

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, випуск 2 (54)

Харків  
НФаУ

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

**Редакційна колегія:**

П.О.Безуглий (Харків), М.К.Братенко (Чернівці), В.С.Броварець (Київ),  
Ж.Ф.Буйон (Руан, Франція), З.В.Войтенко (Київ), В.А.Георгіянц (Харків),  
О.І.Гриздуб (Харків), В.А.Загорій (Київ), С.М.Коваленко (Харків),  
С.І.Коваленко (Запоріжжя), В.М.Ковальов (Харків), М.І.Короткіх (Київ),  
Р.Б.Лесик (Львів), В.В.Ліпсон (Харків), В.П.Новіков (Львів),  
М.Д.Обушак (Львів), П.П.Онисько (Київ), О.Б.Смолій (Київ),  
В.М.Тимошенко (Київ), А.О.Толмачов (Київ), І.В.Українець (Харків),  
А.А.Фокін (Київ), Л.А.Шемчук (Харків), Ю.Л.Ягупольський (Київ)

**Редакційна рада:**

С.А.Андронаті (Одеса), І.С.Антипін (Казань), О.М.Біловол (Харків),  
О.О.Варнек (Страсбург, Франція), Б.С.Зіменковський (Львів),  
Г.Л.Камалов (Одеса), А.Катц (Берклі, США), В.П.Кухар (Київ),  
А.Хаас (Бохум, Німеччина), В.А.Чебанов (Харків), Ю.Г.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 №9 від 23.05.2016 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №9 від 31.05.2016 р.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: press@nuph.edu.ua, orgpharm-journal@nuph.edu.ua. Сайт: <http://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 21.06.2016 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 2 (54), 2016

ISSN 2308-8303



*Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України*

## **VIII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ 13-16 вересня 2016 року, м. Харків**

### **ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ**

#### **Організатори з'їзду:**

- Міністерство охорони здоров'я України;
- Міністерство освіти і науки України;
- Національна академія наук України;
- Національна академія медичних наук України;
- Громадська організація «Всеукраїнська фармацевтична палата»;
- Харківська обласна державна адміністрація;
- Харківська обласна рада;
- Харківська міська рада;
- Громадська організація «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників»;
- Державна служба України з лікарських засобів;
- Національний фармацевтичний університет

#### ***Шановні колеги!***

Організаційний комітет запрошує Вас взяти участь у роботі VIII Національного з'їзду фармацевтів України, який відбудеться **13-16 вересня 2016 року** у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету (посвідчення УкрІНТЕІ № 113 від 21.04.2015 р.).

У рамках проведення з'їзду відбудеться **науково-практична конференція «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»**.

**Мета з'їзду:** підведення підсумків, обговорення та затвердження концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2016-2021 рр.

**Робочі мови з'їзду:** українська, англійська, російська.

Делегати з'їзду обираються на регіональних конференціях згідно з Положенням і квотами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України та Фармацевтичною асоціацією України. Конференції щодо вибору делегатів проводяться регіональними асоціаціями фармацевтичних працівників до 1 червня 2016 року.

#### **ОРІЄНТОВНА ПРОГРАМА З'ЇЗДУ**

**13 вересня 2016 року** – реєстрація делегатів та учасників з'їзду, спонсорів, партнерів.

**14 вересня 2016 року** – урочисте відкриття VIII Національного з'їзду фармацевтів України, пленарні засідання, обговорення концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2016-2021 рр.

**15-16 вересня 2016 року** – науково-практична конференція «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»: наукові симпозиуми, лекції майстер-класу, круглі столи, воркшопи, дискусії.

**Організаційний внесок для одного делегата/учасника складає 995 грн (без ПДВ).**

Організаційний внесок не передбачає оплати за проживання, але організаційний комітет зобов'язується розселити учасників з'їзду, якщо у реєстраційній формі Вами буде зроблена заявка. Інформація щодо проживання у готелях розміщена на сторінці з'їзду на сайті НФаУ.

Особи, які не є делегатами з'їзду, можуть взяти участь у його роботі (без права голосування) за умови сплати організаційного внеску. Їм гарантується участь у всіх заходах і отримання матеріалів нарівні з делегатами з'їзду.

**Організаційний внесок гарантує:**

- участь у пленарних засіданнях і науково-практичній конференції;
- одержання інформаційних і робочих матеріалів з'їзду;
- одержання делегатського кейсу;
- одержання ексклюзивних видань, підготовлених до VIII Національного з'їзду фармацевтів України;
- присутність на концертній програмі;
- участь у фуршетах під час роботи з'їзду;
- одержання сертифікату учасника з'їзду;
- участь в екскурсійній програмі;
- транспортні послуги.

Для участі тільки у **науково-практичній конференції «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» організаційний внесок для одного делегата складає 400 грн (без ПДВ)**, що гарантує одержання інформаційних матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України, участь у роботі секційних засідань, наукових симпозіумів, круглих столів, лекціях майстер-класу, воркшопів, а також публікацію тез доповідей, одержання сертифікату учасника науково-практичної конференції.

**Симпозіуми науково-практичної конференції**

- Конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій.
- Сучасні підходи до створення нових лікарських та косметичних засобів, дієтичних добавок природного походження.
- Сучасний фармацевтичний аналіз та стандартизація ліків.
- Актуальні проблеми сучасної технології ліків, екстемпоральної рецептури, пакування та маркування лікарських препаратів.
- Сучасні аспекти розробки та промислового виробництва фармацевтичних препаратів. Біотехнології та нанотехнології у фармації.
- Механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція.
- Клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги.
- Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи.
- Фармацевтична освіта в Україні.
- Фармація молода.

**Публікація матеріалів**

Матеріали науково-практичної конференції будуть опубліковані у збірнику матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України.

Текст повідомлення (одна повна або дві повні сторінки) друкується на аркуші формату А4 (ширина полів: ліве, праве, верхнє – по 2 см, нижнє – 3 см); шрифт Times New Roman, розмір шрифту – 12, інтервал – 1,1. Прохання дотримуватися наведеної структури:

Зверху по центру без відступу першого рядка:

НАЗВА ПОВІДОМЛЕННЯ ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ (жирним шрифтом);

прізвище та ініціали авторів; якщо автор або один із співавторів повідомлення планує виступити на конференції з доповіддю, його прізвище слід підкреслити;

назва організації/наукової установи.

Через рядок друкується основний текст повідомлення (абзацний відступ – 1,25 см; вирівнювання по ширині, автоматичне розставлення переносів).

Усі матеріали подаються у 2-х примірниках і супроводжуються направленням від організації, в якій виконано роботу, експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію, та копією квитанції про оплату публікації матеріалів (або участь у з'їзді чи конференції). Другий примірник підписується всіма авторами. До друкованого варіанту матеріалів додається електронна копія – файл, виконаний у редакторі MS Word з розширенням RTF. Кожне повідомлення оформляється у вигляді окремого файлу, названого за прізвищем першого автора (якщо автор подає більше однієї роботи, до прізвища додається її порядковий номер). Файли слід надсилати разом з паперовим варіантом або електронною поштою доданим файлом, обов'язково вказуючи у темі повідомлення «Тези».

Оплата за публікацію однієї сторінки матеріалів складає 100 грн (без ПДВ).

Особи, які сплатили організаційний внесок за участь у з'їзді або науковій конференції, звільняються від оплати за публікацію матеріалів.

Матеріали мають бути надіслані **не пізніше 1 липня 2016 року** на адресу:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, науковий відділ НФаУ, контактний телефон/факс: (057) 706-30-71, E-mail: conference\_nauka@nuph.edu.ua (обов'язково вказувати у темі повідомлення «Тези»).

### **До уваги учасників!**

Банківські реквізити для оплати:

Отримувач:

Громадська організація «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників»

ГО «ХОАФП», 61013, м. Харків, вул. Челюскінцев, 3.

ідентифікаційний код ЄДРПОУ 33481466

ХАРКІВ. ГРУ ПАТ КБ»ПРИВАТБАНК», м. ХАРКІВ

р/р 26003060383169, МФО 351533

Призначення платежу:

- Сплата організаційного внеску за участь у VIII Національному з'їзді фармацевтів України від (прізвище, ініціали) згідно з інформаційним повідомленням, 995 грн (без ПДВ).
- Сплата організаційного внеску за участь у науково-практичній конференції від (прізвище, ініціали) згідно з інформаційним повідомленням, 400 грн (без ПДВ).
- Сплата за публікацію тез доповідей від (прізвище, ініціали) згідно з інформаційним повідомленням (без ПДВ);
- Благодійний внесок згідно з інформаційним повідомленням.

### **ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОНСОРІВ**

З питань надання благодійної допомоги звертатися до відповідального секретаря VIII Національного з'їзду фармацевтів України.

Преференції спонсорам:

- можливість розповсюдження рекламної продукції фірми разом з інформаційними та робочими матеріалами з'їзду;
- розміщення логотипу спонсора на банерах та в усіх виданнях VIII Національного з'їзду фармацевтів України;
- можливість організації сателітних симпозіумів та освітніх заходів; участь у всіх заходах і отримання матеріалів з'їзду.

Реєстрація делегатів/учасників проводиться також і в on-line режимі на сайті НФаУ: nuph.edu.ua в розділі «Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України».

### **ОРГКОМІТЕТ VIII НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ**

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, відповідальний секретар оргкомітету проф. Зайченко Ганна Володимирівна.

Тел.: +38 (057) 706-22-69. Тел./факс: +38 (057) 706-30-98. E-mail: pharm\_congress@nuph.edu.ua.

## XXIV УКРАЇНЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ З ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

### *Шановні колеги!*

**19-23 вересня 2016 року в м. Полтаві** на базі Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г.Короленка відбудеться XXIV Українська конференція з органічної хімії.

#### **Наукові напрямки конференції:**

**1. Актуальні проблеми синтезу, структури та реакційної здатності органічних та елементоорганічних сполук**

**2. Сучасні тенденції створення біоактивних органічних та елементоорганічних речовин**

Офіційні мови конференції – українська, російська, англійська. У програмі конференції – пленарні лекції (до 40 хв), усні доповіді (до 20 хв), короткі повідомлення (до 10 хв), стендові виступи. Тези доповідей українською мовою (усні та стендові) обсягом не більше 1 друкованої сторінки необхідно до 1 червня 2016 р. надіслати до Оргкомітету конференції електронною поштою на адресу: [ukr.org.conference@gmail.com](mailto:ukr.org.conference@gmail.com) або розмістити на сайті конференції <http://24orgchem.pnpu.edu.ua>

Текст має бути набраний в редакторі Word XP (для Windows XP Professional) шрифтом Times New Roman, розмір 12 пунктів з міжрядковим інтервалом 1,5 і полями по 2,5 см з усіх боків. При підготовці тез бажано не використовувати ніяких інших стилів, крім «звичайний». Схеми реакцій слід набирати в одному з двох редакторів: “IsisDraw” або “ChemDraw”. У рисунках та схемах бажано не використовувати символи кирилиці. Симетрично розташований заголовок має складатися з назви доповіді (великими літерами шрифтом 14), прізвищ та ініціалів авторів, назви та адреси організації, де виконувалась робота, їх поштова та електронна адреса (курсивом шрифтом 12). Прізвище доповідача необхідно підкреслити.

Заявка автора (авторів), що бажає взяти участь у роботі конференції, повинна містити: прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, посаду, місце роботи, адресу, електронну пошту, контактний телефон, назву та вид доповіді (пленарна, усна, коротке або стендове повідомлення). Заявки необхідно направляти в Оргкомітет конференції електронною поштою на адресу: [ukr.org.conference@gmail.com](mailto:ukr.org.conference@gmail.com) або розмістити на сайті конференції: <http://24orgchem.pnpu.edu.ua>.

До 1 червня 2016 року учасникам конференції необхідно сплатити реєстраційний внесок у сумі **400 грн** (для аспірантів та здобувачів **250 грн**), який передбачає участь у роботі конференції, отримання інформаційних та робочих матеріалів, каву-брейк, фуршет, екскурсії. У разі заочної участі у роботі конференції організаційний внесок становить **120 грн** (за публікацію тез доповідей).

#### **Реквізити для переказу реєстраційних внесків та спонсорської допомоги:**

##### **Для фізичних осіб**

Надсилати поштовим переказом за адресою:  
Куленко Олені Анатоліївни,  
кафедра хімії та методики викладання хімії  
Полтавського національного педагогічного  
університету імені В.Г.Короленка,  
вул. Остроградського, 2, м. Полтава, 36003

##### **Для юридичних осіб**

Рахунок 31255370105954  
код послуги 25020100  
Код ЄДРП 31035253  
МФО 820172  
Банк одержувача: Державна казначейська служба  
України, м. Київ

Платежі перераховувати із позначкою «За участь у роботі (публікацію тез) XXIV конференції з органічної хімії».

Відповідальний секретар, к.х.н, доц. Черноус В.О.

Тел.: +380990462877, E-mail: [ukr.org.conference@gmail.com](mailto:ukr.org.conference@gmail.com)

*Оргкомітет конференції*



УДК 547.83 + 547.853 + 547.86

# ПОЛІЦИКЛІЧНІ СИСТЕМИ З ПІРИДОПІРИМІДИНОВИМИ ТА ПТЕРИДИНОВИМИ ЯДРАМИ

І.В.Дяченко, Р.І.Васькевич, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України

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

**Ключові слова:** піридопіримідини; птеридини; поліциклічні системи; внутрішньомолекулярна циклізація; анелювання; біологічна активність

Систематизовані та проаналізовані літературні джерела, які стосуються методів одержання поліциклічних сполук із піридопіримідиновими та птеридиновими субодинаціями. Розкрито синтетичний потенціал двох основних підходів до процесів формування таких типів структур: 1) анелювання до піридинової або діазинової ядер конденсованих піримідинових циклів; 2) циклізації на основі функціональних похідних конденсованих піримідинів. Показано, що ключовими структурами для реалізації першого підходу зазвичай виступають аміно(ізо)нікотинові кислоти, гетероароматичні галогенокислоти, ізотіоціанато-піридинкарбоксилати, 1H-піридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-діони та 2-амінопохідні піридинів або діазинів. Висвітлені такі зручні інструменти для формування конденсованого піримідинового циклу як реакції крос-сполучення через амінування галогенаренів за Бухвальдом-Хартвігом, радикальна каскадна циклізація N-ацилціанамідів, а також внутрішньомолекулярна реакція аза-Віттіга. При розкритті другого підходу деталізовані процеси циклоутворення за участю гідразінопіримідинів, 2-амінопіридопіримідинів та 2-тіоксопіридопіримідинів. Для спрямованого синтезу поліциклічних систем на основі алкенилфункціоналізованих піридопіримідинів та птеридинів відзначена роль реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації під дією галогенів, арилхалькогенілхлоридів та мінеральних кислот. В огляді значна увага приділена структурам, які відзначаються вираженою біологічною дією.

## POLYCYCLIC SYSTEMS WITH THE PYRIDOPYRIMIDINE AND PTERIDINE NUCLEI

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

**Key words:** pyridopyrimidines; pteridines; polycyclic systems; intramolecular cyclization; annelation; biological activity  
The literary sources relating to the methods for obtaining polycyclic compounds with pyridopyrimidine and pteridine subunits have been systematized and analyzed. The synthetic potential of two main approaches to the processes of formation of these types of structures has been revealed: 1) annelation of the fused pyrimidine rings to the pyridine or diazine nuclei; 2) cyclization based on functional derivatives of fused pyrimidines. It has been shown that the core structures for implementation of the first approach are usually amino(iso)nicotinic acids, heteroaromatic halogen acids, isothiocyanatopyridine carboxylates, 1H-pyrido[2,3-d][1,3]oxazine-2,4-diones and 2-amino derivatives of pyridines or diazines. The convenient tools for formation of a fused pyrimidine ring such as the cross-coupling reaction by Buchwald-Hartwig through amination of haloarenes, the radical cascade cyclization of N-acylcyanamides and the intramolecular reaction of aza-Wittig have been described. The second approach focuses on the cycle formation processes involving hydrazinopyrimidines, 2-aminopyridopyrimidines and 2-thioxopyridopyrimidones. It has been noted that the electrophilic intramolecular cyclization under the action of halogenarylchalcogenides and mineral acids is an important factor for the directed synthesis of polycyclic systems based on alkenyl fused pyridopyrimidones or pteridones. In this review a considerable attention is paid to structures that exhibit pronounced biological effects.

## ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ С ПИРИДОПИРИМИДИНОВЫМИ И ПТЕРИДИНОВЫМИ ЯДРАМИ

И.В.Дяченко, Р.И.Васькевич, М.В.Вовк

**Ключевые слова:** пиридопиримидины; птеридины; полициклические системы; внутримолекулярная циклизация; анелирование; биологическая активность

Систематизированы и проанализированы литературные источники, которые касаются методов получения полициклических соединений с пиридопиримидиновыми и птеридиновыми субъединицами. Раскрыт синтетический потенциал двух основных подходов к процессам формирования таких типов структур: 1) анелирование к пиридиновым или диазиновым ядрам конденсированных пиридиновок циклов; 2) циклизации на основе функциональных производных конденсированных пиридиновок. Показано, что ключевыми структурами для реализации первого подхода обычно выступают амино(изо)никотиновые кислоты, гетероароматические галогенкислоты, изотиоцианато-пиридинкарбоксилаты, 1H-пиридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-дионы и 2-аминопроизводные пиридиновок или диазинов. Показаны также удобные инструменты для формирования конденсированного пиридиновок цикла как реакции кросс-сочетания через аминирование галогенаренов по Бухвальду-Хартвику, радикальная каскадная циклизация N-ацилцианамидов, а также внутримолекулярная реакция аза-Виттига. При раскрытии второго подхода детализированы процессы циклообразования с участием гидразинопиримидинов, 2-аминопиридопиримидинов и 2-тиоксопиридопиримидинов. Для направленного синтеза полициклических систем на основе алкенилфункционализованных пиридопиримидинов и птеридинов отмечена роль реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации под действием галогенов, арилхалькогенилхлоридов и минеральных кислот. В обзоре значительное внимание уделено структурам, которые отличаются выраженным биологическим действием.

В останні десятиліття спостерігається інтенсивний розвиток досліджень синтетичного та біологічного потенціалу конденсованих поліциклічних систем, що містять піридопіримідинові та птеридинові фрагменти. Біомедична роль таких типів сполук обумовлена широким спектром їх протипухлинної активності [1, 2]. Серед них знайдено низку ефективних антипроліферативних агентів [3, 4], інгібіторів росту лейкозних клітин штаму P388 [5], клітин раку молочної залози MCF-7 та гепатоцелюлярної карциноми HepG2 [6], ракових клітинних ліній A-549 та PC-3 [7], KBсоматичної карциноми, CNE2 карциноми носоглотки, MGC-803 карциноми шлунка, GLC-82 раку легень та MDA-MB-453 [8].

В ряду названих конденсованих азинових структур також відомі сполуки з потужним арсеналом селективної біологічної дії. Зокрема, виявлено високу антимікробну активність по відношенню до *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Syncephalastrum racemosum*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* [9-12], зафіксовано значну протималарійну [9, 13, 14], протитуберкульозну [15], антиоксидантну [16, 17], бактеріцидну та фунгіцидну [18, 19] активність. Значна кількість представників даного типу сполук характеризується вираженою протизапальною дією, проявляє захисний ефект від пошкоджень ДНК [17] та є непрямыми регуляторами рівня та концентрації чоловічих гормонів у тканинах [20].

Враховуючи актуальність досліджень поліциклічних систем на основі піридопіримідинів та птеридинів, а також позитивну тенденцію їх подаль-

шого розвитку, видавалось доцільним систематизувати та узагальнити літературні джерела щодо методів синтезу та деяких аспектів їх біологічної дії.

## 1. Аелювання конденсованих піримідинових циклів

### 1.1. Циклоконденсації піридил(1,2-діазиніл) амінокарбонових кислот та їх похідних

Для одержання поліциклічних азинопіримідинових систем широке використання знайшли аміно(ізо)нікотинові та 1,2-діазиноамінокарбонові кислоти, їх естери та аміді [9, 15, 21-24]. Так, міжмолекулярна конденсація 2-амінопіридин-3-карбонових кислот **1** із імідазолідиндітіоном **2** за участю 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (ДБУ) в залежності від співвідношення вихідних реагентів приводить до поліциклічних сполук **3** та **4**, які відзначаються високою антимікробною активністю по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* [9] (схема 1).

Як 1,2-складові в конденсаціях із гетероароматичними орто-амінокислотами досить часто застосовуються різноманітні ізатини [15, 24]. Показано, що результатом взаємодії 3-аміноізонікотинової кислоти **5** із ізатином **6** є утворення 3-азааналога триптантрину **7**, який в даний час впроваджується у фармакологічну практику для боротьби з *Mycobacterium tuberculosis* [15] (схема 2).

Слід зазначити, що аналоги сполуки **7** – бензпіролазинопіримідини **8** та **9** проявляють високий протималарійний та антимікробний ефект [13, 14] (схема 3).

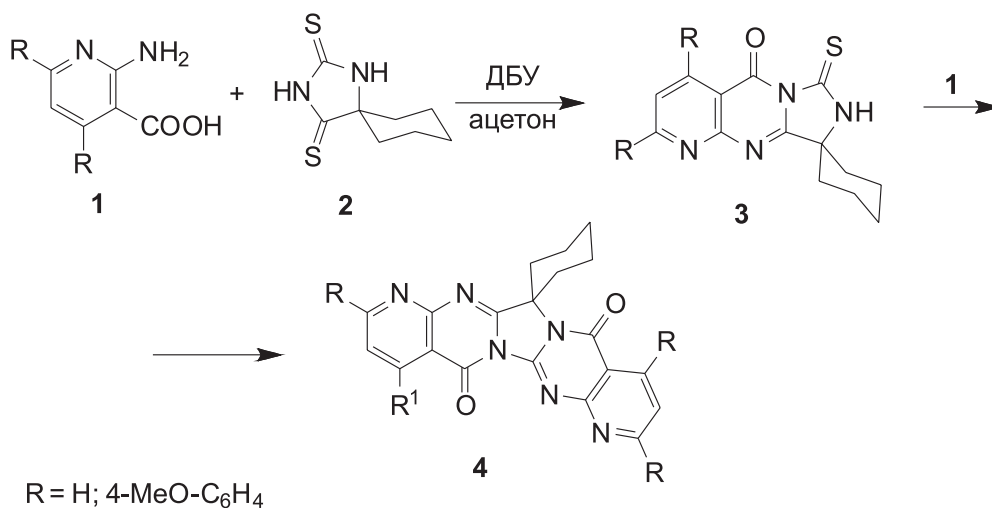


Схема 1

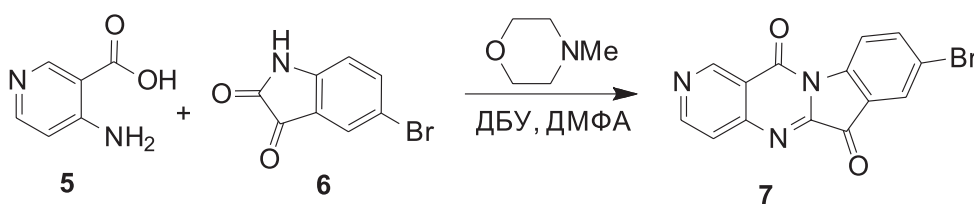


Схема 2



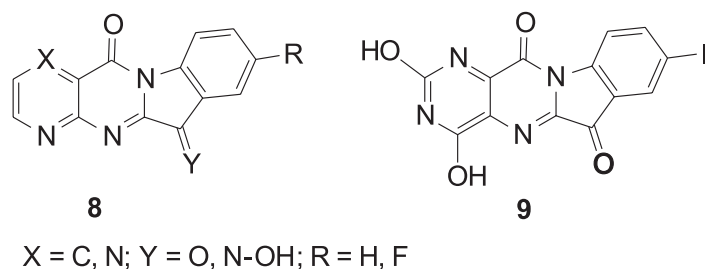


Схема 3

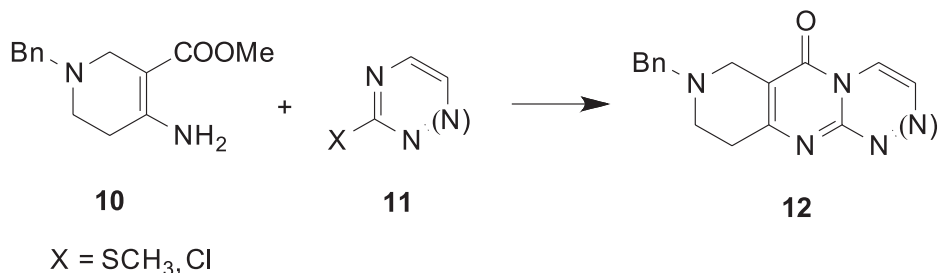


Схема 4

Використання частково гідрованих похідних гетероциклічних кислот, наприклад, аміноестеру **10** дозволяє отримувати при його взаємодії із 2-хлорпіримідіном або 2-метилтіопіразинами **11** відповідні продукти **12** із високоосновним атомом Нітрогену [25] (схема 4).

Варіювання кількості та положення атомів Нітрогену у вихідних кислотах створює умови для отримання поряд із піридопіримідиновими птеридинові системи. Згідно із даними авторів [26] утворення птеридиновів **14** та **15** відбувається через стадію гетерилування аміногрупи аміноестеру **13** [27] з подальшою внутрішньомолекулярною конденсацією за участю карбоксильного фрагмента з імінним атомом Нітрогену (схема 5).

Ефективною реакцією для синтезу трициклічних систем піридопіримідинового ряду є тандемна взаємодія β-аміноаміду **16** із діальдегідами **17** [28]. В умовах кислого середовища реалізується первинна міжмолекулярна амінокарбонільна конденсація, яка через стадію проміжного піридопіримідину **18** приводить до бензоанельованих піролопіримидинів **19** (схема 6).

## 1.2. Синтези на основі галогеновмісних піридино(діазино)-карбонових кислот та їх похідних

Реакція крос-сполучення, яка включає амінування галогенаренів за Бухвальдом-Хартвігом і

каталізується сполуками Pd [29, 30], належить до селективних методів синтезу біологічно активних поліциклічних конденсованих піридопіримідинів з лінійним розташуванням гетероядер [18, 19].

Новий зв'язок C-N у цільовій сполуці **23** утворюється за рахунок внутрішньомолекулярної циклізації за участю атома Нітрогену піридинового циклу амінопіридину **20** із карбоксилатом **21** через інтермедіат **22** (схема 7).

Отримані сполуки виявляють високу бактерицидну дію щодо *Pseudomonas aeruginosa* та фунгіцидну по відношенню до *Fusarium* і *Candida*, яка може бути порівняна із активністю відомого антибіотика ципрофлоксаїну та препарату ністатину [18, 19].

Важливим моментом у процесі створення сполук-лідерів для медичних препаратів є строге встановлення їх будови [31]. Відображений у роботі [1] матеріал стосовно широкого спектра протипухлинної активності сполуки **27** був спростований авторами дослідження [2], які за допомогою сучасних фізико-хімічних методів, зокрема, із використанням рентгеноструктурного аналізу виявили помилку у встановленні точної будови сполуки попередніми дослідниками та підтвердили дійсну структуру фармакологічно перспективного об'єкта **31**. При відтворенні дослідниками [2] біо-

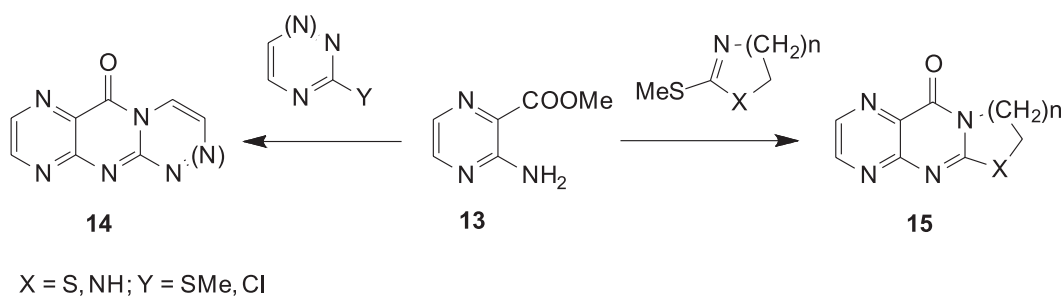


Схема 5

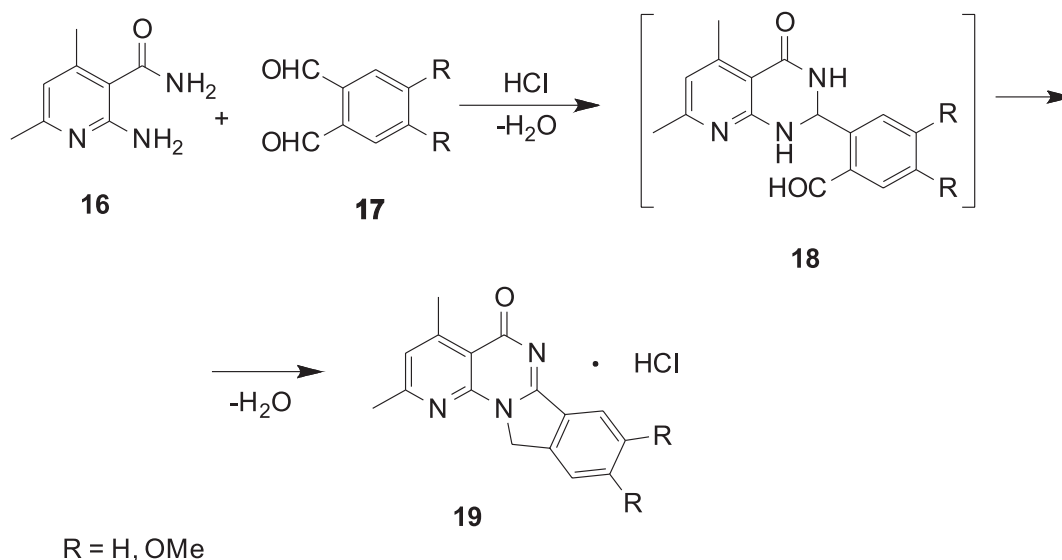


Схема 6

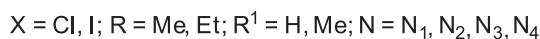
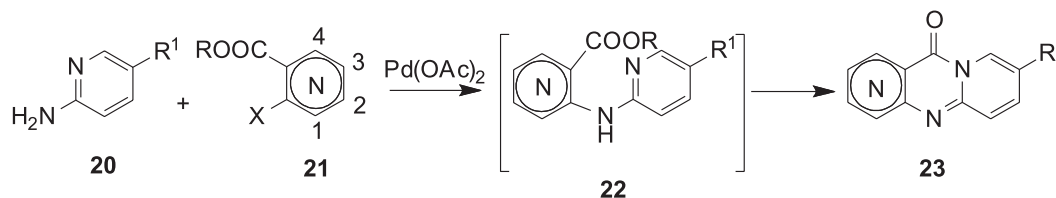


Схема 7

логічних експериментів [1] встановлено, що синтезована із  $\beta$ -галогенозаміщеної кислоти **24** у відповідності до схеми **8** лінійна трициклічна сполука **27** насправді не є активною (схема 8).

Натомість, зконструйований шляхом конденсації у відповідності до схеми 9 її ангулярний ізомер **31** відповідає всім описаним експериментальним даним щодо протипухлинної активності (схема 9).

Галогенопохідні нітрилів гетероароматичних кислот **32** відомі як перспективні попередники для синтезу поліциклічних сполук із карбонільною групою. Згідно із результатами дослідження

авторів [32] при їх взаємодії з  $\alpha$ -амінопіридином відбувається Pd-каталізована реакція Бухвальда-Хартвіга з утворенням адукту **34**, нітрильна група якого під дією поліфосфорної кислоти (ПФК) окиснюється з одночасною циклоконденсацією, що приводить до формування піримідинової системи сполуки **35** (схема 10).

Хлороангідриди  $\beta$ -галогеновмісних гетерилкарбонових кислот є зручними синтез-блоками для одержання конденсованих полігетероциклів з піридопіримідиновим та птеридиновим ядрами. Основними підходами до отримання на їх основі конденсованих продуктів є реакції зі сполуками,

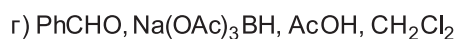
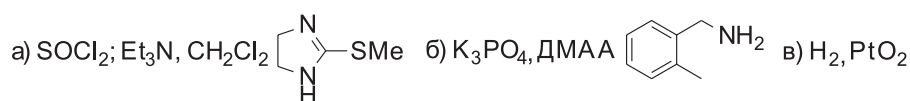
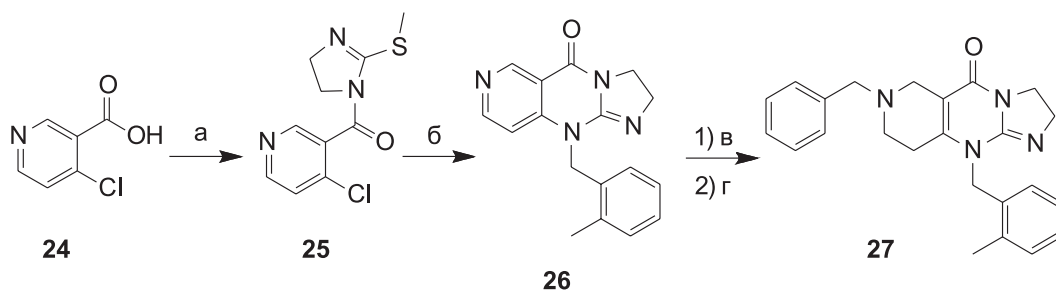


Схема 8

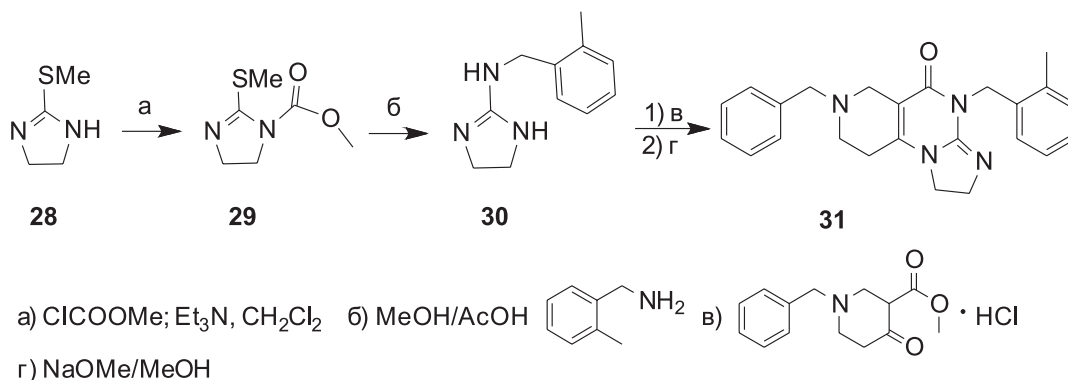


Схема 9

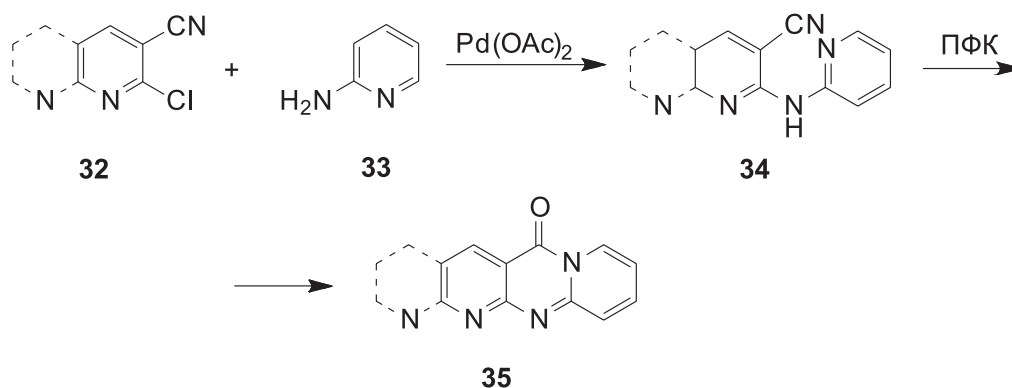


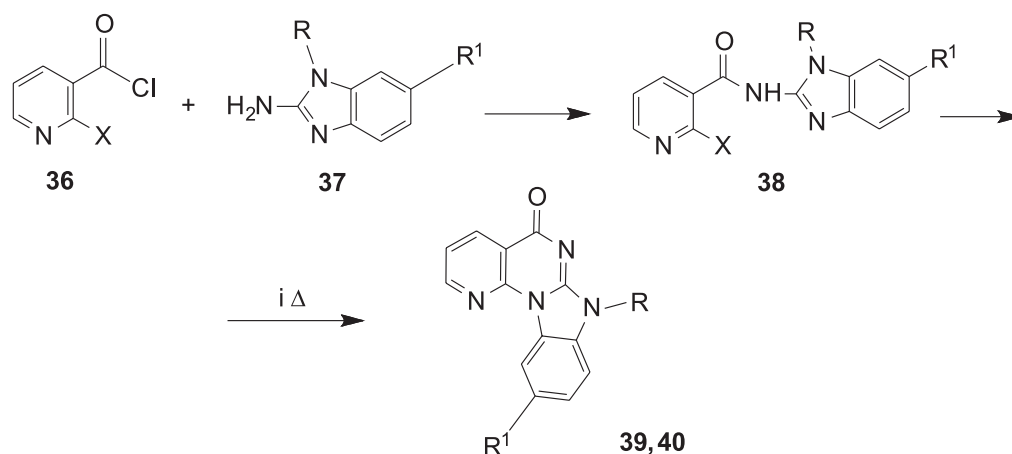
Схема 10

що містять гуанідиновий фрагмент. У роботах [3, 4, 33-35] відзначено, що при взаємодії β-галогенозаміщеного хлорангідриду **36** із 2-амінобензімідазолом **37** спостерігається утворення N-ацильованої похідної **38** з подальшим формуванням імідазопіридинового циклу. Серед синтезованих продуктів **39** [3] та **40** [4] виявлені ефективні антипроліферативні агенти (схема 11).

Як 1,3-бінуклеофільні реагенти в синтезі гетероанельованих піридопиримідинонів та птери-

динонів у конденсаціях із відповідними галогенангідридами часто виступають 2-амінобензотіазоли [36, 37], імідазол-2-тіони та ізотіосечовини [38, 39]. Авторами деяких праць у ролі β-замісників у хлорангідридах кислот використовувались атоми фтору або нітрогрупа, що дозволило змінити напрямок циклізації і отримувати сполуки з лінійним розташуванням ядер **43** [39, 40] (схема 12).

В деяких випадках внутрішньомолекулярна циклоконденсація проміжних карбоксамідів може



**1.39:**  $i = \text{K}_2\text{CO}_3, \text{Cu}, \text{KI} / \text{ДМФА}$ ;  $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ;  $R = \text{H}, (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2, (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ;  $R^1 = \text{H}$

**1.40:**  $A = \text{піридин}$ ;  $X = \text{Cl}$ ;  $R = \text{H}$ ;  $R^1 = \text{CN}, \text{NO}_2, \text{C}(\text{NH}_2^+\text{Cl}^-)\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$

Схема 11

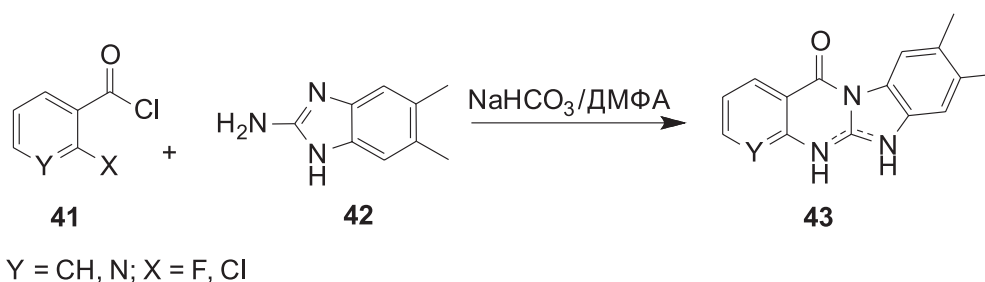


Схема 12

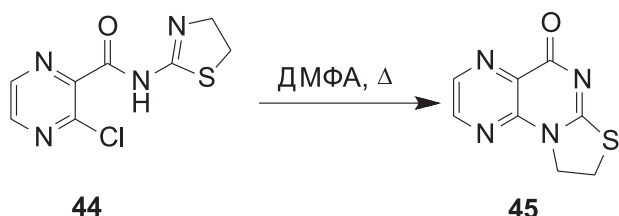


Схема 13

реалізуватись і при відсутності основи. Наприклад, синтезований за умов реакції Шоттена-Баумана [41] із відповідного хлороангідриду та аміну 3-галогенокарбоксамід **44** при нагріванні у ДМФА перетворюється на тіазолоптеридин **45** [42-44] (схема 13).

### 1.3. Циклоконденсації ізотіоціанатопіридино карбоксилатів

Здатність високоелектрофільної гетерокумуленової NCS-групи до реакцій конденсації була успішно використана для синтезу поліциклічних систем піридопіримідинової структури [45]. Автори [46, 47] показали, що при шестигодинному нагріванні 3-ізотіоціанатопіридино-2-карбоксилату **46** із 1,2-діаминами або 1,2-амінотіолами **48** та **49** у абсолютному етанолі спостерігається утворення відповідних гетероанельованих поліциклів **50** та **51**. Найвірогідніше, що така реакція перебігає через стадію нуклеофільного приєднання молекули спирту до електрофільного атома Карбону, а вже етоксикарбонільна похідна **47** піддається нуклеофільному заміщенню з подальшою внутрішньомолекулярною циклоконденсацією до сполук **50** та **51** (схема 14).

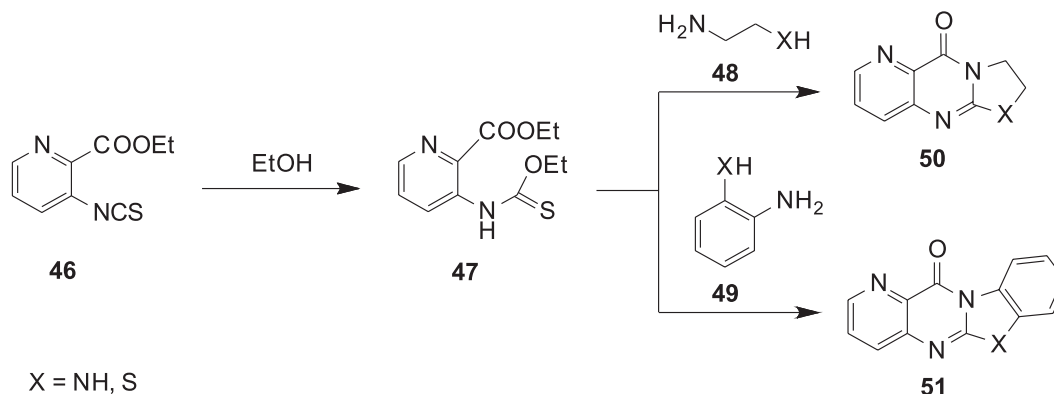


Схема 14

Цікавою варіацією розглянутих вище перетворень виявилась реакція ізотіоціанату **52** із аміноспиртом **53** [48]. При їх взаємодії в сухому тетрагідрофурані утворюється тіосечовина **54**, яка у кислому середовищі за кімнатної температури піддається внутрішньомолекулярній циклізації до лінійного за положенням ядер тіазолопіридо[2,3-*d*]піримідину **55** (схема 15).

Автори [49] показали, що при взаємодії ізотіоціанатів **56** із алкініламінами **57** внаслідок нуклеофільної атаки атомом Сульфуру по C≡C зв'язку утворюються продукти приєднання **58**, які за тим циклізуються до нових тіазоло-**59** та тіазино-**60** анельованих трициклічних систем (схема 16).

### 1.4. Внутрішньомолекулярне крос-сполучення

Формування піридо[3,2-*d*]піримідинового фрагмента тетрациклічної сполуки **63** реалізується при нагріванні 2-тетрагідроізохінолінілпіколінамиду **61** у трифторетанолі в присутності іридієвого каталізатора **62**, легованого 2-гідроксипіридином. На думку авторів [50] такі умови акцепторного внутрішньомолекулярного крос-сполучення третинного аміну та амідру сприяють дегідрогенізації за рахунок прототропної таутомерії в комплексних металорганічних інтермедіатах і приводять до утворення нового подвійного C=N зв'язку (схема 17).

У роботі [51] описано синтез піридопіримідинів, який передбачає використання як каталізатора CuI. Механізм такої реакції, на відміну від попереднього прикладу, передбачає додатковий етап дезароматизації піридинового фрагмента сполуки **64** за рахунок координаційного зв'язку N→CuI

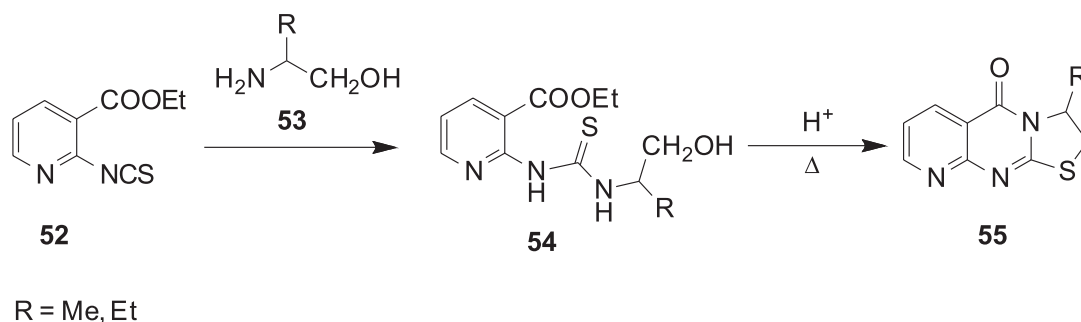


Схема 15

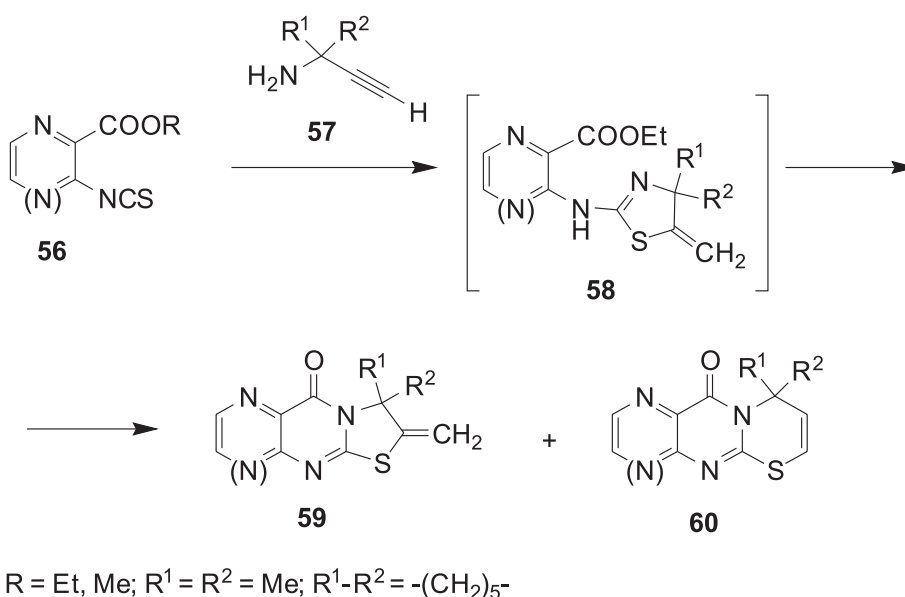


Схема16

в інтермедіаті **65** та подальше елімування НІ під дією Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Після цього вже відбувається крос-циклізація через металорганічний інтермедіат **67** з утворенням похідних піридохіназолонів **68** (схема 18).

### 1.5. Радикальна каскадна циклізація N-піридиноїлціанамідів

Під дією радикал-ініціюючих реагентів гідрид трибутилстануму або динітрилу азоізомаляної кислоти (ДАК) азидогрупа хірального функціоналізованого піридину **69** схильна до циклізації з утворенням радикалу **A**. Останній трансформується в трициклічний радикал **B**, стабілізація якого завершується утворенням сполуки **70** [52, 53]. Характерно, що такий процес перебігає без змі-

ни конфігурації стереогенного центру в імідазо-піримідиновому фрагменті (схема 19).

Проблема ароматичного гомолітичного заміщення та циклізації амід-імінільних радикалів ґрунтовно розкрита в роботі [54]. Наявність двох можливих механізмів перебігу реакції [через трициклічний конденсований радикал **74** (шлях **A**) або через спірорадикал **74** (шляхи **B** та **B'**)] приводить до утворення суміші ізомерних продуктів **75** та **76** (схема 20).

За аналогічною схемою у разі N-піридиноїл-заміщеного радикалу **77** утворюються суміші трьох продуктів **76**, **78** та **79** (схема 21).

### 1.6. Конденсації на основі 2-амінопіридинів

Одним із ефективних методів піридиноанелювання піридопіримідинів можна вважати Pd-ката-

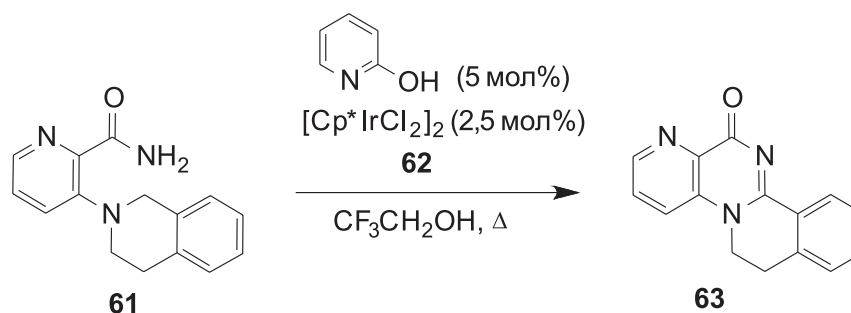


Схема17



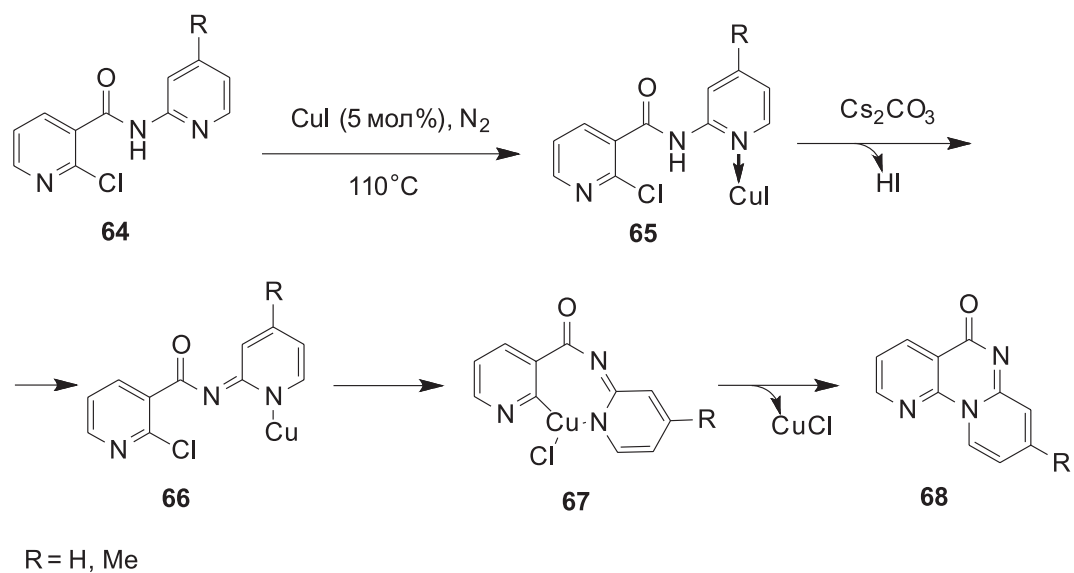


Схема 18

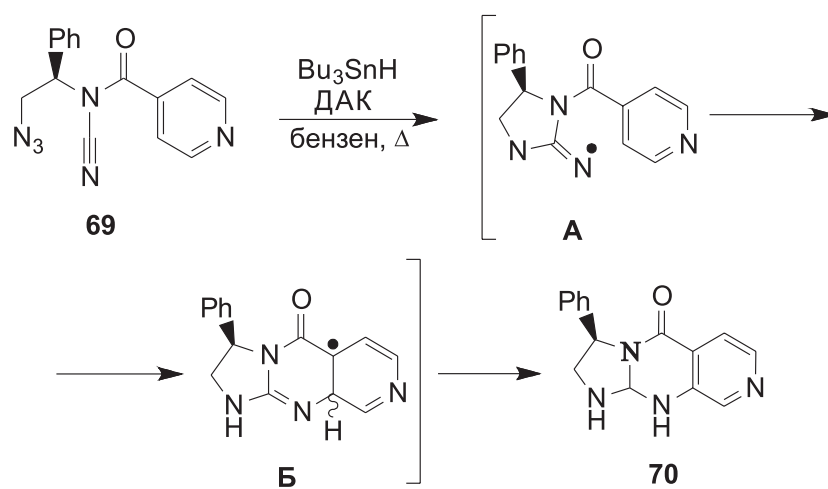


Схема 19

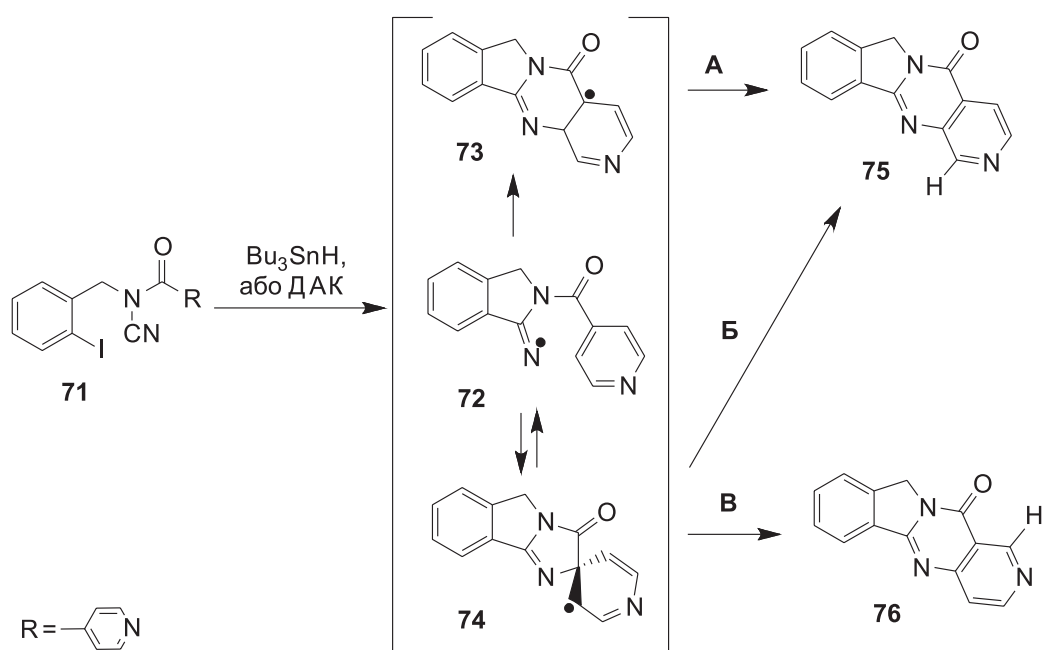


Схема 20

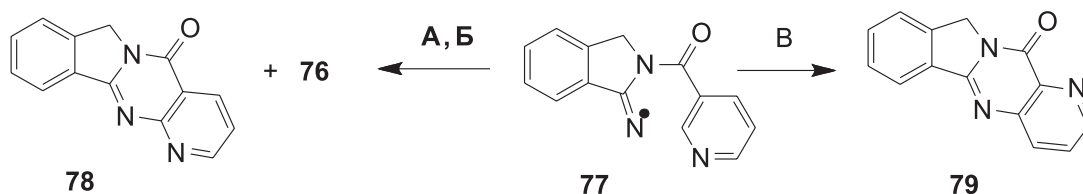


Схема 21

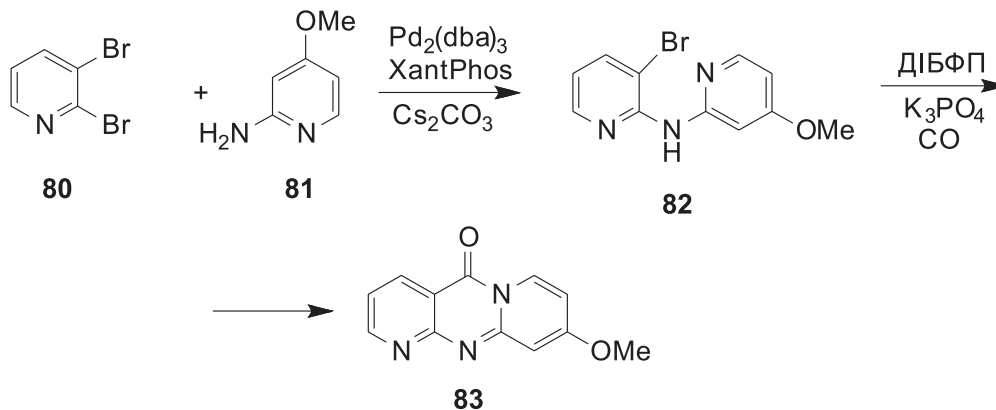


Схема 22

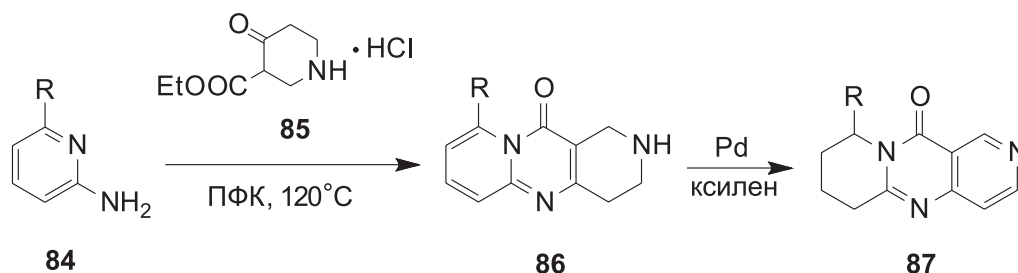


Схема 23

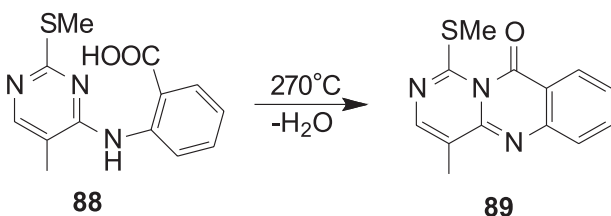


Схема 24

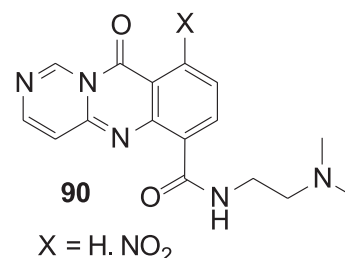


Схема 25

лізоване карбонілювання дипіридиламіну за наявності 1,3-біс(діізобутилфосфіно)пропану (ДІБФП) як ліганду [55, 56].

Процес циклокарбонілювання аміну **82**, отриманого арилюванням аміну **81** дибромопіридином **80**, зазвичай проводять у розчині ТГФ при 5 атм та  $100^\circ\text{C}$ . В результаті отримують біспіридоанельований піримідин **83** (схема 22).

Поліфосфорна кислота (ПФК) як м'яке протондонорне середовище сприяє перебігу циклоконденсації 2-амінопіридинів **84** із кетоестером піперидину **85**, яка приводить до тетрагіродипіридопіримідинонів **86**, ароматизацією яких на Pd-катализаторі отримані піридопіримідинони **87** [57] (схема 23).

Відомо, що алкалоїди рутакарпін, науклефін та їх аза-аналогі відзначаються широким спект-

ром біологічної активності, зокрема, гіпертензивною, діуретичною та утеротонічною дією [58]. Лабораторний метод їх одержання базується на реакції піридопіримідинів **87** із солями фенілдіазонію з подальшим індольним синтезом за Фішером [57]. Сполука **87** також є попередником для отримання аналогів алкалоїду камптотацину в умовах реакції Фрідлендера [59, 60].

2-[(Піримідин-4-іл)аміно]бензойна кислота **88** зазнає термічної внутрішньомолекулярної циклізації, яка приводить до піридо[4,3-*d*]хіназолону **89** [61] (схема 24).

Знайдено, що представники саме такого типу піридо[4,3-*d*]піримідинових систем, зокрема, сполуки **90** при малих концентраціях (1.0 мкм) інгібують ріст лейкозних клітин штаму P388 [5] (схема 25).

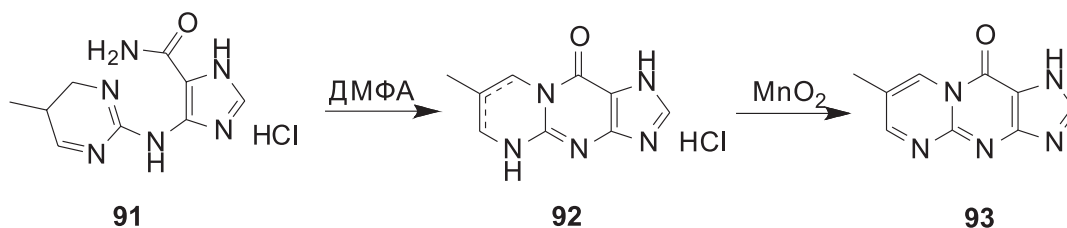


Схема 26

Дигетериламін **91** також піддається внутрішньо-молекулярній циклізації при 15-годинному кип'ятінні в сухому ДМФА в атмосфері азоту з утворенням  $N^2$ -(2-метилдигідроалліден)гуаніну **92**, який дією активованого  $MnO_2$  був переведений в ароматичну систему **93** [62] (схема 26).

### 1.7. Внутрішньомолекулярна реакція аза-Віттіга

Потужний синтетичний потенціал реакції аза-Віттіга [63] знайшов використання і для отримання азинопіримідинових систем. Так,  $N$ -ацилювання амідів **94** хлороангідридом тетразоліпіридин-карбонової кислоти **95** за наявності 4-диметиламінопіридину (ДМАП) як каталізатора приводить до імідів **96**, для яких характерна таутомерія із азинопохідними **97**. Взаємодією останніх із трифенілфосфіном синтезовані імінофосфори **98**, подальша внутрішньомолекулярна циклізація яких дає карбоанельовані піридопіримідини **99** [64, 65] (схема 27).

### 1.8. Циклізації за участю 1H-піридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-діону

3-Азаізатовий ангідрид та його  $N$ -алкілпохідні **100** реагують із  $S$ -метилізотіосечовинами **101** при кип'ятінні в суміші діоксан-диглім за наявності надлишку луку із утворенням імідазоанельованих піридо[2,3-*d*]піримідинів **102** [66]. Взаємодія ангідриду **104** із алкініламінами **103** дає нікотин-

амід **104**, циклізація якого під дією трифосгену в піридині приводить до трициклічних систем **105** [49, 67] (схема 28).

## 2. Циклізації функціональних похідних конденсованих піримідинів

### 2.1. Циклоконденсація 2-тіоксопіридопіримідинів із гідразоноілгалогенідами

Нарощування додаткового триазольного або тетразольного ядра на азинопіримідиновий каркас за участю гідразоноілгалогенідів є поширеним методом одержання конденсованих триазоло- та тетразиновмісних піридопіримідинів та птеридинів.

У низці робіт [6, 7, 10, 11, 16, 20, 47, 68-76] запропонована загальна схема взаємодії 2-тіоксоазинопіримідинів із гідразоноілгалогенідами, що передбачає анелювання нового триазольного фрагмента до базової структури.

Взаємодія піридопіримідинтіону **106** із  $N$ -заміщеним гідразоноілгалогенідом **107** перебігає при нагріванні в 1,4-діоксані за наявності триетиламіну через стадію  $S$ -іміноацилювання з утворенням інтермедиату **108**. Останній зазнає внутрішньомолекулярного аніонотропного перегруповання Смайlsa [76-78], що створює нову комбінацію гетероатомів у молекулі та генерацію інтермедиату **110** і приводить до триазолоанельованих сполук **112**.

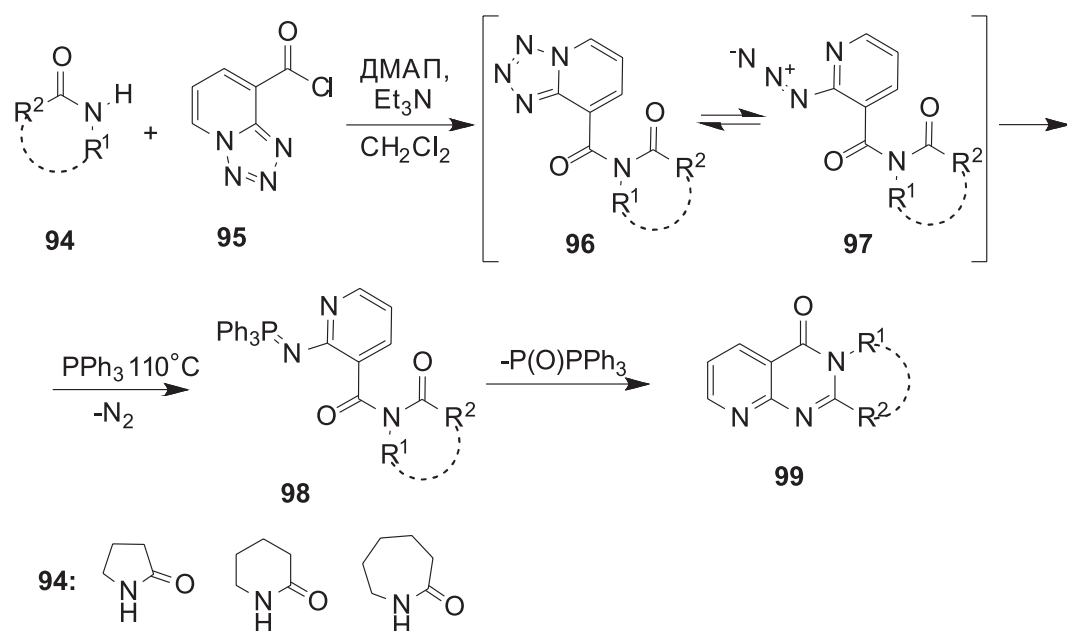


Схема 27

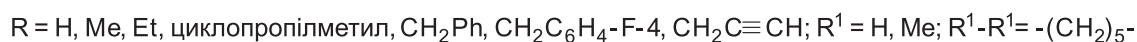
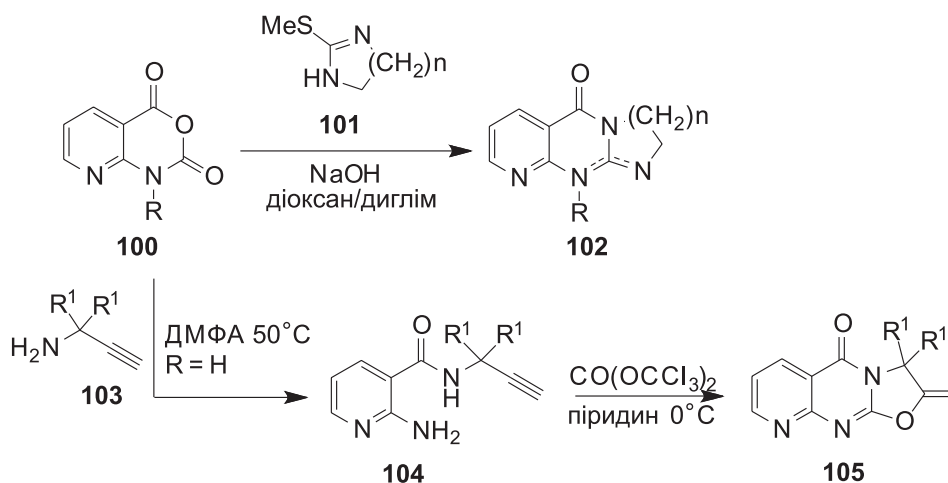


Схема 28

Завершальна стадія перебігу такого процесу характеризується елімуванням молекули сірководню та формуванням триазолоазапіридинону з лінійною комбінацією гетероядер, що доведено методом рентгеноструктурного аналізу [72] (схема 29).

Подібним чином було отримано набір конденсованих систем, що містять різні азапіримідинові ядра, наприклад, піридо[2,3-*d*]піримідинони [5, 6, 10, 60, 61, 68-70], птеридинони [72] та піридо[3,2-*d*]піримідинони [47]. Потенційну біологічну активність таких речовин було перевірено низкою експериментів та встановлено, що гібридні сполуки **113** виявляють активність щодо клітин раку молочної залози MCF-7 та гепатоцелюлярної карциноми HepG2 [6]. В свою чергу, піридо-триазолопіримідинони **114** та **115** відомі своїм широким спектром антимікробної активності, зокрема, по відношенню до *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Syncephalastrum racemosum*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* [10, 11] (схема 30).

При наявності аміногрупи біля атома N<sup>3</sup> піримідинового циклу в сполуці **116** стає реальним

отримання тетразиноконденсованих піримідинів за аналогічною схемою іміноацилювання атома сірки гідразоноілгалогенідами **117** із подальшим перегрупуванням Смайлса та формуванням азотовмісної системи [72]. Таким чином, були синтезовані піразолопохідні **118** та подібні гетероциклічні сполуки (схема 31).

## 2.2. Азоло- та азиноанелювання гідразінопіримідинів

Чутлива до дії різноманітних реагентів гідразіно-група в положенні 2 піримідинового циклу відкриває широкі можливості для перетворень, спрямованих на одержання нових поліциклічних нітрогеновмісних сполук [7, 11, 16, 74-78, 80].

Похідна **119**, отримана конденсацією сульфанилметилпохідної піридопіримідину з гідразингидратом у діоксані, може бути перетворена на полігетероцикли декількома методами. Зокрема, при взаємодії з аліфатичними кислотами або їх ангідридами утворюються відповідні триазолопіридопіримідини **120** [7, 11, 16, 74, 75, 81].

В свою чергу, при реакції з тіоціанатом калію в оцтовій кислоті відбувається гетероанелювання

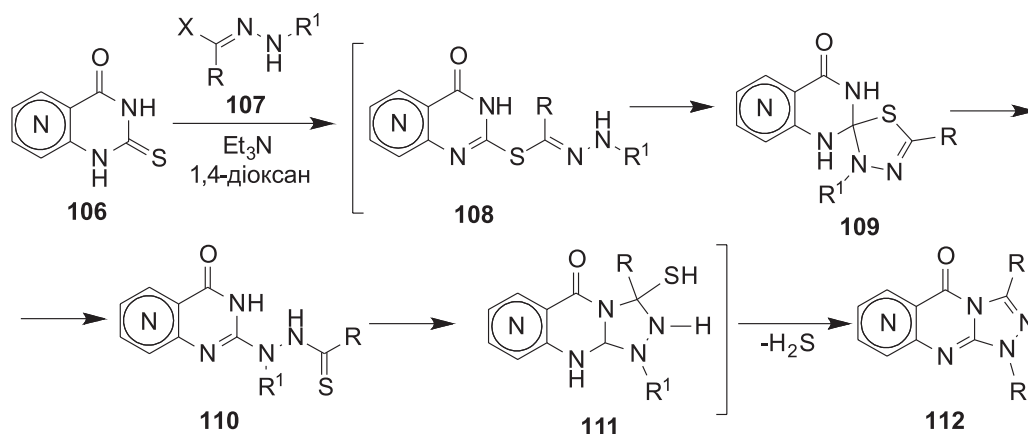


Схема 29

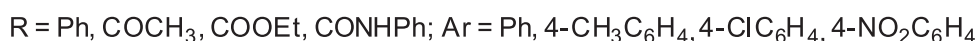
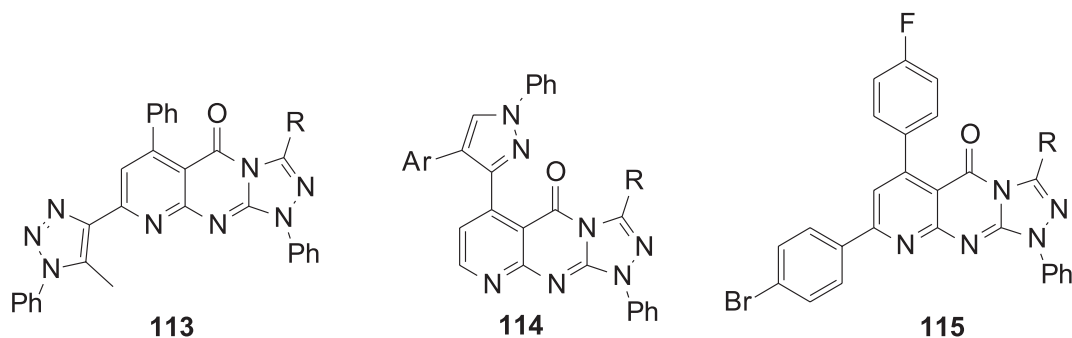


Схема 30

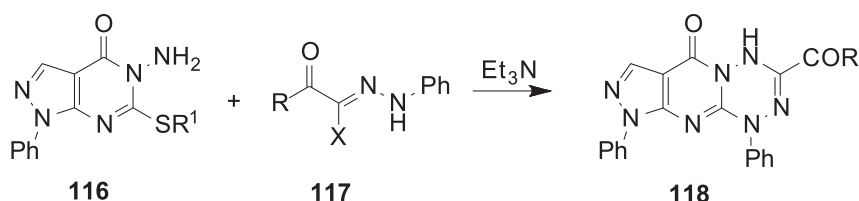


Схема 31

аміно-1,2,4-триазольного циклу до піридопіримідинового каркасу **121** [74] (схема 32).

Використання у ролі електрофільних реагентів сірководню або нітритної кислоти виявилось ефективним для синтезу триазоло- **122** та тетразола- **123** анельованих похідних [16, 74] (схема 33).

Не менш ефективним циклізуючим реагентом для 1,2,4-триазолоанельовання виступає бром [20, 74]. Так, бромовання, отримане з гідразину **119**, гідразону **124**, було вдало застосовано для одержання сполук **125** [11, 74] (схема 34).

Хлороацетон або фенацилбромід **126** як 1,2-біелектрофільні реагенти при взаємодії з гідразини-

ном **119** у сухому ксилени утворюють триазинопохідні **127** [7, 11, 16, 74, 75, 79, 81] (схема 35).

Синтезовані описаним вище методом поліконденсовані сполуки **128** є активними проти ракових клітинних ліній A-549 та PC-3 [7], їх аналоги **129-131** проявляють антиоксидантну активність [16], а сполуки **132** інгібують 5 $\alpha$ -редуктазу, що впливає на рівень та концентрацію гормонів тестостерону та дигідротестостерону в тканинах [20]. Речовини **133** та низка їх триазоло- і тетразолапохідних відзначаються високою бактерицидною дією стосовно *Bacillus subtilis*, *Streptococcus lactis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та помірною

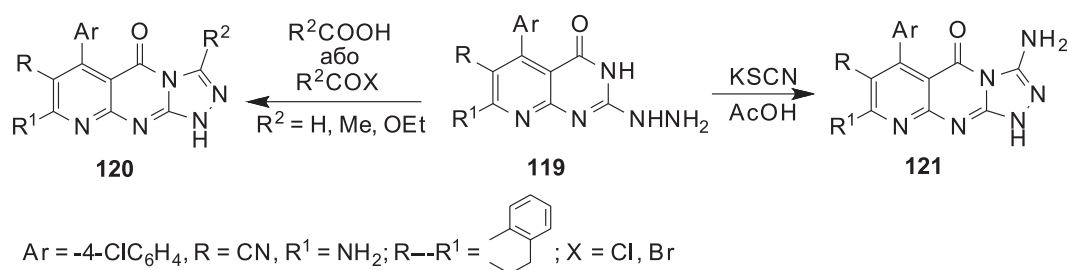


Схема 32

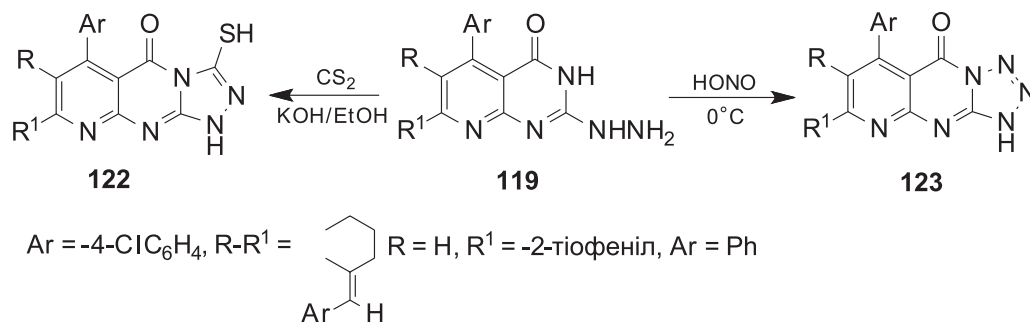


Схема 33



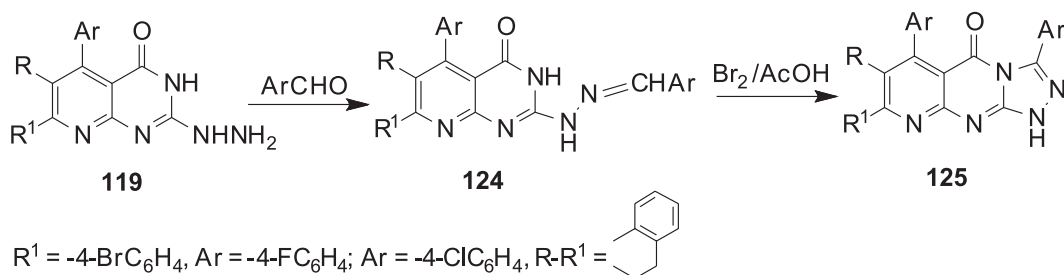


Схема 34

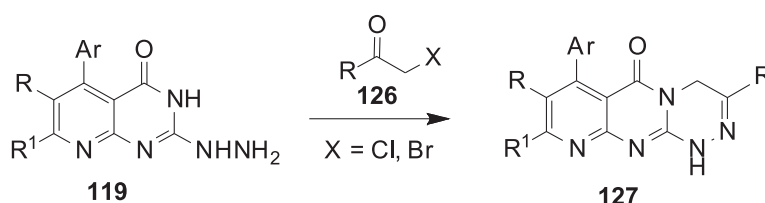


Схема 35

фунгіцидною активністю по відношенню до поширених видів грибів *Candida* [82] (схема 36).

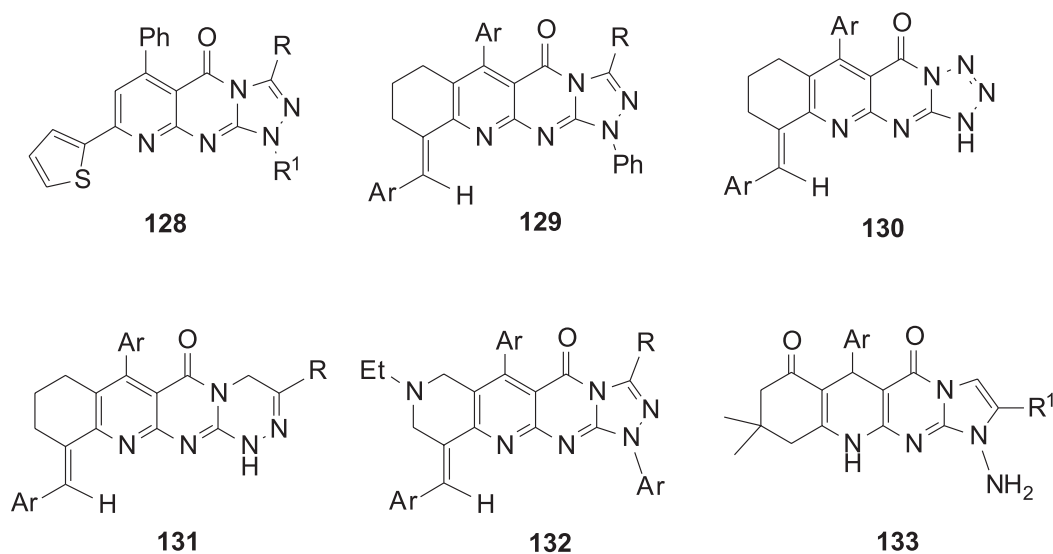
Дещо інший підхід до отримання аміноімідазоптеридинону **135** з лінійним розташуванням гетероядер запропоновано авторами праці [26]. Він передбачає *in situ* генерування гідразину **136**, який циклізується за рахунок подальшого гетероанелювання з етоксикарбонільною групою (схема 37).

Циклізація гідразинопохідної **137** із цинамонітрилами **138** в піридині здійснюється за схемою анелювання гідрованого триазольного циклу **139** [81] (схема 38).

Натомість, при взаємодії гідразінопіримідинону **137** з етоксиметиленмалонітрилом **140** відбувається формування триазепінокарбонітрильного фрагмента сполук **141** [81] (схема 39).

Циклоконденсація гідразину **142i** з ортоетерами **143** в оцтовій кислоті була використана для побудови конденсованої тетразинової системи **144** [78, 83] (схема 40).

Введення до амідного атома Нітрогену алкільного замісника суттєво впливає на напрямок циклізації та приводить до формування систем з ангулярною комбінацією гетероядер [12]. Так, взаємодія гідразинопохідної **145** із формиатами **143** в етанолі при наявності каталітичної кількості оцтової кислоти приводить до утворення 1,2,4-триазоловмісного продукту **146**. Такого типу перетворення створює можливість для синтезу речовин із антимікробною дією. Зокрема, реакцією гідразину **145** із галогенкетонами **126** були отримані біологічно активні сполуки **147** [12] (схема 41).



$\text{R} = \text{H}, \text{NH}_2, \text{CH}_3, \text{COCH}_3, \text{COOEt}; \text{R}^1 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-SO}_2\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4;$   
 $\text{X} = \text{O}, \text{S}$

Схема 36

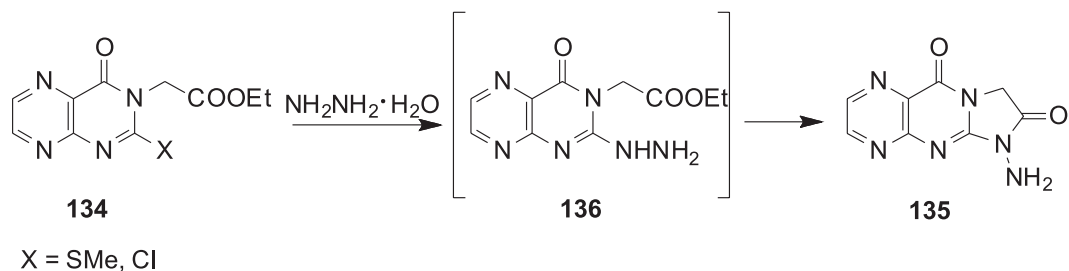


Схема 37

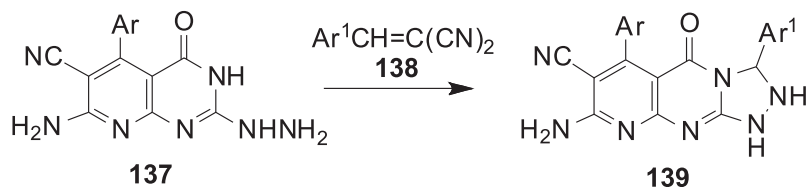


Схема 38

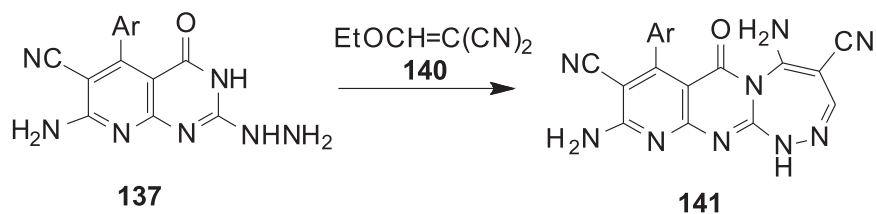


Схема 39

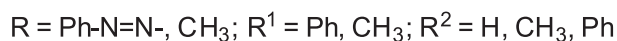
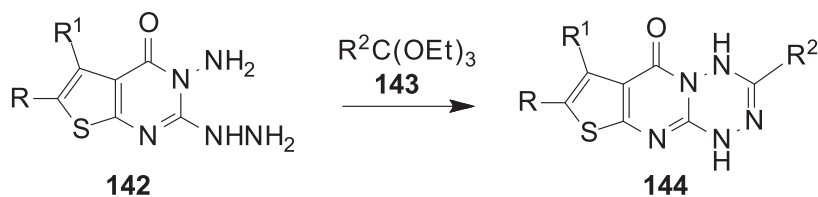


Схема 40

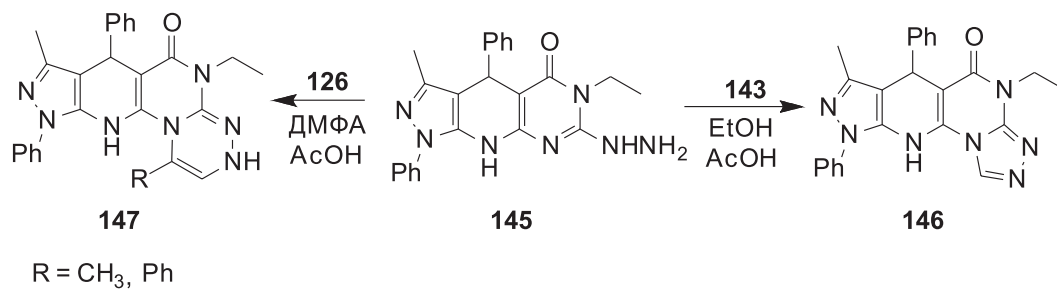


Схема 41

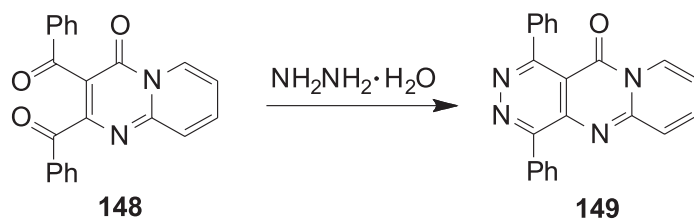


Схема 42

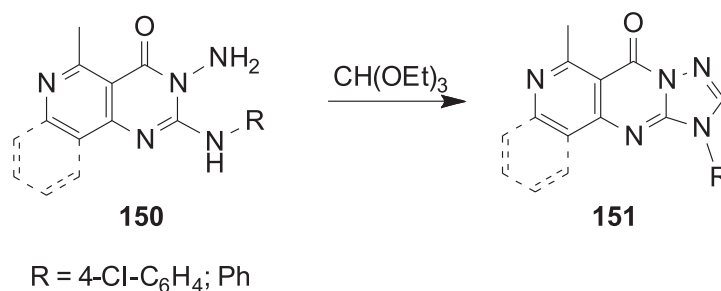


Схема 43

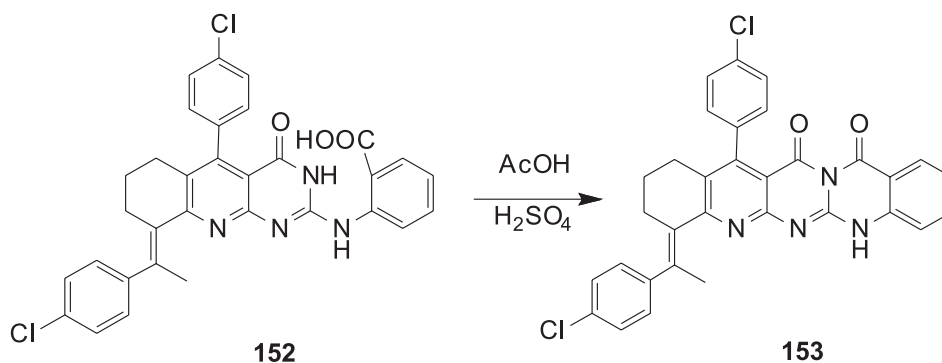


Схема 44

Реакцію сполуки **145** із CS<sub>2</sub>, NaNO<sub>2</sub> та α-гідроксикетонами за аналогічними схемами одержані азоло- та азинопохідні ангулярної будови із різним поєднанням атомів Нітрогену.

Для діазиноалкілювання діону **148** вдалою виявилась конденсація із гідразин-гідратом у відносно м'яких умовах, що дозволило синтезувати трициклічну сполуку **149** із високим виходом [84] (схема 42).

### 2.3. Циклоконденсації 2-амінопіридопіримідинів

На відміну від 3-аміно-2-гідразинотієнопіримідинів **142** взаємодія 3-аміно-2-ариламінопіридо[4,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **150** та його бенза-

нелюваних похідних із триетилортоформіатом супроводжується анелюванням дигідро-1,2,4-триазольного ядра з утворенням сполук **151** [8] (схема 43).

Триазолопіримідохінолінони **151** виявляють біологічну дію стосовно 6 ліній ракових клітин, зокрема, KB-соматичної карциноми, CNE2 карциноми носоглотки, MGC-803 карциноми шлунка, GLC-82 раку легень, MDA-MB-453 та MCF-7 раку молочної залози [8].

Описана в роботі [17] внутрішньомолекулярна циклізація сполуки **152** реалізується при обробці сірчаною кислотою в оцтовокислому середовищі і приводить до поліциклічної похідної **153** (схема 44).

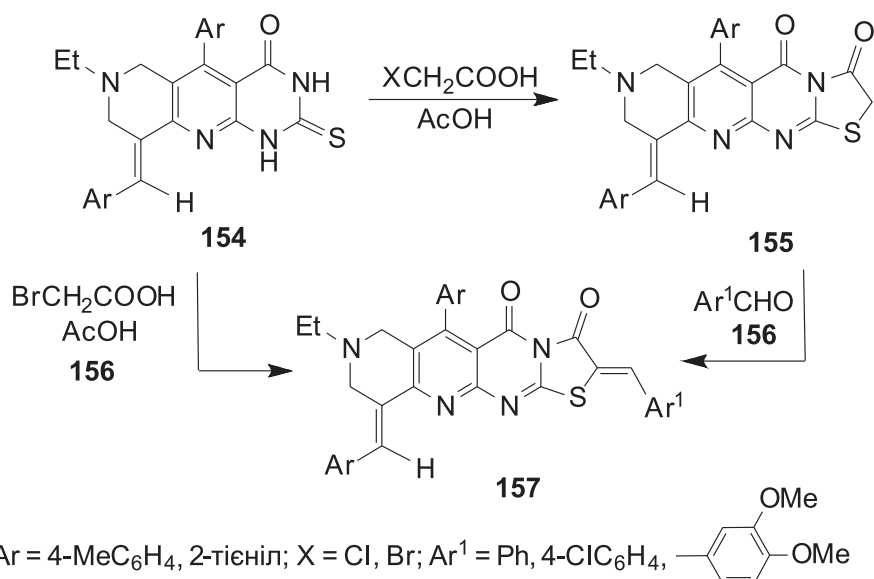


Схема 45

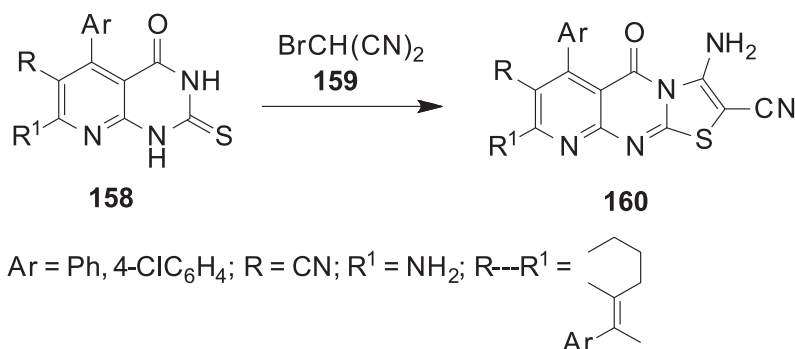


Схема 46

#### 2.4. Тіазолоанелювання піридопіримідинтіонів

При взаємодії тиоксопіридопіримідинону **154** з бром- або хлорооцтовою кислотою за наявності ацетату натрію в льодяній оцтовій кислоті відбувається внутрішньомолекулярна гетероциклізація проміжного продукту S-алкілювання з утворенням тіазолоанелюваної системи **155**. При одночасному додатковому введенні в реакційну суміш оцтового ангідриду та ароматичного альдегіду **156** одразу ж утворюється похідна **157**, яку також можна отримати зі сполуки **154** у дві послідовні стадії [11, 76, 85, 86] (схема 45).

Автори робіт [17, 76, 87] показали, що конденсація тиоксопіридопіримідинону **158** із бромомалонодинітрилом **159** у розчині етилату натрію також перебігає як S-алкілювання з подальшою гетероциклізацією, що приводить до поліциклічних тіазолоаміонітрилів **160** (схема 46).

Сполуки **160** із тетрагідрокіназолоновим фрагментом проявляють антиоксидантну, протизапальну дію та високий захисний ефект від пошкоджень ДНК, які індукуються блеоміцином [17].

Реакція незаміщеного 2-тіолумазину **161** з  $\alpha,\beta$ - та  $\alpha,\gamma$ -дібромоалканами **162** в ізопропанолі в присутності натрію гідрокарбонату перебігає через стадію S-алкілюваного інтермедіату **163** і

приводить до селективного утворення дигідротіазоло- або дигідротіазиноптеридинових **164** із лінійною конфігурацією гетероядер [42, 88]. Натомість, при введенні алкільного або арильного замісника в птеридиновий фрагмент субстрату **161** як мінорний продукт утворюється ангулярна ізомерна сполука **165** (схема 47).

Взаємодія тиоксопіримідинів **166** із 2,4-динітрохлоробензолом у ДМФА за кімнатної температури дає S-арилпохідну **168**, яка при подальшому нагріванні зазнає гетероанелювання з утворенням поліциклу **169**, який проявляє високу активність проти *Staphylococcus aureus* [12] (схема 48).

#### 2.5. Піридо- та діазиноанелювання конденсованих аміно-піримідинів

Конденсація хрому **170** та гетероанелюваних піримідинів **171** згідно із результатами праці [69] перебігає через стадію азометинів **172**, наступна синхронна циклізація яких в умовах автоокиснення дає хромонопіридогетероазольні сполуки **173** (схема 49).

Авторами роботи [68] як метод синтезу поліциклічних піридинових сполук запропонована конденсація триазолопіридиніламіну **174** з енамінонами **175**, яка приводить до формування нового піримідинового ядра і утворення сполук **176**.

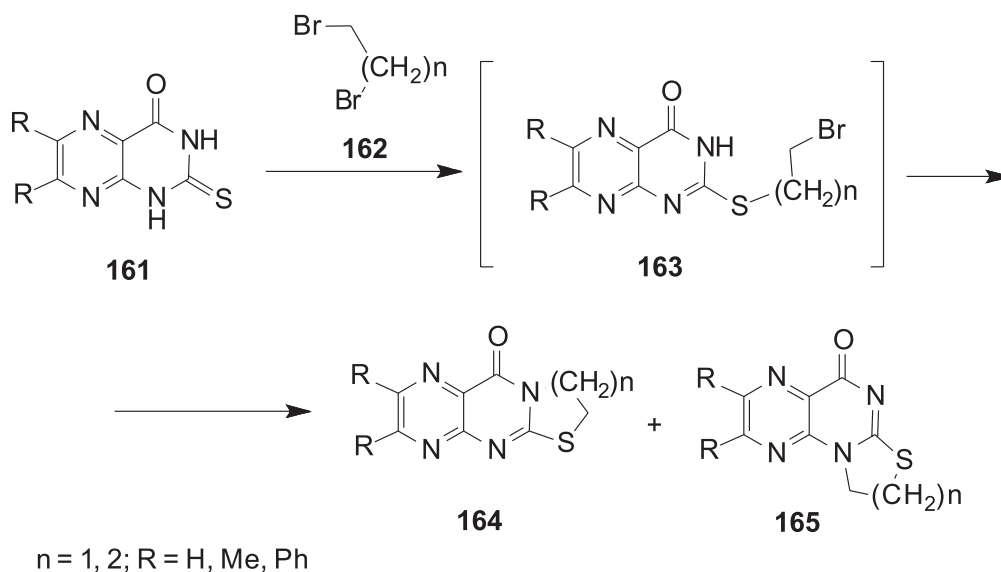


Схема 47

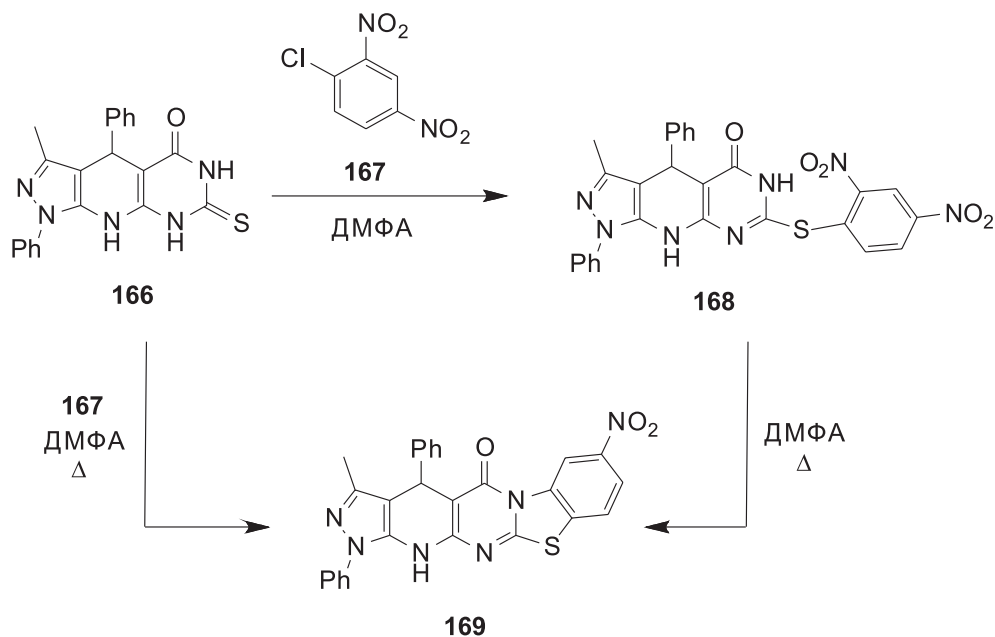


Схема 48

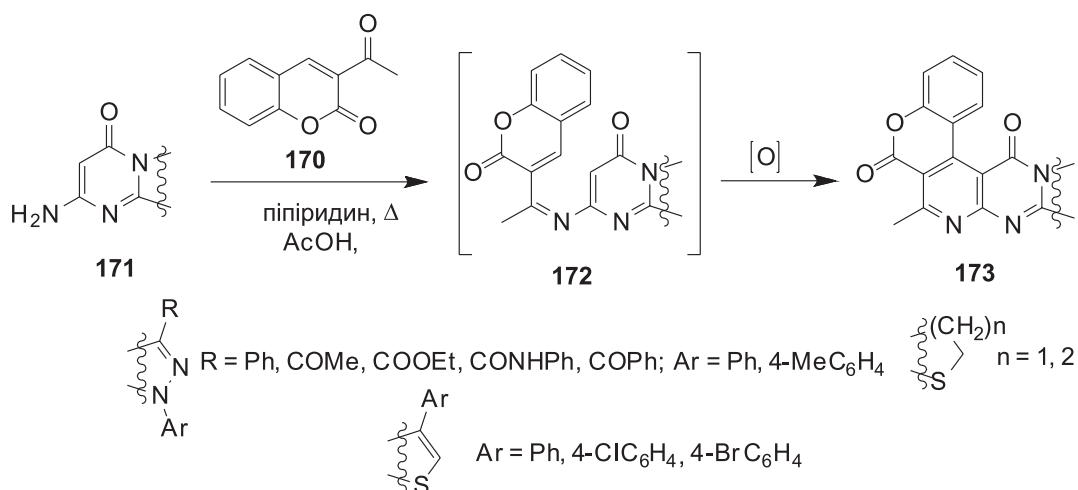


Схема 49

Альтернативним методом їх одержання є реакція формамідину **177** з етилціаноацетатом або малононітрилом у киплячій оцтовій кислоті (схема 50).

В аналогічних умовах формамідин **178** реагує з ацетофеноном, перетворюючись на триазолопіридинопіримідин **179** [68] (схема 51).

## 2.6. Фуурооксазоло(оксазино)анелювання птеридинів

Відкрита в 60-ті роки минулого століття реакція Міцунобу – функціоналізація гідроксильної групи спиртів у присутності трифенілфосфіну та діетилового етеру азокарбонної кислоти (ДЕАД) знайшла застосування при одержанні поліциклічних

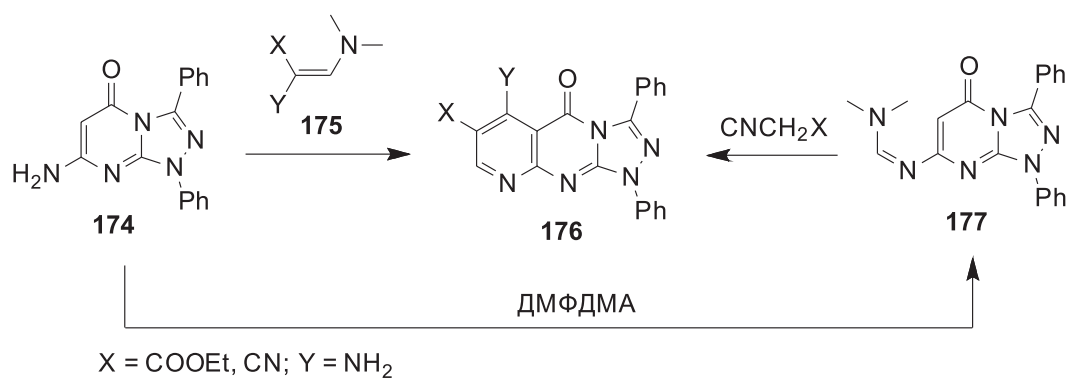


Схема 50



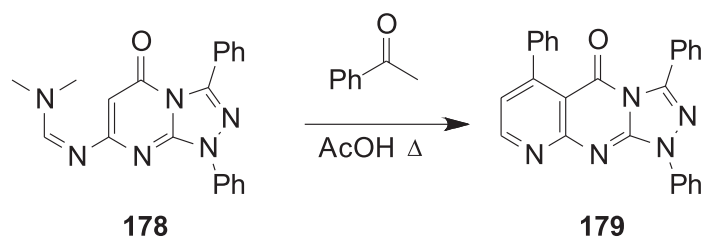


Схема 51

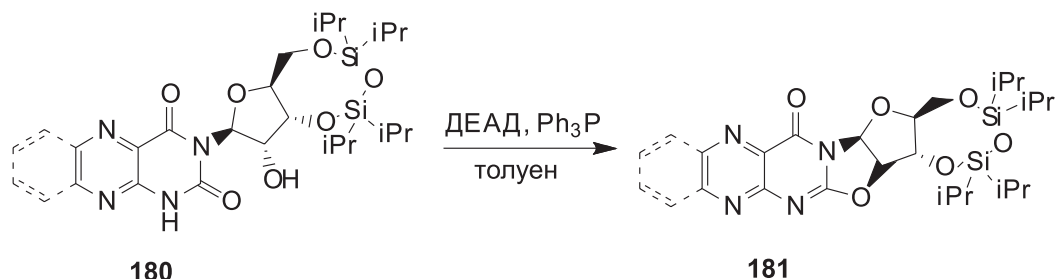


Схема 52

оксазольних сполук на основі піридопіримідинового скелету [89, 90]. В таких умовах похідна птеридину **80** піддається циклоконденсації з дегідратацією, у результаті чого відбувається утворення фуурооксазольної похідної **181** [91] (схема 52).

В свою чергу, за даними авторів [92-96] нуклеозиди люмазинового ряду **182** схильні до циклізації при обробці ДБУ в сухому хлористому метилени з утворенням відповідних трициклічних дегідронуклеозидів **183** (схема 53).

### 2.7. Внутрішньомолекулярна циклізація алкіл (алкеніл, алкініл)-функціоналізованих піридопіримідинонів та птеридинонів

Встановлено, що внутрішньомолекулярна циклізація 2-S-(карбометил)піридопіримідинів **184**

під дією сірчаної [76] або поліфосфорної кислоти [97] приводить до анелювання тiazольного циклу і утворення похідних **185** (схема 54).

Слід зазначити, що характер мінеральної кислоти суттєво впливає на регіохімію внутрішньомолекулярної циклізації. Так, при нагріванні піридопіримідинів **186** в ПФК відбувається гетероанелювання азинового циклу з утворенням сполук лінійної **187** або ангулярної **188** структури [98, 99], чого не вдається досягти при дії сірчаної кислоти (схема 55).

Автори праці [100] запропонували альтернативну схему синтезу азотовмісних поліциклічних структур. Так, отриманий в результаті реакції аміно-піридинкарбоксилату **21** з N-арилдитіокарба-

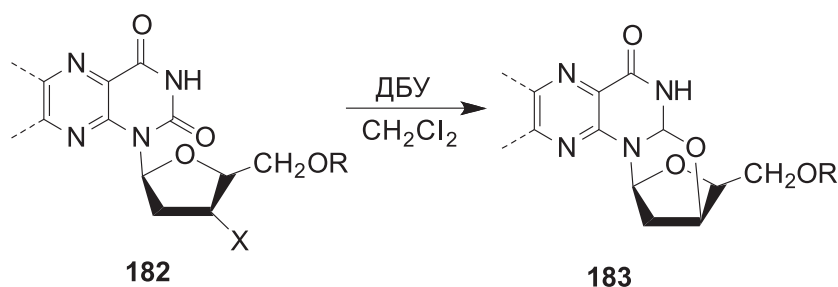


Схема 53

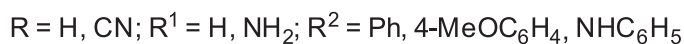
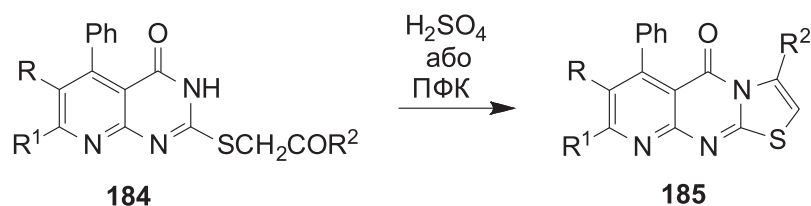
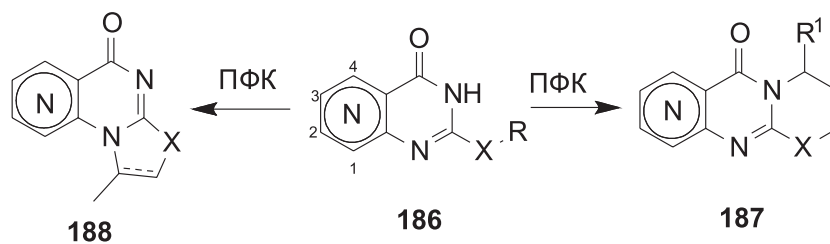


Схема 54



$N = N^1, N^2; X = NH, S; R = CH_2CH=CH_2, CH_2C\equiv CH, CH_2CH=CHPh; R^1 = Ph$

Схема 55

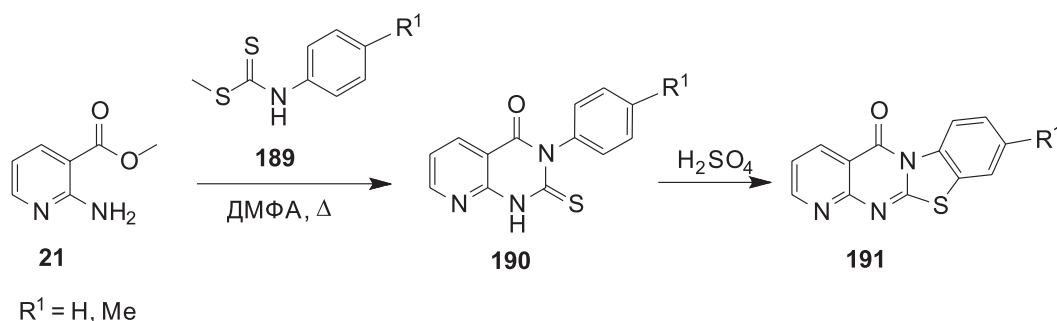


Схема 56

матом **189**, тіоксопіридопіримідинон **190** при взаємодії з концентрованою сірчаною кислотою піддається внутрішньомолекулярній циклізації до тетрациклічної сполуки **191** (схема 56).

При взаємодії 2-алілптеридинону **192** із надлишком йоду в ТГФ та подальшою послідовною обробкою реакційної суміші гідрокарбонатом та сульфідом натрію отримані ангулярні трициклічні полінітрогеновмісні системи **194** [101]. Механізм такої взаємодії передбачає утворення йодонієвого катіону **193** та наступну внутрішньомолекулярну циклізацію за участю піримідинового атома Нітрогену (схема 57).

У випадку 3-алілптеридинонів **195** у подібній реакції утворюються сполуки альтернативної ізомерної будови з упорядкованим лінійним розташуванням циклів [102]. Зокрема, взаємодія з йодом сполуки **195** за аналогічною схемою приводить до імідазопохідних **197** (схема 58).

Наявність двох N-нуклеофільних центрів в алігетеро-функціоналізованих піридопіримідинах **186** створює умови для одночасного перебігу двох конкуруючих реакцій циклізації з утворенням ізомерних продуктів із ангулярним **198** та лінійним **199** розташуванням азольних ядер [98, 99]. Для субстратів із об'ємними олефіновими фрагментами

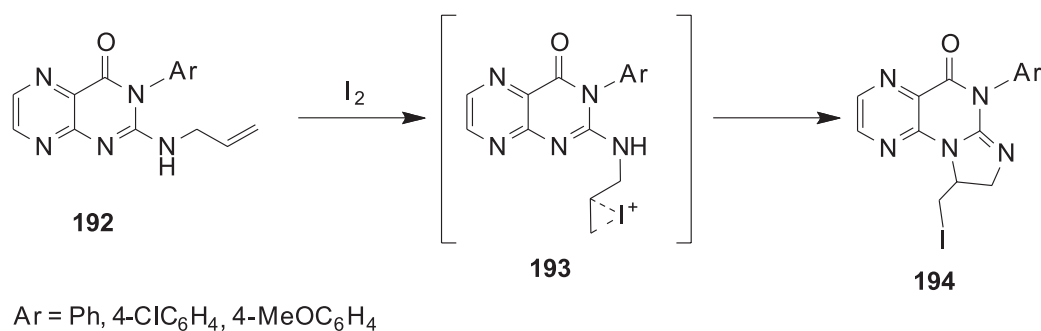


Схема 57

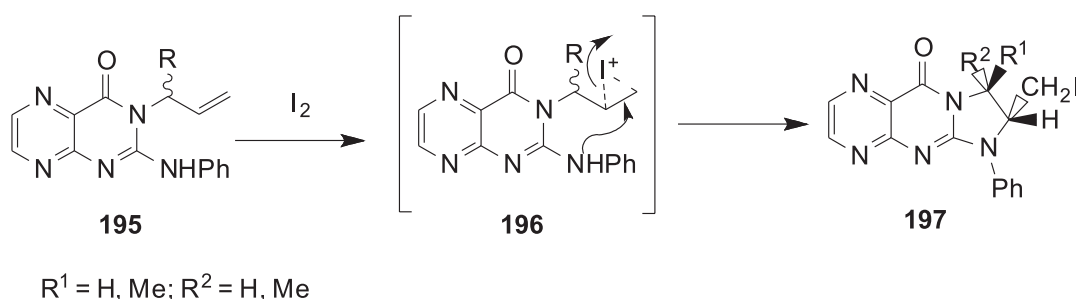
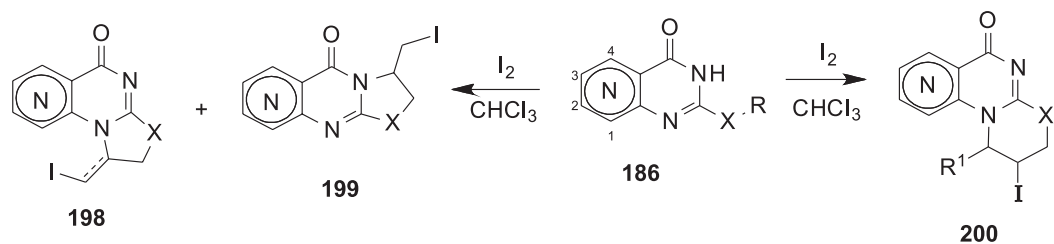


Схема 58



$N = N^1, N^2; X = \text{NH}, \text{S}; R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}; R^1 = \text{Ph}$

Схема 59

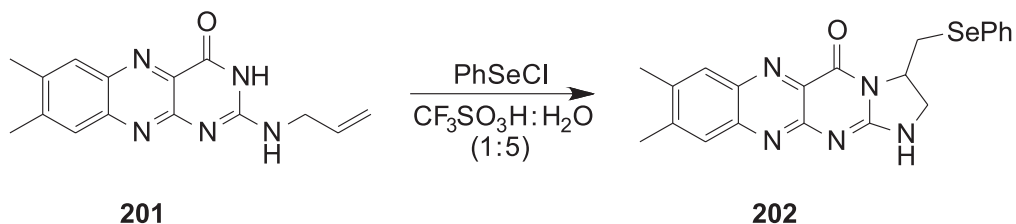
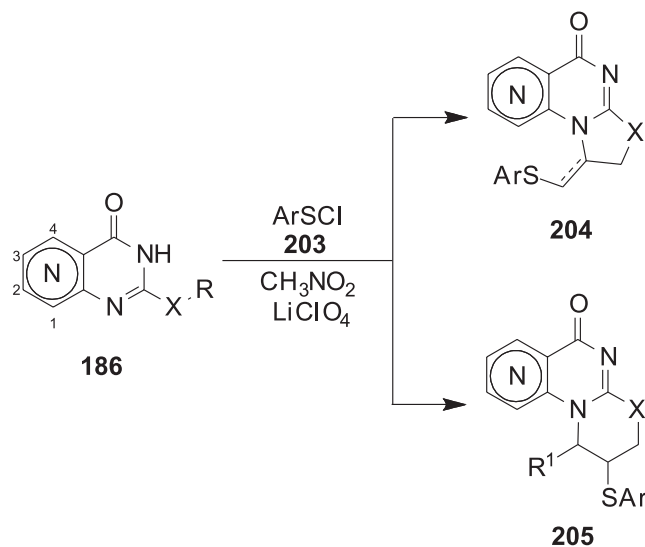


Схема 60

спостерігається регіоселективне гетероанелювання азинового циклу з утворенням сполук **200** (схема 59).

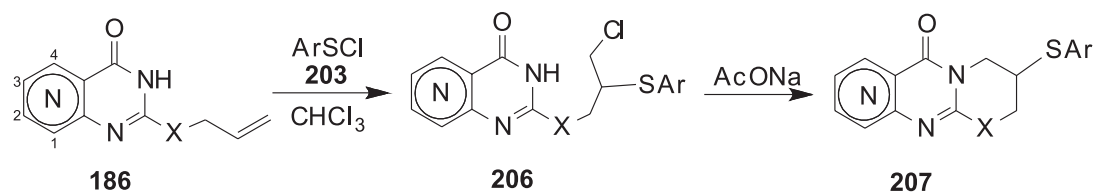
Алільний фрагмент бензоптеридину **201** під дією фенілселенілхлориду в ацетонітрилі за наяв-

ності водної трифторометансульфопоної кислоти піддається селективній внутрішньомолекулярній циклізації до імідазолінілбензоптеридинону **202** із лінійним розміщенням циклів [103] (схема 60).



$N = N^1, N^2; X = \text{NH}, \text{S}; R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}; R^1 = \text{Ph};$   
 $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-Me-C}_4\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_4\text{H}_4$

Схема 61



$N = N^1, N^2; X = \text{NH}, \text{S}; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-Me-C}_4\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_4\text{H}_4$

Схема 62

Реакція піридопіримідинонів **186** із арилсульфенілхлоридами **203** в сильнополярному нітрометані із перхлоратом літію як допінг-добавкою [104] приводить до азолів **204** та азинів **205** з ангулярною комбінацією гетероядер [105] (схема 61).

Цільове конструювання лінійної системи **207** можна здійснити через адукт **206** із його подальшою циклізацією під дією ацетату натрію [105] (схема 62).

### Література

- Allen J. E., Krigsfeld G., Patrick A., Mayes P. A., Patel L., Dicker D. R., Patel A. S., Dolloff N. G., Messaris E., Scata K. A., Wang W., Zhou J-Y, Wu G. S., El-Deiry W. S. *Science Translational Medicine*, 2013, Vol. 5, pp. 171-177.
- Jacob N. T., Lockner J. W., Kravchenko V. V., Janda K. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, Vol. 53, pp.1-5.
- Da Settimo A., Primofiore G., Da Settimo F., Pardi G., Simorini F., Marini A. M. *J. Heterocyclic Chem.*, 2002, Vol. 39, pp.1007-1011.
- Starcevic K., Kralj M., Ester K., Karminski-Zamola G. *Heterocycles*, 2007, Vol. 71, pp.647-656.
- Chen O., Deady L. W., Baguley B. C., Denny W. A. *J. Med. Chem.*, 1994, Vol. 37, pp.593-597.
- Gomha S. M., Ahmed S. A., Abdelhamid A. O. *Molecules*, 2015, Vol. 20, pp.1357-1376.
- Fares M., Sahar Mahmoud Abou-Seri S. M., Abdel-Aziz H. A., Abbas S. E.-S., Youssef M. M., Eladwy R. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 83, pp.155-166.
- Ai Y., Liang Y.-J., Liu J.-C., He H.-W., Chen Y., Tang C., Yang G.-Z., Fu L.-W. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 47, pp.206-213.
- Elgazwy A.-S. S. H., Azab M. E. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2001, Vol. 173, pp.105-113.
- Riyadh S. M. *Molecules*, 2011, Vol. 16, pp.1834-1853.
- Farghal T. A., Hassaneen H. M. E. *Arch. Pharm. Res.*, 2013, Vol. 36, pp.564-572.
- El-Emary T. I., Abd El-Mohsen S. A. *Molecules*, 2012, Vol. 17, pp.14464-14483.
- Bandekar P. P., Roopnarine K. A., Parekh V. J., Mitchell T. R., Novak M. J., Sinden R. R. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.3558-3565.
- Apurba K. Bhattacharjee A. K., Hartell M. G., Nichols D. A., Hicks R. P., Stanton B., van Hamont J. E., Wilbur K. W. *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, Vol. 39, pp.59-67.
- Hwang J.-M., Oh T., Kaneko T., Upton A. M., Franzblau S. G., Ma Z., Cho S.-N., Kim P. J. *Nat. Prod.*, 2013, Vol. 76, pp.354-367.
- El-Gazzar A. B. A., Gaafar A. M. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2007, Vol. 182, pp.2009-2037.
- El-Gazzar A. B. A., Hafez H. N., Abu-Hashem A. A., Aly A. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2009, Vol. 184, pp.379-405.
- Bentabed-Ababsa G., Ely S. C. S., Hesse S., Nassar E., Chevallier F., Nguyen T. T., Derdou Ar, Mongin F. J. *Org. Chem.*, 2010, Vol. 75, pp.839-847.
- Elisa L. Fernandes E. L., Magalhães A., Paesa K. C., de Souza M. V. N., Vasconcelos T. R. A., Wardell J. L., Wardell M. S. *J. Chem. Res.*, 2006, pp.93-97.
- Hafez N. A. A., Farghaly T. A., Al-Omar M. A., Abdalla M. M. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 45, pp.4838-4844.
- Mogilaiah K., Anitha E., Vidya K., Reddy N. V. *Ind. J. Chem. B.*, 2007, Vol. 46, pp.2071-2073.
- Lehmnnn J., Wainhoff H. *Chem. Ber.*, 1973, Vol. 106, pp.3533-3539.
- Dunn A. D., Kinnear K. L., Ckeiiz R. M., Ifrit G. Jg., 1986, Vol. 8, pp.290-292.
- Johneb V. S., Groger J. J. *Prakt. Chem.*, 1977, Vol. 319, pp.919-926.
- Chowdhury A. Z. M. S., Shibata Y. *Heterocycles*, 2001, Vol. 55, pp.115-126.
- Chowdhury A. Z. M. S., Shibata Y., Morita M., Hiratani K. K. *J. Heterocycl. Chem.*, 2001, Vol. 38, pp.1173-1177.
- Organic Synthesis*, 2004, Vol. 10, pp.423-428.
- Troschutz R., Troschutz J. *Arch. Pharm.*, 1985, Vol. 318, pp.777-781.
- Wolfe J. P., Buchwald S. L. *Organic Syntheses*, 2002, Vol. 78, pp.23-28.
- Geert Rombouts G., Maes B. U. W., Jonckers T. H. M., Loones K. T. J. *Organic Syntheses*, 2007, Vol. 84, pp.215-217.
- Borman S. *Chem. Eng. News*, 2014, Vol. 21, p.7.
- Blight B. A., Camara-Campos A., Djurdjevic S., Kaller M., Leigh D. A., McMillan F. M., McNab H., Slawin A. M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, Vol. 131, pp.14116-14122.
- Da Settimo A., Da Settimo F., Marini A. M., Primofiore G., Salemo S., Viola G., Dalla Via L., Magno S. M. *Eur. J. Med. Chem.*, 1998, Vol. 33, pp.685-696.
- Caroti P., Ceccotti C., Da Settimo A., Palla F., Primofiore G. *J. Heterocycl. Chem.*, 1986, Vol. 23, pp.1833-1839.
- Monge A., Martinez-Merino V. J. *Heerocycl. Chem.*, 1986, Vol. 23, pp.509-575.
- Garin J., Melendez E., Merchan F. L., Tejero T. *Heterocycles*, 1986, Vol. 24, pp.87-91.
- Ried W., Eichhorn T. A. *Chem. Ber.*, 1988, Vol. 121, pp.2049-2051.
- Friary R., McPhail A. T., Seidl V. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1993, Vol. 58, pp.1133-1150.
- Peet N. P., Malecha J., LeTourneau M. A., Sunder S. J. *Heterocycl. Chem.*, 1989, Vol. 26, pp.257-264.
- Gnanasekaran K. K., Muddala N. P., Bunce R. *Tetrahedron Lett.*, 2015, Vol. 56, pp.7180-7183.
- Baumann E. *Chem. Ber.*, 1986, Vol. 19, pp.3218-3222.
- Falch E. *Acta Chem. Scand.*, 1977, Vol. 31, pp.167-172.
- Monge A., Martiez-Merino V., Sanmartin C., Ochoa M. C., Fernandez-Alvarez E. *Arzneim.-Forsch.*, 1990, Vol. 40, pp.1349-1352.
- Merchan F. L., Garin J., Melendez E., Tejero E. T. *Syntheses*, 1983, pp.154-156.
- Urleb U. J. *Heterocycl. Chem.*, 1995, Vol. 32, pp.69-71.
- Urleb U., Stanovnik B., Tisler M. J. *Heterocycl. Chem.*, 1990, Vol. 27, pp.643-646.
- Urleb U., Stanovnik, Tisler M. J. *Heterocycl. Chem.*, 1990, Vol. 27, pp.407-412.
- Urleb H. J. *Heterocycl. Chem.*, 1998, Vol. 35, pp.693-697.
- Urleb U. *Helv. Chim. Acta*, 1993, Vol. 76, pp.431-440.
- Sun X., Hu Y., Nie S.-Z., Yan Y., Zhang X., Yang M. *Adv. Synth. Catal.*, 2013, Vol. 355, pp.2179-2184.
- Clujun Chen L., Fu H., Qiao R. *Synlett*, 2011, Vol. 13, pp.1930-1936.x.201.
- Larraufie M.-H., Ollivier C., Fensterbank L., Malacria M., Lacete E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, Vol. 49, pp.2178-2181.

### Висновки

1. Узагальнені та систематизовані оригінальні праці, які стосуються методів одержання та біологічної дії поліциклічних сполук із піридопіримідиновим та птеридиновим ядрами.

2. Аналіз викладеного матеріалу показує важливість та реальну перспективу подальшого розвитку цього сегменту хімії азотовмісних гетероциклічних сполук.

53. Servais A., Azzouz M., Lopes D., Courillon C., Malacria M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, Vol. 46, pp.576-579.
54. Beaume A., Courillon C., Derat E., Malacria M. *Chem. Eur. J.*, 2008, Vol. 14, pp.1238-1252.
55. Xu T., Alper H. *Org. Lett.*, 2015, Vol. 17, pp.1569-1572.
56. Abu-Hashem A. A., Gouda M. A., Badria F. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 45, pp.1976-1981.
57. Hermecz I., Kokosi J., Podanyi B., Liko Z. *Tetrahedron*, 1996, Vol. 52, pp.7789-7796.
58. Repke D. B., Clark R. D., Nelson P. T., Mac Lean D. B. *Tetrahedron*, 1989, Vol. 45, No.9, pp.2541-2550.
59. Boisse T., Gavara L., Hernichart J.-R., Rigo B., Philippe Gautret P. *Tetrahedron*, 2009, Vol. 65, pp.2455-2466.
60. *Heterotsiklicheskiye soyedineniya. Red. Elderfild. (Heterocyclic compounds)*, M., 1965, T. 7, p.171.
61. Youssef M. M., Youssef A. M. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2003, Vol. 178, pp.67-81.
62. Czarnik A. W., Leonard N. J. *J. Org. Chem.*, 1981, Vol. 46, pp.815-819.
63. Gusar N. I. *Uspehi Khimii*, 1991, Vol. 60, pp.285-316.
64. Chan J., Faul M. *Tetrahedron Lett.*, 2006, Vol. 47, pp.3361-3363.
65. Okawa T., Toda M., Eguchi S., Kakehi A. *Synthesis*, 1998, pp.1467-1475.
66. Copolla G. M., James D., Fraser J. D., Hardtmann G. E., Shapiro M. J. *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, Vol. 22, pp.193-206.
67. Reisch J., Usifoh C. O., Oluwadiya J. O. *Monatsh. Chem.*, 1992, Vol. 123, pp.247-250.
68. Hassneen H. M., Abdallah T. A. *Molecules*, 2003, Vol. 8, pp.333-341.
69. Gomha S. M., Riyadh S. M. *Synthesis*, 2014, Vol. 46, pp.258-262.
70. El-Gazzar A. B. A., Hafeza H. N., Yakout E. M. A. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2007, Vol. 54, pp.1303-1312.
71. Hassaneen H. M., Abdallah T. A., Hyam A., Huwaida H. A. A., Hassaneen M. E., Pagni R. M. *Heteroatom Chem.*, 2003, Vol. 14, pp.491-497.
72. Abdallah T. A., Darwish M. A., Hassaneen H. M. *Molecules*, 2002, Vol. 7, pp.494-500.
73. Abdelhamida A. O., Ismail Z. H., Abdel-Aziemb A. J. *Chem. Res.*, 2007, pp.609-616.
74. Elgazzar A. B. A., Gafaar A. M., Hafez H. N., Aly A. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2006, Vol. 181, pp.1859-1883.
75. Shawali A. S. *Arkivoc*, 2010, Vol. 1, pp.33-97.
76. Elgazzar A. B. A., Gafaar A. M., Hafez H. N., Aly A. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2006, Vol. 182, pp.369-403.
77. Geies A. A. *J. Chin. Chem. Soc.*, 1999, Vol. 46, pp.69-75.
78. March J. *Organicheskayakhimiya (Organicchemistry)*. Moskva, Mir, 1987, T. 3, pp.44-45.
79. Gaber H. M., Baglye M. C., Sherif M. S., Sayedd M. A. *Z. Naturforsch.*, 2011, Vol. 66b, pp.585-596.
80. Abdel-Rahman B. A., El-Gazzar A.-R. B. R., El-Enanby M. E., Mahmoud N., Mahmouda M. N. A., El-Gazzar R. B. A. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, Vol. 16, pp.3261-3273.
81. Mahmoud M. R., Shalaby A. A., Gad T. A., El-Khamry A. A. *J. Chem. Res.*, 2009, pp.612-615.
82. Abbas H.-A. S., Hafez H. N., El-Gazzar A.-R. B. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 46, pp.21-30.
83. Modica M., Santagati M., Santagati A. J. *Heterocycl. Chem.*, 2001, Vol. 38, pp.973-978.
84. Yang Y., Shu W.-M., Yu S.-B., Ni F., Gao M., Wu A.-Z. *Chem. Commun.*, 2013, Vol. 49, pp.1729-1731.
85. El-Gazzar A. B. A., Gaafar A. M., Aly A. S. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2002, Vol. 177, pp.45-58.
86. El-Gazzar A. B. A., Youssef M. M., Youssef A. M. S., Abu-Hashem A. A., Badria F. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 44, pp.609-624.
87. El-Gazzar A. B. A., Aly A. S., Zaki M. E. A., Hafez H. N. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2008, Vol. 183, pp.2119-2138.
88. Southon I. W., Pfeleiderer W. *Chem. Ber.*, 1978, Vol. 111, pp.971-981.
89. Dembinski R. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, Vol. 13, pp.2763-2772.
90. Reisch J., Rao A. R. R., Usifoh C. O. *Monatsh. Chem.*, 1993, Vol. 124, pp.1217-1220.
91. Zhiwei Wang Z., Rizzo C. J. *Org. Lett.*, 2000, Vol. 2, pp.227-230.
92. Cao X., Pfeleiderer W. *Nucleosides Nucleotides*, 1994, Vol. 13, pp.773-798.
93. Cao X., Pfeleiderer W., Rosemeyerh H., Seela F., Bannwarth W., Schonholzef P. *Helv. Chim. Acta*, 1992, Vol. 75, pp.1267-1273.
94. Zhiwei Wang Z., Prudhomme D. R., Jason R., Buck J. R., Park M., Rizzo C. R. *J. Org. Chem.*, 2000, Vol. 65, pp.5969-5985.
95. Lutz H., Pfeleiderer W. *Carbohydrat Research*, 1984, Vol. 130, pp.179-194.
96. Hutzenlaub W., Kobayashi K., Pfeleiderer W. *Chem. Ber.*, 1976, Vol. 109, pp.3217-3227.
97. Karen B., Stanovnik B., Tizler M. *Heterocycles*, 1987, Vol. 26, pp.689-697.
98. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 50, No.12, pp.256-263.
99. Vas'kevich R. I., Dyachenko I. V., Vas'kevich A. I., Rusanov E. B., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, Vol. 51, pp.556-565.
100. Garin J., Melendez E., Merchan F. L., Tejero T. *Synthesis*, 1984, pp.586-588.
101. Okawa T., Eguchi S., Kakehi A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1995, pp.247-254.
102. Okawa T., Kawase M., Eguchi S., Kakehi A., Shiro M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, pp.277-2285.
103. Ueda T., Asahi M., Nagai S., Sakakibara J. *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, Vol. 33, pp.169-172.
104. Hevaza U. I., Staninets V. I., Zefirov N. S. *Electrophilic Intramolecular Cyclization of Olefins*, Naukova Dymka, Kyiv, 1990.
105. Dyachenko I. V., Vas'kevich A. I., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 50, pp.858-863.

Надійшла до редакції 21.03.2016 р.



UDC 615.281/.282:54.057:547.8

# THE USE OF ALIPHATIC ALDEHYDES IN THE SYNTHESIS OF NEW PYRAN ANNULATED DERIVATIVES OF 1H-2,1-BENZOTHAZIN-4-ONE 2,2-DIOXIDE VIA DOMINO-TYPE INTERACTIONS. THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE COMPOUNDS SYNTHESIZED

D.A.Lega, N.I.Filimonova, O.G.Geyderikh, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk

National University of Pharmacy

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

*Key words:* 2,1-benzothiazine 2,2-dioxide; aliphatic aldehydes; malononitrile; pyran, domino reaction; antimicrobial activity

*Domino-type Knoevenagel-Michael-hetero-Thorpe-Ziegler and Knoevenagel-hetero-Diels-Alder interactions using 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide and aliphatic aldehydes as initial compounds have been studied. These reactions have led to 2-amino-3-cyano-4H-pyran and 2H-3,4-dihydropyran derivatives, respectively. It has been shown that the three-component one-pot interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide with saturated aliphatic aldehydes and malononitrile proceeds under rather mild conditions and results in formation of 2-amino-6-ethyl-4-alkyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazin-3-carbonitrile 5,5-dioxides with moderate and high yields. At the same time, the yields of target products decrease with the increase of the length of the aliphatic aldehyde carbon chain. In this regard, the use of citronellal allowed us to obtain the product of the three-component interaction with a low yield. To date, there is no information in the literature about the possible application of aliphatic dialdehydes in such three-component interactions. It has been found that the use of glutaric aldehyde results in the synthesis of a new class of bis-derivatives of 2-amino-4H-pyran, in which two fragments are linked by the polymethylene bridge. The use of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes in the three-component interaction with 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide and malononitrile was accompanied by decrease in the process efficiency compared to saturated aliphatic aldehydes. The target fused 2-amino-3-cyano-4H-pyran was obtained only when  $\alpha$ -methylcinnamic aldehyde was used in the reaction. A two-component interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide with citronellal has been also studied. It has been shown that this reaction is stereospecific. It proceeds through domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder sequence resulting in a new heterocyclic system – 2,2a,3,4,5,6,6a,8-octahydroisochromeno[4,3-c][2,1]benzothiazine 7,7-dioxide. The study of the antimicrobial activity of the compounds synthesized has allowed finding compounds with a moderate activity against *P. aeruginosa* і *C. albicans*.*

## **ВИКОРИСТАННЯ АЛІФАТИЧНИХ АЛЬДЕГІДІВ У СИНТЕЗІ НОВИХ 1H-2,1-БЕНЗОТІАЗИН-4-ОН 2,2-ДІОКСИДІВ, КОНДЕНСОВАНИХ З ПІРАНОВИМ ЯДРОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОМІНО-ВЗАЄМОДІЙ. АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК**

**Д.О.Лега, Н.І.Філімонова, О.Г.Гейдеріх, В.П.Черних, Л.А.Шемчук**

**Ключові слова:** 2,1-бензотіазину 2,2-діоксид; аліфатичні альдегіди; малонодинітрил; піран; доміно-реакції; антимікробна активність

*Вивчені доміно-взаємодії Кньовенагеля-Міхаеля-гетеро-Торпа-Ціглера та Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера за участю 1-етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-ону 2,2-діоксиду та аліфатичних альдегідів, що приводять до утворення відповідно похідних 2-аміно-3-ціано-4H-пірану та 2H-3,4-дигідропірану. Показано, що трикомпонентна одностадійна взаємодія 1-етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-ону 2,2-діоксиду з насиченими аліфатичними альдегідами і малонодинітрилом перебігає у дуже м'яких умовах і приводить до утворення 2-аміно-6-етил-4-алкіл-4,6-дигідропірано[3,2-c][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксидів з високими та помірними виходами. У той же час збільшення довжини вуглецевого ланцюга аліфатичного альдегіду приводить до зменшення виходу цільових продуктів. Так, при використанні цитронелалю продукт трикомпонентної взаємодії вдалося одержати тільки з невисоким виходом. Аліфатичні діальдегіди не були раніше використані у даних взаємодіях; показано, що використання глутарового альдегіду дозволяє отримати новий клас біс-похідних 2-аміно-4H-пірану, в якому фрагменти з'єднані поліметиленовим містком. Використання  $\alpha,\beta$ -ненасичених альдегідів у трикомпонентній взаємодії з 1-етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-ону 2,2-діоксидом і малонодинітрилом супроводжувалося зменшенням ефективності процесу в порівнянні з насиченими аліфатичними альдегідами. Цільовий продукт взаємодії конденсований 2-аміно-3-ціано-4H-піран був отриманий тільки у випадку застосування  $\alpha$ -метилкоричного альдегіду. Вивчена взаємодія між 1-етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-ону 2,2-діоксидом і цитронелалем; показано, що така реакція перебігає винятково як стереоспецифічна доміно-взаємодія Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера і приводить до утворення нової гетероциклічної системи – 2,2a,3,4,5,6,6a,8-октагідроізохромено[4,3-c][2,1]бензотіазин 7,7-діоксиду. Вивчення антимікробної активності синтезованих сполук дозволило виявити похідні, що проявляють помірну активність проти *P. aeruginosa* і *C. albicans*.*

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ 1*H*-2,1-БЕНЗОТИАЗИН-4-ОН 2,2-ДИОКСИДОВ, КОНДЕНСИРОВАННЫХ С ПИРАНОВЫМ ЯДРОМ С ПОМОЩЬЮ ДОМИНО-РЕАКЦИЙ. АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**Д.А.Лега, Н.И.Филимонова, О.Г.Гейдерих, В.П.Черных, Л.А.Шемчук**

**Ключевые слова:** 2,1-бензотиазин 2,2-диоксид; алифатические альдегиды; малондинитрил; тиран; домино-реакции; антимикробная активность

Изучены домино-взаимодействия Кневенагеля-Михаэля-гетеро-Торпа-Циглера и Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера с участием 1-этил-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-он 2,2-диоксида и алифатических альдегидов, приводящих соответственно к образованию производных 2-амино-3-циано-4*H*-пирана и 2*H*-3,4-дигидропирана. Показано, что трехкомпонентное одностадийное взаимодействие 1-этил-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-он 2,2-диоксида с насыщенными алифатическими альдегидами и малондинитрилом протекает в очень мягких условиях и приводит к образованию 2-амино-6-этил-4-алкил-4,6-дигидропирано[3,2-с][2,1]бензотиазин-3-карбонитрил 5,5-диоксидов с высокими и умеренными выходами. В то же время увеличение длины углеродной цепи алифатических альдегидов приводит к уменьшению выхода целевых продуктов. Так, при использовании цитронеллала продукт трехкомпонентного взаимодействия удалось получить только с невысоким выходом. Алифатические диальдегиды не были ранее использованы в данных взаимодействиях; показано, что применение глутарового альдегида приводит к новому классу бис-производных 2-амино-4*H*-пирана, в котором фрагменты соединены полиметиленовым мостиком. Использование  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов в трехкомпонентном взаимодействии с 1-этил-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-он 2,2-диоксидом и малондинитрилом сопровождалось уменьшением эффективности процесса по сравнению с насыщенными алифатическими альдегидами. Целевой продукт взаимодействия конденсированный 2-амино-3-циано-4*H*-пиран был получен только в случае применения  $\alpha$ -метилкоричного альдегида. Изучено взаимодействие между 1-этил-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-он 2,2-диоксидом и цитронеллалем; показано, что данная реакция протекает исключительно как стереоспецифичное домино-взаимодействие Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера и приводит к образованию новой гетероциклической системы – 2,2*a*,3,4,5,6*b*,8-октагидроизохромено[4,3-с][2,1]бензотиазин 7,7-диоксида. Изучение антимикробной активности синтезированных соединений позволило обнаружить производные, проявляющие умеренную активность против *P. aeruginosa* и *C. albicans*.

Until recently the common approach for construction of an organic compound was consistent formation of an individual bond using a “step-by-step” format. Unlike this, “domino-reactions” represent one-pot processes allowing to construct two or more bonds in a one step and to obtain a complex compound without isolation of intermediates. So, it is not surprising that such type of reactions becomes more popular among the synthetic community. The main advantages of a domino reaction are a bond-forming efficiency – formation of a number of bonds in one sequence, the structure economy, increase in the structural complexity, and their suitability for general application [1]. Domino-reactions have been successfully applied for the synthesis of a skeleton of many natural compounds in one step based on more simple precursors, e.g. progesterone [2], daphnilactone A [3], sophoradiol [4], some alkaloids etc. [5].

Pyrans are ubiquitous in many important naturally occurring and synthetically available compounds; they have shown a wide range of biological and pharmacological activities that include anticancer [6], cytotoxic [7], anti-HIV [8], anti-inflammatory [9], antimalarial [10], antimicrobial [11] and others. Some of the natural and synthetic bioactive pyrans exhibiting a diverse kind of pharmaceutical properties are presented in Fig. 1.

In our previous works we reported on the synthesis of 2-amino-4*H*-pyrans via the three-component interaction of 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide with active methylene nitriles and carbonyl compounds (isatins [17], arylcarbaldehydes [18], heterylcarbaldehydes [19]) proceeding as a domino Knoevenagel/Michael/hetero-Thorpe-Ziegler sequence (Scheme 1).

Such straightforward domino approach turned out to be a powerful method for the synthesis of new

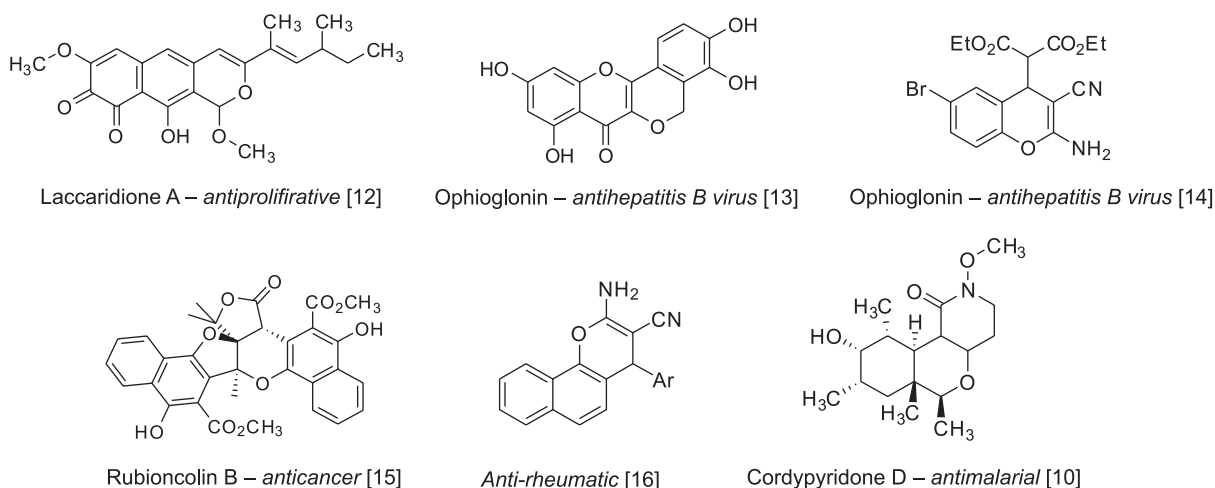
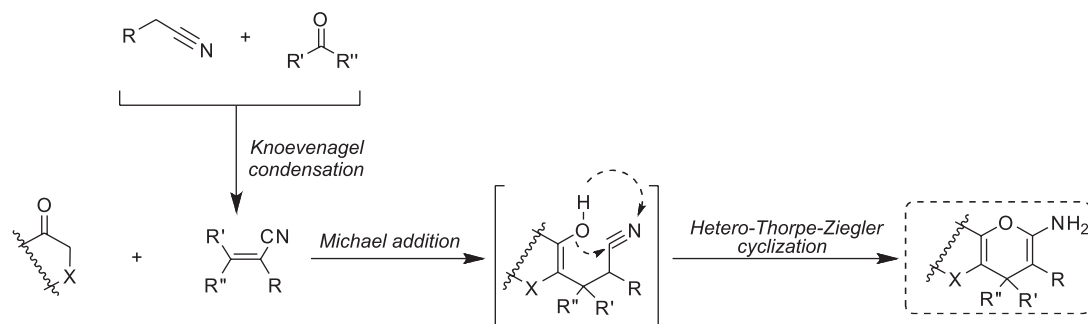
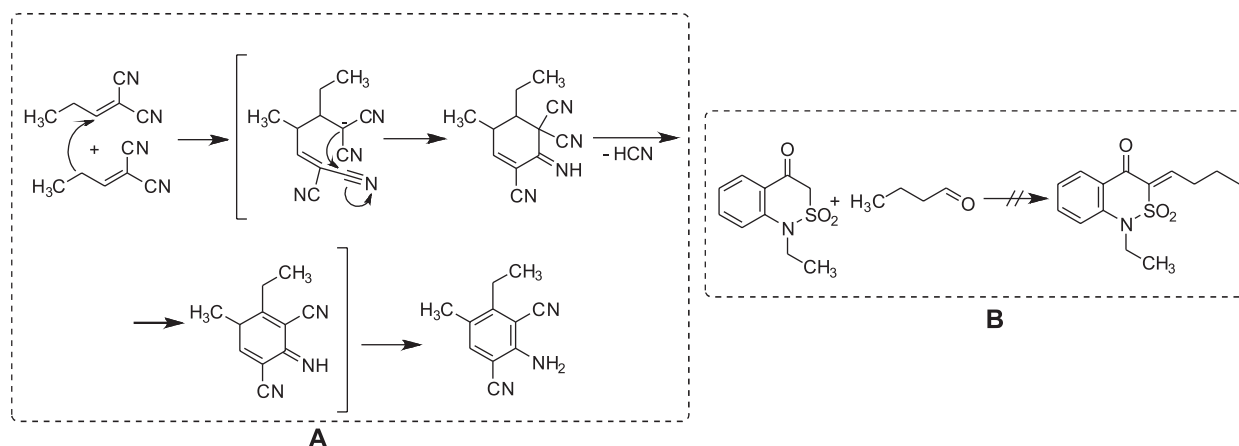


Fig. 1. Some of the natural and synthetic bioactive pyrans.



Scheme 1. The mechanism of 2-amino-4H-pyrans formation via the three-component format.



Scheme 2.

4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzothiazine 5,5-dioxides in a single operation using simple experimental procedures. In its turn, in recent years derivatives of 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide have become important due to their reported biological activities such as a potent antibacterial effect [20] and their bioisosteric relationships with 2,3-dihydro-4*H*-1,2-benzothiazin-4-one 1,1-dioxide core, which is a structural motif of the well-known analgesic and anti-inflammatory drugs (Piroxicam<sup>®</sup>, Droxicom<sup>®</sup> and Meloxicam<sup>®</sup>) [21]. The incorporation of two structural features (2,1-benzothiazine and 4*H*-pyran) into the interesting motif may also have some significance to the design of new therapeutic agents.

Encouraged by our previous successful efforts for obtaining the 4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide heterocyclic system and aimed to demonstrate the efficiency and generality of the three-component domino approach for their synthesis, here we report the use of aliphatic aldehydes in the synthesis of 2-amino-4-alkyl-3-cyano-4*H*-pyrans fused with the 1*H*-2,1-benzothiazine 2,2-dioxide core. This study becomes important since such reactions involving aliphatic aldehydes have been studied poorly and rarely occurred in the literature [22-24]. The one-pot multicomponent format is a cornerstone for the interaction because of inability to apply a stepwise approach [25] in this case. Such limitation is caused by the reported instability and easy cyclodimerization of intermediate Knoevenagel products – alkylidene-

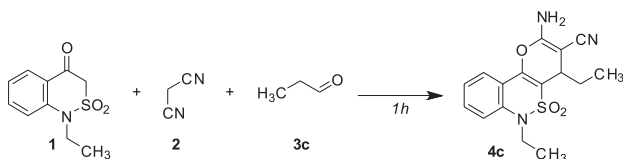
malononitriles with formation of 2-aminoisophthalonitrile (Scheme 2A) [26]. We also failed in our attempts to obtain another potential Knoevenagel intermediate in the synthesis of the target fused 2-amino-4*H*-pyrans (Scheme 2).

Therefore, previously we aimed to find out the most suitable reaction conditions for a model three-component interaction of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) with malononitrile (**2**) and propionaldehyde (**3c**) (Tab. 1). In general, such three-component interactions of enolnucleophiles with active methylene nitriles and aldehydes are easily conducted when heating in ethanol with basic catalysts (among which triethylamine, piperidine and morpholine are the most common) and result in formation of 2-amino-4*H*-pyrans in good to excellent yields. The model reaction was carried out for 1 h using different solvents, as well as the temperature modes in the presence or in the absence of triethylamine as a catalyst. As one can see (Tab. 1), the reaction proceeded in different conditions and, interestingly enough, that product **4c** was also formed in the catalyst-free approach. At the same time the best result was achieved using ethanol as a solvent with the catalytic amount of Et<sub>3</sub>N at room temperature. Therefore, the following reaction conditions were used as common in our experiments.

To demonstrate the general applicability of the above-mentioned conditions we introduced other aliphatic aldehydes into the reaction studied. As it was

**Table 1**

## Optimization steps for the model interaction



Solvent	Et <sub>3</sub> N	Temp. mode	Yield of 4c, %
ethanol	equimolar	reflux	not isolated
ethanol	catalytic amount	reflux	60
ethanol	catalytic amount	room temperature	75
ethanol	none	reflux	31
acetonitrile	equimolar	room temperature	not isolated
ethanol	catalytic amount	35-40°C	73
ethanol	none	room temperature	traces

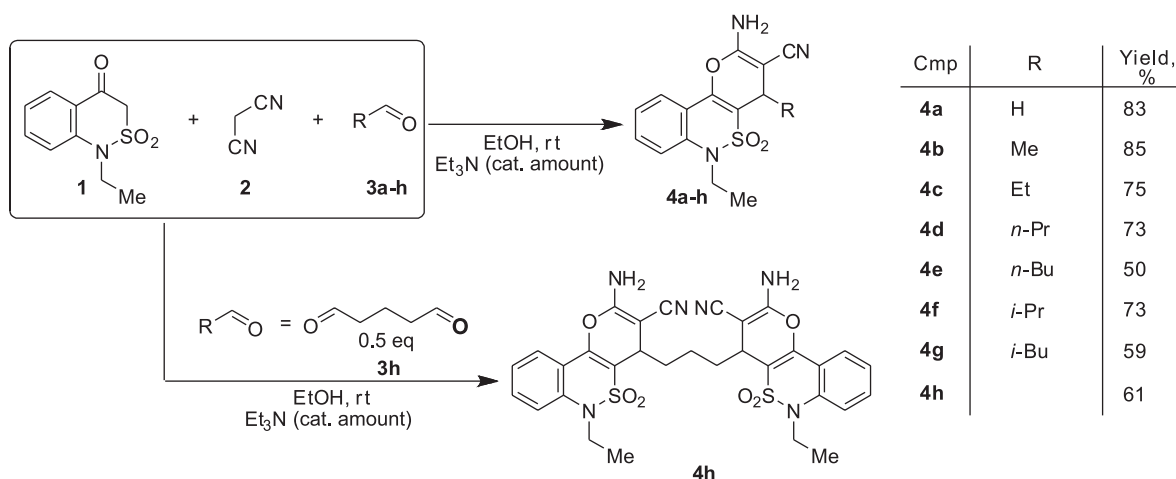
found, the three-component interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (**1**) with malononitrile (**2**) and aldehydes **3b-g** led to the desired 2-amino-3-cyano-4-alkyl-4H-pyrans with moderate to high yields (Scheme 3) when aldehydes with normal or branched saturated carbon chain were used. Application of formaldehyde **3a** in this interaction allowed us to obtain 4-unsubstituted 4H-pyran derivative **4a** with the yield of 83%. It is also known from the literature that only terephthalic aldehyde was used as representative of dialdehydes in the synthesis of 2-amino-4H-pyrans while other classes of dialdehydes were not applied in the interaction studied. In this regard, glutaric aldehyde (**3h**) as a new representative of dialdehydes was used in the current study. When it was used (0.5 equiv) in the reaction with 1-ethyl-

1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (**1**) and malononitrile (**2**), the interaction resulted in formation of bis-derivative **4h**. In general, for the reactions described the yields slightly decrease when the carbon chain length in the aldehyde molecule increases.

The simple performance and high yields of the reactions given above encouraged us to introduce  $\alpha,\beta$ -unsaturated aliphatic aldehydes in the interaction studied. To the best of our knowledge, only cinnamic aldehyde was successfully applied in the synthesis of 2-amino-4H-pyrans using the multicomponent format [27]. Thus, we had the opportunity to expand the data about these interactions. As it was found when  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes were reacted under the conditions mentioned above, a significant decrease in the process efficiency was observed as compared with saturated aldehydes. The target 2-amino-4H-pyran **4i** was obtained only in the case of  $\alpha$ -methylcinnamaldehyde (**3i**) with the yield of 79%, whereas when cinnamic (**3j**) and crotonic (**3k**) aldehydes were used, we failed in our attempts to obtain the desired derivatives **4** despite of different conditions applied in the reaction (Scheme 4). This fact may indicate the crucial role of  $\alpha$ -substituent in the initial unsaturated aldehyde for the synthesis of 2-amino-4H-pyrans based on 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (**1**).

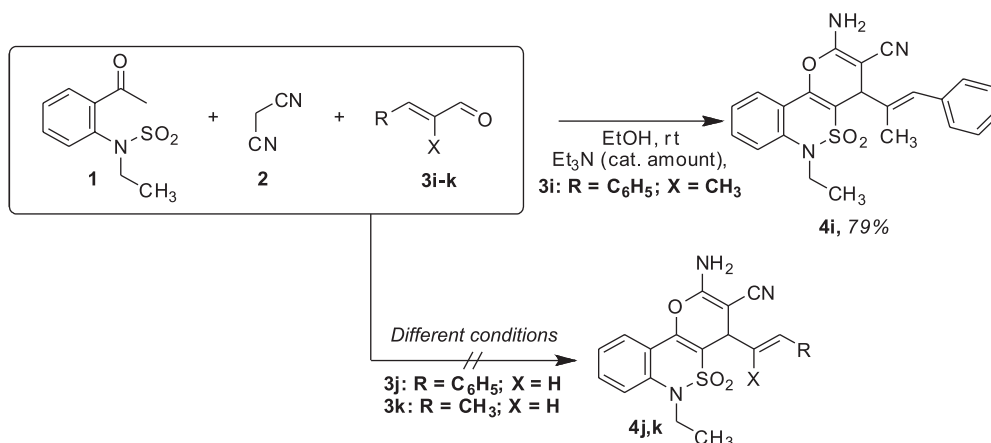
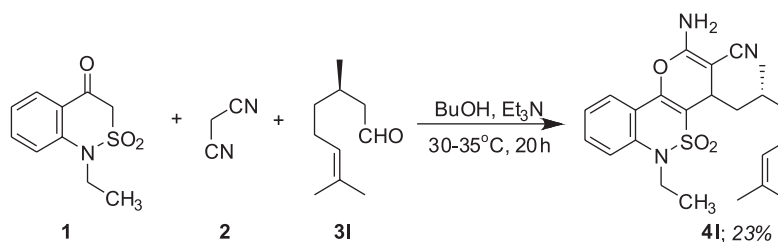
The same decrease in the process efficiency was observed when citronellal ((*R*)-3,7-dimethyloct-6-enal) (**3l**) was introduced in the three-component interaction studied (Scheme 5). We succeeded to synthesize **4l** in the yield of 23% by heating of the reaction mixture at 30-35°C in BuOH in the presence of the catalytic amount of Et<sub>3</sub>N for 20 h with the subsequent recrystallisation of the crude product from *n*-hexane.

Another domino-type interaction toward condensed pyrans, which allows to construct 3,4-dihydro-2H-pyran core, is domino Knoevenagel-*hetero*-Diels-Alder reaction. It can be performed as a two-component reaction putting together 1,3-dicarbonyl compound **I** and aldehyde containing the dienophile moiety **II** (Scheme 6) [1, 28]. The first stage of such interac-

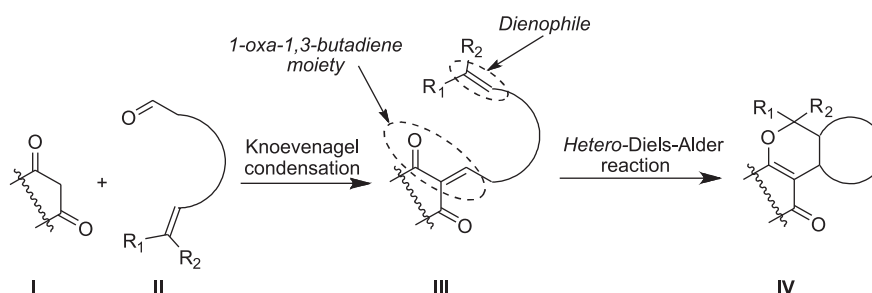


Scheme 3. The use of aliphatic saturated aldehydes in the three-component reaction.



Scheme 4. The use of aliphatic  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes in the three-component reaction.

Scheme 5. The use of citronellal in the three-component reaction.



Scheme 6. The mechanism of 3,4-dihydro-2H-pyrans formation.

tion is formation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compound **III**, which comprises the 1-oxa-1,3-butadiene moiety as diene and a double bond as dienophile. The subsequent intramolecular *hetero*-Diels-Alder interaction with an inverse electron demand leads to fused 3,4-dihydro-2H-pyran **IV**.

Different carbocyclic and heterocyclic 1,3-dicarbonyl compounds (1,3-cyclohexanediones, indandiones, dimethylbarbituric acid), as well as acyclic 1,3-dicarbonyl compounds (acetylacetone, acetoacetic ester) were introduced in this interaction. [1, 28, 29]. The common aldehydes applied in such interactions were O-substituted salicylic aldehydes and aliphatic aldehydes containing a double bond in the side chain. The domino Knoevenagel-*hetero*-Diels-Alder reaction was used for the synthesis of natural products comprising the 3,4-dihydro-2H-pyran core, e.g. tetrahydrocannabinol, secologanin, deoxyloganin, strictosidine, etc. [30]. Selected representatives of naturally occurring bioactive fused 3,4-dihydro-2H-pyrans are present in Fig. 2.

Since 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) was similar to 1,3-dicarbonyl compound, and (R)-3,7-dimethyloct-6-enal (**3I**) represented aldehyde containing the dienophile moiety, their interaction was also studied to obtain a new condensed heterocyclic system combining 3,4-dihydro-2H-pyran and 1*H*-2,1-benzothiazine 2,2-dioxide cores. The literature data indicate that this interaction can lead to three different products, which are the result of three different domino reactions (Scheme 7).

The reaction conditions studied were AcOH/rt/24h, AcOH/ $\text{Et}_3\text{N}$ (equimolar)/rt/24h and DMF/100°C/15h. In first two cases only the starting benzothiazinone **1** was recovered after the reaction, whereas when the initial compounds were heated in DMF at 100°C for 15 h, another product was isolated as a light yellow crystalline powder. The  $^1\text{H}$  NMR-spectrum of the latter did not comprise any signals in the region common for protons bonded to aliphatic  $\text{sp}^2$ -carbon (Fig. 3), therefore, the structure **7** was desirable for the product isolated (Scheme 7).

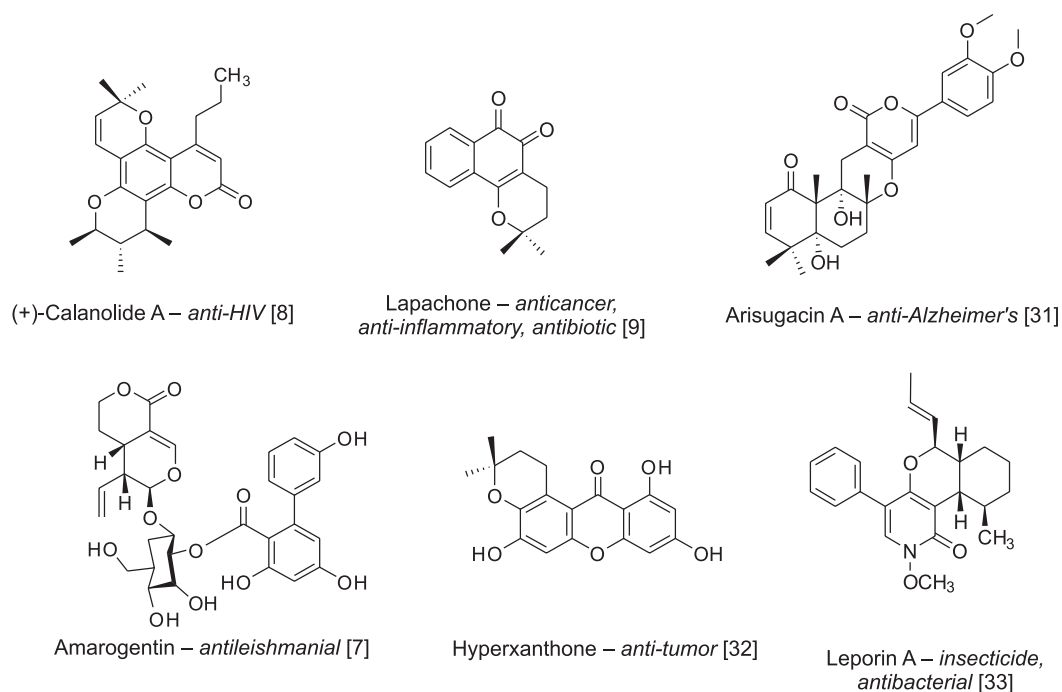
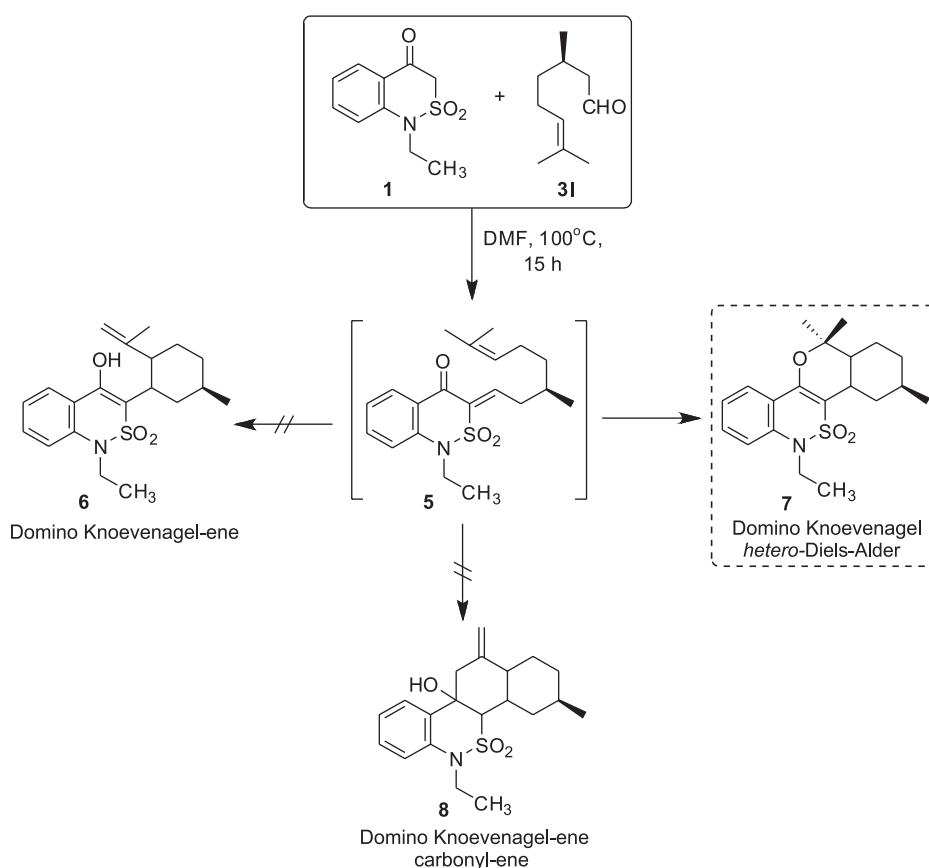


Fig. 2. Some of the naturally occurring bioactive compounds bearing 3,4-dihydro-2H-pyran annulated scaffolds.



Scheme 7.

Two stereogenic centres were introduced into the molecule of **7** (Fig. 4A) during the course of the two-component interaction. It is known that the similar domino Knoevenagel-*hetero*-Diels-Alder reaction in the case of aromatic  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, either exclusively or with high preference, leads to *cis*-cyclo-

adducts, whereas in the case of aliphatic aldehydes the reaction provides *trans*-products with a high selectivity [1, 30]. Previously, the interaction of 1,3-cyclohexanedione with R-citronellal was reported to form diastereo pure derivative of benzo[*c*]chromen-1-one with the *trans* linkage of the rings A and B (Fig. 4) [34].



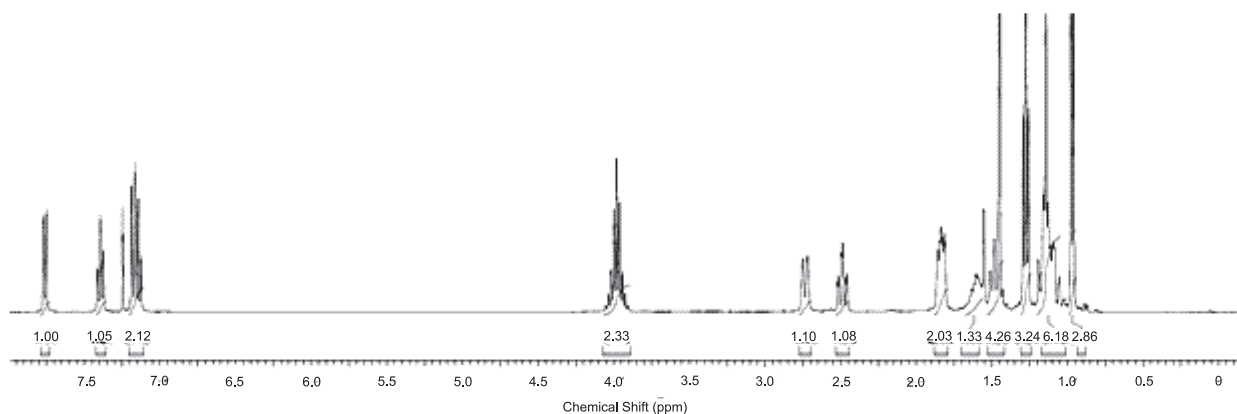
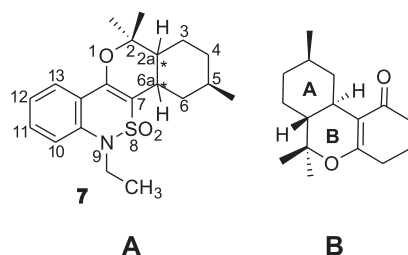
Fig. 3. The  $^1\text{H}$  NMR-spectrum (solvent –  $\text{CDCl}_3$ ) of **7**.

Fig. 4.

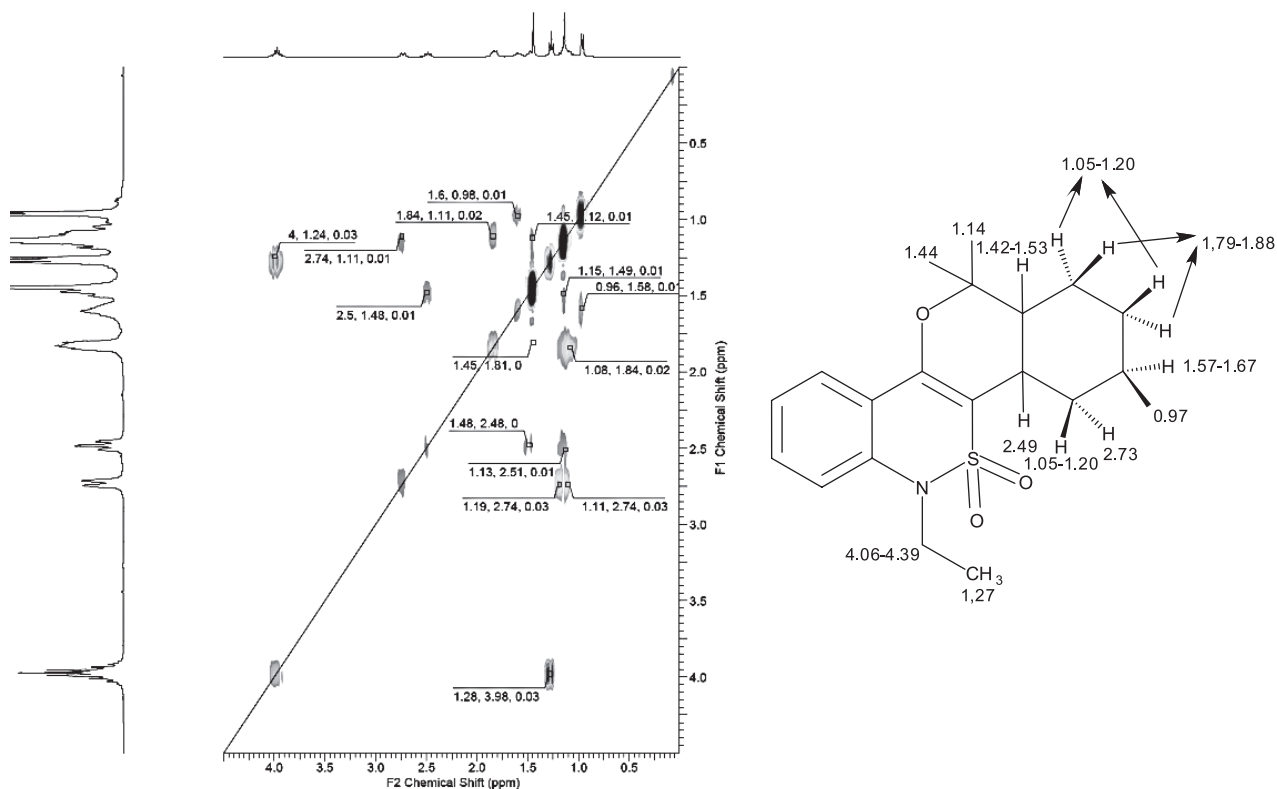
In this connection, we inspired to determine the configuration of the chiral carbons in this tetracyclic derivative **7**.

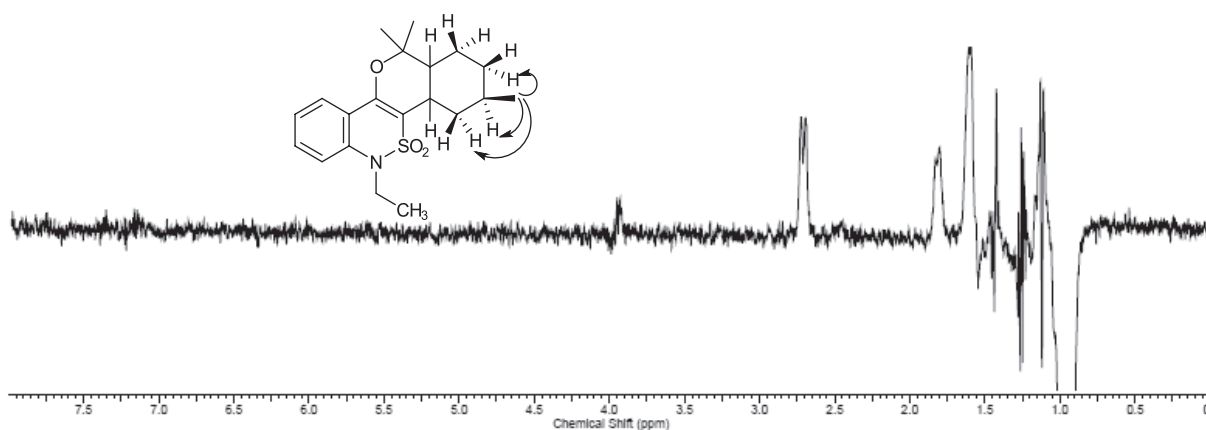
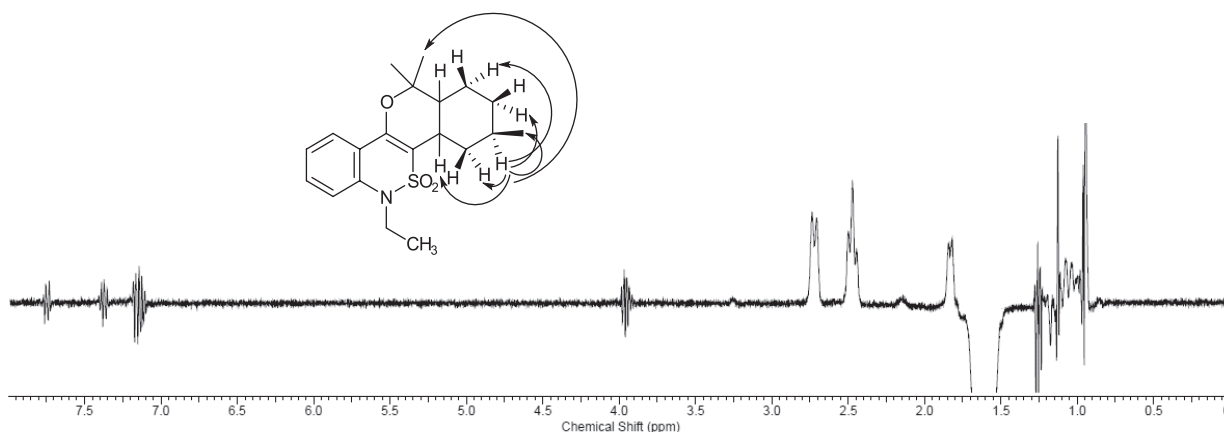
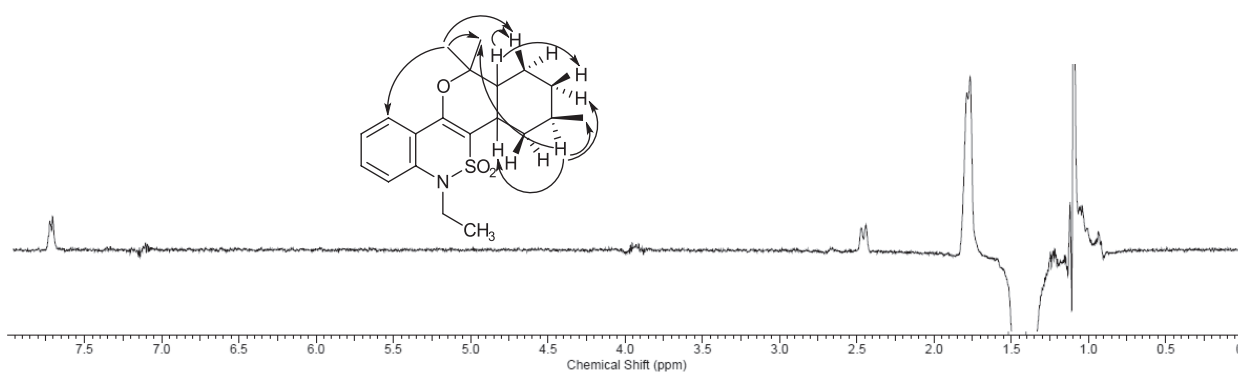
Based on 1D and 2D (COSY)  $^1\text{H}$  NMR (solvent –  $\text{CDCl}_3$ ), as well as the literature  $^1\text{H}$  NMR data for similar citronellal derived products [34] we postulated the hydrogen shifts of **7** (Fig. 5).

To confirm the postulated shifts and to determine the configuration of the chiral carbons in **7** the  $^1\text{H}$  NMR NOE experiments were carried out via irradiation of protons, being the characteristic for our task and located at 0.97, 1.48, 1.59, 2.49, 2.73 ppm. Additionally, these experiments may also help to distinguish two  $\text{CH}_3$ -groups bonded to 2-carbon.

Primarily, the protons with 0.97 and 1.59 ppm clearly corresponding to 5- $\text{CH}_3$  group and 5-H, respectively, were studied (Fig. 6, 7). The results indicated that proton 6a with the shift of 2.49 ppm was below the plane of the cyclohexane ring because of its response, while proton with 1.59 ppm was irradiated, and there was the absence of the response, while proton with 0.97 ppm was irradiated.

When proton 6a was irradiated at 2.49 ppm (Fig. 8), there was no any response of protons with 1.48 and

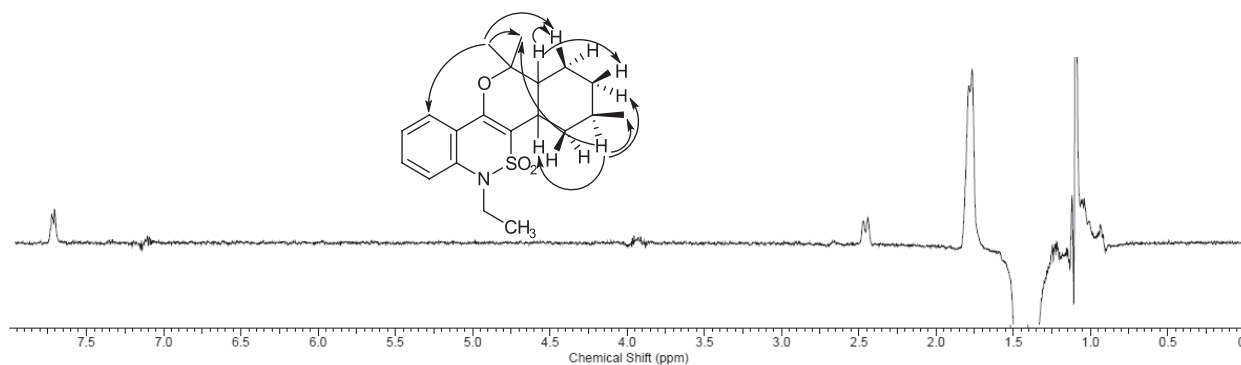
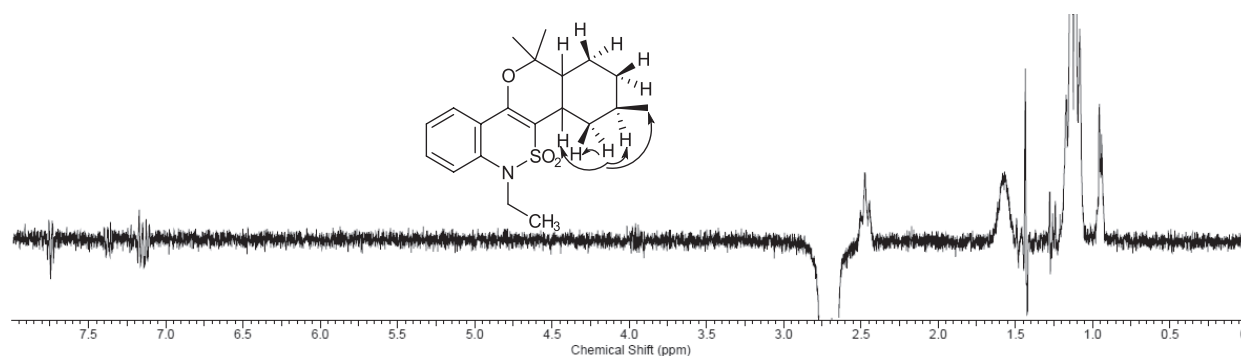
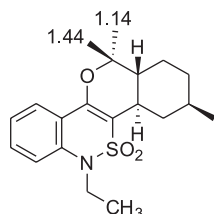
Fig. 5. Two-dimensional  $^1\text{H}$  NMR (COSY,  $\text{CDCl}_3$  showed only aliphatic region) and estimated  $^1\text{H}$  chemical shifts for **7**.

Fig. 6. The  $^1\text{H}$  NMR NOE experiment – 0.97 ppm.Fig. 7. The  $^1\text{H}$  NMR NOE experiment – 1.59 ppm.Fig. 8. The  $^1\text{H}$  NMR NOE experiment – 2.49 ppm.

1.44 ppm. This clearly proves the *trans*-configuration of protons 6a and 2a and together with abovementioned experiments indicates that 2- $\text{CH}_3$  with the shift of 1.14 ppm is below of the pyran ring, and 2- $\text{CH}_3$  with the shift of 1.44 ppm is up of the pyran ring.

Our attempt to confirm the conclusion about configuration of 2a and 6a by irradiation of 2a proton

(1.48 ppm) did not succeed. The results of the NOE experiment in this case were complicated (Fig. 9) due to associated resonance of 2a (1.48 ppm), 2- $\text{CH}_3$  (1.44 ppm) and 5-H (1.57-1.67 ppm) protons under irradiation impulse. Nevertheless, owing to this experiment we were able to explain the significant difference in chemical shifts of 2-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub> methyl groups.

Fig. 9. The  $^1\text{H}$  NMR NOE experiment – 1.48 ppm.Fig. 10. The  $^1\text{H}$  NMR NOE experiment – 1.73 ppm.Fig. 11. The confirmed structure of **7**.

This is most probably due to the unshielded influence of the benzene ring toward the equatorial bonded 2- $\text{CH}_3$  group (the NOE effect of 2- $\text{CH}_3$  with 13-H).

Finally, the NOE experiment by irradiation of proton with 2.73 ppm was carried out (Fig. 10). It confirmed the results previously obtained and proved attachment of the irradiated proton to 6-H. Thus, this proton is below the cyclohexane ring. Significant downfield shifting of this proton can be explained by a short contact with the oxygen atom of the  $\text{SO}_2$ -group.

Therefore, we can assert that the *hetero*-Diels-Alder interaction studied represents a stereospecific process allowing to obtain diastereo pure 2*H*-3,4-dihydropyran **7** with the *trans*-linked pyran and cyclohexane cores in a nearly quantitative yield (Fig. 11). All NOE experiments are well correlated with the postulated chemical shifts for hydrogen of **7**.

Considering the high antimicrobial activity of pyran-annulated compounds previously reported (Fig. 1, 2) in this work the antibacterial activity of compounds **4a-i**, **7** against Gram positive (*S. aureus* ATCC 6538 and *B. subtilis* ATCC 6633) and Gram negative

(*E. coli* ATCC 8739 and *P. aeruginosa* ATCC 9027) bacterial strains, as well as the antifungal activity against the fungal strain of *C. albicans* (ATCC 10231) were studied *in vitro* by the double serial dilution method in the liquid growth medium [35]. Stock solutions of the test compounds were prepared using dimethylsulphoxide (DMSO) as a solvent. Since DMSO possessed a moderate antimicrobial activity [36], it was used as a reference antimicrobial drug. The minimum concentration, at which no growth was observed, was taken as the minimum inhibitory concentration (MIC) value. The comparison of the MICs ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) of the compounds under research and the reference drug against the strains tested are presented in Tab. 2.

The results showed that most of the compounds tested did not reveal any antimicrobial activity or possess a slight antimicrobial effect. However, formaldehyde, pentanal and isobutyraldehyde derived products showed the antimicrobial activity against the strains of *P. aeruginosa* and *C. albicans*. We have received an interesting result for  $\alpha$ -methylcinnamic aldehyde **4i** and citronellal derived products **4l**, **7**. These compounds have been proven to be promoters of the microbial growth and can be used as modifiers of the culture medium to improve its properties.

### Experimental Part

Starting aldehydes and active methylene nitriles were commercially supplied and used without further purification. Starting 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide was obtained according

**Table 2**

The data of the antimicrobial activity for compounds **4a-i, l** and **7** under research

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

\* – Concentration for DMSO was calculated based on its density value 1.1 mg/mL.

to the procedure previously described [17]. Dry DMF was prepared in accordance with the standard method. Melting points were determined on a Gallenkamp melting point apparatus, Model MFB-595 in open capillary tubes.  $^1\text{H}$  NMR-spectra were recorded on a Varian Mercury MR-400 instrument using DMSO- $d_6$  (for **4a-i**) or  $\text{CDCl}_3$  (for **4l**, **7**) as solvents and TMS as an internal standard. The  $^{13}\text{C}$  NMR experiment for **7** was performed using a Varian Mercury MR-400. Elemental analyses were carried out using a Carlo Erba CHNS-O EA 1108 analyzer.

#### The general procedure for the synthesis of 2-amino-6-ethyl-4-R-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxides **4a-i**

To the solution of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide **1** (0.225 g, 0.001 Mol), malononitrile **2** (0.066g, 0.001 Mol) and appropriate aliphatic aldehyde **3a-g, i** (0.001 Mol) or **3h** (0.0005 Mol) in ethanol (5-10 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Allow the mixture to stand at room temperature for 1 h until the precipitate of the target 2-amino-4H-pyran derivative is gradually formed. Filter the resulting precipitates **4a-i**, wash with cooled ethanol, then dry in the air and recrystallize from ethanol.

Aldehyde **3a** is used as 40% aqueous solution (0.075 g of the solution contains 0.001 Mol of aldehyde), and aldehyde **3i** is used as 50% aqueous solution (0.11 g of the solution contains 0.0005 Mol of aldehyde).

**2-Amino-6-ethyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4a)**. Yield – 0.25 g (83%), a light yellow fine crystalline powder. M. p. – 231-233°C (EtOH).  $^1\text{H}$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 1.18 (3H, t,  $J$  = 7.02,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.28 (2H, s, CH pyran); 3.98 (2H, q,  $J$  = 7.02,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.23 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ); 7.33 (1H, t,  $J$  = 7.63, H-9); 7.49 - 7.55 (1H, m, H-7); 7.58-7.65 (1H, m, H-8); 7.81 (1H, d,  $J$  = 7.32, H-10). Found, %: C 55.58; H 4.67; N 14.02; S 10.81.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Calculated, %: C 55.43; H 4.32; N 13.85; S 10.57.

**2-Amino-6-ethyl-4-methyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4b)**. Yield – 0.27 g (85%), white needles. M. p. – 205-207°C (EtOH).  $^1\text{H}$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 1.15 (3H, t,  $J$  = 7.02,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.36 (3H, d,  $J$  = 6.71,  $\text{CHCH}_3$ ); 3.53 (1H, q,  $J$  = 6.61, CH pyran); 3.98 (2H, q,  $J$  = 7.02,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.21 (2H, br. s.,  $\text{NH}_2$ ); 7.31-7.37 (1H, m, H-9); 7.51-7.56 (1H, m, H-7); 7.59-7.64 (1H, m, H-8); 7.83 (1H, dd,  $J$  = 8.09, 1.37, H-10). Found, %: C 57.03; H 5.07; N 13.41; S 10.33.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Calculated, %: C 56.77; H 4.76; N 13.24; S, 10.10.

**2-Amino-4,6-diethyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4c)**. Yield – 0.25 g (75%), colourless prisms. M. p. – 193-195°C (EtOH).  $^1\text{H}$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.80 (3H, t,  $J$  = 7.4,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.15 (3H, t,  $J$  = 7.0,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.59-1.82 (2H, m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.62 (1H, t,  $J$  = 3.9, CH pyran); 3.99 (2H, q,  $J$  = 7.0,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.24 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ); 7.33 (1H, t,  $J$  = 7.6, H-9); 7.53 (1H, d,  $J$  = 8.3, H-7); 7.58-7.65 (1H, m, H-8); 7.83 (1H, d,  $J$  = 7.9, H-10). Found, %: C 57.73; H 4.95; N 12.89; S 9.35.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Calculated, %: C 57.99; H 5.17; N 12.68; S 9.68.

**2-Amino-6-ethyl-4-propyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4d)**. Yield – 0.25 g (73%), colourless prisms. M. p. – 190-192°C (EtOH).  $^1\text{H}$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.84 (3H, t,  $J$  = 7.21,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.15 (3H, t,  $J$  = 6.97,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.28 (2H, sxt,  $J$  = 7.5,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.56-1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.59 (1H, t,  $J$  = 4.16, CH pyran); 3.99 (2H, q,  $J$  = 6.68,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.24 (2H, br. s.,  $\text{NH}_2$ ); 7.33 (1H, t,  $J$  = 7.58, H-9); 7.50-7.57 (1H, m, H-7); 7.58-7.66 (1H, m, H-8); 7.83 (1H, d,  $J$  = 7.83, H-10). Found, %: C 59.32; H 5.81; N 12.38; S 9.03.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Calculated, %: C 59.11; H 5.54; N 12.17; S, 9.28.

**2-Amino-6-ethyl-4-butyl-4,6-dihydropyran[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4e)**. Yield – 0.18 g (50%), colourless prisms. M. p. – 178-180°C (EtOH).  $^1\text{H}$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.80 (3H, t,  $J$  = 6.71,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.14 (3H, t,  $J$  = 7.02,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.18-1.33 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.57-1.78 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.60 (1H, t,  $J$  = 4.43, CH pyran); 3.99 (2H, q,  $J$  = 7.02,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.24 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ); 7.33 (1H, t,  $J$  = 7.63,



H-9); 7.50-7.57 (1H, m, H-7); 7.58-7.65 (1H, m, H-8); 7.83 (1H, dd,  $J=7.93, 1.22$ , H-10). Found, %: C 59.97; H 5.72; N 11.40; S 9.07.  $C_{18}H_{21}N_3O_3S$ . Calculated, %: C 60.15; H 5.89; N 11.69; S, 8.92.

**2-amino-6-ethyl-4-(propan-2-yl)-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4f).** Yield – 0.25 g (73%), colourless prisms. M. p. – 213-215°C (EtOH).  $^1H$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.72 (3H, d,  $J=6.59$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 1.01 (3H, d,  $J=6.86$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 1.15 (3H, t,  $J=7.00$ ,  $NCH_2CH_3$ ); 2.11 (1H, dtd,  $J=13.52, 6.70, 6.70, 2.74$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 3.46 (1H, d,  $J=2.47$ , CH pyran); 4.01 (2H, q,  $J=7.14$ ,  $NCH_2CH_3$ ); 7.29-7.39 (3H, m,  $NH_2$ , H-9); 7.52-7.59 (1H, m, H-7); 7.59-7.67 (1H, m, H-8); 7.86 (1H, d,  $J=7.68$ , H-10). Found, %: C 59.11; H 5.54; N 12.17; S 9.28.  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ . Calculated, %: C 59.43; H 5.77; N 11.81; S, 9.03.

**2-Amino-6-ethyl-4-(2-methylpropyl)-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4g).** Yield – 0.10 g (59%), colourless prisms. M. p. – 172-174°C (EtOH).  $^1H$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.83 (3H, d,  $J=6.85$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 0.92 (3H, d,  $J=6.60$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 1.16 (3H, t,  $J=7.09$ ,  $NCH_2CH_3$ ); 1.46-1.61 (2H, m,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 1.80-1.92 (1H, m,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 3.51 (1H, dd,  $J=7.95, 4.03$ , CH pyran); 3.99 (2H, q,  $J=6.93$ ,  $NCH_2CH_3$ ); 7.29 (2H, s,  $NH_2$ ); 7.33 (1H, t,  $J=7.70$ , H-9); 7.50-7.55 (1H, m, H-7); 7.58-7.65 (1H, m, H-8); 7.86 (1H, dd,  $J=7.95, 1.34$ , H-10). Found, %: C 60.03; H 5.98; N 11.45; S 8.63.  $C_{18}H_{21}N_3O_3S$ . Calculated, %: C 60.15; H 5.89; N 11.69; S, 8.92.

**1,3-bis(2-amino-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile-4-yl 5,5-dioxide)propan (4h).** Yield – 0.21 g (61%), a light yellow powder. M. p. > 250°C (EtOH).  $^1H$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 1.13 (6H, t,  $J=6.59, 2 \times NCH_2CH_3$ ); 1.30-1.42 (2H, m,  $CH_2CH_2CH_2$ ); 1.58-1.70 (2H, m,  $CH_2CH_2CH_2$ ); 1.72-1.83 (2H, m,  $CH_2CH_2CH_2$ ); 3.57 (2H, t,  $J=4.10, 2 \times CH$  pyran); 3.94 (4H, q,  $J=7.14, 2 \times NCH_2CH_3$ ); 7.21 (4H, s,  $2 \times NH_2$ ); 7.33 (2H, t,  $J=7.55$ , H-9, H-9'); 7.52 (2H, d,  $J=8.51$ , H-7, H-7'); 7.59-7.65 (2H, m, H-8, H-8'); 7.81 (2H, d,  $J=7.96$ , H-10, H-10'). Found, %: C 57.72; H 4.39; N 13.25; S 10.14.  $C_{31}H_{30}N_6O_6S_2$ . Calculated, %: C 57.57; H 4.68; N 12.99; S, 9.92.

**2-Amino-6-ethyl-4-(1-phenylprop-1-en-2-yl)-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4i).** Yield – 0.33 g (79%), white needles. M. p. – 198-200°C (EtOH).  $^1H$  NMR-spectrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 1.15 (3H, t,  $J=6.86$ ,  $NCH_2CH_3$ ); 1.74 (3H, s,  $=C-CH_3$ ); 3.92-4.01 (2H, m,  $NCH_2CH_3$ ); 4.26 (1H, s, CH pyran); 6.50 (1H, s,  $=CH-C_6H_5$ ); 7.17-7.39 (8H, m, H-9,  $NH_2$ ,  $C_6H_5$ ); 7.53 (1H, d,  $J=8.23$ , H-7); 7.59-7.66 (1H, m, H-8); 7.87

(1H, d,  $J=7.68$ , H-10). Found, %: C 65.71; H 5.18; N 10.29; S 7.52.  $C_{23}H_{21}N_3O_3S$ . Calculated, %: C 65.85; H 5.05; N 10.02; S 7.64.

**The procedure for the synthesis of 2-amino-6-ethyl-4-[(2R)-2,6-dimethylhept-5-en-1-yl]-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine-3-carbonitrile 5,5-dioxide (4l)**

To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide **1** (0.225 g, 0.001 Mol), malononitrile **2** (0.066 g, 0.001 Mol) and citronellal ((*R*)-3,7-dimethyloct-6-enal) **3l** (0.154 g, 0.001 Mol) in *n*-butanol (10 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Heat the mixture at 30-35°C for 20 h. Dilute the resulting mixture with 50 mL of *n*-hexane, and wash the oily product formed with 30 mL of *n*-hexane. The white solid precipitate of **4j** is formed under intensive friction of the oily product in *n*-hexane. Recrystallize the precipitate from *n*-hexane, then filter, wash with *n*-hexane and dry in the air to yield the pure product **4l**.

Yield – 0.10 g (23%), a white powder. M. p. – 137-139°C.  $^1H$  NMR-spectrum (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.87-1.12 (3H, m); 1.13-1.46 (5H, m); 1.47-1.79 (8H, m); 1.81-2.03 (3H, m); 3.70-3.81 (1H, m, CH pyran); 3.97-4.13 (2H, m,  $NCH_2CH_3$ ); 4.71 (1H, s,  $NH_2$ )\*; 4.98-5.17 (1H, m,  $HC=C(CH_3)_2$ ); 7.17-7.28 (2H, m, Ar); 7.47-7.57 (1H, m, Ar); 7.72 (1H, d,  $J=6.60$ , H-10). Found, %: C 64.61; H 6.84; N 9.83; S 7.50.  $C_{23}H_{29}N_3O_3S$ . Calculated, %: C 65.01; H 7.12; N 9.55; S 7.22.

**The procedure for the synthesis of (2aR, 5R, 6aR)-8-ethyl-2,2,5-trimethyl-2,2a,3,4,5,6,6a,8-octahydroisochromeno[4,3-c][2,1]benzothiazine 7,7-dioxide (7)**

Heat the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide **1** (0.225 g, 0.001 Mol) and citronellal ((*R*)-3,7-dimethyloct-6-enal) **3l** (0.154 g, 0.001 Mol) in DMF at 100°C for 15 h and dilute with water. To the resulting oily dark precipitate add methanol (10 mL), and boil the mixture until dissolution of the precipitate. Allow to stand the solution obtained at room temperature. Filter the crystalline precipitate formed, wash with methanol and dry in the air.

Yield – 0.35 g (97%), a light yellow crystalline powder. M. p. – 133-135°C (MeOH).  $^1H$  NMR-spectrum (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.97 (3H, d,  $J=6.60$ ,  $CHCH_3$ ); 1.05-1.20 (6H, m,  $C(CH_3)_2$ , H-3, H-4, H-6); 1.27 (3H, t,  $J=6.95$ ,  $NCH_2CH_3$ ); 1.42-1.53 (4H, m,  $C(CH_3)_2$ , H-2a); 1.57-1.67 (1H, m, H-5); 1.79-1.88 (2H, m, H-3, H-4); 2.49 (1H, td,  $J=11.07, 2.81$ , H-6a); 2.73 (1H, d,  $J=12.72$ , H-6); 3.89-4.06 (2H, m,  $NCH_2CH_3$ ); 7.11-7.20 (2H, m, H-9, H-11); 7.36-7.43 (1H, m, H-10); 7.76 (1H, d,  $J=7.83$ , H-12).  $^{13}C$  NMR-spectrum (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 13.92, 19.73, 22.25, 27.24, 32.29, 34.65, 34.95,

\*When  $CDCl_3$  was used instead of DMSO- $d_6$  in  $^1H$  NMR experiments involving **4l**, the signal of 2- $NH_2$  group shifts upfield significantly.

38.69, 42.05, 47.37, 80.16, 114.02, 117.92, 121.21, 122.89, 124.76, 130.34, 137.50, 149.76.

**The general method for the study of the antimicrobial activity (double serial dilution method in the liquid growth medium)**

Into the six test-tubes add 1 mL of the broth. After that add 1 mL of the compound studied in DMSO solution in the concentration of 1000 µg/mL into the first test-tube and mix thoroughly the solution obtained. Transfer 1 mL of the solution from the first test-tube into the second one. Thoroughly mix the solution in the second test-tube, transfer 1 mL of the resulting solution into the third test-tube and so on up to the sixth test-tube. Pour 1 mL of the solution from the sixth test-tube to have the equal volume in all of the test-tubes. Thus, the concentrations of the compounds studied are 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62 µg/mL in the test-tubes from the first to the sixth one.

Dilutions of DMSO as the reference drug are prepared in the similar way without using of the compounds under research. Thereby, the concentrations of DMSO in the reference solutions are 550, 275, 137.5, 68.75, 34.38, 17.19 µg/mL (taking into account the density of DMSO – 1.1 mg/mL).

Inocula of the bacterial and fungal cultures were prepared according to optical turbidity standard of 0.5 ME from a daily agar culture. Transfer the microbial suspension (microbe loading –  $150 \times 10^6$  microbes per mL of the growth medium) with the dilutions of the compounds and DMSO prepared into the growth medium. Keep the test-tubes with bacterial cultures in thermostat for 24 h at 37°C, and the test-tubes containing *C. albicans* culture in thermostat for 48 h at 25°C. Examine carefully for the presence of turbidity. The minimum concentration when no growth is observed is taken as the MIC value.

**References**

1. Tietze L. F. *Chem. Rev.*, 1996, Vol. 96, pp.115-136.
2. Johnson W. S. *Angew. Chem.*, 1976, Vol. 88, pp.33-41.
3. Heathcock C. H. *Angew. Chem.*, 1992, Vol. 104, pp.675-691.
4. Fish P. V., Johnson W. S. *J. Org. Chem.*, 1994, Vol. 59, pp.2324-2335.
5. Tietze L. F., Bachmann J., Wichmann J., Burkhardt O. *Synthesis*, 1994, Vol. 1994, pp.1185-1194.
6. Amr A.-G. E., Mohamed A. M., Mohamed S. F., Abdel-Hafez N. A., Hammam A. E.-F. G. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, Vol. 14, pp.5481-5488.
7. Ray S., Majumder H. K., Chakraborty A. K., Mukhopadhyay S. J. *Nat. Prod.*, 1996, Vol. 59, pp.27-29.
8. Xu Z. Q., Hollingshead M. G., Borgel S., Elder C., Khilevich A., Flavin M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, Vol. 9, pp.133-138.
9. Moon D.-O., Choi Y. H., Kim N.-D., Park Y.-M., Kim G.-Y. *International Immunopharmacology*, 2007, Vol. 7, pp.506-514.
10. Isaka M., Tanticharoen M., Kongsaree P., Thebtaranonth Y. *J. Org. Chem.*, 2001, Vol. 66, pp.4803-4808.
11. Zhang G., Zhang Y., Yan J., Chen R., Wang S., Ma Y., Wang R. *J. Org. Chem.*, 2012, Vol. 77, pp.878-888.
12. Frydman B., L. Marton J., Sun J. S., Neder K., Witiak D. T., Liu A. A., Wang H.-M., Mao Y., Wu H.-Y., Sanders M. M., Liu L. F. *Cancer Research*, 1997, Vol. 57, pp.620-627.
13. Makino M., Fujimoto Y. *Phytochemistry*, 1999, Vol. 50, pp.273-277.
14. Kemnitzer W., Drewe J., Jiang S., Zhang H., Grundy C. C., Labreque D., Bubenick M., Attardo G., Denis R., Lamothe S., Gourdeau H., Tseng B., Kasibhatla S., Cai S. X. *J. Med. Chem.*, 2008, Vol. 51, pp.417.
15. Lumb J.-P., Choong K. C., Trauner D. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, Vol. 130, pp.9230-9231.
16. Smith C. W., Bailey J. M., Billingham M. E. J., Chandrasekhar S., Dell C. P., Harvey A. K., Hicks C. A., Kingston A. E., Wishart G. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, Vol. 5, pp.2783-2788.
17. Shemchuk L. A., Lega D. A., Redkin R. G., Chernykh V. P., Shishkin O. V., Shishkina S. V. *Tetrahedron*, 2014, Vol. 70, pp.8348-8353.
18. Lega D. A., Gorobets N. Y., Chernykh V. P., Shishkina S. V., Shemchuk L. A. *RSC Adv.*, 2016, Vol. 6, pp.16087-16099.
19. Lega D. A., Chernykh V. P., Shemchuk L. A. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2016, Vol. 14, pp.6-16.
20. Pieroni M., Sabatini S., Massari S., Kaatz G. W., Cecchetti V., Tabarrini O. *Med. Chem. Comm.*, 2012, Vol. 3, pp.1092-1097.
21. Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Sim G. *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)*, 2014, Vol. 50, pp.103-110.
22. Bihani M., Bora P. P., Bez G., Askari H. C. R. *Chim.*, 2013, Vol. 16, pp.419-426.
23. Brahmachari G., Banerjee B. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2013, Vol. 2, pp.411-422.
24. Kuthan J., Šebek P., Böhm S. In *Adv. Heterocycl. Chem.*, ed. R. K. Alan, Academic Press, 1995, Vol. 62, pp.19-135.
25. Litvinov Y. M., A. Shestopalov M. In *Adv. Heterocycl. Chem.*, ed. K. Alan, Academic Press, 2011, Vol. 103, pp.175-260.
26. Dyachenko V. D., Chernega A. N. *Russ. J. Org. Chem.*, Vol. 42, pp.567-576.
27. Undale K. A., Park Y., Park K., Dagade D. H., Pore D. M. *Synlett*, 2011, Vol. 2011, pp.791-796.
28. Matyichuk V. S., Lesyk R. B., Obushak M. D., Gzella A., Atamanyuk D. V., Ostapiuk Y. V., Kryshchysyn A. P. *Tetrahedron Lett.*, 2008, Vol. 49, pp.4648-4651.
29. Sabitha G., Venkata Reddy E., Fatima N., Yadav J. S., Krishna K. V. S. R., Kunwar A. C. *Synthesis*, 2004, Vol. 2004, pp.1150-1154.
30. Tietze L. F. *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, Vol. 27, pp.47-69.
31. Bey E. A., Bentle M. S., Reinicke K. E., Dong Y., Yang C. R., Girard L., Minna J. D., Bornmann W. G., Gao J., Boothman D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2007, Vol. 104, p.11832.
32. Medda S., Mukhopadhyay S., Basu M. K. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999, Vol. 44, p.791.
33. TePaske M. R., Gloer J. B., Wicklow D. T., P. Dowd F. *Tetrahedron Lett.*, 1991, Vol. 32, pp.5687-5690.
34. Tietze L.-F., von Kiedrowski G., Harms K., Clegg W., Sheldrick G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1980, Vol. 19, pp.134-135.
35. Микробиология: Руководство к лабораторным занятиям: Учеб. пособ. для студ. высш. учеб. заведений / И. Л. Дикий, И. И. Сидорчук, И. Ю. Холупяк, X.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002, с.153.
36. Компендіум on-line. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <http://compendium.com.ua/akt/68/2330/dimethylis-sulfoxidum>

Надійшла до редакції 23.04.2016 р.



UDC 547.03+547.562

# THE STUDY OF THE COMPLEXATION OF CALIX[4]ARENE AND CALIX[4]RESORCINARENE WITH RESIN ACIDS BY THE RP HPLC METHOD. BINDING CONSTANTS DETERMINATION

O.I.Kalchenko, S.O.Cherenok, A.V.Solovyov\*, V.V.Gorbachuk\*\*,  
S.Yu.Suikov, V.I.Kalchenko

Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine  
Murmanska str., 5, Kyiv-94, 02660, Ukraine

\* Department of Chemical and Biomolecular Engineering, University of California

\*\*Kazan Federal University, Russian Federation

*Key words: calix[4]arenes; resin acids; reversed-phase high performance liquid chromatography; inclusion complexes; binding constants; molecular modelling*

*The Host-Guest complexation of octakis-(diphenoxyphosphoryloxy)tetramethylcalix[4]resorcinarene (CR) and 5,17-bis-(N-tolyliminomethyl)-25,27-dipropoxycalix[4]arene (CA) with 6 diterpenoid (resin) acids has been studied by the reversed phase high-performance liquid chromatography (RP HPLC). The chromatographic characteristics (retention time  $t_R$  and retention factor  $k'$ ) of resin acids have been determined. The lipophilicity values  $\log P$  of the acids, binding constants  $K_A$  (395-682  $M^{-1}$  for CR and 844-1268  $M^{-1}$  for CA), as well as Gibbs free energies  $\Delta G$  (-14.79 – -16.14 kJ/mol for CR and -16.70 – -17.67 kJ/mol for CA) of the complexes with resin acids have been calculated. Molecular modelling of CA complexes has revealed the presence of hydrogen bonds between carboxylic groups of acids and nitrogen atoms of imino groups at the upper rim or oxygen atoms of the hydroxyl groups at the lower rim of the CA macrocycle. Molecular modelling of CR complexes has shown the presence of hydrogen bonds between carboxylic groups of acids and oxygen atoms of diphenoxyphosphoryloxy groups at the upper rim of the CR macrocycle. The effect of  $\log P$  values on  $K_A$  values of the CR/CA complexes has been assessed. The linear dependence of the binding constants on the acid lipophilicity indicates a significant role of solvophobic interactions on the complexation. The relationship between supramolecular ( $K_A$ ) and physicochemical ( $\log P$ ,  $pK_a$ ) characteristics of acids has been determined.*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ КАЛІКС[4]АРЕНУ ТА КАЛІКС[4]РЕЗОРЦИНАРЕНУ ІЗ СМОЛЯНИМИ КИСЛОТАМИ МЕТОДОМ ОФ ВЕРХ. ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ЗВ'ЯЗУВАННЯ**

**О.І.Кальченко, С.О.Черенок, А.В.Соловійов, В.В.Горбачук, С.Ю.Суйков, В.І.Кальченко**

**Ключові слова:** калікс[4]арени; смоляні кислоти; обернено-фазна високоефективна рідинна хроматографія; комплекси включення; константи зв'язування; молекулярне моделювання

*Комплексоутворення типу Гість-Господар октакіс-(дифеноксифосфорилокси)-тетраметилкалікс[4]резорцинарену (CR) та 5,17-біс-(N-толілімінометил)-25,27-дипропоксикалікс[4]арену (CA) з 6 дитерпеноїдними (смоляними) кислотами було досліджено методом обернено-фазної високоефективної рідинної хроматографії (ОФ ВЕРХ). Визначені хроматографічні характеристики (час утримання  $t_R$  та фактор утримання  $k'$ ) смоляних кислот. Розраховано значення ліпофільності  $\log P$  смоляних кислот та констант зв'язування  $K_A$  комплексів (395-682  $M^{-1}$  для CR та 844-1268  $M^{-1}$  для CA), а також значення вільних енергій Гіббса  $\Delta G$  (-14.79 – -16.14 кДж/моль для CR та -16.70 – -17.67 кДж/моль для CA) із смоляними кислотами. Молекулярне моделювання комплексів CA вказало на присутність водневих зв'язків між карбоксильними групами кислот та атомами азоту іміно-груп верхнього вінця CA макроциклу або атомами кисню ОН груп його нижнього вінця. Молекулярне моделювання комплексів CR вказало на присутність водневих зв'язків між карбоксильними групами кислот та атомами кисню дифеноксифосфорилокси-груп верхнього вінця макроциклу CR. Здійснено оцінку впливу  $\log P$  на константи зв'язування  $K_A$  комплексів CR/CA. Лінійна залежність  $K_A$  від  $\log P$  кислот вказує на роль сольофобних взаємодій на комплексоутворення. Встановлено взаємозв'язок між супрамолекулярними ( $K_A$ ) та фізико-хімічними ( $\log P$ ,  $pK_a$ ) характеристиками кислот.*

## **ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ КАЛИКС[4]АРЕНА И КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНАРЕНА СО СМОЛЯНЫМИ КИСЛОТАМИ МЕТОДОМ ОФ ВЭЖХ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ СВЯЗЫВАНИЯ**

**О.И.Кальченко, С.А.Черенок, А.В.Соловійов, В.В.Горбачук, С.Ю.Суйков, В.И.Кальченко**

**Ключевые слова:** калікс[4]арени; смоляные кислоты; обращенно-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография; комплексы включения; константы связывания; молекулярное моделирование

*Комплексообразование типа Гость-Хозяин октакіс-(дифеноксифосфорилокси)-тетраэтилкалікс[4]резорцинарена (CR) и 5,17-біс-(N-толілімінометил)-25,27-дипропоксикалікс[4]арена (CA) с 6 дитерпеноидными (смоляными) кислотами было исследовано методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). Определены хроматографические характеристики (время удерживания  $t_R$  и фактор удерживания  $k'$ ) смоляных кислот. Рассчитаны значения липофильности  $\log P$  смоляных кислот и констант связывания  $K_A$  их комплексов (395-682  $M^{-1}$  для CR и 844-1268  $M^{-1}$  для CA), а также значения свободных энергий Гиббса  $\Delta G$  (-14.79 – -16.14 кДж/моль для CR и -16.70 – -17.67 кДж/моль для CA) со смоляными кислотами. Молекулярное моделирование комплексов CA показало наличие водородных связей между карбоксильными группами кислот и атомами азота имино-групп верхнего обода*

макроцикла *CA* или атомами кислорода гидроксильных групп его нижнего обода. Молекулярное моделирование комплексов *CR* показало наличие водородных связей между карбоксильными группами кислот и атомами кислорода дифеноксифосфорилокси-групп верхнего обода макроцикла *CR*. Оценено влияние  $\log P$  на константы связывания  $K_A$  комплексов *CR/CA*. Линейная зависимость  $K_A$  от  $\log P$  кислот свидетельствует о влиянии сольвофобных взаимодействий на процесс комплексообразования. Установлена взаимосвязь между супрамолекулярными ( $K_A$ ) и физико-химическими ( $\log P$ ,  $pK_a$ ) характеристиками кислот.

Naturally occurring di- and triterpenoid acids are isolated from different plant sources [1], have a wide variety of biological activities [2-9], and generate considerable interest in the pharmacological community. These compounds play an important role in searching new drugs for the treatment of different diseases. It is well known that abietic acid and abietane diterpenoids have the anti-inflammatory [10], phytoalexin-like [11], and anticonvulsant activities [12]. In the work [13] the antiviral activity against HHV-1 and HHV-2 for abietic and dehydroabietic acid was evaluated *in vitro*. Methyl abietate, abietinal, abietadienoic acid, methyl abietadienoate, abietadienol and dehydroabietinol acetate showed a significant anti-herpetic activity. Maleopimaric acid and its imide revealed the bacterial, fungicidal and nematocidal properties [14]. In the work [15] the antiulcer activity of quinopimaric acid was described.

Pentacyclic triterpenes – betulin, betulinic, oleanolic and ursolic acids possess the anticancer, anti-inflammatory and antiviral activity. Unfortunately, the biological activity of these compounds is reduced by their poor solubility or bioavailability. To improve these properties the supramolecular Host-Guest complexes of betulinic acid, ursolic acid ( $K_A$  140  $M^{-1}$ ) or oleanolic acid ( $K_A$  145  $M^{-1}$ ) with cyclodextrins were prepared and studied [16-18].

Along with cyclodextrins, calixarenes [19] are one of the most important categories of the supramole-

cular Hosts for application in pharmacology [20-22]. Compared to cyclodextrins, calixarenes exhibit a high degree of chemical functionalization, which leads to obtaining compounds with interesting physicochemical and binding properties. There are many conformational isomers of calixarenes, and a large number of cavities of different sizes and shapes, which can be involved in molecular recognition and binding processes.

Formerly it was shown that octakis(diphenoxyphosphoryloxy)calix[4]resorcinarene (**CR**) and bisiminocalix[4]arene (**CA**) appeared to be effective complexing agents for aromatic hydrocarbons [23], benzene carboxylic acids [24, 25], pyridine carboxylic acids [26] and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid [27].

In this work for the first time the complexation **CR** and **CA** with 6 diterpenoid resin acids – pimaric **1**, maleopimaric **2**, palustric **3**, dehydroabietic **4**, abietic **5** and neoabietic **6** (Guest molecules) (Fig. 1) in water-containing solutions was studied, and stability constants of their supramolecular Host-Guest complexes were determined by the RP HPLC method. To the best of our knowledge, no complexation of any calixarenes with di- and triterpenoid acids was described in literature.

We believe that the study of the complexation of **CA** and **CR** with resin acids may be useful for understanding of the process of recognition and binding of diterpenoids in the aqueous medium. The results obtained can be used for developing drug delivery systems for these biologically active acids.

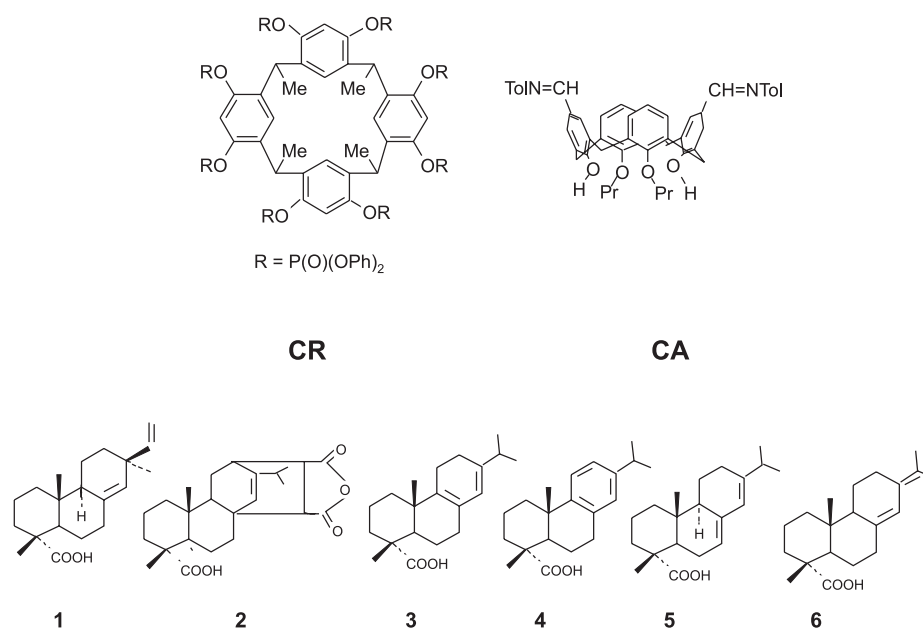


Fig. 1. Structural formulas of calix[4]resorcinarene **CR**, calix[4]arene **CA** (Hosts) and pimaric **1**, maleopimaric **2**, palustric **3**, dehydroabietic **4**, abietic **5**, neoabietic **6** acids (Guest).

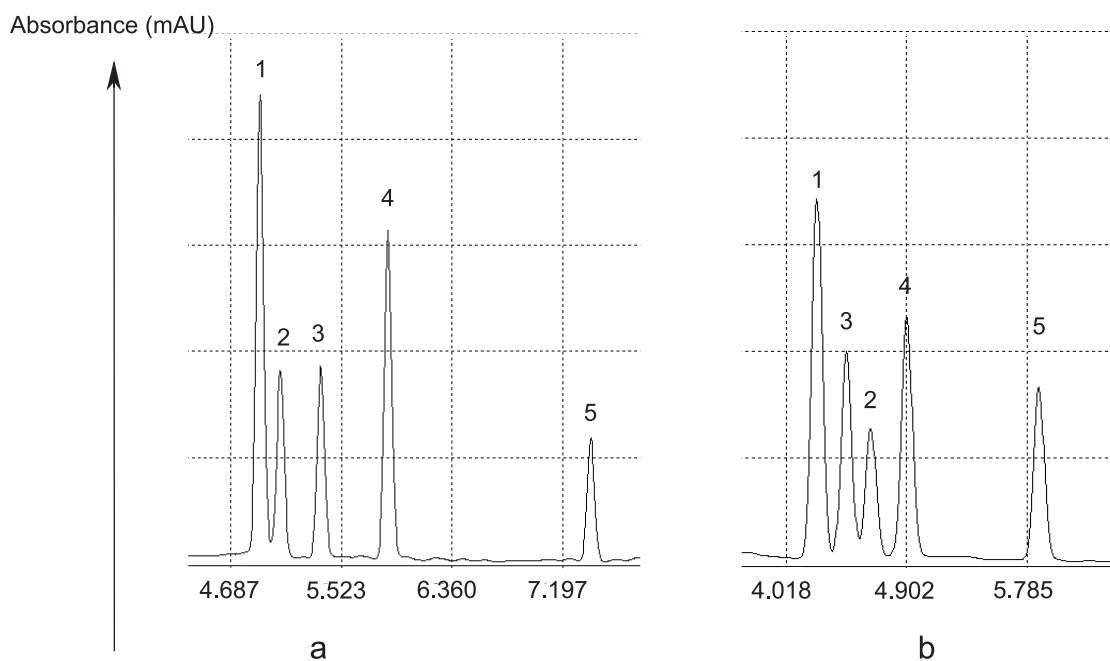


Fig. 2. Chromatograms of resin acids before (a) and after (b) **CR** addition to the mobile phase. Resin acids: **1** – pimaric; **2** – maleopimaric; **3** – palustric; **4** – dehydroabietic; **5** – abietic.

## Results and Discussion

The **CR/CA** were registered on the chromatograms by sharp peaks with retention factors  $k'$  8.65 (**CR**) and 0.89 (**CA**). Chromatograms of the resin acids obtained before and after **CR** and **CA** addition in the mobile phase are presented in Fig. 2, 3.

A comparative estimation of the chromatograms presented in Fig. 2, 3 shows that **CR** and **CA** addition to the mobile phase decreases the retention times and changes the elution order of acids. It should be noted **CA** addition allows separating abietic **5** and neoabietic **6** acids (Fig. 3). Formation of the Host-Guest inclusion complexes weakens the interaction of these

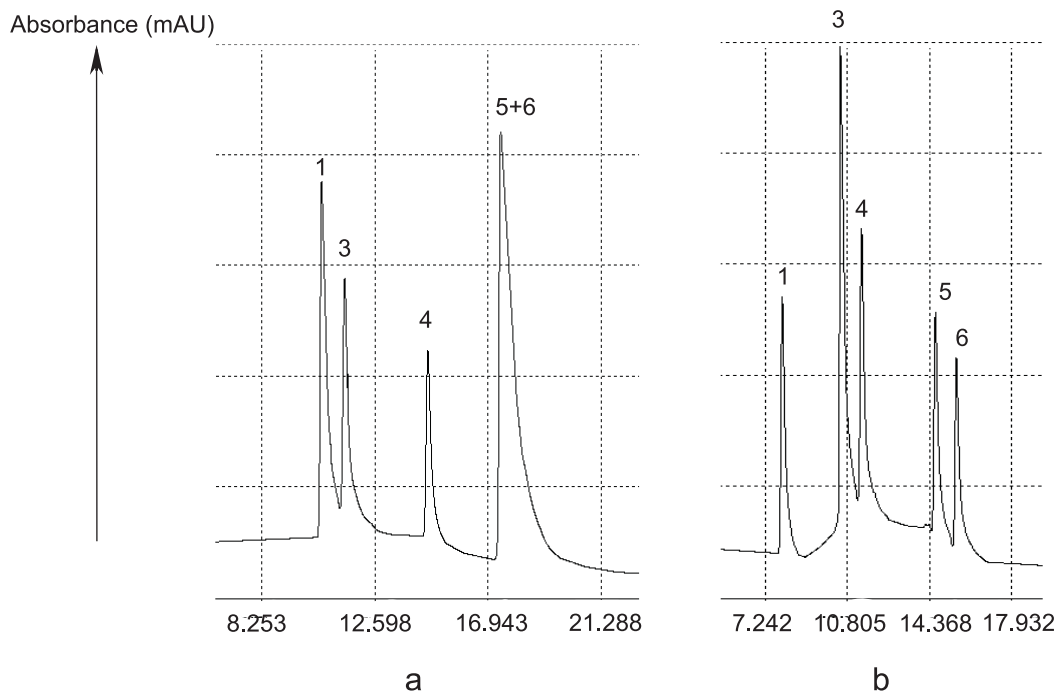


Fig. 3. Chromatograms of resin acids before (a) and after (b) **CA** addition to the mobile phase. Resin acids: **1** – pimaric; **3** – palustric; **4** – dehydroabietic; **5** – abietic; **6** – neoabietic.

**Table 1**Retention factors  $k'$  of resin acids **1-6** determined before and after **CR/CA** addition

Resin acid	Retention factor, $k'$ (RSD = 3-5%)			
	Before <b>CA</b> addition	After <b>CA</b> addition	Before <b>CR</b> addition	After <b>CR</b> addition
Pimaric	10.17	7.38	3.80	3.17
Maleopimaric	12.21	8.91	4.66	4.0
Palustric	12.29	8.67	4.71	3.76
Dehydroabietic	13.38	9.79	5.17	3.41
Abietic	17.22	12.67	6.83	5.26
Neobietic	19.18	14.40	7.66	5.63

**Table 2**The values of  $K_A$  ( $M^{-1}$ ) and  $\Delta G$  (kJ/mol) of the calixarene complexes with resin acids **1-6**

Resin acid	<b>CR</b>		<b>CA</b>	
	$K_A$ ( $\bar{A}\pm s$ )	$\Delta G$	$K_A$ ( $\bar{A}\pm s$ )	$\Delta G$
Pimaric	395±71	-14.79	1268±228	-17.67
Maleopimaric	548±80	-15.60	1102±176	-17.33
Palustric	464±66	-15.19	1121±157	-17.37
Dehydroabietic	640±95	-15.98	1158±174	-17.45
Abietic	557±82	-15.64	862±121	-16.72
Neobietic	682±102	-16.14	844±135	-16.70

acids with the stationary phase in the RP HPLC conditions. The linear character of  $1/k'$  vs plots on the calixarene concentration ( $r = 0.99$ ) indicates formation of the Host-Guest supramolecular complexes with 1:1 stoichiometry. The retention factors  $k'$  of acids **1-6** obtained before and after addition of **CR** and **CA** to the mobile phase are presented in Tab. 1.

The binding constants  $K_A$  and free Gibbs energies  $\Delta G$  ( $\Delta G = -RT \ln K_A$ ) of the Host-Guest calixarene complexes with the acid molecules were calculated by the method described in and are presented in Tab. 2.

As shown in Tab. 2, the binding constants  $K_A$  of resin acids **1-6** are in the range of 395–682  $M^{-1}$  for **CR** complexes and 844–1268  $M^{-1}$  for **CA** complexes. The complexes of resin acids can be stabilized by different supramolecular interactions (hydrogen bonds, van der Waals, solvophobic interaction, etc.). Therefore, the

role of hydrophobic interactions for the complexes is confirmed by the binding constants correlation with  $\log P$  of resin acids (Fig. 4, 5).

Increase of the  $\log P$  values of acids increases the  $K_A$  values of their complexes with **CR** (Fig. 4), but decreases  $K_A$  values for the complexes with **CA** (Fig. 5).

To clarify the nature of supramolecular interactions the molecular modelling of **CA** and **CR** complexes with resin acids were carried out. The Host-Guest complexation with **CA** is presented in Fig. 6.

As shown in Fig. 6A-6F, all resin acids are included into the macrocyclic cavity of **CA**. The inclusion of Host-Guest complexes is stabilized by different supramolecular interactions, first of all, hydrogen bonds. In the complexes shown in Fig. 6A, 6C and 6D the hydroxyl group of pimaric, abietic and neobietic acids, respectively, form hydrogen bonds with a basic nitrogen atom

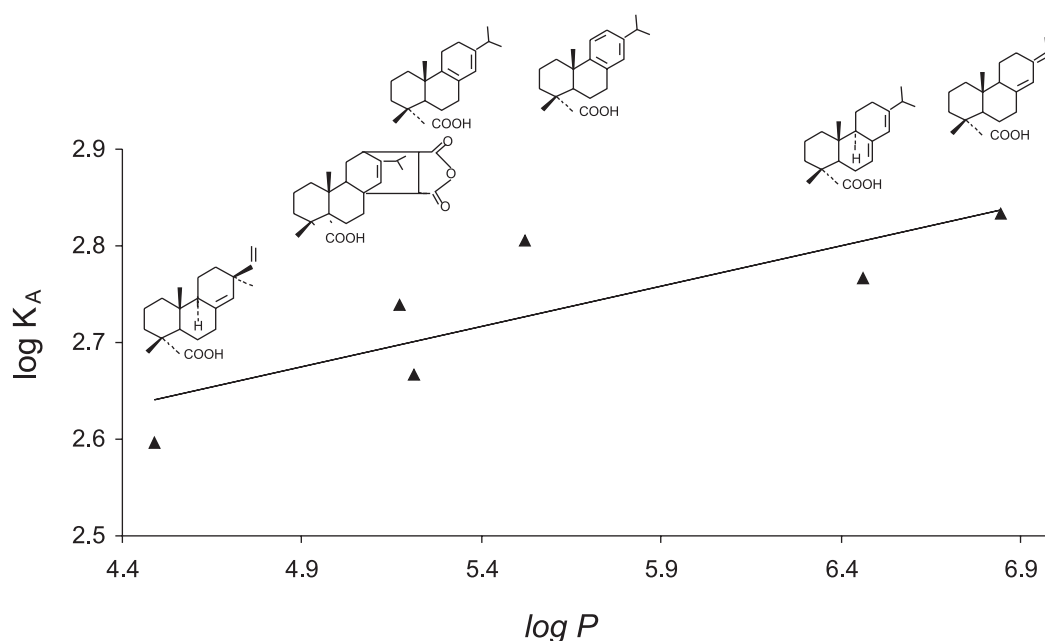


Fig. 4. The plot of  $\log K_A$  vs  $\log P$  for **CR** complexes with pimaric **1**, maleopimaric **2**, palustric **3**, dehydroabietic **4**, abietic **5**, neobietic **6** acids (the relationship described this correlation is:  $y = 0.0835x + 2.2658$ ;  $r = 0.83$ ).

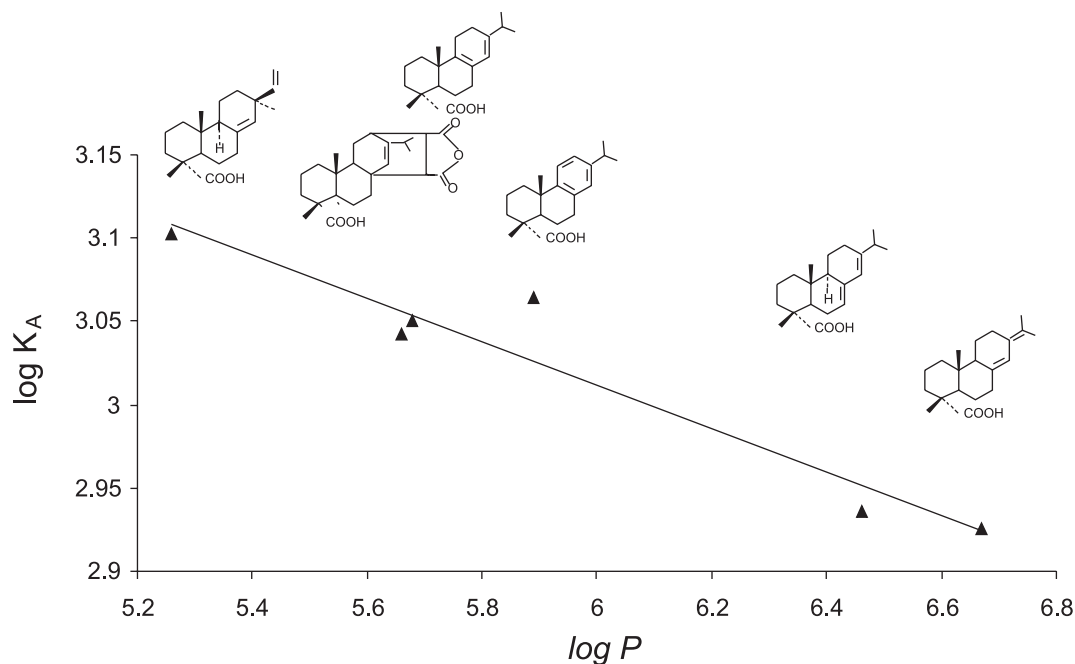


Fig. 5. The plot of  $\log K_A$  vs  $\log P$  for **CA** complexes with pimarinic **1**, maleopimaric **2**, palustric **3**, dehydroabietic **4**, abietic **5**, neoabietic **6** acids (the relationship described this correlation is:  $y = -0.1307x + 3.7964$ ;  $r = 0.96$ ).

of the upper rim imino group. The carboxylic groups of dehydroabietic, palustric and maleopimaric acids form hydrogen bonds with oxygen atoms on the **CA** lower rim (Fig. 6B, 6E, 6F).

### Experimental Part

The methanol and acetonitrile were obtained from Acros Organics (Thermo Fisher Scientific, New Jersey – USA), and resin acids were obtained from Sig-

ma-Aldrich (Sigma-Aldrich Corporation, Sigma-Aldrich Box 14508, St. Louis Missouri, 63178, USA). **CR** was synthesized by the method [28] and **CA** – by the method [29].

### RP HPLC analysis

The chromatographic experiment was performed on a Hitachi liquid chromatographic system (Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan) with an UV detector ( $\lambda = 254$  nm). The column (250×4.6 mm i.d.) was LiChrosorb RP 18

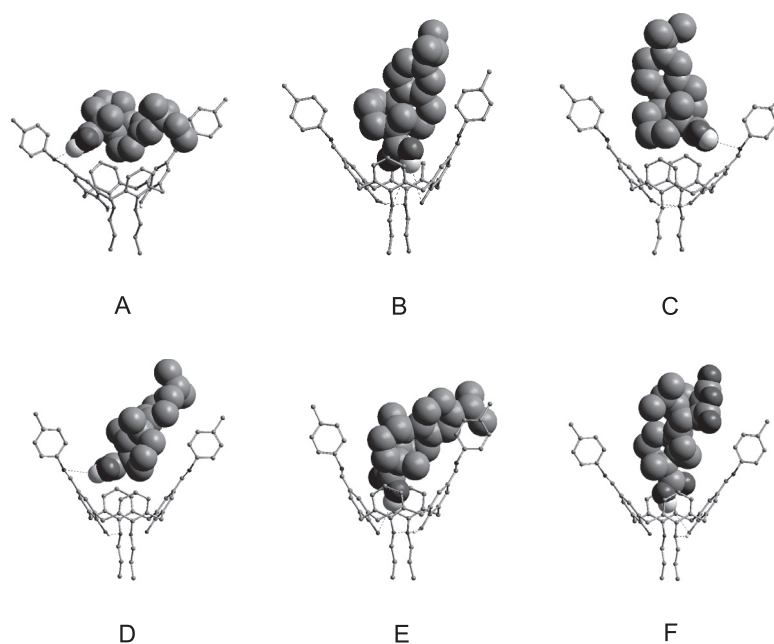


Fig. 6. Energy minimized structures of **CA** complexes with pimarinic (**A**), dehydroabietic (**B**), abietic (**C**), neoabietic (**D**), palustric (**E**) and maleopimaric (**F**) acids.



(Merck, Germany). The mobile phases based on **CR** and **CA** ( $C = 0.01$  mM) were prepared by dissolving calixarenes in MeOH/H<sub>2</sub>O/formic acid (75/25/0.01, v/v) (phase A for **CR**) and MeCN/H<sub>2</sub>O/formic acid (86/14/0.01, v/v) (phase B for **CA**), respectively. The sample injected was 20  $\mu$ L. All chromatograms were obtained at 22°C. All measurements were performed in triplicate. The phases A and B were used as blank ones for **CR** and **CA** analysis, respectively.

The binding constants of **CR** and **CA** complexes with acids **1-6** were calculated by the RP HPLC method described in [30] by changing of the retention factor  $k'$  values for acids during complexation.

#### Determination of the $\log P$ values of resin acids and molecular modelling

The values of  $\log P$  of acids **1-6** were calculated from the equation:  $\log P = 7.746 \cdot (\log k')$  where coefficient 7.746 was the ratio of the experimental value of  $\log P$  of abietic acid 6.46 [31] to  $\log k'$  value of abietic acid 0.834 determined by the RP HPLC method in this work.

#### References

1. Feliciano A. S., Gordaliza M., Salinero M. A., Corral J. M. M. *Planta Medica*, 1993, Vol. 59, pp.485-490.
2. Roh S. S., Park M.-K., Kim Y., *Journal of Health Science*, 2010, Vol. 56, pp.451-455.
3. Svikle D. Ya., Prokule A. Ya., Shuster Ya., Veselov I. A. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1978, Vol. 12, pp.617-620.
4. Tretyakova E. V., Smirnova I. E., Salimova E. V., Odinovok V. N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, Vol. 23, pp.6535-6774.
5. Yan F., Mosier P. D., Westkaemper R. B., Stewart J., Zjawiony J. K., Vortherms T. A., Sheffler D. J., Roth B. L. *Biochemistry*, 2005, Vol. 44, pp.8643-8651.
6. Gonza lez M. A., Correa-Royero J., Agudelo L., Mesa A., Betancur-Galvis L. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, Vol. 44, pp.2468-2472.
7. Nicholson R. A., Lees G., Zheng J., Verdon B. *British Journal of Pharmacology*, 1999, Vol. 126, pp.1123-1132.
8. Ullusu N. N., Ercil D., Sakar M. K., Tezcan E. F. *Phytotherapy research*, 2002, Vol. 16, pp.88-90.
9. Trandafirescu C., Antal D., Soica C., Zupko I., Minorics R., Ambrus R., Borcan F., Oprean C., Danciu C., Avram S., Dehelean C., Nita S., Vlaia L. *Review Chemistry (Bucharest)*, 2014, Vol. 65, pp.1163-1167.
10. Fernández M. A., Tornos M. P., García M. D., de las Heras B., Villar A. M., Sáenz M. T. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2001, Vol. 53, pp.867-72.
11. Spessard G. O., Matthews D. R., Nelson M. D., Rajtora T. C., Fossum M. J., Giannini J. L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1995, Vol. 43, pp.1690-1694.
12. Talevi A., Cravero M. S., Castro E. A., Bruno-Blanch L. E. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2007, Vol. 17, pp.1684-1690.
13. Agudelo-Gómez L. S., Betancur-Galvis L. A., González M. A. *Pharmacology On Line*, 2012, Vol. 1, pp.36-42.
14. Svikle D. Ya., Prokule A. Ya., Shuster Ya., Veselov I. A. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1978, Vol. 12, pp.617-620.
15. Flekhter O. B., Tretyakova E. V., Makara N. S., Gabdrakhmanova S. F., Baschenko N. Zh., Galin F. Z., Zarudii F. S., Tolstikov G. A. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2003, Vol. 37, pp.142-144.
16. Wang H. M., Soica C. M., Wenz G. *Natural Products Communications*, 2012, Vol. 7, pp.289-291.
17. Cerga (Vlaston) O., Borcan F., Bernad E., Popovici I. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 2012, Vol. 18, pp.130-135.
18. Soica C. M., Dehelean C. A., Peev C. I., Coneac G., Gruia A. T. *Farmacia*, 2008, LIV 2, pp.182-190.
19. Gutsche C. D. *Calixarenes Revisited*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1998.
20. Sansone F., Segura M., Ungaro R. *Calixarenes in bioorganic and biomimetic chemistry*. In: M.-Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens (eds.), *Calixarenes 2001*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001, pp.496-512.
21. Rodik R. V., Boyko V. I., Kalchenko V. I. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, Vol. 16, pp.1630-1655.
22. Da Silva E., Lazar A. N., Coleman A. W. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2004, Vol. 14, pp.3-20.
23. Kalchenko O. I., Solovyov A. V., Lipkowski J., Kalchenko V. I. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 1999, Vol. 34, pp.259-266.
24. Kalchenko O. I., Solovyov A. V., Lipkowski J., Kalchenko V. I. *Journal of Chemical Research (S)*, 1999, pp.60-61.
25. Kalchenko O. I., Cherenok S. O., Kalchenko V. I., Solovyov A. V., Gorbachuk V. V. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2013, Vol. 11, pp.3-8.
26. Kalchenko O. I., Cherenok S. O., Solovyov A. V., Kalchenko V. I. *Supramolecular Chemistry*, 2014, Vol. 26, pp.409-413.
27. Kalchenko O. I., Solovyov A. V., Cherenok S. A., Starodub N. F., Kalchenko V. I. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2003, Vol. 46, pp.19-25.
28. Kalchenko V. I., Rudkevich D. M., Shivanyuk A. N., Tsimbal I. F., Pirozhenko V. V., Markovsky L. N. *Russian Journal of General Chemistry*, 1994, Vol. 64, pp.731-742.
29. Markovsky L. N., Kalchenko V. I., Solovyov A. V., Finocchiaro P., Failla S., Atamas L. I., Consiglio G., Tsymlal I. F. *Anales de Quimica*, 1998, Vol. 94, pp.164-170.
30. Lipkowski J., Kalchenko O. I., Slowikowska J., Kalchenko V. I., Lukin O. V., Markovsky L. N., Nowakowski R. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 1998, Vol. 11, pp.426-435.
31. Meylan W. M., Howard P. H. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995, Vol. 84, pp.83-92.
32. <http://www.hyper.com/Download/AllDownloads/tabid/470/Default.aspx>.

Надійшла до редакції 01.03.2016 р.

#### Acknowledgement

This work is supported by the State Fund for Fundamental Research of Ukraine. The work of V.V. Gorbachuk was performed according to the Russian Government Program of Competitive Growth of the Kazan Federal University.



UDC 547.792'856.057

## 5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINES. MESSAGE 3. SYNTHESIS OF 2-ARYL-5-TRICHLOROMETHYL- 5,6-DIHYDRO[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINES AND THEIR REACTIVITY TOWARDS N-NUCLEOPHILES

S.V.Kholodnyak<sup>1</sup>, O.Yu.Voskoboynik<sup>1</sup>, S.I.Kovalenko<sup>1</sup>, T.Yu.Sergeieva<sup>2</sup>,  
S.I.Okovytyy<sup>2</sup>, S.V.Shishkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University

Mayakovsky Ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine. E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

<sup>2</sup>Oles Honchar Dnipropetrovsk National University

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

**Key words:** 2-aryl-5-trichloromethyl-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines; [5+1]-cyclocondensation; N-nucleophiles; elimination

Features of 5-trichloromethyl-2-aryl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines formation as result of [5+1]-cyclocondensation of the corresponding [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines with chloral hydrate are described in the article. It has been shown that this transformation is regioselective, occurs by refluxing of the initial compounds in acetic acid with formation of 2-aryl-5-trichloromethyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. The possible mechanism of 5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines has been proposed and substantiated. It has been shown that the reaction proceeds as step-by-step transformation that includes  $A_NE$  and  $A_N$  processes. The 2-phenyl-5-trichloromethyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline obtained was studied in reactions with N-nucleophiles. It has been found that regardless of the nature of nucleophile the reaction mentioned above leads to formation of 2-phenyl-5-(dichloromethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline. The mechanism of the transformation mentioned above is given; it is  $\beta$ -elimination on the  $E_{1cb}$ -mechanism followed by isomerisation. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by the complex of physicochemical methods, including  $^1H$ -,  $^{13}C$ -NMR-spectrometry, chromatomass-spectrometry, mass-spectrometry and X-ray structural study. A detailed analysis of  $^1H$  and  $^{13}C$ -NMR spectral data of the compounds synthesized has been conducted. It has been found that the signals of the carbon atom in position 5 at 79.25-77.95 ppm were characteristic for 2-aryl-5-trichloromethyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines, whereas aromatization of the molecule leads to significant deshielding of this carbon atom (163.41 ppm). The prospects of further chemical modification of 2-aryl-5-(dichloromethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines has been discussed.

### 5,6-ДИГІДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІНИ. ПОВІДОМЛЕННЯ 3. СИНТЕЗ 5-ТРИХЛОРОМЕТИЛ-2-АРИЛ-5,6-ДИГІДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІНІВ І ЇХ РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО N-НУКЛЕОФІЛІВ

С.В.Холодняк, О.Ю.Воскобойнік, С.І.Коваленко, Т.Ю.Сергєєва, С.І.Оковитий, С.В.Шішкіна

**Ключові слова:** 2-арил-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни; [5+1]-циклоконденсація; N-нуклеофіли; елімінація

У представленій роботі описано формування 5-трихлорометил-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів як результат [5+1]циклоконденсації відповідних [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з хлоралгідратом. Показано, що зазначене перетворення є регіоселективним та легко відбувається при кип'ятінні вихідних сполук у оцтовій кислоті або пропанолі-2 впродовж 6 годин з утворенням 2-арил-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів. Запропоновано та обґрунтовано ймовірний механізм формування 5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, який являє собою тандемне перетворення, що включає  $A_NE$  та  $A_N$  процеси. Одержаний 2-феніл-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін був досліджений у реакціях з N-нуклеофілами. Показано, що зазначена реакція незалежно від природи нуклеофілу веде до утворення 2-феніл-5-(дихлорометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну. Представлено механізм зазначеного вище перетворення, який являє собою послідовність  $\beta$ -елімінування за  $E_{1cb}$  механізмом та ізомеризації. Структура синтезованих сполук доведена за допомогою комплексу фізико-хімічних методів аналізу, зокрема  $^1H$ -,  $^{13}C$ -ЯМР спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії, мас-спектрометрії та рентгеноструктурного дослідження. Проведено детальний аналіз даних  $^1H$ - та  $^{13}C$ -ЯМР спектроскопії синтезованих сполук. Показано, що для 2-арил-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів характерними є сигнали атома карбону положення 5 при 79.25-77.95 м.ч., тоді як ароматизація системи веде до його дезекранування (163.41 м.ч.). Показана перспективність подальшої хімічної модифікації 2-арил-5-(дихлорометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів.

### 5,6-ДИГІДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛИНЫ. СООБЩЕНИЕ 3. СИНТЕЗ 5-ТРИХЛОРОМЕТИЛ-2-АРИЛ-5,6-ДИГІДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛИНОВ И ИХ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К N-НУКЛЕОФИЛАМ

С.В.Холодняк, А.Ю.Воскобойник, С.И.Коваленко, Т.Ю.Сергеева, С.И.Оковитый, С.В.Шішкіна

**Ключевые слова:** 2-арил-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни; [5+1]-циклоконденсації; N-нуклеофіли; елімінація

В представленной работе описано формирование 5-трихлорометил-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолинов в результате [5+1]циклоконденсации соответствующих [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-

5-ил)фенил]аминов с хлоралгидратом. Показано, что данное превращение является региоселективным и легко происходит при кипячении исходных соединений в уксусной кислоте или пропанол-2 с образованием 2-арил-5-трихлорметил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов. Предложен и обоснован возможный механизм формирования 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов, который представляет собой тандемное превращение, которое включает  $A_{N,E}$  и  $A_N$  процессы. Полученный 2-фенил-5-трихлорметил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин был исследован в реакциях с *N*-нуклеофилами. Показано, что упомянутая выше реакция вне зависимости от природы нуклеофила приводит к образованию 2-фенил-5-(дихлорметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолина. Представлен механизм упомянутого превращения, который представляет собой последовательность  $\beta$ -элиминирования по  $E_{1cb}$ -механизму изомеризации. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью комплекса физико-химических методов анализа, в частности  $^1H$ -,  $^{13}C$ -ЯМР спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного исследования. Проведен детальный анализ данных  $^1H$ - и  $^{13}C$ -ЯМР спектров синтезированных соединений. Показано, что для 2-арил-5-трихлорметил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов характеристическими являются сигналы атома углерода положения 5 при 79.25-77.95 м.д., в то время как ароматизация ведет к его дезэкранированию (163.41 м.д.). Показана перспективность дальнейшей химической модификации 2-арил-5-(дихлорметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов.

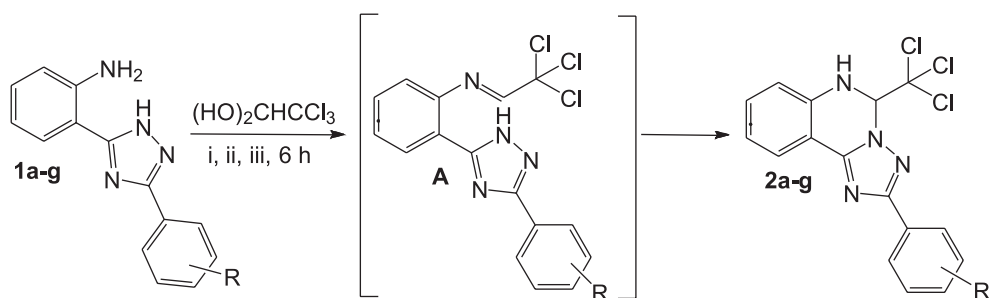
Characteristics of chemical transformations of compounds with the trichloromethyl moiety in heterocyclic fragments were widely discussed in recent publication. The authors described the features of their interaction with *N*-, *O*-nucleophiles by  $S_{NAr}$ - or  $tele-S_N$ -mechanisms and formation of the corresponding *N*-, *O*-substituted heterocyclic fragments [1-3]. In order to expand the synthetic potential of the reaction mentioned above it would be interesting to study the interaction of non-aromatic heterocyclic compounds with trichloromethyl substituent at  $sp^3$  hybridized carbon atom.

The aim of the work is to study the features of the reaction between [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines with chloralhydrate and transformations of the non-aromatic heterocyclic compounds obtained with the trichlormethyl moiety at  $sp^3$ -hybridized carbon atom under the action of *N*-nucleophiles.

The reactions were carried out by refluxing equimolar amounts of diamines **1a-g** and chloral hydrate in acetic acid or methanol with an acidic catalyst (Scheme 1). It is worth noting that **1a-g** normally exist in two tautomeric forms, which may invoke parallel formation of isomeric [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]- and -[4,3-*c*]quinazolines. Nevertheless, our experiments have demonstrated that the reaction proceeds regioselectivity through an azomethine intermediate **A** with the subsequent intramolecular nucleophilic cyclization into tricycles **2a-g** (Scheme 1). We attribute such selectivity to a +*M*-effect ( $\alpha$ -effect) of the neighbouring nitrogen atom.

Purity of the compounds synthesized was confirmed by LC-MS (APCI) analysis; the structure was determined using  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR, IR spectroscopic and MS (EI) spectrometric methods. In  $^1H$  NMR-spectra, 6-NH and H5 protons were observed as broad singlets or doublets at 8.41-8.26 ppm ( $J = 3.3$ -4.0 Hz) and 6.96-6.69 ppm ( $J = 3.7$ -4.1 Hz), respectively. Other protons of the heterocyclic fragment were registered as sequentially located doublets of H10 (7.96-7.78 ppm) and H7 (7.06-7.04 ppm), as well as triplets of H8 (7.33-7.27 ppm) and H-9 (6.88-6.86 ppm). The  $^{13}C$  NMR-spectral data for compounds **2a**, **2e** and **2g** additionally substantiated our structural conclusions. The low field signals of  $Csp^2$  atoms were observed at 163.6-157.7 ppm (C2), 150.8-150.7 ppm (C6a) and 145.2-141.1 ppm (C10b). Characteristic  $Csp^3$  signals were located at 117.6-102.6 ppm ( $CCl_3$ ) and 79.25-77.95 ppm (C5).

The crystals of compound **2a** were also studied by X-ray diffraction (Fig. 1). The compound crystallized in a non-centrosymmetric space group, which indicated the presence of only one enantiomer in the crystal phase. Configuration of the chiral C8 atom was unambiguously determined using the Flack parameter (-0.04(8)). The dihydropyrimidine ring was in an intermediate conformation between a twist-boat and sofa (puckering parameters [4] were:  $S = 0.41$ ,  $\theta = 53.1^\circ$ ,  $\psi = 28.3^\circ$ ). Deviations of N3 and C8 from the mean plane of other atoms were 0.20 Å and 0.49 Å, respectively. The N2 atom had a pyramidal configuration with a small degree of pyramidity (the sum of centred



i = *i*-Pr,  $H_2SO_4$ , ii = *i*-Pr, HCl, iii =  $CH_3COOH$ ; R = H, *o*-OCH<sub>3</sub>, *m*-CH<sub>3</sub>, *m*-CF<sub>3</sub>, *m*-F, *m*-OCH<sub>3</sub>, *p*-OCH<sub>3</sub>

Scheme 1. The synthesis of 5-trichloromethyl-2-aryl-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines.

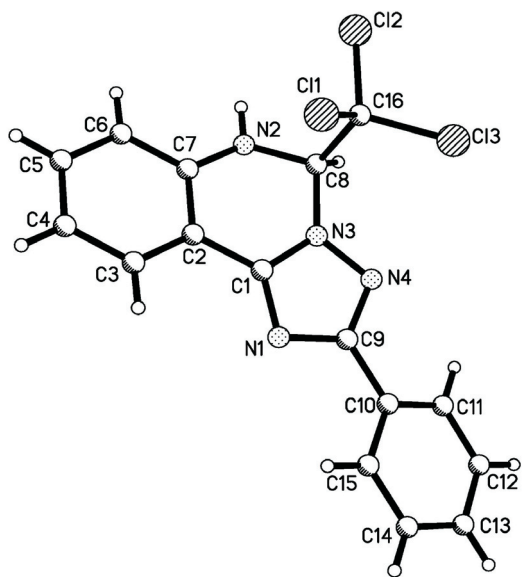


Fig. 1. The molecular structure of compound **2a** according to the data of the X-ray diffraction study.

bond angles was  $357^\circ$ ). The trichloromethyl substituent was located in the axial position and turned in such a way that the C16-Cl2 bond was antiperiplanar to the N3-C8 bond (the C1-N3-C8-C16 and N3-C8-C16-Cl2 torsion angles were  $100.6(3)^\circ$  and  $179.6(2)^\circ$ , respectively). We also observed shortened intramolecular Cl3...N4 and H(N2)...Cl2 bonds ( $3.18 \text{ \AA}$  and  $2.77 \text{ \AA}$  vs. the sums of van der Waals radii as  $3.40 \text{ \AA}$  and  $3.06 \text{ \AA}$  [5], respectively). Despite the presence of H11...N4 and H15...N1 attractive interactions (the H...N distance for both was  $2.62 \text{ \AA}$ ) the phenyl substituent was slightly out of the triazole ring plane (the N4-C9-C10-C11 torsion angle was  $-15.6(5)^\circ$ ). In the crystal phase the intermolecular hydrogen bonds between the molecules of **2a** were observed: N-H(N2)...C3' (p) ( $1-x, -0.5+y, 0.5-z$ ) H...C  $2.78 \text{ \AA}$  N-H...C  $135^\circ$  and (C6)H...N-1' ( $1-x, -0.5+y, 0.5-z$ ) H...N  $2.64 \text{ \AA}$  C-H...N  $143^\circ$ .

The experiments have shown that the reaction of **2a** with different *N*-nucleophiles ((2,2-dimethoxyethyl) amine, benzylamine, morpholine, piperidine and triethylamine) results in the same product, namely dichloromethylated aromatic heterocycle **3a** (Scheme 2). Most likely the reaction proceeds *via* the step-by-step mechanism with  $E_{1cb}$  b-elimination followed by iso-

merization of the resulting enamine (intermediate **B**). It starts with elimination of the acidic hydrogen in position 5 in the presence of a base giving a carbanion (intermediate **A**). Next the negative charge is displaced towards the electron withdrawing trichloromethyl group causing elimination of a chloride anion. At the final stage isomerization into a heterocyclic aromatic system takes place (Scheme 2).

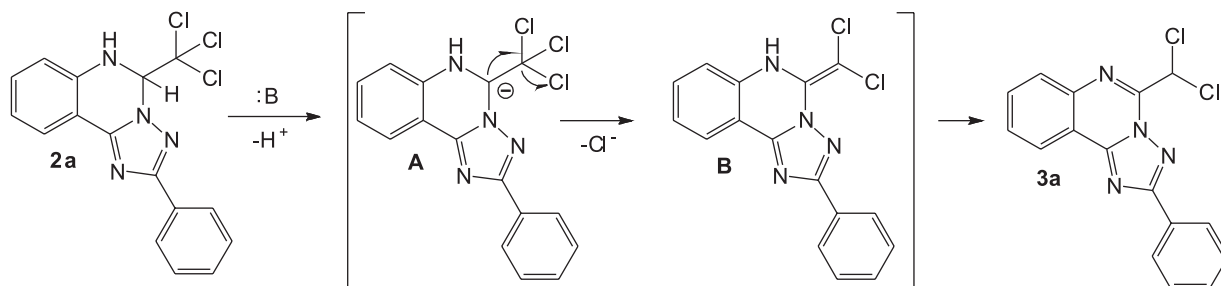
The structure of **3a** was confirmed using NMR-spectroscopy. In  $^1\text{H}$  NMR-spectrum the NH-proton signal in position 5 vanished; instead a new one appeared at  $7.80 \text{ ppm}$  indicating the presence of the  $\text{CHCl}_2$  group. Most importantly, we observed a significant paramagnetic shift of protons in the annelated benzene fragment (H-7 ( $8.60 \text{ ppm}$ ), H-10 ( $8.17 \text{ ppm}$ ), H-9 ( $7.98 \text{ ppm}$ ) and H-8 ( $7.89 \text{ ppm}$ )), which demonstrated formation of the aromatic triazinoquinazoline system (Fig. 2).

Additionally, characteristic  $\text{Csp}^2$  signals in the  $^{13}\text{C}$  NMR-spectrum:  $163.41 \text{ ppm}$  (C-5),  $152.01 \text{ ppm}$  (C-2),  $143.43 \text{ ppm}$  (C-6a),  $141.55 \text{ ppm}$  (C-7) were observed. The resonance of  $\text{Csp}^3$  in  $\text{CHCl}_2$  was noted at  $65.24 \text{ ppm}$  (Fig. 3).

### Experimental Part

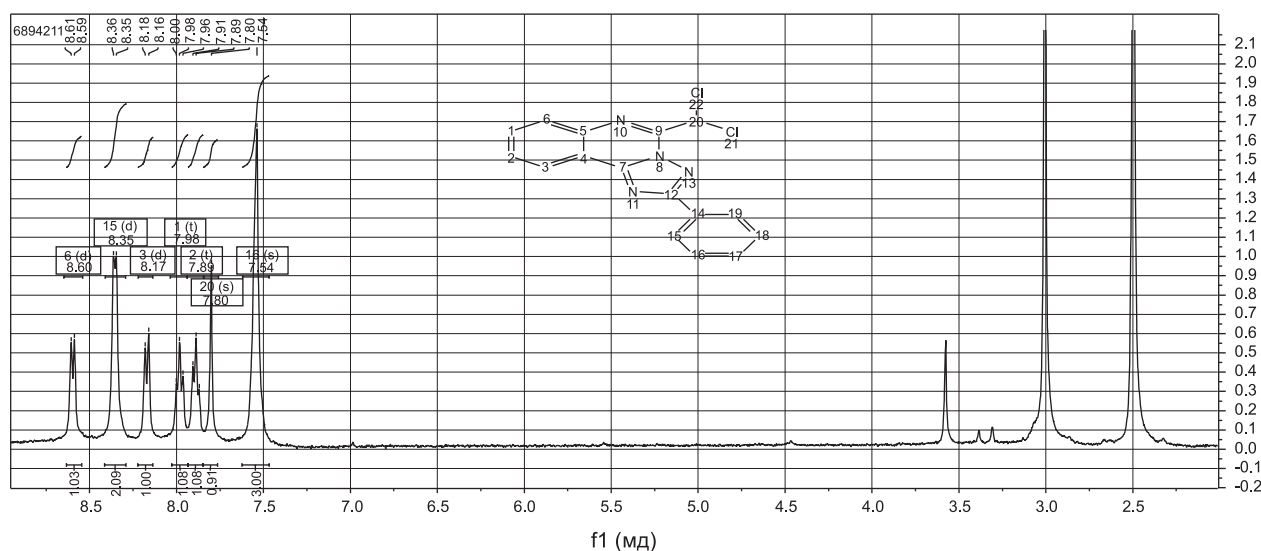
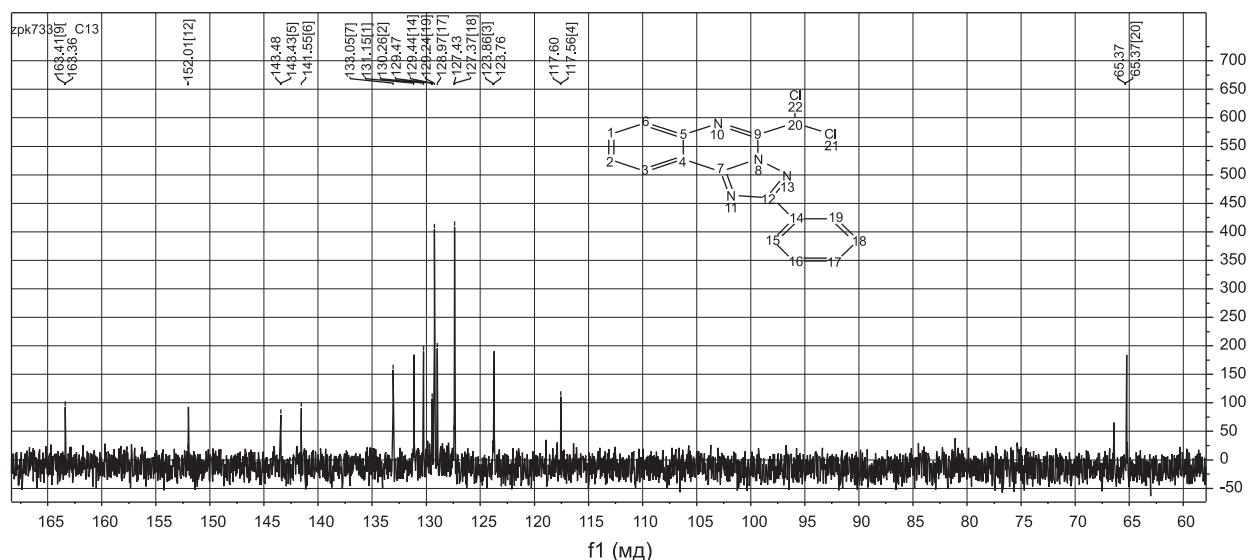
Melting points were determined in open capillary tubes in a Thiele apparatus and were given uncorrected. The elemental analysis (C, H, N, S) was performed using an ELEMENTAR vario EL cube analyzer (Elementar Analysensysteme GmbH, Hanau, Germany). IR-spectra ( $4000\text{-}600 \text{ cm}^{-1}$ ) were recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker Bioscience, Germany) using an ATR eco ZnSe module.  $^1\text{H}$  NMR-spectra ( $400 \text{ MHz}$ ) were recorded on a Varian-Mercury 400 spectrometer (Varian, Palo Alto, CA) in  $\text{DMSO-d}_6$  with  $\text{SiMe}_4$  as an internal standard. LC-MS were recorded using the chromatography/mass spectrometric system consisting of an "Agilent 1100 Series" (Agilent, Palo Alto, CA) HPLC chromatograph equipped with an "Agilent LC/MSD SL" diode-matrix and mass-selective detector (atmospheric pressure chemical ionization – APCI). Electron impact mass spectra (EI-MS) were measured on a Varian 1200 L instrument (Varian, USA) at  $70 \text{ eV}$ .

Compounds **1a-g** were obtained according to the protocols described [6, 7]. All other reactants and sol-



Scheme 2. The reactivity of 5-trichloromethyl-2-aryl-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines towards *N*-nucleophiles.



Fig. 2. The  $^1\text{H}$  NMR spectra of compound **3a**.Fig. 3. The  $^{13}\text{C}$  NMR-spectra of compound **3a**.

vents were purchased commercially and used without additional purification.

**The general method for the synthesis of 2-aryl-5-(trichloromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines (2a-g).** Reflux the mixture of 10 mmol of the corresponding {2-[3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amine (**1a-g**) and 1.65 g (10 mmol) of chloral hydrate in 10 ml of acetic acid (or isopropanol with 2 drops of sulphuric acid) for 6 h. Upon completion pour the mixture into 10 ml of 1% sodium acetate solution. Filter the precipitate, dry and recrystallize from methanol.

**2-Phenyl-5-(trichloromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2a).** Yield – 93.4%; white crystals. M. p. – 166-168°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3414, 1625, 1596, 1553, 1520, 1503, 1475, 1463, 1443, 1414, 1346, 1315, 1280, 1258, 1239, 1175, 1160, 1124, 1112, 1086, 1073, 1022, 963, 947, 928, 861, 830, 814, 790, 750, 723, 693, 641, 619, 608;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 8.26 (d,  $J$  = 3.3, 1H, NH), 8.13 (d,  $J$  = 7.1, 2H, H-2,6 Ph),

7.82 (d,  $J$  = 7.5, 1H, H-10), 7.51-7.36 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.27 (t,  $J$  = 7.5, 1H, H-8), 7.04 (d,  $J$  = 8.1, 1H, H-7), 6.86 (t,  $J$  = 7.4, 1H, H-9), 6.69 (d,  $J$  = 3.7, 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  NMR,  $\delta$ , ppm: 163.62 (C-2), 150.85 (C-6a), 142.48 (C-10b), 139.11, 132.38, 130.78, 129.86, 129.16, 128.62, 127.11, 123.52, 123.44 (C-10a), 117.64 ( $\text{CCl}_3$ ), 79.25 (C-5); MS (EI):  $m/z$  = 369 (1.2), 367 (3.8), 365 (4.9.  $\text{M}^+$ ), 330 (5.3), 329 (8.2), 296 (7.4), 295 (6.8), 294 (14.9), 293 (5.0), 237 (9.4), 236 (44.7), 172 (5.5), 171 (34.3), 145 (6.2), 144 (51.0), 143 (28.0), 119 (50.8), 118 (38.8), 117 (100.0), 116 (37.8), 115 (16.9), 114 (18.8), 103 (23.3), 102 (8.6), 90 (24.3), 89 (12.7), 88 (9.2), 87 (9.4), 86 (20.3), 85 (15.0), 84 (56.0), 83 (18.8), 82 (33.3), 77 (67.8), 76 (34.3), 75 (12.8), 52 (19.6), 51 (65.0), 50 (27.0); LC-MS,  $m/z$  = 366 [ $\text{M}+1$ ], 368 [ $\text{M}+3$ ], 371 [ $\text{M}+6$ ]; Found: %: C, 52.58; H, 3.06; N, 15.35; Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_4$ , %: C, 52.56; H, 3.03; N, 15.32.

**2-(3-Methylphenyl)-5-(trichloromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2b).** Yield – 53.9%; white crystals. M. p. – 175-176°C; IR,

$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3411, 3067, 3023, 2936, 1622, 1594, 1552, 1532, 1501, 1474, 1455, 1413, 1338, 1313, 1277, 1257, 1237, 1178, 1157, 1120, 1109, 1086, 1036, 1019, 962, 945, 919, 866, 827, 815, 749, 740, 707, 690, 647, 636, 611;  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 8.39 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, NH), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-2,6 Ar), 7.78 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-10), 7.38-7.27 (m, 3H, H-4,5 Ar, H-8), 7.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 7), 6.93 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H-5), 6.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-9), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); Found: %: C, 53.75; H, 3.40; N, 14.75; Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4$ : %: C, 53.78; H, 3.45; N, 14.76.

**5-(Trichloromethyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2c).** Yield – 99.9%; white crystals. M. p. – 96-98°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3442, 2932, 1624, 1597, 1553, 1536, 1515, 1502, 1479, 1452, 1434, 1414, 1348, 1315, 1282, 1258, 1240, 1188, 1166, 1155, 1124, 1114, 1089, 1066, 1021, 983, 960, 940, 917, 904, 829, 807, 757, 742, 723, 691, 668, 654, 638, 606;  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 8.44-8.35 (m, 2H, H-2,6 Ar), 8.32 (bs, 1H, NH), 7.86 (d,  $J = 7.4$ , 1H, H-10), 7.76-7.65 (m, 2H, H-4,5 Ar), 7.30 (t,  $J = 7.6$ , 1H, H-8), 7.06 (d,  $J = 8.0$ , 1H, H-7), 6.87 (t,  $J = 7.1$ , 1H, H-9), 6.72 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H-5); LC-MS,  $m/z = 435$  [M+2], 437 [M+4], 439 [M+6]; Found: %: C, 47.05; H, 2.28; N, 12.95;  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_4$ ; Calculated, %: C, 47.09; H, 2.32; N, 12.92.

**5-(Trichloromethyl)-2-(3-fluorophenyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2d).** Yield – 99.9%; white crystals. M. p. – 144-146°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3416, 1621, 1587, 1548, 1518, 1498, 1446, 1337, 1321, 1283, 1258, 1239, 1216, 1187, 1160, 1112, 1101, 1089, 1070, 1049, 1020, 987, 969, 947, 919, 885, 875, 838, 816, 796, 750, 741, 713, 697, 680, 642, 609;  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 8.30 (bs, 1H, NH), 7.96 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-10), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-2,6 Ar), 7.48 (dd,  $J = 13.6, 6.4$  Hz, 1H, H-5 Ar), 7.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-8), 7.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-4 Ar), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-7), 6.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-9), 6.70 (d, 1H, H-5); LC-MS,  $m/z = 385$  [M+3], 387 [M+5], 389 [M+7]; Found: %: C, 50.05; H, 2.60; N, 14.58; Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{FN}_4$ : %: C, 50.09; H, 2.63; N, 14.60.

**2-(2-Methoxyphenyl)-5-(trichloromethyl)-5,6-dehydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2e).** Yield – 56.9%; white crystals. M. p. – 201-202°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3196, 3015, 2965, 2934, 2836, 1618, 1603, 1586, 1547, 1513, 1475, 1462, 1436, 1342, 1310, 1268, 1244, 1174, 1164, 1153, 1134, 1117, 1099, 1052, 1041, 1023, 979, 965, 946, 855, 832, 813, 760, 746, 721, 694, 651, 615;  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 8.37 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, NH), 7.82-7.69 (m, 2H, H-10, H-3 Ar), 7.43 (t, 1H, H-4 Ar), 7.31 (t, 1H, 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-3 Ar), 7.09-7.00 (m, 2H, H-5 Ar, H-7), 6.93 (dd,  $J = 4.1, 1.6$  Hz, 1H, H-5), 6.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-9), 3.79 (c, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ );  $^{13}\text{C NMR}$ ,  $\delta$ , ppm: 157.76 (C-2), 151.85 (C-2 $\phi$ ), 150.63 (C-6a), 145.17 (C-10b), 139.87, 135.09, 132.18, 131.20, 130.93, 125.01, 120.74, 120.46, 114.00, 113.96, 112.04, 112.00 ( $\text{CCl}_3$ ), 78.84 (C-5),

56.47 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); Found: %: C, 51.63; H, 3.30; N, 14.15; C; Calculated for  $^{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ , %: C, 51.60; H, 3.31; N, 14.16.

**2-(3-Methoxyphenyl)-5-trichloromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin (2f).** Yield – 72.6%; white crystals. M. p. – 72-74°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3256, 3236, 3213, 3111, 3040, 2962, 2933, 2829, 1624, 1606, 1590, 1517, 1482, 1463, 1438, 1427, 1409, 1349, 1317, 1284, 1273, 1236, 1193, 1154, 1112, 1078, 1026, 990, 953, 862, 848, 829, 808, 792, 771, 757, 741, 710, 688, 639, 613;  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 8.41 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, NH), 7.80 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-10), 7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-6 Ar), 7.59 (s, 1H, H-2 Ar), 7.41 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-5 Ar), 7.33 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-8), 7.10-7.00 (m, 2H, H-4 Ar, H-7), 6.96 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H-5), 6.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-9), 3.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); Found: %: C, 51.62; H, 3.34; N, 14.17; Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ , %: C, 51.60; H, 3.31; N, 14.16.

**2-(4-Methoxyphenyl)-5-(trichloromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin (2g).** Yield – 70.9%; white crystals. M. p. – 168-170°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3402, 3060, 3001, 2958, 2934, 2885, 2834, 1611, 1594, 1553, 1503, 1474, 1456, 1423, 1339, 1305, 1289, 1279, 1252, 1181, 1170, 1156, 1123, 1109, 1084, 1034, 1018, 956, 945, 842, 813, 751, 707, 689, 648, 630, 613, 604;  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 8.38 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, NH), 8.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-2,6 Ar), 7.78 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-10), 7.31 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-8), 7.08-7.02 (m, 3H, H-3,5 Ar, H-7), 6.91 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H-5), 6.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-9), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ );  $^{13}\text{C NMR}$ ,  $\delta$ , ppm: 161.32 (C-2), 160.42 (C-4 $\phi$ ), 150.75 (C-6a), 141.11 (C-10b), 132.34, 127.67, 123.84, 123.02, 118.92, 114.58, 114.22, 109.92, 102.61 ( $\text{CCl}_3$ ), 77.95 (C-5), 55.41 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); Found: %: C, 51.60; H, 3.29; N, 14.13; Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ , %: C, 51.60; H, 3.31; N, 14.16.

**The reaction of 2-phenyl-5-(trichloromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2a) with *N*-nucleophiles.** To a solution of 3.65 g (10 mmol) of 2-phenyl-5-(trichloromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo-[1,5-c]quinazoline (2a) in 10 ml of isopropanol add 11 mmol of the corresponding nucleophile ((2,2-dimethoxymethyl)amine, benzylamine, morpholine, piperidine, triethylamine). Then reflux the mixture for 1-1.5 h. While cooling to room temperature filter the precipitate and dry in the air.

**2-Phenyl-5-(dichloromethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3a).** Yield – 39-75%; white crystals. M. p. – 240-242°C; IR,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3072, 3010, 2958, 2920, 2852, 1624, 1608, 1556, 1521, 1476, 1443, 1397, 1348, 1319, 1298, 1279, 1265, 1215, 1176, 1134, 1113, 1072, 1024, 964, 928, 894, 874, 806, 791, 780, 745, 722, 690, 669, 660, 629;  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 8.60 (d,  $J = 7.6$ , 1H, H-7), 8.35 (d,  $J = 7.0$ , 2H, H-2,6 Ph), 8.17 (d,  $J = 8.0$ , 1H, H-10), 7.98 (t,  $J = 7.6$ , 1H, H-9), 7.89 (t,  $J = 7.3$ , 1H, H-8), 7.80 (s, 1H,  $-\text{CHCl}_2$ ), 7.54 (m, 3H, H-3,4,5 Ph);  $^{13}\text{C NMR}$ ,  $\delta$ , ppm: 163.41 (C-5), 152.01 (C-2), 143.43 (C-6a), 141.55 (C-7), 133.05, 131.15,

130.26, 129.44, 129.24, 128.97, 127.43, 123.76, 117.56 (C-10a), 65.24 (CHCl<sub>2</sub>); LC-MS, *m/z* = 329 [M+1], 330 [M+2], 331 [M+3]; Found, %: C, 58.38; H, 3.09; N, 17.05; Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, %: C, 58.38; H, 3.06; N, 17.02.

### X-ray study

The colourless crystals of **2a** (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>) were rhombic. At 293 K, *a* = 6.1949(4), *b* = 10.9669(5), *c* = 23.453(2) Å, *V* = 1593.4(2) Å<sup>3</sup>, *M<sub>r</sub>* = 365.64, *Z* = 4, space group P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, *d<sub>calc</sub>* = 1.524 g/cm<sup>3</sup>, μ(MoK<sub>α</sub>) = 0.578 mm<sup>-1</sup>, F(000) = 744. Intensities of 8685 reflections (4625 independent, *R<sub>int</sub>* = 0.072) were measured on a "Xcalibur-3" diffractometer (graphite-monochromated MoK<sub>α</sub> radiation, a CCD detector, ω-scanning, 2θ<sub>max</sub> = 60°). The structure was solved using a SHELXTL package [8]. Positions of the hydrogen atoms were located on electron density difference maps and refined by "riding" the model with *U<sub>iso</sub>* = 1.2*U<sub>eq</sub>* of the carrier atom. A hydrogen atom of the amino group was refined using isotropic approximation. Full-matrix least-squares refinement against *F*<sup>2</sup> in anisotropic approximation for non-hydrogen atoms using 4582

reflections was converged to *wR<sub>2</sub>* = 0.124 (*R<sub>1</sub>* = 0.060 for 2645 reflections with *F* > 4σ(*F*), *S* = 0.940). The final atomic coordinates and crystallographic data for molecule **2a** were deposited to 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 number CCDC 1408958).

### Conclusions

It has been shown that [5+1] cyclocondensation of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines with chloral hydrate leads to 5-trichloromethyl-2-aryl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, and it has allowed to expand their combinatorial library. When treating with *N*-nucleophiles the products eliminate hydrogen chloride to yield 2-phenyl-5-(dichloromethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. This happens irrespective of the nature of *N*-nucleophile used. The mechanism of this reaction has been discussed.

### References

1. Kelarev V. I., Ammar Dibi, Lunin A. F. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1985, Vol. 21, p.1284.
2. Alekseeva N. V., Turchin K. F., Anisimova O. S., Sheinker Yu. N., Yakhontov L. N. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1990, Vol. 26, p.1375.
3. Kozhevnikov D. N., Kozhevnikov V. N., Rusinov V. L., Chupakhin O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1999, Vol. 35, p.1377.
4. Zefirov Yu. V. *Kristallografiya (Russian)*, 1997, Vol. 42, p.936.
5. Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A*, 2008, Vol. 64, p.112.
6. Kovalenko S. I., Voloshina V. O., Karpenko O. V. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2010, Vol. 8 (2), p.48.
7. Kholodnyak S. V., Schabelnyk K. P., Zhernova G. O., Sergeieva T. Yu., Ivchuk V. V., Voskoboynik O. Yu., Kovalenko S. I., Trzhetsinskii S. D., Okovytyy S. I., Shishkina S. V. *News of Pharmacy*, 2015, №3(83), p.9-17.
8. Zefirov N. S., Palyulin V. A., Dashevskaya E. E. *J. Phys. Org. Chem.*, 1990, Vol. 3, p.147.

Надійшла до редакції 04.02.2016 р.

### Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge "Enamine Ltd." (Kyiv, Ukraine) for financial support of this work.



UDC 54.057:547.831:547.29'05

# THE EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDY OF TAUTOMERISM OF 3-SUBSTITUTED 2-METHYL-QUINOLINE-4 (1H)-ONES

V.O.Zubkov<sup>1</sup>, O.B.Rozhenko<sup>2</sup>, N.I.Ruschak<sup>3</sup>, I.S.Gritsenko<sup>1</sup><sup>1</sup> National University of Pharmacy

Pushkinska str., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine. E-mail: vadim.zubkov@nuph.edu.ua

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine<sup>3</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University**Key words:** *quinoline-4(1H)-ones; tautomerism; <sup>13</sup>C NMR-spectroscopy; quantum-chemical calculations*

4-Hydroxy-/4-oxo tautomerism in the series of 3-substituted 2-methyl-quinolin-4(1H)-ones has been studied by <sup>13</sup>C NMR-spectroscopy and quantum-chemical methods in various approximations (restricted Hartree-Fock method, DFT and MP2) for the isolated molecules and for solutions using empirical correction of effects for solvents (PCM COSMO procedure). Substituents that are different in their nature have no significant influence on the value of the chemical shift of carbon in position C4 of the quinolone cycle. The only exception is the carbon shielding associated with the bromine atom in the molecule of 3-bromo-2-methyl-1,4-dihydroquinoline-4-one. Significant deshielding detected in all cases in <sup>13</sup>C NMR-spectra of the carbon nuclei in position 4 of the ring is in favour of the existence of all derivatives studied as 4-oxo forms in DMSO-d<sub>6</sub> solution. The experimental and calculated values for the chemical shift of carbon in position C4 of 4-oxo and 4-hydroxy isomers differ considerably and can be used as a criterion for assigning quinolin-4 (1H)-ones to a particular tautomeric form.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ТА ТЕОРЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАУТОМЕРІЇ СЕРЕД 3-ЗАМІЩЕНИХ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4(1H)-ОНІВ

В.О.Зубков, О.Б.Роженко, Н.І.Рушак, І.С.Гриценко

**Ключові слова:** *хінолін-4(1H)-они; таутомерія; <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопія; квантово-хімічні розрахунки*  
За допомогою ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопії і квантово-хімічними методами в різних наближеннях (обмежений метод Хартрі-Фока, DFT і MP2) для ізольованих молекул і розчинів з використанням емпіричної корекції ефектів розчинників (процедура PCM COSMO) досліджена 4-гідрокси оксо-таутомерія в ряду похідних 3-заміщених 2-метилхінолін-4(1H)-онів. Різні за своїм характером замісники не чинять істотного впливу на значення хімічного зсуву вуглецю в положенні C4 хінолонового циклу. Виняток становить лише екранування вуглецю, пов'язаного з атомом бромом в молекулі 3-бромо-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-ону. Значне дезекранування виявлене у всіх випадках у спектрах ЯМР <sup>13</sup>C для ядер вуглецю в 4-му положенні кільця вказує на користь існування всіх досліджених похідних у розчині в DMSO-d<sub>6</sub> у вигляді 4-оксо-форм. Експериментальні та розрахункові значення хімічного зсуву для вуглецю в положенні C4 для 4-оксо- і 4-гідрокси-ізомерів помітно відрізняються і можуть бути використані в якості критерію для віднесення хінолін-4 (1H)-онів до тієї чи іншої таутомерної форми.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАУТОМЕРИИ СРЕДИ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛХИНОЛИН-4(1H)-ОНОВ

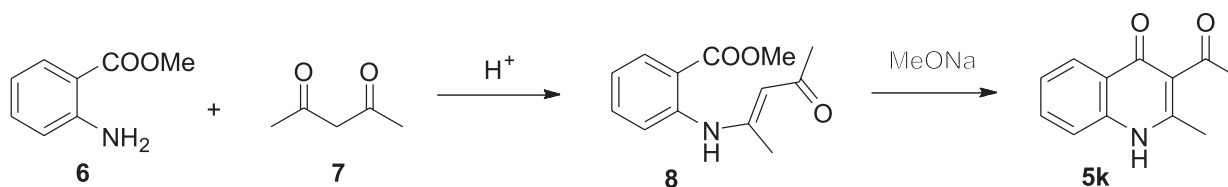
В.А.Зубков, А.Б.Роженко, Н.И.Рушак, И.С.Гриценко

**Ключевые слова:** *хинолин-4(1H)-оны; таутомерия; ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопия; квантово-химические расчеты*  
С помощью ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии и квантово-химическими методами в различных приближениях (ограниченный метод Хартри-Фока, DFT и MP2) для изолированных молекул и растворов с использованием эмпирической коррекции эффектов растворителей (процедура PCM COSMO) исследована 4-гидрокси 4-оксо-таутомерия в ряду производных 3-замещенных 2-метилхинолин-4(1H)-онов. Различные по своему характеру заместители не оказывают существенного влияния на значение химического сдвига углерода в положении C4 хинолонового цикла. Исключение составляет лишь экранирование углерода, связанного с атомом брома в молекуле 3-бромо-2-метил-1,4-дигидрохинолин-4-она. Значительное дезэкранирование, обнаруженное во всех случаях в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C для ядер углерода в 4-ом положении кольца, говорит в пользу существования всех исследованных производных в растворе в DMSO-d<sub>6</sub> в виде 4-оксо-форм. Экспериментальные и расчетные значения химического сдвига для углерода в положении C4 для 4-оксо- и 4-гидрокси-изомеров заметно отличаются и могут быть использованы в качестве критерия для отнесения хинолин-4(1H)-онов к той или иной таутомерной форме.

Quinoline-4-ones are a well known class of heterocyclic compounds, which have been intensively studied for several decades. First of all, the interest of researchers to various derivatives of quinoline-4-ones is based by diverse biological activity of these compounds, its study led to creation of new groups of highly effective drugs [1-4]. The structural fea-

tures of quinoline-4-ones related to the possibility of the existence of prototropic tautomerism in the heterocycle are also interesting. Currently, in most publications, quinolin-4-ones are represented in the 4-oxo-form of tautomers **1**.

There are a number of works, in which tautomerism was purposively studied for the particular



Scheme 1

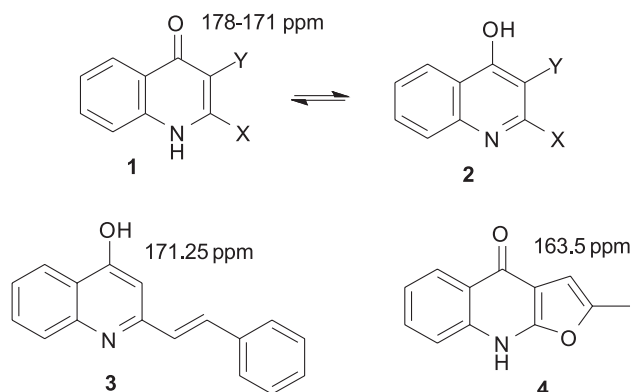
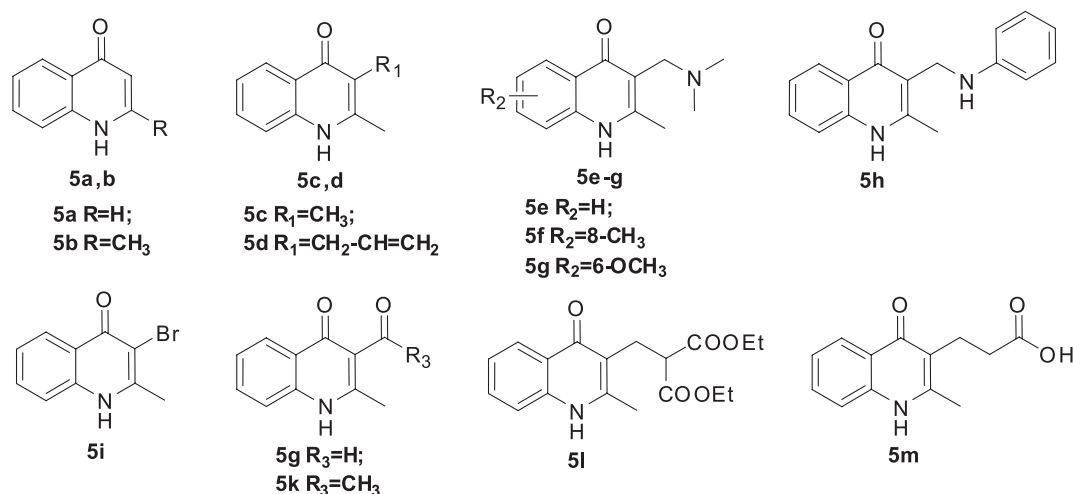


Fig. 1. Tautomeric forms of quinolin-4-ones.

series of quinoline-4-ones by NMR spectroscopy and X-ray analysis [5-7]. According to the data given in them the signal of C-4 carbon in the 4-oxo form **1** in the  $^{13}\text{C}$  NMR-spectrum should have a chemical shift of more than 170 ppm. However, at the same time in literature some authors refer the C-4 carbon signal to 4-hydroxy or 4-oxo tautomeric form of quinolones, which may be illustrated by the structures of compounds **3** [8] and **4** [9] (Fig. 1).

The attempt to identify uniquely criterion for determining tautomeric forms of quinolin-4-ones in solutions was made using the method of NMR  $^{13}\text{C}$  spectroscopy in combination with the quantum chemical calculations for a series of 3-substituted-2-methyl-quinoline-4(1H)-ones presented in Fig. 2. The  $^{13}\text{C}$  NMR-spectra of 4(1H)-quinolin-4-one **5a** was taken from the Spectral Database for Organic Compounds (SDBS); the spectrum of 2-methyl-1H-quinolin-4-one **5b** was from the Sigma-Aldrich database.

Fig. 2. The structures of quinolin-4-ones involved in studies of tautomerism using  $^{13}\text{C}$  NMR-spectroscopy.

Quinolin-4-ones **5c-g**, **k-m** were synthesized by the methods previously proposed [10, 11]. 3-Acetyl-2-methyl-1H-quinolin-4-one **5k** was prepared by the reaction of methyl anthranilate **6** with acetylacetone **7** followed by the intramolecular cyclization of enamine **8** (Scheme 1).

A special attention in the experiment was paid to quinoline-4-ones having carbonyl-containing groups in position 3. Such compounds can form an intramolecular hydrogen bond (IMHB), which presence can play a key role in the molecular stabilization in the form of 4-oxo or 4-hydroxy isomer.

In our study there were three types of quinolone-4-ones with the carbonyl group in position C-3: acid **5m**, aldehyde **5g** and acetylquinoline **5k**. According to the calculations carried out by the method of molecular mechanics with automatic optimization geometry in the case of acid **5m** both isomers are equally likely to form an intramolecular hydrogen bond with approximately the same length of 1.6 Å (Fig. 3).

Formation of IMHB for 2-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carbaldehyde **5g** is more likely in the case of 4-hydroxy isomer **5'g** than in the quinolone structure since its calculated length is less by 0.7 Å. And in the case of 3-acetyl-2-methyl-1H-4-quinolin-4-one **5k** IMHB is only possible for the 4-hydroxy form of **5'k**, and it is almost impossible in 4-oxo form of **5k**. Therefore, we expected to see any changes in the values of the chemical shifts in the  $^{13}\text{C}$  NMR-spectra at least in one case in this series of quinolones.

Undoubtedly, for clear interpretation of the experimental data of NMR spectroscopy it is necessary to carry out a comparative analysis of the C-4 chemi-

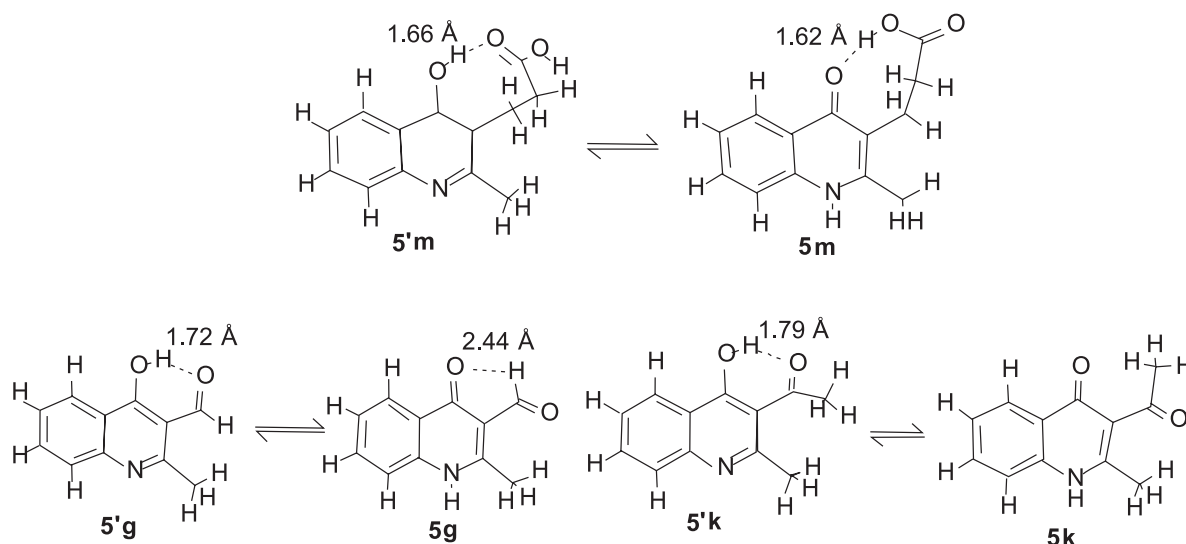
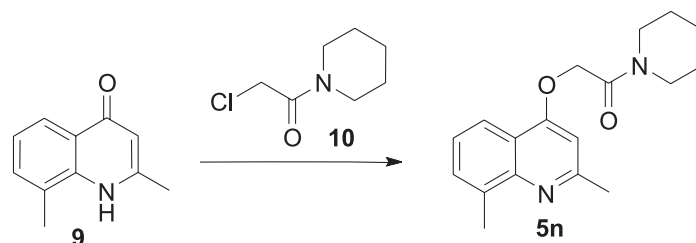


Fig. 3. The lengths of the hydrogen bonds in the tautomeric forms of compounds **5m**, **5g**, **5k** calculated by the algorithm of the gradient descent in a MMFF94 force field.



Scheme 2

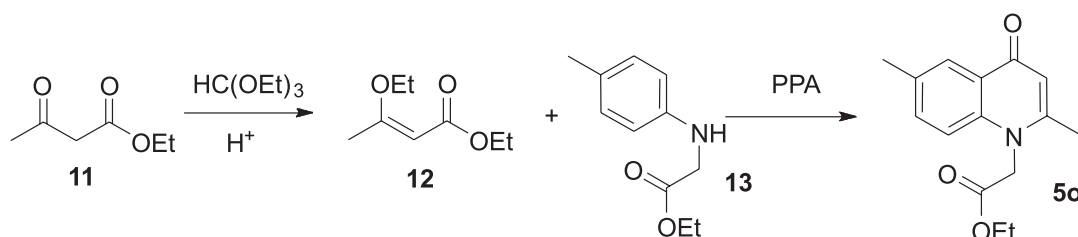
cal shift values of the compounds studied with the values of the well-known structures of 4-hydroxy and 4-oxoquinolines. As model compounds 2,8-dimethyl-4-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethoxy)quinoline **5n** (Scheme 1) and 2-(2,6-dimethyl-4-oxoquinoline-1-yl)acetic acid **5o** were obtained (Scheme 2).

The synthesis of 4-alkoxyquinoline **5n** was carried out by alkylation of 2,8-dimethyl-quinolin-4(1H)-one **9** with 2-chloro-1-(piperidin-1-yl)ethan-1-one **10** in DMSO in the presence of  $K_2CO_3$  according to the known method [12]. To obtain ethyl ester of 2-(2,6-dimethyl-4-oxoquinoline-1-yl) acetic acid **5o** the condensation between ethyl 3-ethoxycrotonate **11** and ethyl N-(p-methylphenyl)glycine **13** with the subsequent high temperature cyclization of the intermediate was performed (Scheme 3).

For analytical criterion that would allow us to claim the existence of the compounds under research in 4-hydroxy or 4-oxo- tautomeric forms the chemical

shift of the carbon atom in position C-4 was selected. In the  $^{13}C$  NMR-spectra of the model compounds this signal is significantly different, it appears for 2,8-dimethyl-4-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethoxy)quinoline **5n** at 160.65 ppm, and for ethyl 2-(2,6-dimethyl-4-oxoquinoline-1-yl) acetic acid **5o** at 177.87 ppm, respectively.

According to the results of NMR-spectroscopy the spectra of all compounds studied contain the carbon nucleus signal C-4 at 175-177 ppm (Tab. 1). The spectrum of 3-bromo derivative **5i**, in which this signal is at 170.96 ppm, is out of the general picture. Such chemical shift to the strong field is obviously associated with the specific effect of the bromine atom in position 3. Another set of signals of the 4-hydroxy form was not observed in any spectra. This fact indicates the complete absence or rather small number of tautomeric 4-hydroxyquinolines that is not registered. When heating the solutions of the com-

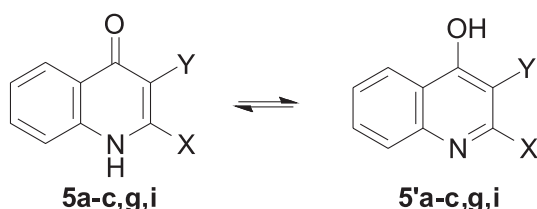


Scheme 3

Table 1

Chemical shifts of  $^{13}\text{C}$  NMR (ppm) for the quinolone ring atoms of compounds **5a-m** in  $\text{DMSO-d}_6$ 

Compound	C2	C3	C4	C4'	C5	C6	C7	C8	C8'
5a	139.43	108.66	177.04	125.71	123.08	124.91	131.60	118.22	139.99
5b	149.46	108.26	176.57	124.40	124.66	122.51	131.24	117.61	140.02
5c	145.59	114.13	175.90	123.15	125.07	122.00	130.57	117.32	139.19
5d	146.42	116.03	175.04	123.25	124.92	122.11	130.70	117.23	139.03
5e	149.17	115.52	175.71	123.96	125.34	122.33	130.80	117.47	139.36
5f	150.11	115.61	175.75	123.97	125.80	122.29	131.93	123.26	138.14
5g	149.76	110.50	175.46	124.72	105.28	155.75	121.65	119.88	134.41
5h	149.02	115.77	175.42	123.69	125.02	122.43	130.98	117.31	139.08
5i	148.61	105.88	170.96	122.69	123.61	125.22	131.83	117.80	138.54
5g	156.15	114.05	177.59	126.17	124.93	124.89	132.98	118.52	139.02
5k	151.54	117.92	175.25	123.94	125.39	125.08	132.27	120.10	138.71
5l	147.21	114.08	175.70	122.64	124.76	123.20	131.25	117.51	139.15
5m	145.62	117.29	175.47	122.41	124.88	123.29	131.03	117.45	139.10



Scheme 4

pounds studied up to approximately  $100^\circ\text{C}$  the nature of spectra does not change, and it indicates stability of 4-oxo tautomers.

To interpret experimental results, including the shift of the carbon C-4 signal for 3-bromo-2-methyl-1H-quinoline-4-one **5i** we performed *ab initio* quantum chemical calculations for compounds **5a-c, g, i** in various approximations (Scheme 4).

Calculations conducted show that the relative energy is highly dependent on the method used. In the approximation of DFT (RI-BP86) for isolated molecules the relative stability of oxo-form **5** in all cases (except one) is significantly higher than that obtained for hydroxy tautomers **5'** (Tab. 2). The only exception is compound **5'g**, which is much more stable than isomer **5g** within the approximation used in the gas phase. Considering the effects of DMSO solvent and using the COSMO empirical procedure [13] the oxo-form is more preferred in all cases (however,  $\Delta E$  value is the least in the case of **5g**). When using a more rigorous approximation MP2 for an isolated molecule structures **5'b**, **5'i** and **5'g** are characterised by a lower energy than the corresponding isomeric forms **5**. Moreover, in this case consideration of the solvent effects makes isomers **5** more favourable. Thus, the assumption concerning 4-oxo isomers in DMSO solution based on the data for  $^{13}\text{C}$  NMR-spectra is confirmed by the conclusions drawn on

the basis of analysis of the total energies of structures **5** and **5'**. For additional confirmation of the correctness of our conclusions the chemical shifts of  $^{13}\text{C}$  NMR were calculated by the GIAO method [14] and using different approximations. The calculation results of shielding constants of  $^{13}\text{C}$  nuclei in different approximations (Tab. 3) are consistent with the conclusions that the compounds studied exist in solution predominantly in the oxo form.

Consideration of the solvent effects is very important in order to achieve the quantitative agreement between the calculated values  $\delta\text{C}$  with the experimental values. In the series of 3-substituted-2-methyl-quinolin-4(1H)-ones considered the satisfactory agreement with the experiment is achieved already in the DFT approximation (B3LYP) when using the COSMO procedure. At the same time, the effect of transition to a more strict MP2 approximation is less significant. The experimental values of  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts are in good agreement with the calculated values  $\delta\text{C}$  for oxo-forms **5**. The only exception is the carbon shielding associated with a bromine atom. However, this is consistent with the literature data, in which the similar effect for bromo heterocycles is observed.

Summarizing the results of  $^{13}\text{C}$  NMR-spectroscopy and quantum chemical calculations it should be noted that the chemical shift value for carbon C4 calculated for the compounds in the form of **5** or **5'** differ significantly, and therefore, can be used as a criterion for assigning quinolin-4(1H) ones to 4-oxo or 4-hydroxy-forms.

### Experimental Part

Melting points were determined by the open capillary method, and they were not corrected.  $^1\text{H}$  NMR

**Table 2**

The values of the total energies (E), corrections to fluctuations at 0K (ZPE), the adjusted values of the total energies (E + ZPE), lower vibration frequencies ( $\nu$ ) and relative energies ( $\Delta E$ , kcal/Mol) calculated in the approximation of B3LYP/6-311+G\*\* (DFT), B3LYP/6-311+G\*\* with empirical correction of the solvent effects (DFT/DMSO)

Structure	DFT				DFT/DMSO				MP2				MP2/DMSO			
	E, a.u.	ZPE, a.u.	E+ZPE, a.u.	$\nu$ , cm <sup>-1</sup>	DE	E, a.u.	$\delta$	DE	E, a.u.	$\delta$	DE	E, a.u.	$\delta$	DE	E, a.u.	$\delta$
5 a	-477.345654	0.135757	-477.209897	106.5	0.00	-477.365744	0.00	0.00	-475.933330	0.00	0.00	-475.933330	0.00	0.00	-475.9515218	0.00
5'a	-477.338215	0.135246	-477.202969	129.7	4.35	-477.352039	8.60	0.14	-475.933105	0.14	0.14	-475.9461474	3.37	3.37	-475.9461474	3.37
5 b	-516.679100	0.162382	-516.516719	92.5	0.00	-516.699075	0.00	0.00	-515.138214	0.00	0.00	-515.138214	0.00	0.00	-515.156225	0.00
5'b	-516.671681	0.161554	-516.510128	19.6	4.14	-516.685188	8.71	-1.02	-515.139847	-1.02	-1.02	-515.152527	2.32	2.32	-515.152527	2.32
5 c	-556.007893	0.188892	-555.819001	-20.8	0.00	-556.029169	0.00	0.00	-554.341894	0.00	0.00	-554.358852	0.00	0.00	-554.358852	0.00
5'c	-555.999507	0.188459	-555.811049	39.9	4.99	-556.014397	9.27	0.65	-554.340858	0.65	0.65	-554.353037	3.65	3.65	-554.353037	3.65
5g	-630.055672	0.171518	-629.884154	48.9	0.00	-630.077493	0.00	0.00	-628.228111	0.00	0.00	-628.247202	0.00	0.00	-628.247202	0.00
5'g	-630.061769	0.170955	-629.890814	77.0	-4.18	-630.072610	3.06	-4.56	-628.235378	-4.56	-4.56	-628.245317	1.18	1.18	-628.245317	1.18
5 i	-3090.517761	0.152519	-3090.365242	56.2	0.00	-3090.541076	0.00	0.00	-3087.088197	0.00	0.00	-3087.106754	0.00	0.00	-3087.106754	0.00
5'i	-3090.516992	0.151959	-3090.365034	67.4	0.13	-3090.527734	8.37	-1.54	-3087.090644	-1.54	-1.54	-3087.099345	4.65	4.65	-3087.099345	4.65

**Table 3**

The calculated values of the isotropic magnetic shielding of <sup>13</sup>C ( $\sigma_{iso}$ ) nuclei and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts ( $\delta$ ) compared to the corresponding experimental values  $\delta$  (Exp.)

Structure	Method of calculation	C2		C3		C4		C4'		C5		C6		C7		C8		C8'	
		$\sigma_{iso}$	$\delta$	$\sigma_{iso}$	$\delta$	$\sigma_{iso}$	$\delta$	$\sigma_{iso}$	$\delta$	$\sigma_{iso}$	$\delta$	$\sigma_{iso}$	$\delta$	$\sigma_{iso}$	$\delta$	$\sigma_{iso}$	$\delta$	$\sigma_{iso}$	$\delta$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
5 a	RI-BP86	48.0	134.5	65.6	116.9	5.9	176.6	48.9	133.6	51.3	131.2	56.0	126.5	49.5	133.0	63.8	118.7	39.7	142.8
	B3LYP	44.0	139.0	65.3	117.7	2.0	181.0	48.4	134.6	48.8	134.2	54.9	128.1	46.8	136.2	63.6	119.4	37.5	145.5
	PCM <sup>a</sup>	37.9	<b>140.1</b>	68.0	<b>110.0</b>	-0.7	<b>178.7</b>	50.2	<b>127.8</b>	52.2	<b>125.8</b>	54.6	<b>123.4</b>	44.8	<b>133.2</b>	60.0	<b>118.0</b>	36.2	<b>141.8</b>
	RHF	43.2	150.9	81.5	112.6	2.1	192.0	61.2	132.9	49.7	144.4	66.9	127.2	48.5	145.6	75.1	119.0	40.8	153.3
	RI-MP2	63.1	135.1	82.9	115.3	21.7	176.5	61.8	136.4	71.0	127.2	69.0	129.2	68.9	129.3	76.9	121.3	56.7	141.5
5'a	RI-BP86	29.7	152.8	78.2	104.3	18.3	164.2	58.8	123.7	57.6	124.9	54.5	128.0	50.2	132.3	47.7	134.8	27.7	154.8
	B3LYP	27.2	155.3	77.4	105.1	16.5	166.0	57.7	124.8	55.7	126.8	53.0	129.5	48.3	134.2	46.6	135.9	25.2	157.3
	RHF	27.1	167.0	90.7	103.4	20.9	173.2	68.0	126.1	60.1	134.0	63.3	130.8	52.9	141.2	56.4	137.7	28.3	165.8
	RI-MP2	49.2	133.3	90.4	92.1	35.8	146.7	70.5	112.0	77.0	105.5	67.2	115.3	69.7	112.8	61.1	121.4	44.7	137.8
Exp.	-		<b>139.4</b>		<b>108.7</b>		<b>177.0</b>		<b>125.7</b>		<b>123.1</b>		<b>124.9</b>		<b>131.6</b>		<b>118.2</b>		<b>140.0</b>



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
5 b	RI-BP86	37.2	145.3	65.4	117.1	5.4	177.1	51.0	131.5	51.5	131.0	56.3	126.2	49.4	133.1	64.8	117.7	39.8	142.7
	B3LYP	33.3	149.7	66.0	117.0	1.5	181.5	50.2	132.8	49.1	133.9	55.4	127.6	46.9	136.1	64.3	118.7	37.2	145.8
	PCM <sup>a</sup>	26.6	<b>151.4</b>	68.4	<b>109.6</b>	-1.0	<b>179.0</b>	51.7	<b>126.3</b>	52.5	<b>125.5</b>	55.0	<b>123.0</b>	44.8	<b>133.2</b>	60.7	<b>117.3</b>	36.1	<b>141.9</b>
	RI-MP2	53.2	145.0	82.7	115.5	21.3	176.9	63.7	134.5	71.2	127.0	69.5	128.7	69.1	129.1	77.4	120.8	56.4	141.8
5'b	RI-BP86	19.7	162.8	78.2	104.3	18.0	164.5	59.9	122.6	57.8	124.7	55.0	127.5	50.0	132.5	48.6	133.9	28.1	154.4
	B3LYP	17.2	165.8	77.7	105.3	16.5	166.5	59.1	123.9	56.1	126.9	53.7	129.3	48.3	134.7	47.4	135.6	26.0	157.0
	PCM <sup>a</sup>	15.0	163.0	75.2	102.8	14.8	163.2	58.6	119.4	55.8	122.2	52.8	125.2	47.4	130.6	48.5	129.5	26.8	151.2
	RI-MP2	40.4	157.8	90.3	107.9	35.8	162.4	71.4	126.8	77.3	120.9	67.4	130.8	69.9	128.3	61.1	137.1	45.4	152.8
Exp.	-		<b>149.5</b>		<b>108.3</b>		<b>176.6</b>		<b>124.4</b>		<b>122.5</b>		<b>124.7</b>		<b>131.2</b>		<b>117.6</b>		<b>140.0</b>
5 c	RI-BP86	39.8	142.7	58.0	124.5	7.0	175.5	52.8	129.7	50.7	131.8	56.5	126.0	50.0	132.5	64.9	117.6	41.2	141.3
	B3LYP	36.1	146.9	58.8	124.2	3.0	180.0	51.7	131.3	48.4	134.6	55.6	127.4	47.3	135.7	64.4	118.6	38.3	144.7
	PCM <sup>a</sup>	29.6	148.4	60.7	117.3	1.7	176.3	53.0	125.0	52.0	126.0	55.2	122.8	45.5	132.5	60.8	117.2	37.4	140.6
5'c	RI-BP86	21.5	161.0	70.9	111.6	19.8	162.7	60.3	122.2	58.2	124.3	55.1	127.4	51.0	131.5	48.6	133.9	30.2	152.3
	B3LYP	19.1	163.9	70.5	112.5	18.5	164.5	59.1	123.9	56.4	126.6	53.6	129.4	49.1	133.9	47.4	135.6	27.8	155.2
	PCM <sup>a</sup>	16.8	161.2	66.9	111.1	17.6	160.4	58.9	119.1	56.3	121.7	52.6	125.4	48.1	129.9	48.6	129.4	28.6	149.4
Exp.			145.6		114.1		175.9		123.2		125.1		122.0		130.6		117.3		139.2
5 g	RI-BP86	26.3	156.2	61.4	121.1	9.4	173.1	46.5	136.0	49.9	132.6	54.1	128.4	48.8	133.7	63.8	118.7	41.7	140.8
	B3LYP	23.5	159.5	61.0	122.0	1.0	182.0	47.6	135.4	48.6	134.4	53.2	129.8	45.7	137.3	63.2	119.8	38.5	144.5
	PCM <sup>a</sup>	19.2	158.8	61.4	116.6	-1.6	179.6	49.6	128.4	51.6	126.4	52.1	125.9	42.9	135.1	59.5	118.5	36.8	141.2
5'g	RI-BP86	19.1	163.4	67.3	115.2	6.7	175.8	57.2	125.3	54.4	128.1	53.9	128.6	45.7	136.8	48.0	134.5	27.5	155.0
	B3LYP	16.5	166.5	67.4	115.6	6.1	176.9	57.7	125.3	52.8	130.2	52.8	130.2	44.0	139.0	47.3	135.7	25.1	157.9
	PCM <sup>a</sup>	14.7	163.3	66.7	111.3	5.6	172.4	58.1	119.9	52.7	125.3	51.4	126.6	42.0	136.0	47.9	130.1	25.3	152.7
Exp.			156.2		114.1		177.6		126.2		124.9		124.9		133.0		118.5		139.0
5 i	RI-BP86	37.9	<b>144.6</b>	47.9	<b>134.6</b>	10.8	<b>171.7</b>	53.1	<b>129.4</b>	50.3	<b>132.2</b>	55.8	<b>126.7</b>	49.1	<b>133.4</b>	65.0	<b>117.5</b>	42.0	<b>140.5</b>
	B3LYP	33.5	<b>149.5</b>	51.3	<b>131.7</b>	7.5	<b>175.5</b>	51.8	<b>126.2</b>	48.2	<b>134.8</b>	54.6	<b>128.4</b>	46.7	<b>136.3</b>	64.1	<b>118.9</b>	39.3	<b>143.7</b>
	PCM <sup>a</sup>	27.2	<b>150.8</b>	56.1	<b>121.9</b>	5.1	<b>172.9</b>	52.7	<b>125.3</b>	51.6	<b>126.4</b>	53.7	<b>124.3</b>	44.4	<b>133.6</b>	60.3	<b>117.7</b>	38.0	<b>140.0</b>
5'i	RI-BP86	22.6	<b>159.9</b>	57.8	<b>124.7</b>	22.7	<b>159.8</b>	58.6	<b>123.9</b>	57.1	<b>125.4</b>	54.2	<b>128.3</b>	49.9	<b>132.6</b>	48.7	<b>133.8</b>	31.5	<b>151.0</b>
	B3LYP	33.5	<b>149.0</b>	51.3	<b>131.2</b>	7.5	<b>175.0</b>	51.8	<b>130.7</b>	64.1	<b>118.4</b>	54.6	<b>127.9</b>	46.7	<b>135.8</b>	64.1	<b>118.4</b>	39.3	<b>143.2</b>
	PCM <sup>a</sup>	18.0	<b>160.0</b>	58.4	<b>119.6</b>	19.2	<b>158.8</b>	58.3	<b>119.7</b>	55.4	<b>122.6</b>	51.6	<b>126.4</b>	46.5	<b>131.5</b>	48.3	<b>129.7</b>	29.0	<b>149.0</b>
Exp.			<b>148.6</b>		<b>105.9</b>		<b>171.0</b>		<b>122.7</b>		<b>125.2</b>		<b>123.6</b>		<b>131.8</b>		<b>117.8</b>		<b>138.5</b>

To simulate the effect of the solvent (DMSO) the CPCM (polarizable conductor calculation model) was used [15].

spectra were recorded on Varian VXR-300 (300 MHz), and Bruker Avance-400 (400 MHz) devices in DMSO- $d_6$  solution, the internal standard was TMS.  $^{13}\text{C}$  NMR-spectra were recorded on a Bruker Avance-400 (100 MHz) device in DMSO- $D_6$  solution, the internal standard was TMS. The methods of synthesis and characteristics of compounds **5c-g**, **k-n** were given in the studies [10-12].

**3 Acetyl-2-methyl-1H-quinolin-4-one 5k.** Boil 0.02 Mol of methylantranilate, 0.02 Mol of acetyl-acetone and 0.1 g of *n*-toluenesulfonic acid in 100 ml of benzene in a Din-Stark apparatus for 6 h to complete separation of water. Distill benzene under vacuum, then to the residue add sodium methylate solution prepared from 0.02 mol of metallic sodium and 200 ml of absolute methanol. Boil the reaction mixture for 30 min. Cool the flask contents and dilute with 200 ml of water. Filter the precipitate obtained and crystallize from ethanol. Yield – 65%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.10 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.66 (ddt,  $J = 8.4, 6.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 1H), 7.34 (ddt,  $J = 8.0, 6.9, 0.9$  Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.42 (s, 2H).

**2-(2,6-Dimethyl-4-oxoquinolin-1-yl)acetic acid 5o.** Add 12.7 ml (0.1 Mol) of ethyl acetoacetate to 18.3 ml (0.11 Mol) of triethyl orthoformate with 0.1 ml of the concentrated sulphuric acid, stir the reaction mixture and allow to stand overnight. Dilute the reaction mixture with 100 ml of water and neutralize with  $\text{K}_2\text{CO}_3$  solution. Extract the ether layer separated with chloroform, dry over anhydrous  $\text{CaCl}_2$ , filter, and distill chloroform. To the resulting ethyl-*trans*-3-ethoxycrotonate add 19.33 g (0.1 Mol) of *N*-(*p*-methylphenyl)glycine ethyl ester and 100 ml of *o*-xylene. Heat the mixture to boiling with parallel distillation of ethanol released during the reaction.

Remove *o*-xylene under vacuum. To the residue add 100 g of polyphosphoric acid, and heat the mixture at the temperature of  $140^\circ\text{C}$  with vigorous stirring for 2 h. After cooling dilute the reaction mixture with water and neutralize to  $\text{pH} = 7$ . Filter the precipitate formed, dry and crystallize from ethanol. M. p. –  $130\text{-}132^\circ\text{C}$ . Yield – 31%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

## Conclusions

To assess the possibility of tautomeric transformations among 3-substituted-2-methylquinoline-4(1H)-ones some compounds with substituents that are different in their nature in position 3 of the quinolone cycle and model compounds – 2,8-dimethyl-4-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-quinoline and 2-(2,6-dimethyl-4-oxo-quinoline-1-yl)acetic acid have been synthesized. By using  $^{13}\text{C}$  NMR-spectroscopy 4-hydroxy-/4-oxo-tautomerism has been studied in the series of derivatives of 3-substituted-2-methylquinoline-4(1H)-ones.

Significant deshielding observed in all cases in  $^{13}\text{C}$  NMR-spectra of the carbon nuclei in position 4 of the ring indicates the existence of all derivatives studied as 4-oxo forms in DMSO- $d_6$  solution.

The data of quantum-chemical calculations in various approximations (restricted Hartree-Fock method, DFT and MP2) are in good agreement with the experimental results of  $^{13}\text{C}$  NMR. The chemical shift values for C4 carbon in the 4-oxo form (175-177 ppm) and 4-hydroxy form (160 ppm) significantly differ, and therefore, they can be used as a criterion for assigning quinolin-4 (1H)-ones to a particular tautomeric form.

## References

1. Bisacchi G. S. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, Vol. 58(12), pp.4874-82. Cited 11 times. doi:10.1021/jm501881c
2. De Oliveira I. R., & Juruena M. F. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2006, Vol. 31(6), pp.523-34. Cited 71 times. doi:10.1111/j.1365-2710.2006.00784.x
3. Huse Holly, Marvin Whiteley. *Chemical Reviews* 111.1, 2010, pp.152-159. Cited 46 times. doi:10.1021/cr100063u
4. Bisacchi G. S., & Hale M. R. *Current Medicinal Chemistry*, 2016, Vol. 23(6), pp.520-77., Cited 46 times. doi:10.2174/0929867323666151223095839#sthash.71PG7eRT.dpuf
5. Mphahlele Malose J., Ahmed M. El-Nahas. *Journal of Molecular Structure* 688.1, 2004, pp.129-136, Cited 37 times. doi: 10.1016/j.molstruc.2003.10.003
6. Seixas R. S., Silva A. M., Alkorta I., Elguero J., *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 2011, Vol. 142(7), pp.731-742. Cited 8 times. doi:10.1007/s00706-011-0473-y
7. Pourmousavi S. A., Kanaani A., Ghorbani F., Damghani K. K., Ajloo D., Vakili M. *Research on Chemical Intermediates*, 2015, pp.1-38. doi: 10.1007/s11164-015-2084-4
8. Chang F.-S., Chen W., Wang C., Tzeng C.-C., Chen Y.-L. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2010, Vol. 18(1), pp.124-133. Cited 40 times. doi:10.1016/j.bmc.2009.11.012
9. Ukrainets I. V., Bereznyakova N. L., Turov A. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, Vol. 44(7), pp.833-837. Cited 2 times. doi:10.1007/s10593-008-0118-1
10. Zubkov V. O., Tsapko T. O., Gritsenko I. S., Rushchak N. I. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2011, Vol. 9, No.4, pp.38-41.
11. Zubkov V. O., Ruschak N. I., Kamenetska O. L., Gritsenko I. S. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2015, Vol. 13, No.4, pp.32-36.
12. Zubkov V. A., Gritsenko I. S., Podolsky I. N., Taran E. A., *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii*, 2008, Vol. 6(3), pp.48-52.
13. Klamt Andreas, Schürmann G. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* 5, 1993, pp.799-805. Cited 5054 times. doi:10.1039/P29930000799
14. Wolff S. K., Ziegler T. *The Journal of Chemical Physics.*, 1998, Vol. 109(3), pp.895-905. Cited 259 times. doi:10.1063/1.476630
15. Mennucci B. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2012, Vol. 2(3), pp.386-404. Cited 87 times. doi:10.1002/wcms.1086

УДК 547.54:311.37 + 615.31

# СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ АНІОНАРИЛЮВАННЯ З СУЛЬФАНІЛАМІДНИМ ФРАГМЕНТОМ

З.І.Янів, Р.В.Симчак, О.В.Покришко\*, Г.М.Тулайдан, В.С.Барановський,

\*С.І.Климнюк, Б.Д.Грищук

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка

46027, м. Тернопіль, вул. М. Кривоноса, 2. E-mail: baranovskyj@chem-bio.com.ua

\*Тернопільський державний медичний університет

**Ключові слова:** сульфаніламід; тетрафлуороборат 4-сульфамідофенілдіазонію; галогено- і тіоціанатоарилування; антибактеріальні та протигрибкові властивості

Реакцією аніонарилювання синтезовані продукти, що містять сульфаніламідний фрагмент. Взаємодією тетрафлуороборату 4-сульфамідофенілдіазонію із акриламідом, стиреном і фумаровою кислотою в умовах купрокаталізу одержані 3-(4-сульфамідофеніл)-2-тіоціанато(бромо)пропанаміди, 4-(2-тіоціанато(бромо, хлоро)-2-фенілетил)бензенсульфонаміди, 2-(4-сульфамідофеніл)фумарова і 2-бромо-3-(4-сульфамідофеніл)бутандіоїва кислоти з виходами 36-82%. Конкуруючим процесом реакції аніонарилювання є утворення продуктів реакції Зандмейєра – 4-(ізо)тіоціанато(хлоро, бромо)бензенсульфонамідів. У випадку тіоціанатоарилування фумарової кислоти селективно утворюється продукт арилювання – 2-(4-сульфамідофеніл)фумарова кислота. Структура синтезованих сполук підтверджена даними ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H-спектрів. Досліджено антимікробну дію цих сполук відносно музейних штамів стафілококів, кишкових паличок, аеробних бацил, псевдомонад та дріжджових грибів. Встановлено, що сульфаніламідні похідні характеризуються антибактеріальною та протигрибковою активністю, яка найбільш виражена для арилалкільних тіоціанатів на основі акриламідів. Проведені дослідження підтвердили позитивний вплив введення сульфаніламідного фрагменту в структуру продуктів аніонарилювання ненасичених сполук на розширення спектра антимікробної активності і зменшення значень мінімальних інгібуючих концентрацій.

## THE SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANIONARYLATION PRODUCTS CONTAINING THE SULFONAMIDE FRAGMENT

Z.I.Yaniv, R.V.Symchak, O.V.Pokryshko, H.M.Tulaydan, V.S.Baranovsky, S.I.Klymnyuk, B.D.Grishchuk

**Key words:** sulfonamides; 4-sulphonamidophenyldiazonium tetrafluoroborate; halogeno- and thiocyanatoarylation; antibacterial and antifungal properties

Products containing the sulfonamide fragment have been synthesized by anionarylation reaction. 3-(4-Sulfonamidophenyl)-2-thiocyanato(bromo)propanamides, 4-(2-thiocyanato(bromo, chloro)-2-phenylethyl)benzenesulfonamides, 2-(4-sulfonamidophenyl)fumaric and 2-bromo-3-(4-sulfonamidophenyl)butanedioic acids have been obtained by the copper-catalyst reaction of 4-sulfonamidophenyldiazonium tetrafluoroborate with acrylamide, styrene and fumaric acid with the yields of 36-82%. The anionarylation competing process is formation of 4-(iso)thiocyanato(chloro, bromo)benzenesulfonamides as Sandmeyer reaction products. In case of thiocyanatoarylation of fumaric acid 2-(4-sulfonamidophenyl)fumaric acid is selectively formed as an arylation product. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by IR- and <sup>1</sup>H NMR-spectra. The antimicrobial activity of these compounds in relation to the museum strains of staphylococcus, E.coli, aerobic bacillus and yeasts fungi has been studied. It has been found that sulfonamide derivatives are characterized by a high antibacterial and antifungal activity, which is the most pronounced for arylalkyl thiocyanates based on acrylamide. The research conducted has confirmed the positive impact of the sulfonamide fragment introduction in the structure of anionarylation products of unsaturated compounds to expand the range of the antimicrobial activity and decrease of the minimum inhibitory concentration.

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ АНИОНАРИЛЮВАННЯ, СОДЕРЖАЩИХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЙ ФРАГМЕНТ

З.И.Яниев, Р.В.Симчак, О.В.Покришко, Г.М.Тулайдан, В.С.Барановский, С.И.Климнюк, Б.Д.Грищук

**Ключевые слова:** сульфаниламид; тетрафтороборат 4-сульфамидофенилдиазония; галоген- и тиоцианатоарилуование; антибактериальные и противогрибковые свойства

Реакцией анионарилювання синтезовані продукти, що містять сульфаниламідний фрагмент. Взаємодією тетрафторобората 4-сульфамидофенілдіазонія з акриламідом, стирином і фумаровою кислотою в каталітичних умовах отримані 3-(4-сульфамидофеніл)-2-тіоціанато(бром)пропанаміди, 4-(2-тіоціанато(бром, хлор)-2-фенілетил)бензолсульфонаміди, 2-(4-сульфамидофеніл)фумарова і 2-бром-3-(4-сульфамидофеніл)бутандіоїва кислоти з виходами 36-82%. Конкуруючим процесом реакції аніонарилювання являється утворення продуктів реакції Зандмейєра – 4 (ізо)тіоціанато(хлор, бром)бензолсульфонамідів. В випадку тіоціанатоарилування фумарової кислоти селективно утворюється продукт арилювання – 2-(4-сульфамидофеніл)фумарова кислота. Структура синтезованих сполук підтверджена даними ІК- та ЯМР <sup>1</sup>H-спектрів. Досліджено протимікробну дію цих сполук відносно музейних штамів стафілококів, кишкових паличок, аеробних бацилл і дріжджових грибів. Встановлено, що сульфамідні похідні характеризуються протимікробною активністю, яка найбільш виражена для арилалкільних тіоціанатів на основі акриламідів. Проведені дослідження підтвердили позитивний вплив введення сульфаниламідного фрагменту в структуру продуктів аніонарилювання ненасичених сполук на розширення спектра їх протимікробної активності і зменшення значень мінімальних інгібуючих концентрацій.

Сульфаніламідні препарати характеризуються досить широким спектром антимікробної активності. Вони є ефективними по відношенню до грампозитивних та грамнегативних коків, кишкової палички, холерного вібріону, клостридії, збудників малярії, пневмоцистів, хламідії, збудників сибірки, дифтерії, чуми, патогенних грибів тощо [1, 2].

Механізм хіміотерапевтичної дії сульфаніламідних препаратів ґрунтується на їх спільній структурі і *n*-амінобензойній кислоті (ПАБК), завдяки чому, конкуруючи з нею, вони залучаються до метаболізму бактерій. Шляхом конкуренції з ПАБК сульфаніламідні перешкоджають її використанню мікроорганізмами для синтезу дигідрофолієвої кислоти, яка за участю редуктази перетворюється на метаболічно активний кофермент – тетрагідрофолієву кислоту, зайняту у процесах синтезу піримідинових основ ДНК та РНК [3].

Найпростіший і найбільш відомий сульфаніламідний препарат – білий стрептоцид має достатньо виражену бактеріостатичну дію, проте суттєво поступається сучасним антибіотикам. Зокрема, штами ентерококів, синьогнійної палички та анаеробних бацил є індиферентними до стрептоциду. Тому перспективним напрямком медичної хімії видається структурна модифікація *n*-амінобензенсульфаміду з метою конструювання нових сульфаніламідних похідних – потенційних біологічно активних речовин [4-6].

Наявність аміногрупи в *para*-положенні до сульфамідного фрагменту дозволяє використовувати стрептоцид як ароматичний амін, діазотуванням якого можна одержати солі 4-сульфамідофеніл-

діазонію – ефективних арилюючих реагентів, що містять фармакофорний замісник [7].

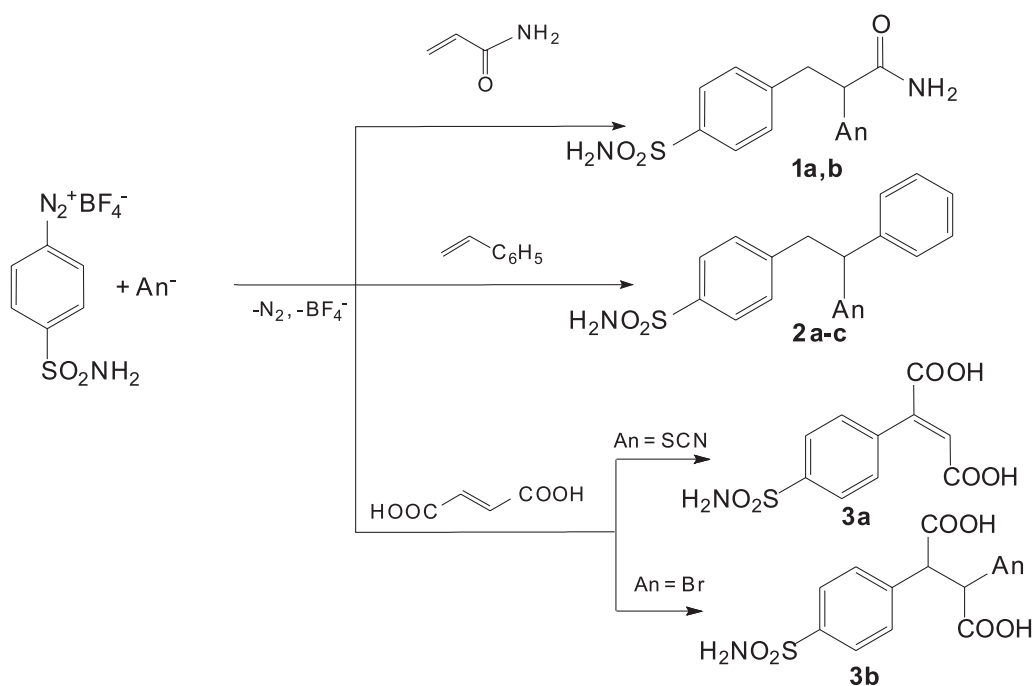
Реакція аніонарилювання [8, 9] виявилась зручним методом одержання біологічно активних речовин, які виявляють високу антимікробну, протівірусну, протитуберкульозну та протипухлинну активність. Введення таких солей в реакції аніонарилювання ненасичених сполук суттєво розширює її синтетичні можливості в плані створення нових біоактивних сульфамідів [10].

Синтезовані раніше продукти галогено- та тіоціанатоарилювання похідних  $\alpha,\beta$ -ненасичених кислот [11] виявилися достатньо ефективними в плані антибактеріальної та антигрибкової активності [12]. Зокрема, 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанаміди характеризуються яскраво вираженою антикандидозною дією, пригнічуючи ріст штамів *C. albicans* при концентрації 3,9-7,8 мкг/мл [13].

З метою синтезу продуктів аніонарилювання, що містять сульфаніламідний фрагмент, нами використані реакції тетрафлуороборату 4-сульфамідофенілдіазонію з акриламідом, стиреном та фумаровою кислотою у присутності тіоціанат-, бромід- та хлорид-аніонів.

Встановлено, що такі перетворення супроводжуються елімуванням азоту діазогрупи і утворенням продуктів приєднання сульфамідофенільного фрагменту і аніона до кратних карбон-карбонів зв'язків досліджених ненасичених сполук (схема).

Реакції проводили у водно-ацетоновому (1:4) середовищі при  $-20 \div -5^\circ\text{C}$  (тіоціанатоарилювання) і  $15-20^\circ\text{C}$  (бромоарилювання) в умовах купрока-



1-3: An = SCN (a), Br (b), Cl (c)



Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих сполук **1-3**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С	Т					Формула	Вирахувано, %				
			С	Н	Br(Cl)	N	S		С	Н	Br(Cl)	N	S
<b>1a</b>	82	205-207	41.88	3.99	–	14.97	22.60	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	42.09	3.89	–	14.73	22.47
<b>1b</b>	70	160-163	35.03	3.54	25.74	9.31	10.59	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	35.19	3.61	26.01	9.12	10.44
<b>2a</b>	55	140-142	56.44	4.29	–	8.73	20.32	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	56.58	4.43	–	8.80	20.14
<b>2b</b>	49	169-171	49.26	4.01	23.71	4.26	9.33	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>2</sub> S	49.42	4.15	23.48	4.12	9.42
<b>2c</b>	36	210-212	56.69	4.73	12.18	4.62	10.96	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub> S	56.85	4.77	11.99	4.74	10.84
<b>3a</b>	62	185-186	44.46	3.50	–	5.28	11.95	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>6</sub> S	44.28	3.34	–	5.16	11.82
<b>3b</b>	53	190-192	34.33	2.99	22.51	4.12	9.19	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>6</sub> S	34.11	2.86	22.69	3.98	9.11

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H-спектри сполук **1-3**

Сполука	ІЧ-спектр, нуйол, ν, см <sup>-1</sup>			Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.ч.
	SO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	SCN	
<b>1a</b>	1364, 1156	3364, 3272, 3200	2152	7.81 с, 7.49 с (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.78 д, 7.60 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8 Гц, 8.4 Гц); 7.34 с (2H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 4.28 т (1H, CH(SCN), J 7.2 Гц); 3.35 дд, 3.18 дд (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 6.8 Гц)
<b>1b</b>	1360, 1152	3356, 3276, 3196	–	7.80 с, 7.49 с (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.74 д, 7.57 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8 Гц, 8.8 Гц); 7.31 с (2H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 4.28 т (1H, CH(Br), J 7.6 Гц); 3.41 дд, 3.20 дд (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 7.6 Гц)
<b>2a</b>	1368, 1156	3284, 3204	2156	7.72 д, 7.59 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8.4 Гц, 7.6 Гц); 7.43-7.26 м (7H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.15 т (1H, CH(Br), J 7.2 Гц); 3.40 д, 3.26 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 7.2 Гц)
<b>2b</b>	1368, 1152	3280, 3208	–	7.70 д, 7.53 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8 Гц, 7.2 Гц); 7.39-7.24 м (7H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.62 т (1H, CH(Br), J 7.6 Гц); 3.62 д, 3.46 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 7.6 Гц)
<b>2c</b>	1372, 1156	3280, 3204	–	7.78 д, 7.60 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8 Гц, 7.6 Гц); 7.41-7.21 м (7H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.70 т (1H, CH(Br), J 7.2 Гц); 3.66 д, 3.52 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 7.2 Гц)
<b>3a</b>	1376, 1160	3268, 3200	–	13.12 ш.с. (2H, COOH); 7.86 д, 7.61 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8.4 Гц, 8.4 Гц); 7.48 с (2H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 6.19 с (1H, CH=)
<b>3b</b>	1372, 1164	3272, 3208	–	13.05 ш.с. (2H, COOH); 7.78 д, 7.74 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8.8 Гц, 8.4 Гц); 7.45 с (2H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); (1H, CH(Br), J 11.6 Гц); 4.14 д (1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 11.2 Гц)

талізу. Найвищі виходи цільових продуктів **1-3** досягаються за умов введення 1.2-кратних надлишків солі діазонію і аніоноідного реагенту.

Аніонарилювання також супроводжується конкуруючим процесом нуклеофільного заміщення діазогрупи на аніон з утворенням 4-тіо(ізотіо)ціанато(хлоро, бром)бензенсульфонамідів (до 35%).

Слід зазначити, що в умовах реакції хлороарилювання акриламідів і фумарової кислоти спостерігається домінуюче утворення 4-хлорбензенсульфамідів, а цільові продукти за даними ЯМР <sup>1</sup>H-спектрів зафіксовані лише в слідових кількостях. Ймовірною причиною цього є те, що процеси нуклеофільного заміщення діазогрупи і хлороарилювання відбуваються фактично в однаковому температурному інтервалі за умов наявності електроноакцепторних груп в ароматичному ядрі діазосолі.

Утворення продуктів арилювання у випадку тіоціанатоарилювання фумарової кислоти можна пояснити наступним чином. На наш погляд, інтер-

медіатом реакції є нестійкий продукт тіоціанатоарилювання, стабілізація якого проходить в результаті елімінування гідрогентіоціанату.

Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР <sup>1</sup>H-спектрів синтезованих сполук **1-3** представлені в табл. 1 і 2.

Структура синтезованих сполук **1-3** підтверджується даними ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії. Зокрема, в їх ІЧ-спектрах спостерігаються характеристичні смуги поглинання аміно- (3284-3268, 3208-3196 см<sup>-1</sup>) та сульфогрупи (1376-1364, 1164-1152 см<sup>-1</sup>) сульфамідного фрагменту. Спектри сполук **1a-3a** додатково містять смуги поглинання тіоціанатної (2156-2152 см<sup>-1</sup>), а сполук **1a,b, 3a,b** – карбонільних груп у складі амідного (1676-1672 см<sup>-1</sup>) і карбоксильного (1736-1724 см<sup>-1</sup>) фрагментів. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H характеризуються сигналами протонів ароматичних ядер (7.86-7.49 м.ч.), аміногруп сульфамідного фрагменту (7,48-7,31 м.ч.) та протонів метиленових груп, зв'язаних із ароматичними



Таблиця 3

## Антимікробна активність сполук 1-3

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів									
	<i>S. aureus</i> 6538		<i>E. coli</i> 25992		<i>C. albicans</i> 885-653		<i>B. subtilis</i> 6633		<i>P. aeruginosa</i> 9027	
	Концентрація препаратів (мкг/мл)									
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
<b>1a</b>	250	500	125	250	3.9	7.8	7.8	15.6	3.9	7.8
<b>1b</b>	250	500	125	250	250	500	62.5	125	62.5	62.5
<b>2a</b>	31.2	62.5	31.2	62.5	62.5	125	31.2	62.5	125	250
<b>2b</b>	31.2	62.5	31.2	62.5	62.5	125	62.5	125	125	250
<b>2c</b>	125	125	125	250	125	250	125	250	62.5	125
<b>3a</b>	250	500	125	250	62.5	125	62.5	62.5	62.5	125
<b>3b</b>	125	250	7.8	15.6	62.5	125	125	250	125	125

ядрами (3,66-3,18 м.ч.). Інші сигнали відповідають протонам фрагментів вихідних ненасичених сполук (табл. 2).

Нами досліджено антимікробну дію сполук **1-3** відносно музейних штамів бактерій (*S. aureus* ATCC 6538, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027) та дріжджових грибів (*C. albicans* ATCC 885-653).

Встановлено, що випробувані об'єкти загалом проявляють антимікробну активність середнього ступеня щодо запропонованих тест-мікроорганізмів, проте сполуки **1a** і **3a** мають яскраво виражену селективну бактерицидну дію (табл. 3).

Найвищу чутливість культура грамполозитивних коків виявила до сполук **2a** і **2b** (МБсК становила 31,2 мкг/мл). Сполука **2c** діяла бактерицидно на культуру *S. aureus* в розведенні 125 мкг/мл, а інші речовини характеризувалися слабкою бактеріостатичною дією.

Чутливість культури *E. coli* до синтезованих сполук коливалася в межах 31,2-125 мкг/мл. Виключення становила сполука **3b**, яка ефективно пригнічувала ріст культури кишкової палички в розведенні 7,8 мкг/мл. З дещо меншою силою синтезовані речовини діяли на грамнегативну тест-культуру *P. aeruginosa*. Сполуки **1b**, **2c** і **3a** були ефективними проти синьогнійних паличок у розведенні 62,5 мкг/мл. З досліджених речовин **1-3** найбільш виражені антимікробні властивості має тіоціанатоамід **1a**, активність якого стосовно штамів *C. albicans*, *P. aeruginosa* і *B. subtilis* виявилась на рівні 3,9-7,8 мкг/мл.

Порівняння антимікробної дії 3-арил-2-тіоціанатоамідів, описаних в роботах [11, 12], із синтезованими сполуками **1a**, **b** свідчить про позитивний вплив сульфамідамідного фрагменту в їх структурі на розширення спектра активності і зменшення значення мінімальних інгібуючих концентрацій.

Таким чином, результати мікробіологічних досліджень дозволяють говорити про ефективність сполук **1-3** в плані протигрибкової, а в окремих випадках і антибактеріальної активності, що розкриває перспективи їх використання як синтетичних блоків для конструювання нових препаратів селективної дії.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук **1-3** записані у вазеліновій олії на спектрофотометрі Specord M80 в діапазоні 4000,400 см<sup>-1</sup>. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H отримані в ДМСО-d<sub>6</sub> на приладах Varian Mercury (400 МГц) і Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 [елюенти гексан – бензол – ацетон (2:1:1), гексан – метанол (3:1)].

**3-(4-Сульфамідофеніл)-2-тіоціанатопропанамід (1a)**. До 1,3 г (28 ммоль) акриламід, 0,7 г (19 ммоль) тетрафлуороборату купруму (II), 2,15 г (31 ммоль) тіоціанату калію в 75 мл водно-ацетонової (1:4) суміші додавали при -15÷-8°C впродовж 45 хв 6 г (20 ммоль) тетрафлуороборату 4-сульфамідофенілдіазонію. Після закінчення виділення азоту (~1,5 год) до реакційної суміші додавали 20 мл води і екстрагували 50 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили хлоридом кальцію. Після упарювання етеру залишок кристалізували з метанолу. Одержали 4,5 г (83%) сполуки (**1**) у вигляді безбарвних кристалів із температурою плавлення 205-207°C (з метанолу).

Аналогічно одержували сполуки **1b**, **2a-c**, **3a**, **b**.

#### Мікробіологічне дослідження

Антимікробну активність синтезованих речовин визначали за допомогою методу серійних розведень у рідкому поживному середовищі (МПБ).

Спочатку готували 1% маточні розчини речовин у ДМФА. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:20 до 1:640. У кожен пробірник вносили по 0,2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл  $10^5$  в 1 мл. Посіви інкубували при  $37^\circ\text{C}$  протягом 18-24 год, після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту мікроорганізмів. За мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату. Висіваючи вміст пробірок з відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК). Контролем слугували пробірки, які містили еквівалентну кількість ДМФА.

#### Література

1. Mashkovskiy M. D. *Lekarstvennyie sredstva*, Moscow: Novaya volna, 2010, 1216 p.
2. Kar A. *Medicinal Chemistry, New Age International*, 2005, pp.504-530.
3. Maren T. H. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1976, Vol. 16, pp.309-327.
4. Ajeet A., Mishra A. K., Kumar A. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 2015, Vol. 3, No.1, pp.18-24.
5. Scozzafava A., Owa T., Mastrolorenzo A., Supuran C. T. *Curr. Med. Chem.*, 2003, Vol. 10(11), pp.925-953.
6. Supuran C. T., Casini A., Scozzafava A. *Med. Res. Rev.*, 2003, Vol. 23(5), pp.535-558.
7. Gaffer H. E., Mohamed M. E. Zahran M.K. *Life Sci. J.*, 2014, Vol. 11(11), pp.138-142.
8. Grishchuk B. D., Gorbovoi P. M., Ganushchak N. I., Dombrovskii A. V. *Russ. Chem. Rev.*, 1994, Vol. 63, pp.257-267.
9. Grishchuk B. D., Horbovy P. M., Baranovskyy V. S., Ganushchak N. I. *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2008, Vol. 6, No.3(23), pp.16-32.
10. Grishchuk B. D., Baranovskyy V. S., Klymnyuk S. I. *Farm. Chasopys*, 2011, No.4(20), pp.117-126.
11. Baranovskii V. S., Simchak R. V., Grishchuk B. D. *Russ. Journal of Gen. Chem.*, 2009, Vol. 79(2), pp.269-273.
12. Grishchuk B. D., Baranovskii V. S., Klimnyuk S. I. *Pharm. Chem. Journ.*, 2011, Vol. 45(9), pp.532-535.
13. Grishchuk B. D., Symchak R. V., Baranovskii V. S., Klimnyuk S. I., Pokryshko E. V. *Pharm. Chem. Journ.*, 2013, Vol. 47(6), pp.307-309.

Надійшла до редакції 01.03.2016 р.

Кожен дослід повторювався десятикратно. Результати оброблені методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (Me).

#### Висновки

1. Взаємодією тетрафлуороборату 4-сульфамідофенілдіазонію з акриламідом, стиреном і фумаровою кислотою одержані продукти хлоро-, бромота тіоціанатоарилування, які містять у структурі молекул сульфамідні фрагменти.

2. Встановлено, що синтезовані сульфамідофенільні похідні ненасичених сполук характеризуються вираженою антибактеріальною та противірусною активністю, яка є найвищою за умов поєднання в їх структурі тіоціанатних і сульфамідних груп.

## ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

НАЗУСТРІЧ VIII НАЦІОНАЛЬНОМУ З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ .....	3
XXIV УКРАЇНСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ З ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ. ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ .....	6
ПОЛІЦИКЛІЧНІ СИСТЕМИ З ПІРИДОПІРИМІДИНОВИМИ ТА ПТЕРИДИНОВИМИ ЯДРАМИ / I.V.Дяченко, Р.І.Васькевич, М.В.Вовк.....	7
Polycyclic systems with the pyridopyrimidine and pteridine nuclei / I.V.Dyachenko, R.I.Vaskevich, M.V.Vovk Полициклические системы с пиридопиримидиновыми и птеридиновыми ядрами / И.В.Дяченко, Р.И.Васькевич, М.В.Вовк	
THE USE OF ALIPHATIC ALDEHYDES IN THE SYNTHESIS OF NEW PYRAN ANNULATED DERIVATIVES OF 1 <i>H</i> -2,1-BENZOTHAZIN-4-ONE 2,2-DIOXIDE VIA DOMINO-TYPE INTERACTIONS. THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE COMPOUNDS SYNTHESIZED / D.A.Lega, N.I.Filimonova, O.G.Geyderikh, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk .....	29
Використання аліфатичних альдегідів у синтезі нових 1 <i>H</i> -2,1-бензотіазин-4-он 2,2-діоксидів, конденсованих з пірановим ядром за допомогою доміно-взаємодій. Антимікробна активність синтезованих сполук / Д.О.Лега, Н.І.Філімонова, О.Г.Гейдеріх, В.П.Черних, Л.А.Шемчук Использование алифатических альдегидов в синтезе новых 1 <i>H</i> -2,1-бензотиазин- 4-он 2,2-диоксидов, конденсированных с пирановым ядром с помощью домино-реакций. Антимикробная активность синтезированных соединений / Д.А.Лега, Н.И.Филимонова, О.Г.Гейдерих, В.П.Черных, Л.А.Шемчук	
THE STUDY OF THE COMPLEXATION OF CALIX[4]ARENE AND CALIX[4]RESORCINARENE WITH RESIN ACIDS BY THE RP HPLC METHOD. BINDING CONSTANTS DETERMINATION / O.I.Kalchenko, S.O.Cherenok, A.V.Solovyov, V.V.Gorbachuk, S.Yu.Suikov, V.I.Kalchenko .....	41
Дослідження комплексоутворення калікс[4]арену та калікс[4]резорцинарену із смоляними кислотами методом ОФ ВЕРХ. Визначення констант зв'язування / О.І.Кальченко, С.О.Черенок, А.В.Соловйов, В.В.Горбачук, С.Ю.Суйков, В.І.Кальченко Исследование комплексообразования каликс[4]арена и каликс[4]резорцинарена со смоляными кислотами методом ОФ ВЭЖХ. Определение констант связывания / О.И.Кальченко, С.А.Черенок, А.В.Соловйов, В.В.Горбачук, С.Ю.Суйков, В.И.Кальченко	
5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5- <i>c</i> ]QUINAZOLINES. MESSAGE 3. SYNTHESIS OF 2-ARYL- 5-TRICHLOROMETHYL-5,6-DIHYDRO[1,2,4]TRIAZOLO[1,5- <i>c</i> ]QUINAZOLINES AND THEIR REACTIVITY TOWARDS <i>N</i> -NUCLEOPHILES / S.V.Kholodnyak, O.Yu.Voskoboynik, S.I.Kovalenko, T.Yu.Sergeieva, S.I.Okovytyu, S.V.Shishkina .....	47
5,6-Дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i> ]хіназоліни. Повідомлення 3. Синтез 5-трихлорометил- 2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолінів і їх реакційна здатність по відношенню до <i>N</i> -нуклеофілів / С.В.Холодняк, О.Ю.Воскобойнік, С.І.Коваленко, Т.Ю.Сергєєва, С.І.Оковитий, С.В.Шишкіна 5,6-Дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i> ]хиназолины. Сообщение 3. Синтез 5-трихлорометил-2-арил- 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i> ]хиназолинов и их реакционная способность по отношению к <i>N</i> -нуклеофилам / С.В.Холодняк, А.Ю.Воскобойник, С.И.Коваленко, Т.Ю.Сергеева, С.И.Оковитый, С.В.Шишкина	

THE EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDY OF TAUTOMERISM OF 3-SUBSTITUTED 2-METHYL-QUINOLINE-4 (1H)-ONES / V.O.Zubkov, O.B.Rozhenko, N.I.Ruschak, I.S.Gritsenko.....	53
Експериментальні та теоретичні дослідження таутомерії серед 3-заміщених 2-метилхінолін- 4(1H)-онів / В.О.Зубков, О.Б.Роженко, Н.І.Рушак, І.С.Гриценко	
Экспериментальные и теоретические исследования таутомерии среди 3-замещенных 2-метилхинолин-4(1H)-онов / В.А.Зубков, А.Б.Роженко, Н.И.Рушак, И.С.Гриценко	
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ АНІОНАРИЛЮВАННЯ З СУЛЬФАНІЛАМІДНИМ ФРАГМЕНТОМ / З.І.Янів, Р.В.Симчак, О.В.Покришко, Г.М.Тулайдан, В.С.Барановський, С.І.Климнюк, Б.Д.Грищук .....	60
The synthesis and the antimicrobial activity of anionarylation products containing the sulfonamide fragment / Z.I.Yaniv, R.V.Symchak, O.V.Pokryshko, H.M.Tulaydan, V.S.Baranovskyu, S.I.Klymnyuk, B.D.Grishchuk	
Синтез и противомикробная активность продуктов анионарилирования, содержащих сульфаниламидный фрагмент / З.И.Янив, Р.В.Симчак, Е.В.Покришко, Г.Н.Тулайдан, В.С.Барановский, С.И.Климнюк, Б.Д.Грищук	