С.М.Голота, В.В.Засідко, І.І.Соронович, Р.В.Куцик, Р.Б.Лесик	
Синтез и исследование противомикробных свойств 5-R,R'-аминометиленапроизводных тиазолидин-2,4-диона и 4-тиоксотиазолидин-2-она / Г.О.Деркач, С.Н.Голота, В.В.Засидко, И.И.Соронович, Р.В.Куцык, Р.Б.Лесык	
THE INTEREACTION OF 4,5-DIFORMYL-2,3,6,7,8,10-HEXAHYDROACRIDINE-8a(1H)-CARBONITRILE WITH N-NUCLEOPHILES / E.V.Zalizna, T.P.Polishuk, S.A.Varenichenko, O.K.Farat, V.I.Markov .....	38
Взаємодія 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу з N-нуклеофілами / Е.В.Залізана, Т.П.Поліщук, С.А.Варениченко, О.К.Фарат, В.І.Марков	
Взаимодействие 4,5-диформил-2,3,6,7,8,10-гексагидроакридин-8а(1Н)-карбонитрила с N-нуклеофилами / Е.В.Зализная, Т.П.Полищук, С.А.Варениченко, О.К.Фарат, В.И.Марков	
4-АМІНОЗАМІЩЕНІ 1,6-ДИГІДРОПІРАЗОЛО[3,4- <i>e</i> ][1,4]ДІАЗЕПІНИ: СИНТЕЗ, ЯМР-СПЕКТРАЛЬНЕ ТА КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ / С.В.Кемський, Ю.С.Бойко, А.В.Большут, С.Ю.Суйков, А.А.Кирильчук, М.В.Вовк .....	43
4-Aminosubstituted 1,6-dihydropyrazolo[3,4- <i>e</i> ][1,4] diazepines: the synthesis, NMR-spectral and quantum-chemical study / S.V.Kemskii, Yu.S.Boyko, A.V.Bol'but, S.Yu.Suykov, A.A.Kyryl'chuk, M.V.Vovk	
4-Аминозамещенные 1,6-дигидропиразоло[3,4- <i>e</i> ][1,4] диазепины: синтез, ЯМР-спектральное и квантово-химическое исследование / С.В.Кемский, Ю.С.Бойко, А.В.Большут, С.Ю.Суйков, А.А.Кирильчук, М.В.Вовк	
СИНТЕЗ ПОХІДНИХ N-[4-МЕТИЛ(41-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-R-ФЕНІЛІМІНОТІАЗОЛ-3-ІЛ]-МОРФОЛІНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ ГАНЧА / Л.О.Перехода, Г.О.Ер'юміна, І.В.Драпак, І.А.Сич, А.М.Демченко, С.О.Коміхов.....	52
The synthesis of N-[4-methyl(41-chlorophenyl)-2-R-phenyliminothiazol-3-yl]-morpholine derivatives by Hantzsch reaction / L.O.Perekhoda, H.O.Yeromina, I.V.Drapak, I.A.Sych, A.M.Demchenko, S.O.Komyukhov	
Синтез производных N-[4-метил(41-хлорофенил)-2-R-фенилиминотиазол-3-ил]-морфолина реакцией Ганча / Л.А.Перехода, А.А.Еремина, И.В.Драпак, И.А.Сыч, А.М.Демченко, С.О.Коміхов	
СИНТЕЗ НОВИХ ПІРОЛО[2,3- <i>d</i> ]ПІРИМІДИНОВІСНИХ $\alpha$ -ГІДРОКСИФОСФОНОВИХ КИСЛОТ / Л.В.Музичка, І.О.Яремчук, О.Б.Смолий, Р.І.Зубатюк, <u>О.В.Шишкін</u> .....	58
The synthesis of new pyrrolo[2,3- <i>d</i> ]pyrimidine-containing $\alpha$ -hydroxyphosphonic acids / L.V.Muzychka, I.O.Yaremchuk, O.B.Smolii, R.I.Zubatyyuk, <u>O.V.Shishkin</u>	
Синтез новых пироло[2,3- <i>d</i> ]пиримидинсодержащих $\alpha$ -гидроксифосфоновых кислот / Л.В.Музичка, И.О.Яремчук, О.Б.Смолий, Р.И.Зубатюк, <u>О.В.Шишкін</u>	
ДО ЮВІЛЕЮ В.М.КОВАЛЬОВА .....	63