

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



---

---

Рік заснування – 1966

**ЖУРНАЛ**  
**ОРГАНІЧНОЇ ТА**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**



**JOURNAL**  
**OF ORGANIC AND**  
**PHARMACEUTICAL CHEMISTRY**



**ЖУРНАЛ**  
**ОРГАНИЧЕСКОЙ И**  
**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

2014 – том 12, выпуск 4(48)

Харків  
НФаУ

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

**Редакційна колегія:**

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

**Редакційна рада:**

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

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

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

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

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії НАН України, протокол №15 від 01.12.2014 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №3 від 28.11.2014 р.

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

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

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

Підписано до друку 10.12.2014 р. Формат 60x84 1/8.

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

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

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 12, випуск 4 (48), 2014

ISSN 2308-8303

© Національний фармацевтичний університет, 2014

UDC 547.467'856:615.277.3]-047.37

# THE STRUCTURAL OPTIMIZATION OF [(2-R-QUINAZOLIN-4-YLIDENE)HYDRAZONO]CARBOXYLIC ACIDS AND ESTERS – APPROACH FOR CREATING A NEW CLASS OF COMPOUNDS WITH THE ANTICANCER ACTIVITY

O.Yu.Voskoboynik<sup>a</sup>, O.V.Karpenko<sup>b</sup>, S.I.Kovalenko<sup>a</sup>, G.G.Berest<sup>a</sup>, V.V.Ivchuk<sup>c</sup>, V.M.Shvets<sup>a</sup><sup>a</sup> Zaporizhzhia State Medical University

26, Mayakovsky ave., 69035, Zaporizhzhia, Ukraine. E-mail: kovalenkoserhiy@gmail.com

<sup>b</sup> Enamine Ltd (Ukraine)<sup>c</sup> Kryvyi Rih Institute of Metallurgy of the Kryvyi Rih National University*Key words: quinazolines; structural optimization; anticancer; structure – activity relationship*

The strategies of the search of novel effective anticancer agents via optimization of [(2-R-quinazoline-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids and their esters are summarized in this article. To develop the most efficient synthetic approaches of initial substances the available information about chemical properties of [(2-R-quinazoline-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids and their derivatives has been generalized and systematized. The basic approaches for optimization of the initial substances structure included variation of substituents in position 2, creation and removal of conformational constraints and introduction of substituents into the cyclisation products. It has been shown that (3H-quinazoline-4-ylidene)hydrazine easily interacts with  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -ketocarboxylic acids and their esters with formation of the corresponding hydrazonoderivatives. The given compounds are multicenter reagents, which are able to cyclize into the corresponding 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones. 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones are a class of electron-deficient heterocyclic systems and may be cleaved under the action of strong nucleophiles, in particular hydrazine, followed by formation of the corresponding 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazine-5(2H)-ones or 3'-(2-aminophenyl)-3-R-spiro[pirazoline-5,6'(1'H)-1,2,4-tiazine]-5'(4'H)-ones. A comparative description of spectral characteristics of the compounds synthesized has also been presented. The highest anticancer activities have been shown by compounds 2c, 3b and 3c against leukemia cell lines CCRF-CEM ( $\log GI_{50} = -6.10; 6.05; 5.81$ , respectively), compound 3b and 3c against breast cancer cell lines HS 578T ( $\log GI_{50} = -5.83; -6.43$ , respectively). The results of SAR-analysis have been discussed and directions of further modification of the structures studied have been proposed.

## СТРУКТУРНА ОПТИМІЗАЦІЯ [(2-R-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗОНО]КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЕСТЕРІВ – ПІДХІД ДО СТВОРЕННЯ НОВОГО КЛАСУ СПЛУК З ПРОТИРАКОВОЮ ДІЄЮ

О.Ю.Воскобойнік, О.В.Карпенко, С.І.Коваленко, Г.Г.Берест, В.В.Івчук, В.М.Швець

**Ключові слова:** хіназоліни; структурна оптимізація; протираковий; взаємозв'язок структура – активність

Узагальнені стратегії пошуку нових ефективних протиракових агентів, засновані на структурній оптимізації [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно]карбонівих кислот та їх естерів. Для розробки найбільш ефективних синтетичних напрямків модифікації вихідних сполук проаналізовано та систематизовано наявний матеріал щодо хімічних властивостей [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно]карбонівих кислот та їх похідних. Основні напрямки оптимізації структури вихідних сполук полягали у варіюванні замісників у положенні 2, накладанні та усуненні конформаційних обмежень та введенні замісників у продукти їх циклізації. Показано, що 3H-хіназолін-4-іліденгідразин легко взаємодіє з  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -кетокарбонівими кислотами та їх естерами з утворенням відповідних гідразонопохідних. Зазначені сполуки являють собою мультицентрові реагенти та здатні до циклізації у відповідні 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они. 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они являють собою електронодефіцитну гетероциклічну систему та розщеплюються під дією сильних нуклеофілів, зокрема гідразину, з утворенням відповідних 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів або 3'-(2-амінофеніл)-3-R-спіро[піразолін-5,6'(1'H)-1,2,4-триазин]-5'(4'H)-онів. Представлено порівняльний опис спектральних характеристик одержаних речовин. Найбільшу протиракову активність показали сполуки 2c, 3b та 3c по відношенню до клітин лейкемії лінії CCRF-CEM ( $\log GI_{50} = -6.10; 6.05; 5.81$  відповідно), сполуки 3b та 3c – раку молочної залози HS 578T ( $\log GI_{50} = -5.83; -6.43$  відповідно). Обговорені результати SAR-аналізу та запропоновані перспективні напрямки модифікації описаних сполук з метою створення високоефективних протиракових агентів.

## СТРУКТУРНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ [(2-R-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНО]КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ЭФИРОВ – ПОДХОД К СОЗДАНИЮ НОВОГО КЛАССА СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А.Ю.Воскобойник, А.В.Карпенко, С.И.Коваленко, Г.Г.Берест, В.В.Ивчук, В.М.Швець

**Ключевые слова:** хіназоліни; структурная оптимізація; противораковый; взаимосвязь структура – активность

Обобщены стратегии поиска новых эффективных противораковых агентов, которые основаны на структурной оптимизации [(2-R-хинозолін-4-илиден)гідразоно]карбонівих кислот и их эфиров. Для разработки наиболее эффективных синтетических направлений модификации исходных веществ проанализирован и систематизирован имеющийся материал относительно химических свойств [(2-R-хи-

назолин-4-илиден)гидразоно]карбоновых кислот и их производных. Основные направления оптимизации структуры исходных веществ заключались в варьировании природы заместителя в положении 2, наложении и снятии конформационных ограничений и введении заместителей в продукты их циклизации. Показано, что 3H-хиназолин-4-илиден)гидразин легко взаимодействует с  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -кетокрбонowymi кислотами и их эфирами с образованием соответствующих гидразонопроизводных. Данные соединения представляют собой мультицентровые реагенты и способны циклизоваться в соответствующие 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-оны. 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-оны представляют собой электронодефицитные системы и расщепляются под действием сильных нуклеофилов, в частности гидразина, с образованием соответствующих 3-(2-аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онов или 3'-(2-аминофенил)-3-R-спиро[пирозолин-5,6'(1'H)-1,2,4-триазин]-5'(4'H)-онов. Представлено сравнительное описание спектральных характеристик полученных веществ. Наибольшую противораковую активность показали соединения 2с, 3b та 3с по отношению к клеткам лейкемии CCRF-CEM ( $\log GI_{50} = -6.10$ ; 6.05; 5.81 соответственно), соединения 3b и 3с – рака молочной железы HS 578T ( $\log GI_{50} = -5.83$ ; -6.43 соответственно). Обобщены результаты SAR-анализа и предложены перспективные направления модификации описанных соединений с целью создания высокоэффективных противораковых агентов.

Quinazoline derivatives have always attracted attention as a promising object of investigations aimed at designing novel effective medicines. This fact may be explained by a high biological activity of natural and synthetic quinazolines and wide possibilities of chemical modification of the given heterocyclic system. During last twenty years the interest to the class of compounds mentioned above has significantly increased as a result of revealing the anticancer activity among substituted 4-anilinoquinazolines [5, 6, 15, 18]. Now members of the series mentioned are well known as a reversible EGFR-mediated tyrosine kinase inhibitor and widely used in the treatment of non-small cell lung cancer, pancreatic cancer and some other oncology diseases. Obviously the medicines presented, as well as other anticancer drugs are far from perfect, there are a lot of side effects, contraindications and administration details that constrain their application in therapeutic regimens, therefore, the further design of quinazoline based anticancer agents with improved characteristics is of significant interest.

It is known that the search of novel bioactive agents among structural analogues of the existing drugs is a commonly used approach. Thus, we decided to search a new class of substances with the anticancer activity among 4-substituted quinazolines, namely [(2-R-quinazolin-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids and derived products. Our choice is based on the suppo-

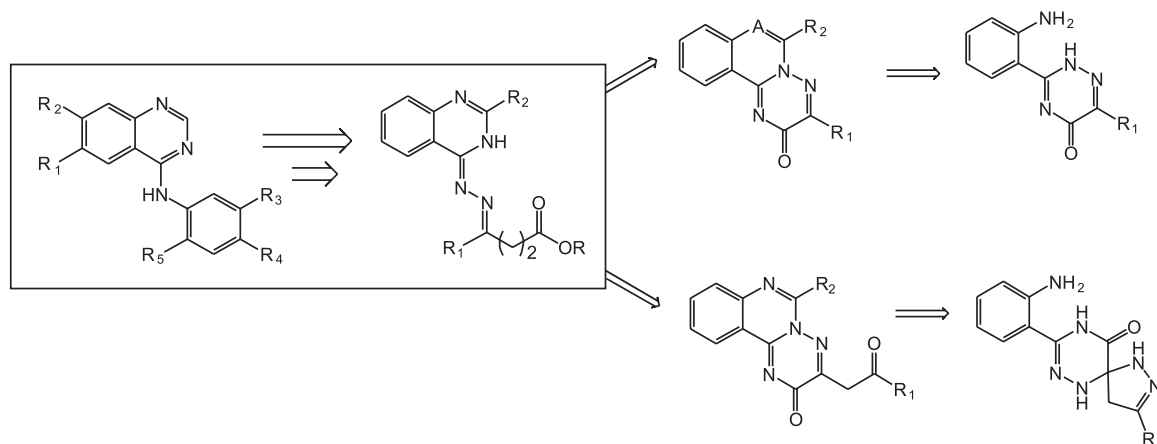
sition that combination of hydrazones of alkyl-(aryl-, heteryl-)carboxylic acids with the quinazoline fragment in one molecule, especially taken into account the broad antitumour potential of the latter, [1, 2, 12, 13] is a promising approach of finding new biologically active compounds.

Thus, the aim of this work is the purposeful search of anticancer agents in the range of [(2-R-quinazolin-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids based on the principles of the structural optimization of the molecule (Scheme 1) for detailed elaboration of the database and correlation of the “structure – antitumor activity”.

## Results and Discussion

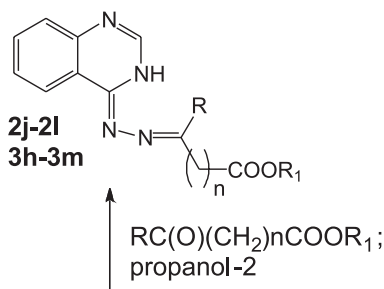
### Chemistry

At the first stage [(2-R-3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids and their esters (**2a-2i**, **3a-3g**, Fig.) were synthesized by the interaction of (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazine (**1.1**) with  $\alpha$ -oxocarboxylic acids and their esters in propan-2-ol with short-term heating or at room temperature. Similarly, the reaction of compound **1.1** with  $\gamma$ -oxocarboxylic acids and their esters, namely the formation of hydrazones **2j-2l**, **3h-3m**, occurs (Scheme 2). Whereas, to obtain the corresponding acid, in case of the failure with  $\beta$ -ketoglutaric acid, regardless of the temperature conditions of the reaction (transient heating,

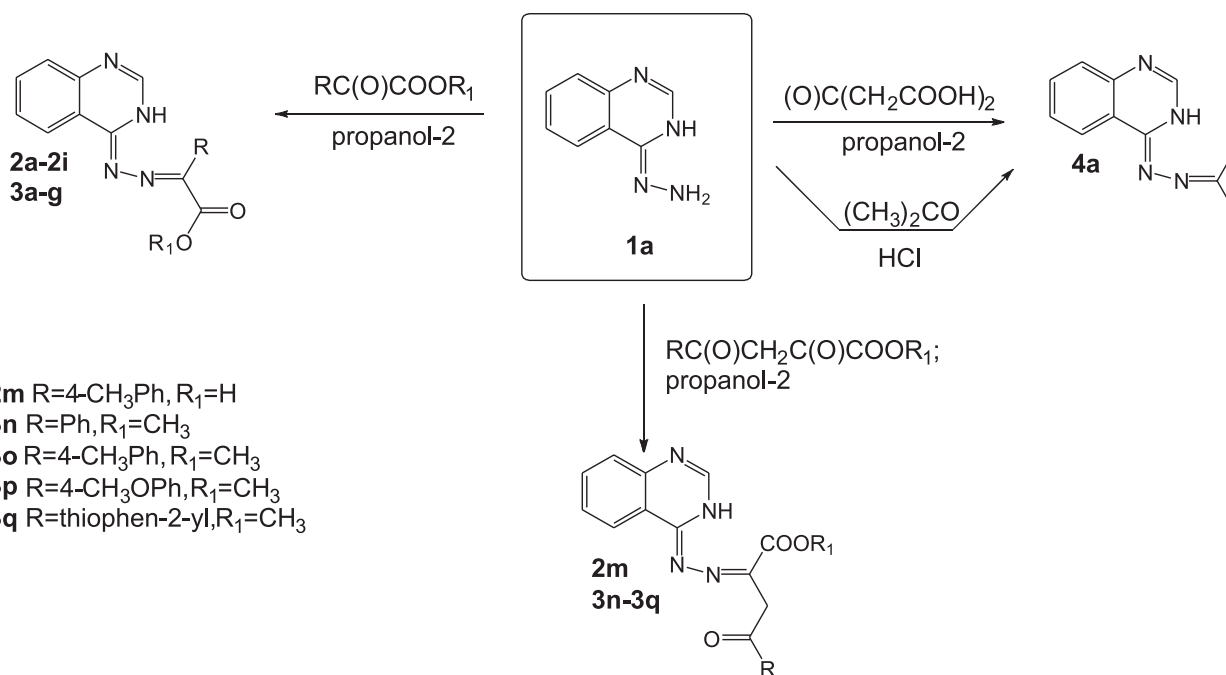


Scheme 1. Structures of quinazoline-based compounds and their medicinal chemistry optimization.

**2a** R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H; **3a** R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;  
**2b** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, R<sub>1</sub>=H  
**2c** R=Bn, R<sub>1</sub>=H; **3b** R=Bn, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**2d** R=4-NO<sub>2</sub>Bn, R<sub>1</sub>=H; **3c** R=4-NO<sub>2</sub>Bn, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**2e** R=Ph, R<sub>1</sub>=H; **3d** R=Ph, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**2f** R=4-CH<sub>3</sub>Ph, R<sub>1</sub>=H; **3e** R=4-CH<sub>3</sub>Ph, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**2g** R=4-CH<sub>3</sub>OPh, R<sub>1</sub>=H; **3e** R=4-CH<sub>3</sub>OPh, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**2h** =1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl, R<sub>1</sub>=H;  
**2i** =thiophen-2-yl, R<sub>1</sub>=H; **3g** thiophen-2-yl, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



**3h** R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n=1  
**3j** R=furan-2-yl, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n=1  
**2j** R=Ph, R<sub>1</sub>=H, n=2  
**3k** R=Ph, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n=2  
**2k** R=4-CH<sub>3</sub>Ph, R<sub>1</sub>=H, n=2  
**3l** R=4-CH<sub>3</sub>Ph, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n=2  
**2l** R=4-CH<sub>3</sub>Ph, R<sub>1</sub>=H, n=2  
**3m** R=4-CH<sub>3</sub>OPh, R<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n=2



Scheme 2. Interaction of (3*H*-quinazolin-4-ylidene)hydrazine (**1a**) with oxocarboxylic and 2,4-diooxocarboxylic acids and their esters.

room or 0-10°C temperature) and the reaction medium (ethanol, ethanol – water (1:1), propan-2-ol) *N*-Isopropylidene-*N'*-(quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazine was the product of the reaction (**4a**, Scheme 2).

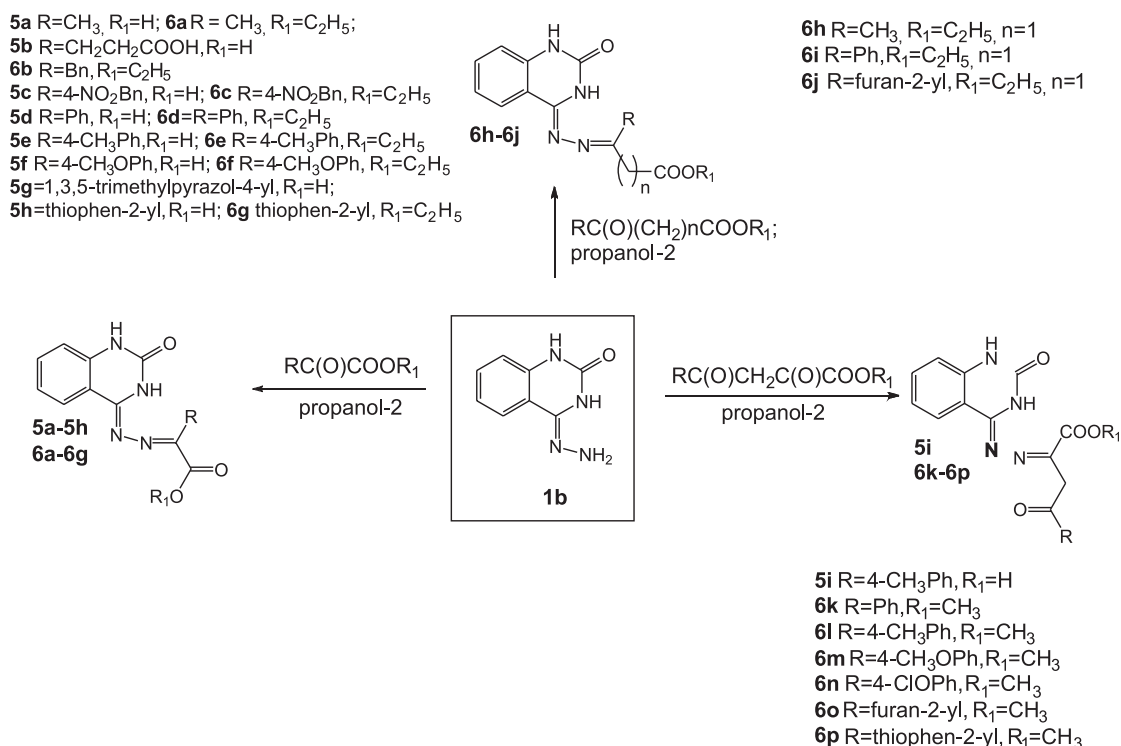
Under the given conditions hydrazine **1a** reacts with 4-aryl-(heteryl)-2,4-dioxobutanoic acids and their esters on the carbonyl group at C(2) atom, with the formation of the corresponding hydrazones (**2m**, **3n-3q**). It is important to note that these reactions should be carried out at room temperature because in more severe conditions a mixture of products is formed: the corresponding hydrazones **3n-3q** and products of their heterocyclization – 3-[2-(het)aryl-2-oxoethyl]-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones (**8a-8d**).

The quinazoline moiety was replaced by the quinazoline-2-one cycle in order to enhance the antitumour activity of the compounds synthesized and guided by the principles of the molecule optimization. The abovementioned reconstruction of the molecule estimates involving all functional groups, which are contacting with the biological target, in the initial state, and at the same time it leads to a new polar molecule fragment that can participate in the formation of hydrogen with the active conformation of the protein.

It is important that the reactivity of 4-hydrazono-1*H*-quinazolin-2-one (**1b**) with  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -oxocarboxylic acids and their esters in alcohols was slightly reduced and required acid catalysis. The low reactivity of compound **1b** was apparently due to the decrease of nucleophilic properties of the hydrazine group caused by the electron-withdrawing effect of the carbonyl group at position 2. Appropriate 2-*R*-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-quinazolin-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids and their esters were the products of the reaction (**5a-5h**, **6a-6j**, Scheme 3). Interaction of compound **1b** with 4-aryl-(heteryl)-2,4-dioxobutanoic acids and their esters occurred in more severe conditions (DMF, acetic acid, 1,4-dioxane and the reaction time 1-2 h) and regardless of the solvent used the corresponding hydrazones were formed (**5i**, **6k-6p**, Scheme 3).

Conformational constraints were selected as the next step of the structural optimization implemented by one of the most common ways, namely cyclization, allowing to transform open side chains into cyclic fragments. The abovementioned modification explicitly led to significant changes in the spatial reorganization of the molecule. Therefore, it was logical to study cyclocondensation reactions of [(quinazo-





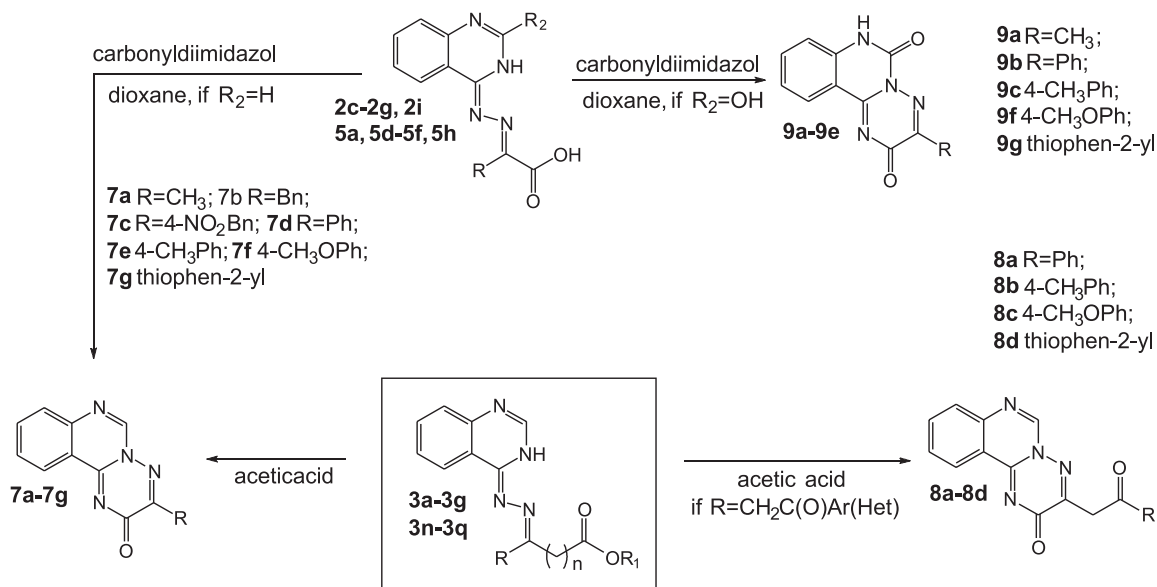
Scheme 3. Interaction of 4-hydrazono-1H-quinazolin-2-one (**1b**) with oxocarboxylic and 2,4-dioxocarboxylic acids and their esters.

lin-4(3*H*)-ylidene)hydrazono]carboxylic acids (**2a-2m**), esters (**3a-3q**) and [(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ylidene)hydrazono]carboxylic acids (**5a-5i**), esters (**6a-6p**) for their further study as potential anticancer agents.

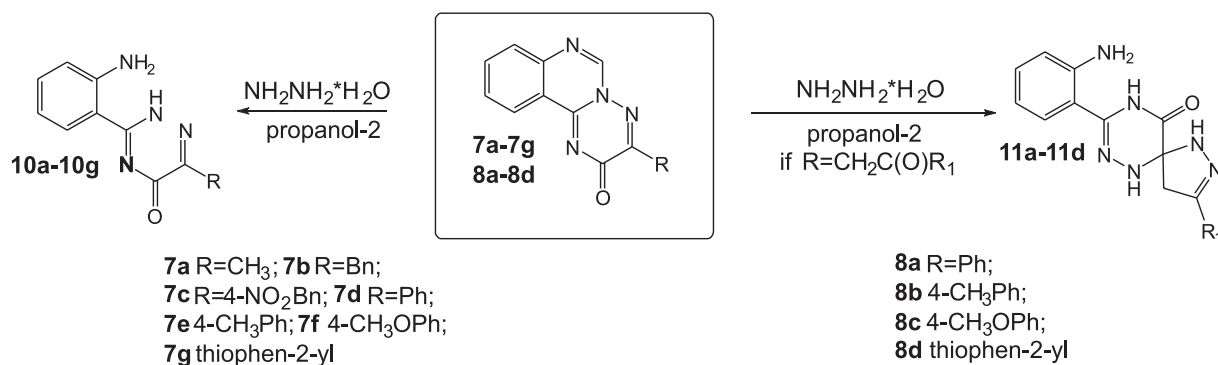
Esters **3a-3g**, **3n-3q** quite easily gave cyclocondensation in the medium of glacial acetic acid with formation of 3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones (**7a-7g**) and 3-[2-(het)aryl-2-oxoethyl]-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones (**8a-8d**), respectively (Scheme 4) [7, 8]. In the case of esters **6a-6p**, cyclocondensation was impossible due to re-

duction of nucleophilicity of the quinazolin-2-*N*<sub>3</sub>-atom caused by the electron-withdrawing effect of the neighbouring carbonyl group. Thus, we used a different strategy, namely the cyclocondensation of acids (**5a**, **5d-5f**, **5h**, **2c-2g**, **2i**) in the corresponding 3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2,6(7*H*)-diones (**9a-9e**) and 3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones (**7a-7g**), via activating the carboxyl group with CDI in anhydrous dioxane or DMF (Scheme 4) [11, 16].

Following the above strategy of purposeful search of anticancer agents, we made further changes in the



Scheme 4. Cyclocondensation of [(quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazono]carboxylic acids (**2c-2g**, **2i**), esters (**3a-3g**, **3n-3q**) and [(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ylidene)hydrazono]carboxylic acids (**5a**, **5d-5f**, **5h**).



Scheme 5. Nucleophilic degradation of 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones (**7a-7g**) and 3-[2-(het)aryl-2-oxoethyl]-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones (**8a-8d**).

molecule conformation of 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones (**7a-7g**) and 3-[2-(het)aryl-2-oxoethyl]-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones (**8a-8d**). To solve this problem the well known methods [17], namely nucleophilic degradation of compounds **7a-7g**, **8a-8d** by hydrazine hydrate in propan-2-ol (Scheme 5), were used. The corresponding 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2H)-ones (**10a-10e**) were obtained as a result of interaction of compounds **7a-7g** with the given nucleophile, while compounds **8a-8d** formed 3'-(2-aminophenyl)-3-R-spiro[pyrazoline-5,6'(1'H)-1,2,4-triazin]-5'(4'H)-ones (**11a-11d**) [7]. It should be also noted that for the corresponding 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,6(7H)-diones (**9a-9e**) the reaction indicated failed.

The structure and purity of the compounds synthesized were confirmed by elemental analysis, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, LS-MS and EI-MS data. Chromatography-mass spectrometry studies of compounds (**2a-2m**, **3a-3q**, **4a**, **5a-5i**, **6a-6p**, **7a-7g**, **8a-8d**, **9a-9e**, **10a-10g**, **11a-11d**) in the "soft" ionization (APCI) allowed to register in each case the peak of a quasi-molecular ion [M+1], which had a high intensity and clearly demonstrated the individuality of the compounds synthesized.

According to the <sup>1</sup>H-NMR spectra a broad singlet of NH-proton at low-field at 13.84-11.43 ppm and a set of signals of quinazoline protons were characteristic for compounds **2a-2m** and **3a-3q**; it allowed to describe the substances studied as 3H-tautomeric forms. It is important that enhydrazine-hydrazone tautomerism was characteristic for compounds **3a-3c**, **3h-3j** in DMSO-d<sub>6</sub>. Thus, compound **3i** had signals of =NNH- and =CH-groups at 12.13 and 4.28 ppm, respectively, indicating its existence in the enhydrazine form. At the same time <sup>1</sup>H NMR spectra of compounds **3a-3c**, **3j** were characterized by a distinct singlet of CH<sub>2</sub> signals at 3.96 and 3.94 ppm, respectively, suggesting the existence of the only hydrazone form of these compounds. Signals of enhydrazine and hydrazone forms in spectra of compound **3h** in the ratio (1:1) were registered. Interestingly that compounds **3n-3q** in DMSO-d<sub>6</sub> existed as hydrazones, but with

the characteristic different type of tautomerism – keto-enol one. Thus, <sup>1</sup>H NMR spectra of compounds **3n-3q** were characterized by a one-proton singlet of the =CH-group for the enol form at 5.96-5.88 ppm and a two-proton singlet of -CH<sub>2</sub>-groups for the keto form at 4.56-4.55 ppm. In addition to these signals characterizing this tautomerism one could observed a one-proton singlet at low-field of the =C-OH group at 13.72-13.44 ppm, doubled singlets of the imide proton (3-NH) and doubled singlets of aliphatic protons (the ratio of tautomers (1: 1)).

Broad singlets in the low-field spectrum of two-NH protons at 11.07-10.76 ppm (N-1) and 10.72-9.49 ppm (N-3) were observed for compounds **5a-5i**, **6a-6p** characterizing these compounds as-1H, 3H-tautomers. In addition, a diamagnetic shift of aromatic protons of the quinazoline cycle through the screening effect of the ureide moiety was observed for 2-oxoderivatives **5a-5i**, **6a-6p**. It is important that compounds **5a-5i**, **6a-6p** exist as hydrazones, and only in case of compound **6h** doubled signals of CH/CH<sub>2</sub>- and =N/NH-groups have been recorded, indicating the enhydrazine-hydrazone tautomerism. It is interesting that introducing into the second position the acceptor group (oxygen) affects the keto-enol tautomerism of compounds **6k-6p** in such a way that they exist only as keto derivatives.

<sup>1</sup>H NMR spectra of compounds **7a-7h** obtained by alternative methods had a characteristic singlet of H-6 proton at 9.09-8.80 ppm and a doublet of H-11 at 8.67-8.52 ppm. It clearly confirms their structure and significantly differ them from compounds **3a-3f**. <sup>1</sup>H NMR spectra of compounds **8a-8d** had a similar pattern and were characterized by a singlet of proton H-6 in the region of 8.99-8.98 ppm and by a one-proton doublet of H-11 at 8.55-8.59 ppm, whereas compounds **9a-9e** had a one-proton doublet of H-11 due to the deshielding effect of the ureide fragment, which resonated in a weaker field at 8.29-8.27 ppm. Additionally, the compounds synthesized were characterized by a one-proton singlet of the phenacyl CH<sub>2</sub> group at 4.58-4.52 ppm (compounds **8a-8d**), by a broad singlet of the NH-group at 12.43-11.97 ppm

(compounds **9a-9e**). The  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were also in good agreement with the assigned structures of **7a-7h**, **8a-8d** and **9a-9e**.

Comparing data of  $^1\text{H}$  NMR-spectra of compounds **7a-7h** and **8a-8d** with compounds **10a-10f** and **11a-11d** it should be noted the disappearance of a low-intensive singlet of proton H-6 and the appearance of a two-proton signal of the  $\text{NH}_2$ -group, which clearly indicated the pyrimidine ring degradation. The signals of the amino-group appeared as a broad two-proton singlet at 9.5-8.44 ppm (**10a-10g**) and 6.32-6.31 ppm for compounds **11a-11d**. The signal of NH-proton of triazine and pyrazoline systems for compounds **11a-11d** was detected in some cases as low intensive broad singlets. The diastereotopic hydrogens of the  $\text{CH}_2$ -group of the pyrazoline ring (**11a-11d**) appeared as two distinct doublets with  $^3J_{\text{HH}} = 17.6$  Hz in the range of 2.89-3.07 and 3.77-4.04 ppm.

Signals in  $^{13}\text{C}$  NMR spectra correspond exactly to the proposed structure of the compounds synthesized **10a-10g**. Characteristic signals caused by the C5 atom of the triazine system were detected at 160.6-149.8 ppm. Signals of the spiro C-atom in  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of compounds **11a-11d** were registered at 77.84-77.58 ppm serving as a reliable evidence of the spiro-heterocycles formation. The imine carbon C(3) of the pyrazoline ring was subjected to the influence of substituents in the het(aryl) ring and its signal was consequently predictably shifted in  $^{13}\text{C}$  NMR spectra (148.26-147.58 ppm). The atom C(10) of the amide group was observed almost in the same region (163.45-164.08 ppm) as the corresponding one in the starting triazinoquinazolines.

The MS (EI) pattern is typical for this class of the heterocyclic system and is concerned mainly with the following processes. The basic direction of the molecular ions fragmentation of compounds **7d-7i** was associated with the fragmentation of the C(2)-C(3) and N(4)-N(5) and formation of fragments with  $m/z$  171. The aryl(hetaryl)acyl moiety of compounds **8c** and **8d** was ruptured at the first stage, forming the characteristic  $\text{ArC}\equiv\text{O}^+$  ions. The second stage was concerned with C(2)-C(3) and N(4)-N(5) bond breaking of triazinoquinazoline, which gave the fragment ion with  $m/z$  171 (**8c**) or  $m/z$  170 (**8d**). The mass spectrum of compound **9a** had a similar fragmentation of the molecular ion with compounds **7d-7h** forming the ion  $m/z$  187 due to the rupture of the C(2)-C(3) and N(3)-N(4).

#### Evaluation of the anticancer activity *in vitro*

Newly synthesized compounds were selected by the National Cancer Institute (NCI) Developmental Therapeutic Program ([www.dtp.nci.nih.gov](http://www.dtp.nci.nih.gov)) for the *in vitro* cell line screening to investigate their anticancer activity. Anticancer assays were performed according to the US NCI protocol described elsewhere [3, 4, 14]. Compounds were firstly evaluated at one

dose primary anticancer assay relative to approximately 60 cell lines (the concentration was 10  $\mu\text{M}$ ). The human tumour cell lines were derived from nine different cancer types: leukemia, melanoma, lung, colon, CNS, ovarian, renal, prostate and breast cancers. In the screening protocol, each cell line was inoculated and preincubated for 24-48 h on a microtiter plate. Test agents were then added at a single concentration, and the culture was incubated for further 48 h. End point determinations were made with a protein binding dye, sulforhodamine B (SRB). Results for each agent tested were reported as the percent growth of the treated cells comparing to the untreated control cells. The preliminary screening results are shown in Tab. 1.

The screening of the compounds synthesized in the concentration of 10  $\mu\text{M}$  showed that individual cell lines had different sensitivity to the compounds synthesized. Thus, significant antitumour activity among the substances studied revealed compounds **2c**, **3b** and **3c**, which turned out to be active against most cancer cell lines (the mean growth, 62.92, 45.37, 47.94%, respectively). Among these compounds, ethyl 3-phenyl-2-[quinazolin-4(3*H*)-ylidene-hydrazono]propanoate (**3b**) possessed a high cytotoxic effect against cell lines (CCRF-CEM, K-562, MOLT-4, RPMI -8226) of leukemia and a proliferative effect against cell lines (HL-60 (TB), SR) of leukemia (Fig.). In addition, these compound **3b** had a wide spectrum of the antitumour activity in comparison with compounds **2c** and **3c** (Tab. 2).

According to the standard procedure the dose-dependent action in 5 concentrations of NCI at 59 cell lines of 9 types of cancer (100 $\mu\text{M}$ -0.01 $\mu\text{M}$ ) was studied for compounds **2c**, **3b** and **3c**. Three dose-dependent parameters were calculated during our study: 1)  $\text{GI}_{50}$  – the molar concentration of the compound that inhibited 50% net cell growth; 2) TGI – the molar concentration of the compound leading to total inhibition of the cell growth; 3)  $\text{LC}_{50}$  – the molar concentration of the compound leading to 50% net cell death. If logarithmic data of the parameters studied ( $\log \text{GI}_{50}$ ,  $\log \text{TGI}$  and  $\log \text{LC}_{50}$ ) were less than - 4.00, compounds were marked as active.

Parameters of the compound activity against the most sensitive cell lines are shown in Table 2 ( $\log \text{GI}_{50} \leq -5.60$ ). It is necessary to mention the selective activity of compounds **2c**, **3b** and **3c** against cell lines of leukemia (CCRF-CEM), NSC lung cancer (NCI-H226). So, substances **2c**, **3b** and **3c** revealed the high level of inhibition against cell line CCRF-CEM of leukemia ( $\log \text{GI}_{50} = -6.10$ ;  $-6.05$ ;  $-5.81$ , respectively). It is important that compounds **3b** and **3c** effectively inhibited the growth of cell lines HS 578T of breast cancer ( $\log \text{GI}_{50} = -5.83$ ;  $-6.43$ , respectively).

It is important that among the substances under research compound **3.2** has a high anticancer acti-



Table 1

Anticancer screening data in the concentration of 10  $\mu$ M

Compound	60 Cell lines assay in 1-dose 10 $\mu$ M conc.				Active (selected for 5-dose 60 cell lines assay)
	Mean growth %	Range of growth %	The most sensitive cell line <sup>a</sup>	Growth % of the most sensitive cell line	
2b	111.15	82.86 to 149.71	RPMI-8226/L	82.86	Inactive
2c	62.92	-24.95 to 123.65	SR/L	-24.95	Active
2e	97.84	-4.81 to 174.14	HS 578T/BC	-4.81	Inactive
2h	90.09	28.89 to 247.08	OVCAR-3/OV	28.89	Inactive
2i	100.48	53.43 to 154.20	RXF 393/RC	53.43	Inactive
2m	105.64	79.30 to 140.70	HOP-92/nscLC	79.60	Inactive
3b	45.37	-30.08 to 85.34	SR/L	-30.08	Active
3c	47.94	-0.68 to 90.84	BT-549/BC	-0.68	Active
3f	102.05	66.50 to 135.41	786-0/RC	66.50	Inactive
3j	94.90	23.66 to 130.35	MDA-MB-468/BC	23.66	Inactive
3o	99.47	60.99 to 159.34	IGROV1/OV	60.99	Inactive
3p	105.67	48.38 to 208.57	SNB-75/CNSC	48.38	Inactive
3q	109.96	25.14 to 140.72	SR/L	25.14	Inactive
5h	101.98	16.80 to 138.20	UACC-257/M	16.80	Inactive
5i	107.02	45.11 to 131.70	HOP-62/nscLC	45.11	Inactive
6j	102.20	21.49 to 157.22	MDA-MB-468/BC	21.49	Inactive
6l	110.69	-39.43 to 159.85	786-0/RC	-39.43	Inactive
6m	107.26	78.70 to 143.99	RPMI-8226/L	78.70	Inactive
6n	108.96	77.16 to 148.43	RPMI-8226/L	77.16	Inactive
7a	99.23	69.07 to 170.33	IGROV1/OV	69.07	Inactive
7b	95.04	10.25 to 16.54	NCI-H522/nscLC	10.25	Inactive
7c	112.28	82.17 to 150.83	HL-60(TB)/L	82.17	Inactive
7d	93.73	-9.11 to 167.26	HS 578T/BC	-9.11	Inactive
7f	94.80	43.38 – 138.34	RXF 393/RC	43.38	Inactive
7g	92.99	41.66 – 134.16	IGROV1/OV	41.66	Inactive
8a	100.64	70.10 – 146.04	RXF 393/RC	70.10	Inactive
8c	102.44	68.90 – 163.27	IGROV1/OV	68.90	Inactive
9a	101.64	77.81 – 128.07	HOP-92/nscLC	77.81	Inactive
9b	105.44	85.91 – 137.18	SNB-75/CNSC	85.91	Inactive
9c	103.30	61.69 – 138.32	EKVX/nscLC)	61.69	Inactive
9d	105.10	64.32 – 183.56	HL-60(TB)/L	64.32	Inactive
9e	106.53	73.83 – 298.40	HL-60(TB)/L	73.83	Inactive
10a	100.06	67.17 – 125.28	RPMI-8226/L	67.17	Inactive
10b	96.27	69.88 – 115.45	RPMI-8226/L	69.88	Inactive
10c	109.03	69.48 – 143.11	HL-60(TB)/L	69.48	Inactive
10e	102.36	23.98 – 129.53	UACC-257/M	23.98	Inactive
10f	100.91	27.48 – 133.38	UACC-257/M	27.48	Inactive
10g	103.34	63.19 – 146.15	CAKI-1/RC	63.19	Inactive
11c	93.86	54.54 – 128.15	RPMI-8226/L	54.54	Inactive
11d	93.38	35.69 – 125.01	HCC-2998/CoIC	35.68	Inactive

a – L – leukemia, nscLC – non-small cell lung cancer, CoIC – colon cancer, CNSC – CNS cancer, M – melanoma, OV– ovarian cancer, RC – renal cancer, PC – prostate cancer, BC – breast cancer.

**Table 2**The effect of compounds 2c, 3b and 3c on the growth of individual tumour cell lines (log GI<sub>50</sub> < -5.60)

Compd	Disease	Cell line	log GI <sub>50</sub>	log TGI	Log LC <sub>50</sub>
2c	Leukemia	CCRF-CEM	<b>-6.10</b>	-4.48	>-4.00
		HL-60(TB)	-5.64	-5.11	>-4.00
	NSC lung cancer	NCI-H226	-5.64	-4.11	>-4.00
	Ovarian Cancer	OVCAR-3	-5.68	-5.08	>-4.00
	Prostate Cancer	DU-145	<b>-5.86</b>	>-4.00	>-4.00
3b	Leukemia	CCRF-CEM	<b>-6.05</b>	-5.06	>-4.00
		MOLT-4	-5.66	-4.15	>-4.00
		SR	-5.78	-4.47	>-4.00
	NSC lung cancer	NCI-H226	-5.61	>-4.00	>-4.00
	Colon Cancer	HCT-15	-5.77	>-4.00	>-4.00
	Ovarian Cancer	IGROV1	-5.70	>-4.00	>-4.00
	Renal cancer	UO-31	<b>-5.83</b>	>-4.00	>-4.00
3c	Leukemia	CCRF-CEM	<b>-5.81</b>	>-4.00	>-4.00
	Breast Cancer	HS 578T	<b>-6.43</b>	-5.29	-4.26

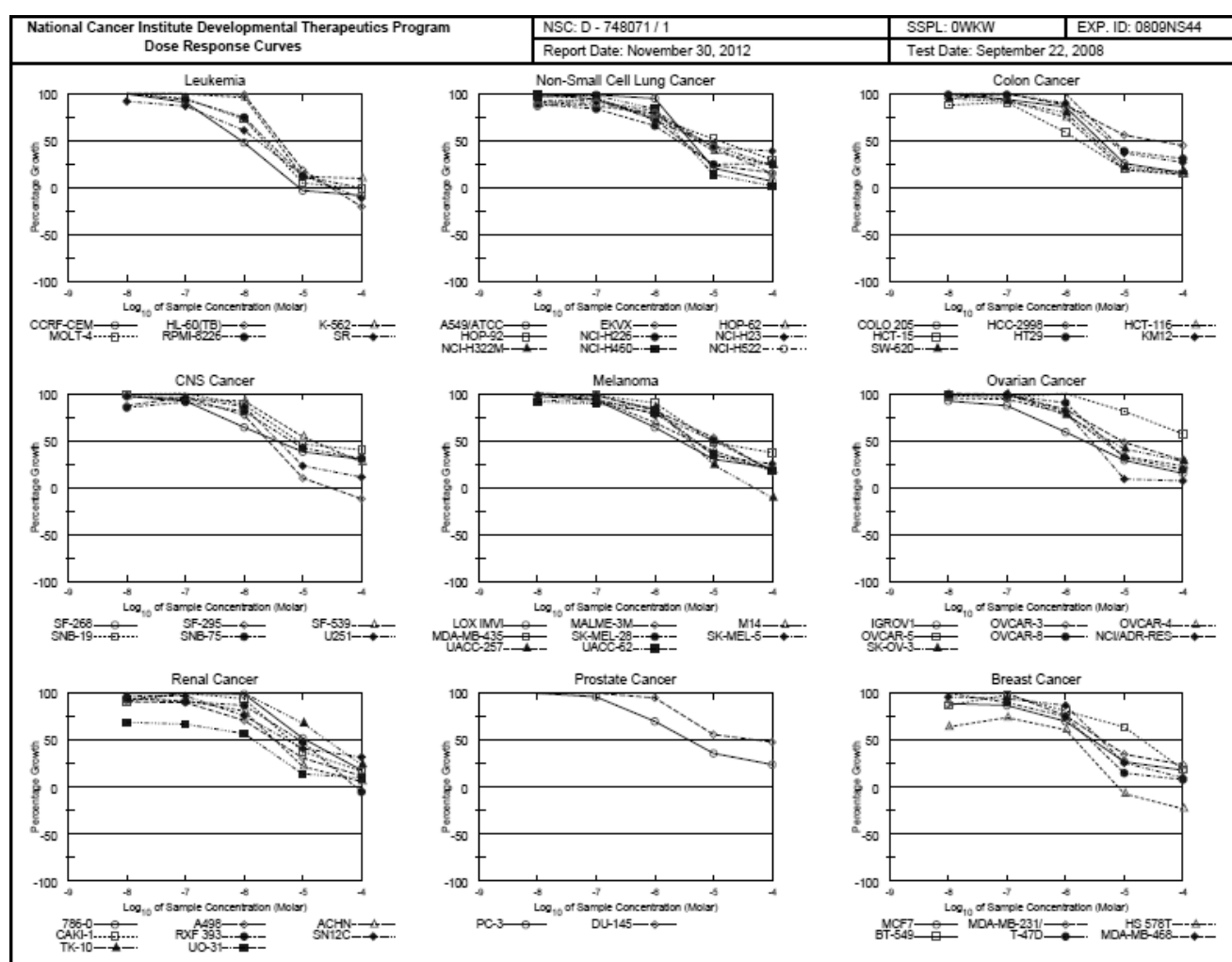


Fig. The effect of compound 3.2 on the growth of individual tumour cell lines.

**Table 3**

The anticancer selectivity pattern (the average value of  $\text{LogGI}_{50}$ ) of the most active compounds 2c, 3b and 3c

Disease	Compound		
	2c	3b	3c
MGMID (N)*	-5.14 (59)	-5.30 (59)	-5.13 (59)
L	<b>-5.49</b>	<b>-5.66</b>	-5.29
nscLC	-5.17	<b>-5.31</b>	-5.13
CoIC	-5.18	<b>-5.30</b>	-5.11
CNSC	-5.05	-5.27	-5.15
M	-5.06	-5.25	-4.99
OV	-5.23	-5.18	-5.04
RC	-5.03	-5.23	-5.05
PC	-4.26	-4.81	-4.97
BC	-5.27	<b>-5.40</b>	<b>-5.36</b>

\* – N – is the number of sensitive cell lines against which the compound possessed a considerable growth inhibition according to the parameters  $\log \text{GI}_{50}$ ,  $\log \text{TGI}$  and  $\log \text{LC}_{50} \leq 4.00$ .

vity against cell lines of leukemia (the average data  $\text{LogGI}_{50} = -5.66$ ), NSC lung cancer (the average data  $\text{LogGI}_{50} = -5.31$ ), colon cancer (the average data  $\text{LogGI}_{50} = -5.30$ ) and breast cancer (the average data  $\text{LogGI}_{50} = -5.40$ ) (Tab. 3, Fig.).

### SAR Discussion

The analysis of relationships between the chemical structure and the anticancer activity of the compounds synthesized showed that in most cases chemical modification aimed to the conformational constrains in molecules had a negative effect on the expression of the cytotoxic action. The transformation mentioned above allow changing significantly the sensitivity spectrum of compounds. However, the cyclization of [(2-R-3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids and their esters into the corresponding 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones in some cases had no effect on the antitumour action against HS 578T/BC (breast cancer) cell line. It may be explained by a determinative role of the presence of the quinazoline fragment for this type of action. Nucleophilic cleavage of the pyrimidine ring of 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones also cause the change of the activity spectrum. Thus, the most sensitive to 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2H)-ones cell lines are RPMI-8226/L (Leukemia) and UACC-257/M (Melanoma).

### Experimental Protocols

#### Materials and Methods

Melting points were determined in open capillary tubes and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N, S) were performed using an ELEMENTAR vario EL cube analyzer (USA). Analyses were indi-

cated by the symbols of the elements or functions within  $\pm 0.3\%$  of the theoretical values. IR spectra ( $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ ) were recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker Bioscience, Germany) using a module for measuring attenuated total reflection (ATR).  $^1\text{H}$  NMR spectra (400 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra (100 MHz): were recorded on Varian-Mercury 400 (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) spectrometers with TMS as an internal standard in  $\text{DMSO-}d_6$  solution. LC-MS were recorded using chromatography/mass spectrometric system consisting of an "Agilent 1100 Series" high performance liquid chromatograph (Agilent, Palo Alto, CA, USA) equipped with a diode-matrix and an "Agilent LC/MSD SL" mass-selective detector (atmospheric pressure chemical ionization – APCI). Electron impact mass spectra (EI-MS) were recorded on a Varian 1200 L instrument at 70 eV (Varian, USA). The purity of all the compounds obtained was checked by  $^1\text{H}$ -NMR and LC-MS.

Substances **1a** and **1b** were synthesized according to the reported procedures [10, 11]. Other starting materials and solvents were obtained from commercially available sources and used without additional purification.

### Chemistry

#### The general method of synthesis of [(quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazono]carboxylic acids (2a-2m).

Add oxocarboxylic acid (0.005 Mol) to the suspension of 0.8 g (0.005 Mol) of (quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazine (**1.1**) in 15 ml of propan-2-ol, boil the resulting mixture for 10-15 min (in case of  $\gamma$ -oxocarboxylic acid add 1 drop of hydrochloric acid and boil for 45-60 min; in case of 2,4-oxocarboxylic acids allow to stand at room temperature for 30 min). Cool the mixture and dilute with water. Filter the precipitate formed and dry.

2-[Quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]propanoic acid (**2a**). Yield – 82.6%. M.p. – 206-208°C;  $^1\text{H}$ -NMR,  $\delta$ : 2.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.53 (t, 1H, H-7), 7.62 (d, 1H, H-8), 7.78 (t, 1H, H-6), 8.13 (s, 1H, H-2), 8.33 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-5), 12.00 (s, 1H, 3-NH); LC-MS,  $m/z=230$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 57.39; H, 4.38; N, 24.34. Found: C, 57.38; H, 4.37; N, 24.38.

2-[Quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]pentanedioic acid (**2b**). Yield – 87.7%. M.p. – 232-234°C;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz)  $\delta$ : 2.12 (d, 4H,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ), 7.43 (t, 1H, H-7), 7.55 (d, 1H, H-8), 7.68 (t, 1H, H-6), 7.93 (s, 1H, H-2), 8.03 (d, 1H, H-5), 12.34 (s, 1H, 3-NH); LC-MS,  $m/z=289$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 57.17; H, 4.20; N, 19.44; Found: C, 57.18; H, 4.17; N, 19.43.

3-Phenyl-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]propanoic acid (**2c**). Yield – 78.4%. M.p. – 207-209°C;  $^1\text{H}$ -NMR,  $\delta$ : 4.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.14 (t, 1H,  $J=7.0$  Hz, H-4 Ph), 7.23 (t, 2H,  $J=7.4$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.29 (d, 2H,  $J=7.4$  Hz, H-2, H-6 Ph), 7.53 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-7), 7.61 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-8), 7.77 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-6), 8.12 (s, 1H, H-2), 8.38 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-5), 12.35

(s, 1H, 3-NH); LC-MS,  $m/z=307$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{17}H_{14}N_4O_2$ : C, 66.66; H, 4.61; N, 18.29. Found: C, 66.68; H, 4.63; N, 18.31.

*3-(4-Nitrophenyl)-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]propanoic acid (2d)*. Yield – 85.5%. M.p. – 196-200°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 4.33 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.56 (m, 3H, H-7 Quin, H-2, H-6 Ph), 7.64 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-8), 7.78 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-6), 8.10 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz, H-3, H-5 Ph), 8.17 (s, 1H, H-2), 8.36 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5); LC-MS,  $m/z=352$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{17}H_{13}N_5O_4$ : C, 58.12; H, 3.73; N, 19.93. Found: C, 58.14; H, 3.75; N, 19.91.

*Phenyl-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]acetic acid (2e)*. Yield – 92.5%. M.p. – 208-210°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 7.45-7.35 (m, 4H, H-7 Quin, H-3, H-4, H-5 Ph), 7.50 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-8), 7.63 (t, 1H,  $J=6.8$  Hz, H-6), 7.85 (s, 1H, H-2), 7.95-7.90 (m, 2H, H-2, H-6 Ph), 8.23 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5), 12.26 (s, 1H, 3-NH); LC-MS,  $m/z=293$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{16}H_{12}N_4O_2$ : C, 65.75; H, 4.14; N, 19.17. Found: C, 65.74; H, 4.15; N, 19.19.

*(4-Methylphenyl)-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]acetic acid (2f)*. Yield – 88.1%. M.p. – 194-196°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 2.38 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.34 (d, 2H,  $J=7.9$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.47 (t, 1H,  $J=7.7$  Hz, H-7), 7.55 (d, 1H,  $J=7.7$  Hz, H-8), 7.71 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz, H-6), 7.84 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, H-2, H-6 Ph), 7.93 (s, 1H, H-2), 8.13 (d, 1H,  $J=7.7$  Hz, H-5), 11.83 (s, 1H, 3-NH); LC-MS,  $m/z=307$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{17}H_{14}N_4O_2$ : C, 66.66; H, 4.61; N, 18.29. Found: C, 66.67; H, 4.59; N, 18.27.

*(4-Methoxyphenyl)-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]acetic acid (2g)*. Yield – 86.8%. M.p. – 184-186°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 3.85 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.08 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz, H-2, H-6 Ph), 7.46 (t, 1H,  $J=7.7$  Hz, H-7), 7.53 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, H-8), 7.69 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz, H-6), 7.86 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.91 (s, 1H, H-2), 8.11 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz, H-5), 11.81 (s, 1H, 3-NH); LC-MS,  $m/z=323$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{17}H_{14}N_4O_3$ : C, 63.35; H, 4.38; N, 17.38. Found: C, 63.34; H, 4.36; N, 17.35.

*[Quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono](1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)acetic acid (2h)*. Yield – 80.1%. M.p. – 168-170°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 2.50 (s, 6H, 3,5- $(CH_3)_2$ ), 3.72 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 7.75-7.35 (m, 3H, H-6, H-7, H-8), 8.08/7.99 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz, H-5), 8.47/8.28 (s, 1H, H-2); LC-MS,  $m/z=325$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{16}H_{16}N_6O$ : C, 59.25; H, 4.97; N, 25.91. Found: C, 59.24; H, 4.96; N, 25.89.

*[Quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono](2-thienyl)acetic acid (2i)*. Yield – 80.5%. M.p. – 166-168°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 7.18 (t, 1H,  $J=4.4$  Hz, H-4 Th.), 7.60-7.48 (m, 2H, H-6 Quin, H-5 Th.), 7.65 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz, H-8), 7.75 (d, 1H, H-3 Th.), 7.70 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz, H-6), 8.47/7.91 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz, H-5), 8.71/8.20 (s, 1H, H-2); LC-MS,  $m/z=299$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{14}H_{10}N_4O_2S$ : C, 56.37; H, 3.38; N, 18.78; S, 10.75. Found: C, 56.34; H, 3.36; N, 18.75; S, 10.74.

*4-Phenyl-4-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoic acid (2j)*. Yield – 62.5%. M.p. – 196-198°C; LC-MS,

$m/z=321$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{18}H_{16}N_4O_2$ : C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 67.51; H, 5.06; N, 17.52.

*4-(4-Methylphenyl)-4-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoic acid (2k)*. Yield – 77.6%. M.p. – 208-210°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 2.47 (t, 2H,  $J=8.3$  Hz,  $CH_2CH_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.29 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $CH_2-CH_2$ ), 7.26 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.45 (t, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-7), 7.52 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-8), 7.66 (t, 1H,  $J=7.3$  Hz, H-6), 7.98 (m, 3H, H-2 Quin, H-2, H-6 Ph), 8.24 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5), 11.96 (s, 1H, 3-NH), 12.06 (s, 1H, COOH); LC-MS,  $m/z=335$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{18}N_4O_2$ : C, 68.25; H, 5.43; N, 16.76. Found: C, 68.27; H, 5.46; N, 16.78.

*4-(4-Methoxyphenyl)-4-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoic acid (2l)*. Yield – 77.7%. M.p. – 228-230°C; LC-MS,  $m/z=352$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{18}N_4O_3$ : C, 65.13; H, 5.18; N, 15.99. Found: C, 65.10; H, 5.16; N, 15.93.

*4-Oxo-4-(methylphenyl)-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoic acid (2m)*. Yield – 91.9%. M.p. – 222-224°C; LC-MS,  $m/z=349$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{16}NO_3$ : C, 65.51; H, 4.63; N, 16.08. Found: C, 65.52; H, 4.64; N, 16.07.

#### **The general method of synthesis of methyl (ethyl)[(quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]carb oxilate (3a-3q).**

Add ethyloxocarboxilate or methyl 2,4-dioxocarboxilate (0.005 Mol) to the suspension of 0.8 g (0.005 Mol) of (3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazine (**1a**) in 15 ml of propan-2-ol, boil the resulting mixture for 45-60 min (in case of methyl 2,4-dioxocarboxilate keep at room temperature with stirring for 45-60 min). Cool the mixture dilute with water. Filter the precipitate formed and dry.

*Ethyl 2-(quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono)propanoate (3a)*. Yield – 49.3%. M.p. – 128-130°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.38 (t, 3H,  $J=6.8$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.9 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.36 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-7), 7.50 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-8), 7.60 (t, 1H,  $J=8.4$  Hz, H-6), 7.86 (s, 1H, H-2), 8.32 (d, 1H,  $J=7.0$  Hz, H-5), 11.43 (s, 1H, NH); LC-MS,  $m/z=259$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{13}H_{14}N_4O_2$ : C, 60.46; H, 5.46; N, 21.69. Found: C, 60.43; H, 5.44; N, 21.65.

*Ethyl 3-phenyl-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]propanoate (3b)*. Yield – 64.3%. M.p. – 118-120°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.25 (t, 3H,  $J=6.8$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 4.23 (m, 4H,  $-CH_2Ph$ ,  $-OCH_2CH_3$ ), 7.51 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 Ph), 7.50 (t, 1H,  $J=7.0$  Hz, H-7), 7.57 (d, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-8), 7.73 (t, 1H,  $J=6.8$  Hz, H-6), 7.94 (s, 1H, H-2), 8.35 (d, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-5), 11.53 (s, 1H, NH); LC-MS,  $m/z=335$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{18}N_4O_2$ : C, 68.25; H, 5.43; N, 16.76. Found: C, 68.26; H, 5.46; N, 16.80.

*Ethyl 3-(4-nitrophenyl)-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]propanoate (3c)*. Yield – 55.2%. M.p. – 108-110°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.26 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 4.24 (q, 2H,  $J=6.0$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 4.37 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ),



7.53 (m, 3H, H-7 Quin, H-2, H-4 Ph), 7.60 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-8), 7.76 (t, 1H,  $J=6.4$  Hz, H-6), 7.97 (s, 1H, H-2), 8.33 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz, H-3, H-5 Ph), 8.33 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5), 11.69 (s, 1H, NH); LC-MS,  $m/z=380$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{17}N_5O_4$ : C, 60.15; H, 4.52; N, 18.46. Found: C, 60.12; H, 4.51; N, 18.43.

*Ethyl phenyl-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]acetate (3d)*. Yield – 78.8%. M.p. – 182-184°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.45 (s, 3H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.29 (q, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 7.52-7.44 (m, 5H, H-7, H-8 Quin, H-3, H-5 Ph), 7.71 (t, 1H, H-6), 7.92-7.85 (m, 2H, H-2, H-6 Ph), 7.94 (s, 1H, H-2), 8.12 (d, 1H, H-5), 11.86 (s, 1H, NH); LC-MS,  $m/z=321$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{18}H_{16}N_4O_2$ : C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 67.47; H, 5.01; N, 17.47.

*Ethyl (4-methylphenyl)-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]acetate (3e)*. Yield – 86.1%. M.p. – 146-148°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.44 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 3.42 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.45 (q, 2H,  $J=6.9$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.22 (d, 2H,  $J=7.7$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.33 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz, H-7), 7.47 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz, H-8), 7.57 (t, 1H,  $J=7.2$  Hz, H-6), 7.72 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz, H-2, H-6 Ph), 7.89 (s, 1H, H-2), 8.12 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, H-5), 11.80 (s, 1H, NH); LC-MS,  $m/z=335$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{18}N_4O_2$ : C, 68.25; H, 5.43; N, 16.76. Found: C, 68.27; H, 5.47; N, 16.74.

*Ethyl (4-methoxyphenyl)-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]acetate (3f)*. Yield – 65.1%. M.p. – 196-198°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.35 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.42 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.04 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.43 (t, 1H,  $J=6.8$  Hz, H-7), 7.51 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-8), 7.67 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-6), 7.81 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, H-2, H-6 Ph), 7.82 (s, 1H, H-2), 8.06 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5), 11.58 (s, 1H, NH); LC-MS,  $m/z=351$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{18}N_4O_3$ : C, 65.13; H, 5.18; N, 15.99. Found: C, 65.12; H, 5.17; N, 15.94.

*Ethyl [quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono](2-thienyl)acetate (3g)*. Yield – 75.5%. M.p. – 100-102°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.37 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 4.41 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.19 (t, 1H,  $J=4.0$  Hz, H-7), 7.59 (m, 3H, H-8 Quin., H-4, H-5 Th.), 7.77 (t, 1H,  $J=7.2$  Hz, H-6), 7.94 (m, 2H, H-2 Quin, H-3 Th.), 8.49 (d, 1H,  $J=7.1$  Hz, H-5), 11.88 (s, 1H, NH); LC-MS,  $m/z=327$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{16}H_{14}N_4O_2S$ : C, 58.88; H, 4.32; N, 17.17, S, 9.82. Found: C, 58.85; H, 4.29; N, 17.14; S, 9.79.

*Ethyl 3-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoate (3h)*. Yield – 91.8%. M.p. – 168-170°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.17 (t, 3H,  $CH_2-CH_3$ ), 2.12 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.12/3.99 (q, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 4.42/4.12 (s, 1H,  $CH/CH_2$ ), 7.61/7.24 (t, 1H, H-7), 7.38/7.12 (d, 1H, H-8), 7.72/7.43 (t, 1H, H-6), 8.18/7.88 (s, 1H, H-2), 8.06/7.81 (d, 1H, H-5), 11.46/11.22 (s, 1H, 3-NH), 13.84 (s, 1H, =NNH); LC-MS,  $m/z=272$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{14}H_{16}N_4O_2$ : C, 61.75; H, 5.92; N, 20.57. Found: C, 61.78; H, 5.96; N, 20.59.

*Ethyl 3-phenyl-3-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]propanoate (3i)*. Yield – 83.3%. M.p. – 192-194°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.26 (t, 3H,  $CH_2-CH_3$ ), 4.28 (q, 2H,  $CH_2-CH_3$ ),

4.38 (s, 1H, =CH), 7.50-7.30 (m, 5H, H-5, H-6 Quin, H-3, H-4, H-5 Ph), 7.58 (t, 1H, H-6); 7.98 (s, 2H, H-2, H-6 Ph), 7.82 (s, 1H, H-2), 8.21 (d, 1H, H-5), 11.43 (s, 1H, 3-NH), 12.13 (s, 1H, =NNH); LC-MS,  $m/z=335$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{18}N_4O_2$ : C, 68.25; H, 5.43; N, 16.76. Found: C, 68.27; H, 5.46; N, 16.79.

*Ethyl 3-(2-furyl)-3-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]propanoate (3j)*. Yield – 55.5%. M.p. – 158-160°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.10 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 3.96 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4.03 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 6.67 (t, 1H,  $J=1.7$  Hz, H-4 Fur), 7.21 (d, 1H,  $J=3.2$  Hz, H-3 Fur), 7.42 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-7), 7.49 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-8), 7.65 (t, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-6), 7.84 (s, 1H, H-5 Fur), 7.88 (s, 1H, H-2), 8.13 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-5), 11.54 (s, 1H, 3-NH); LC-MS,  $m/z=325$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{17}H_{16}N_4O_3$ : C, 62.95; H, 4.97; N, 17.27. Found: C, 62.93; H, 4.92; N, 17.24.

*Ethyl 4-phenyl-4-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoate (3k)*. Yield – 52.3%; oil; LC-MS,  $m/z=349$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{20}H_{20}N_4O_2$ : C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Found: C, 68.97; H, 5.81; N, 16.11.

*Ethyl 4-(4-methylphenyl)-4-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoate (3l)*. Yield – 48.0%. M.p. – 166-168°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.11 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 2.49 (t, 2H,  $J=7.8$  Hz,  $CH_2CH_2CO$ ), 2.54 (t, 2H,  $J=7.8$  Hz,  $CH_2CH_2CO$ ), 2.58 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.00 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 6.98 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.41 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.47 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-8), 7.63 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-6), 7.83 (s, 1H, H-2), 8.00 (d, 2H,  $J=7.3$  Hz, H-2, H-6 Ph), 8.20 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5), 11.40 (s, 1H, NH); Anal. calcd. for  $C_{21}H_{22}N_4O_2$ : C, 69.59; H, 6.12; N, 15.46. Found: C, 69.57; H, 6.10; N, 15.43.

*Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-4-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoate (3m)*. Yield – 52.9%. M.p. – 162-164°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 1.12 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 2.49 (t, 2H,  $J=7.8$  Hz,  $CH_2CH_2CO$ ), 2.54 (t, 2H,  $J=7.8$  Hz,  $CH_2CH_2CO$ ), 3.53 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.00 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.24 (d, 2H,  $J=7.6$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.42 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.48 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-8), 7.64 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-6), 7.83 (s, 1H, H-2), 7.95 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, H-2, H-6 Ph), 8.20 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5), 11.40 (s, 1H, NH); LC-MS,  $m/z=379$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{21}H_{22}N_4O_3$ : C, 66.65; H, 5.86; N, 14.80. Found: C, 66.61; H, 5.83; N, 14.78.

*Methyl 4-oxo-4-phenyl-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoate (3n)*. Yield – 65.9%. M.p. – 120-122°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 3.91/3.81 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 4.59 (s, 2H,  $-CH_2$ ), 5.98 (s, 1H, =CH-), 7.31/7.27 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.45/7.23 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, H-8), 7.56-7.49 (m, 3H, H-3, H-4, H-5 Ph), 7.67 (t, 1H,  $J=7.3$  Hz, H-6), 7.93/7.85 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, H-2, H-6 Ph), 8.03 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-5), 8.11 (s, 1H, H-2), 11.94/11.74 (s, 1H, 3-NH), 13.72 (s, 1H, HO-C=); LC-MS,  $m/z=349$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{19}H_{16}N_4O_3$ : C, 65.51; H, 4.63; N, 13.78. Found: C, 65.55; H, 4.65; N, 13.81.

*Methyl 4-oxo-4-(4-methylphenyl)-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoate (3o)*. Yield – 58.1%.

M.p. – 110-112°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.39/2.34 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.91/3.81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.56 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5.95 (s, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 7.93-7.20 (m, 8H, H-5, H-6, H-7, H-8 Quin, H-2, H-6, H-3, H-5 Ph), 8.09 (s, 1H, H-2), 11.91/11.70 (s, 1H, 3-NH), 13.66 (s, 1H,  $\text{HO-C}=\text{}$ ); LC-MS,  $m/z=363$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 66.26; H, 5.01; N, 15.46. Found: C, 66.23; H, 4.98; N, 15.42.

*Methyl 4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]butanoate (3p)*. Yield – 61.0%. M.p. – 152-153°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 3.81/3.80 (s, 3H,  $\text{Ph-OCH}_3$ ), 3.90/3.85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.55 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 7.07 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, H-3, H-5 Ph), 5.93 (s, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 7.21/6.99 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz, H-8), 7.30 (t, 1H,  $J=6.6$  Hz, H-7), 7.51 (t, 1H,  $J=8.6$  Hz, H-6), 7.93/7.73 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5), 8.00/7.90 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, H-2, H-6, Ph), 8.07 (s, 1H, H-2), 11.67 (s, 1H, 3-NH), 13.60 (s, 1H,  $\text{HO-C}=\text{}$ ); LC-MS,  $m/z=379$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 63.49; H, 4.79; N, 14.81. Found: C, 64.51; H, 4.81; N, 14.82.

*Methyl 4-oxo-2-[quinazolin-4(3H)-ylidenehydrazono]-4-(2-thienyl)butanoate (3q)*. Yield – 48.6%. M.p. – 181-183°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 3.91/3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.55 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5.88 (s, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 7.30/7.15 (t, 1H,  $J=5.1$  Hz, H-4 Th.), 7.30/7.22 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-6), 7.68/7.52 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz, H-7), 7.79 (d, 1H,  $J=4.6$  Hz, H-5 Th.), 8.03/7.84 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-5), 7.94 (s, 1H, H-2), 8.12/8.07 (d, 1H,  $J=3.7$  Hz, H-3 Th.), 11.91/11.74 (s, 1H, 3-NH), 13.44 (s, 1H,  $\text{HO-C}=\text{}$ ); LC-MS,  $m/z=355$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : C, 57.62; H, 3.98; N, 15.81; S, 9.05. Found: C, 57.59; H, 3.96; N, 15.79; S, 9.02.

#### **The general method of synthesis of N-izopropylidene-N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)-hydrazine (4a)**

*Method A.* Add 3-oxocarboxylic acid (0.01 Mol) to the solution of 1.6 g (0.01 Mol) of 4-hydrazinoquinazoline (2.3) in 15 ml of propan-2-ol and allow to stand at room temperature. During the reaction carbon monoxide is released. At the end of the process (2 h) filter the precipitate and dried.

*Method B.* To 2.3 g (0.014 Mol) of 4-hydrazinoquinazoline (2c) add 20 ml of acetone and 2 drops of the concentrated hydrochloric acid and boil for 90 min. Cool the solution, filter the precipitate and dry.

*N-izopropylidene-N'-(quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazine (4a)*. Yield – 50.4%. M.p. – 166-168°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.24 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.38 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-8), 7.47 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz, H-6), 8.17 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-5), 7.65 (s, 1H, H-2), 10.7 (s, 1H, 3-NH); LC-MS,  $m/z=201$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4$ : C, 65.98; H, 6.04; N, 27.98. Found: C, 65.96; H, 6.02; N, 27.96.

#### **The general method of synthesis of [(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)-hydrazono]carboxylic acids (5.1-5.9)**

To the suspension of 0.88 g (0.005 Mol) of 4-hydrazino-1H-quinazolin-2-one (1b) in 10 ml of methanol add 0.005 Mol of the appropriate  $\alpha$ -oxocarboxy-

lic acid and 1.03 g (0.005 Mol) of 4-(4'-methylphenyl)-2,4-dioxobutanoic acid, 1-2 drops of the concentrated hydrochloric acid and boil for 15 min, cool, and filter the precipitate.

*2-[(2-Oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]propanoic acid (5a)*. Yield – 77.2%. M.p. – 252-254°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.16 (m, 2H, H-6, H-8), 7.55 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 8.18 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-5), 11.05 (s, 1H, 3-NH), 11.40 (s, 1H, 1-NH), 12.37 (s, 1H,  $\text{COOH}$ ); LC-MS,  $m/z=247$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 53.66; H, 4.09; N, 22.75. Found: C, 55.63; H, 4.03; N, 22.73.

*2-[2-Oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]pentanedioic acid (5b)*. Yield – 72.4%. M.p. – 242-244°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.98 (t, 2H,  $J=7.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 3.33 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 7.13 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-8), 7.53 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-7), 7.58 (t, 1H,  $J=6.8$  Hz, H-6), 8.10 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-5), 11.03 (s, 1H, 3-NH), 11.36 (s, 1H, 1-NH), 12.28 (s, 1H,  $\text{COOH}$ ); LC-MS,  $m/z=305$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 51.32; H, 3.98; N, 18.41. Found: C, 51.36; H, 4.01; N, 18.43.

*3-(4-Nitrophenyl)-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]propanoic acid (5c)*. Yield – 81.7%. M.p. – 250-252°C; LC-MS,  $m/z=368$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5$ : C, 55.59; H, 3.57; N, 19.07. Found: C, 55.54; H, 3.53; N, 19.03.

*Phenyl-[2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]acetic acid (5d)*. Yield – 77.6%. M.p. – 280-282°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 7.13 (m, 2H, H-7, H-8), 7.51 (m, 5H, H-6 Quin, H-2, H-3, H-5, H-6 Ph), 8.04 (m, 2H, H-5 Quin, H-4 Ph), 11.06/10.62 (s, 1H, 3-NH), 11.56/10.85 (s, 1H, 1-NH), 12.63 (s, 1H,  $\text{COOH}$ ); LC-MS,  $m/z=309$  (80:20) [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 62.31; H, 3.92; N, 18.17. Found: C, 62.35; H, 3.93; N, 18.21.

*(4-Methylphenyl)-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]acetic acid (5e)*. Yield – 87.0%. M.p. – 266-268°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.10 (m, 2H, H-7, H-8), 7.44 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.53 (t, 1H,  $J=7.0$  Hz, H-6), 7.91 (d, 2H, H-3,  $J=8.4$  Hz, H-5 Ph), 7.98 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5), 11.09/10.59 (s, 1H, 3-NH), 11.60/10.82 (s, 1H, 1-NH), 12.66 (s, 1H,  $\text{COOH}$ ); LC-MS,  $m/z=323$  (50:50) [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 63.35; H, 4.38; N, 17.38. Found: C, 63.35; H, 4.39; N, 17.38.

*(4-Methoxyphenyl)-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]acetic acid (5f)*. Yield – 82.8%. M.p. – 280-282°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.03 (d, 2H, H-3, H-5 Ph), 7.15 (m, 2H, H-7, H-8), 7.53 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz, H-6), 7.98 (m, 2H, H-5 Quin, H-3, H-5 Ph), 11.03/10.47 (s, 1H, 3-NH), 11.42/10.77 (s, 1H, 1-NH), 11.49 (s, 1H,  $\text{COOH}$ ); LC-MS,  $m/z=339$  (50:50) [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 60.35; H, 4.17; N, 16.56. Found: C, 60.39; H, 4.21; N, 16.58.

*[2-Oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)acetic acid (5g)*. Yield – 74.7%. M.p. – 252-254°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.30 (s,

3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.14 (m, 2H, H-6, H-8), 7.53 (t, 1H, J=6.8 Hz, H-7), 7.92/7.86 (d, 1H, J=8.1 Hz, H-5), 9.22 (s, 1H, 3-NH), 10.92 (s, 1H, 1-NH), 12.55 (s, 1H, COOH); LC-MS, *m/z* =341 (50:50) [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: C, 56.47; H, 4.74; N, 24.69. Found: C, 56.45; H, 4.73; N, 24.65.

[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono](2-thienyl)acetic acid (**5h**). Yield – 85.9%. M.p. – 206-208°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 7.31-7.11 (m, 3H, H-7, H-8 Quin, H-4 Th.), 7.65/7.56 (t, 1H, J=7.3 Hz, H-6), 7.80/7.49 (t, 1H, H-5), 7.93 (d, 1H, J=5.2 Hz, H-3 Th.), 8.38 (d, 1H, J=4.4 Hz, H-5 Th.), 10.94 (s, 1H, 3-NH), 11.20 (s, 1H, 1-NH), 11.63 (s, 1H, COOH); LC-MS, *m/z* =314 (50:50) [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 53.50; H, 3.21; N, 17.82; S, 10.20. Found: C, 53.45; H, 3.17; N, 17.79; S, 10.17.

4-(4-Methylphenyl)-4-oxo-2-[(2Z)-(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]butanoic acid (**5i**). Yield – 73.1%. M.p. – 224-228°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (t, 1H, J=7.6 Hz, H-7), 7.09 (d, 1H, J=8.3 Hz, H-8), 7.33 (d, 2H, J=8.1 Hz, H-3, H-5 Ph), 7.52 (t, 1H, J=7.1 Hz, H-6), 7.72 (d, 1H, J=7.3 Hz, H-5), 7.89 (d, 2H, J=8.1 Hz, H-2, H-6 Ph), 11.07 (s, 1H, 3-NH), 11.45 (s, 1H, 1-NH), 12.55 (s, 1H, COOH); LC-MS, *m/z* =363 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 62.63; H, 4.43; N, 15.38. Found: C, 62.59; H, 3.17; N, 17.79; S, 10.17.

**The general method of synthesis of methyl (ethyl) 2-R-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]carboxylic acids (6a-6p).**

To the suspension of 0.88 g (0.005 Mol) of 4-hydrazino-1H-quinazolin-2-one (**1.2**) in 15 ml of propan-2-ol add 0.005 Mol of the corresponding oxo-carboxylic ester or 2,4-dioxo-4-aryl(heteryl)butanoic acid, 1-2 drops of the concentrated hydrochloric acid and boil for 1 h. Cool the suspension, filter the precipitate formed and dry.

Ethyl 2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]propanoate (**6a**). Yield – 65.7%. M.p. – 248-250°C; LC-MS, *m/z*=275 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 56.93; H, 5.14; N, 20.43. Found: C, 56.90; H, 5.11; N, 20.39.

Ethyl 2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]-3-phenylpropanoate (**6b**). Yield – 57.1%. M.p. – 192-194°C; LC-MS, *m/z*=351 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.13; H, 5.18; N, 15.99. Found: C, 65.10; H, 5.15; N, 15.96.

Ethyl 3-(4-nitrophenyl)-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]propanoate (**6c**). Yield – 79.9%. M.p. – 242-244°C; LC-MS, *m/z*=396 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: C, 57.72; H, 4.33; N, 17.71. Found: C, 57.76; H, 4.38; N, 17.79.

Ethyl [(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono](phenyl)acetate (**6d**). Yield – 62.3%. M.p. – 266-268°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.44 (q, 2H, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.12 (m, 2H, H-7, H-8 Quin), 7.51 (m, 4H, H-6 Quin, H-3, H-4,

H-5 Ph), 7.95 (d, 1H, J=7.8 Hz, H-5), 8.00 (d, 2H, J=6.4 Hz, H-3, H-5 Ph), 10.72 (s, 1H, 3-NH), 10.89 (s, 1H, 1-NH); LC-MS, *m/z*=337 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 64.28; H, 4.79; N, 16.66. Found: C, 64.26; H, 4.81; N, 16.69.

Ethyl (4-methylphenyl)[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]acetate (**6e**). Yield – 40.0%. M.p. – 257-259°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 1.33 (t, 3H, J=7.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.43 (q, 2H, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.09 (m, 2H, H-7, H-8 Quin), 7.29 (d, 2H, J=7.8 Hz, H-2, H-6 Ph), 7.52 (t, 1H, J=7.6 Hz, H-7), 7.89 (m, 3H, H-5 Quin, H-3, H-5 Ph), 10.65 (s, 1H, 3-NH), 10.84 (s, 1H, 1-NH); LC-MS, *m/z*=351 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.13; H, 5.18; N, 15.99. Found: C, 65.16; H, 5.20; N, 16.05.

Ethyl (4-methoxyphenyl)[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]acetate (**6f**). Yield – 71.0%. M.p. – 264-266°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 1.43 (t, 3H, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (q, 2H, J=7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.97 (d, 2H, J=8.7 Hz, H-3, H-5 Ph), 7.03 (t, 1H, J=8.2 Hz, H-7), 7.10 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-8), 7.40 (t, 1H, J=8.0 Hz, H-6), 7.80 (d, 2H, J=8.6 Hz, H-2, H-6 Ph), 7.96 (d, 1H, J=7.4 Hz, H-5), 9.83 (s, 1H, 3-NH), 10.76 (s, 1H, 1-NH); LC-MS, *m/z*=367 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 62.29; H, 4.95; N, 15.29. Found: C, 62.32; H, 4.98; N, 15.32.

Ethyl [(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono](2-thienyl)acetate (**6g**). Yield – 52.6%. M.p. – 218-220°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.40 (q, 2H, J=7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.26-7.14 (m, 3H, H-7, H-8 Quin, H-4 Th.), 7.60 (t, 1H, J=7.0 Hz, H-6 Quin), 7.70 (d, 1H, J=3.1 Hz, H-5 Th.), 7.95 (d, 1H, J=4.9 Hz, H-3 Th.), 8.30 (d, 1H, J=7.6 Hz, H-5), 10.00 (s, 1H, 3-NH), 11.07 (s, 1H, 1-NH); LC-MS, *m/z*=343 [M+1]; EI-MS, *m/z* (I<sub>rel</sub>, %) = 344 (3.5), 343 (12.7), 342 (53.8), 271 (5.9), 270 (14.9), 269 (100.0), 145 (6.7), 144 (5.6), 132 (9.1), 125 (13.9), 118 (6.8), 117 (5.4), 110 (6.4), 105 (8.6), 90 (15.3); Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 51.13; H, 4.12; N, 16.36; S, 9.37. Found: C, 51.16; H, 4.15; N, 16.39; S, 9.40.

Ethyl 3-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]butanoate (**6h**). Yield – 48.6%. M.p. – 192-194°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 1.22/1.14 (t, 3H, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.60/3.49 (s, 2H, CH/CH<sub>2</sub>), 4.13/4.03 (q, 2H, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.07 (m, 2H, H-7, H-8), 7.49 (t, 1H, J=7.6 Hz, H-6), 8.00/7.95 (d, 1H, J=7.6 Hz, H-5), 9.39 (s, 1H, 3-NH), 9.49 (s, 1H, =NNH), 10.71 (s, 1H, 1-NH); LC-MS, *m/z*=289 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 58.33; H, 5.59; N, 19.43. Found: C, 58.36; H, 5.61; N, 19.46.

Ethyl 3-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]-3-phenylpropanoate (**6i**). Yield – 57.0%. M.p. – 216-218°C; LC-MS, *m/z*=351 [M+1]; Anal. calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.13; H, 5.18; N, 15.99. Found: C, 65.16; H, 5.21; N, 16.02.

Ethyl 3-(2-furyl)-3-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]propanoate (**6j**). Yield – 52.9%.



M.p. – 230-232°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 1.11 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.65 (t, 1H,  $J=1.5$  Hz, H-4 Fur), 7.08 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-8), 7.13 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.42 (d, 1H,  $J=3.2$  Hz, H-3 Fur), 7.50 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-6), 7.85 (s, 1H, H-5 Fur), 8.00 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5), 9.77 (s, 1H, 3-NH), 10.84 (s, 1H, 1-NH); LC-MS,  $m/z=341$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 60.00; H, 4.74; N, 16.46. Found: C, 60.06; H, 4.76; N, 16.51.

*Methyl 4-oxo-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]-4-phenylbutanoate (6k)*. Yield – 65.9%. M.p. – 228-230°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 3.80 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.57 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 6.97 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.08 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, H-8), 7.67 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz, H-6), 7.56-7.50 (m, 3H, H-3, H-4, H-5 Ph), 7.71 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-5), 8.01 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, H-2, H-6 Ph), 9.62 (s, 1H, 3-NH), 11.07 (s, 1H, 1-NH); LC-MS,  $m/z=365$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 62.63; H, 4.43; N, 15.38. Found: C, 62.67; H, 4.47; N, 15.41.

*Methyl 4-(4-methylphenyl)-4-oxo-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]butanoate (6l)*. Yield – 58.1%. M.p. – 235-237°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.39 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.53 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 6.97 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.09 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, H-8), 7.34 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.51 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz, H-6), 7.72 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5), 7.90 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, H-2, H-6 Ph), 9.53 (s, 1H, 3-NH), 11.05 (s, 1H, 1-NH); LC-MS,  $m/z=379$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 63.49; H, 4.79; N, 14.81. Found: C, 63.52; H, 4.83; N, 14.84.

*Methyl 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]butanoate (6m)*. Yield – 61.0%. M.p. – 222-224°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 3.79 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.52 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 6.99 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.05 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.07 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz, H-8), 7.52 (t, 1H,  $J=7.3$  Hz, H-6), 7.77 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5), 8.00 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz, H-2, H-6 Ph), 9.60 (s, 1H, 3-NH), 11.06 (s, 1H, 1-NH); LC-MS,  $m/z=394$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 60.91; H, 4.60; N, 14.21. Found: C, 60.89; H, 4.58; N, 14.18.

*Methyl 4-(4-chlorophenyl)-4-oxo-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]butanoate (6n)*. Yield – 45.1%. M.p. – 238-240°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 3.81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.55 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 6.97 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz,  $J^2=1.2$  Hz, H-7), 7.06 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.07 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, H-8), 7.52 (t, 1H,  $J=7.3$  Hz,  $J^2=1.5$  Hz, H-6), 7.69 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5), 8.01 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, H-2, H-6 Ph), 9.59 (s, 1H, 3-NH), 11.08 (s, 1H, 1-NH); LC-MS,  $m/z=399$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_4$ : C, 57.22; H, 3.79; Cl, 8.89; N, 14.05. Found: C, 57.26; H, 3.81; Cl, 8.92; N, 14.08.

*Methyl 4-(2-furyl)-4-oxo-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]butanoate (6o)*. Yield – 56.5%. M.p. – 224-226°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 3.81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.37 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 6.76 (d, 1H,  $J=1.7$  Hz, H-3 Fur), 7.01 (t, 1H, H-6,  $J^2=0.7$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 7.09 (t, 1H,

$J=8.3$  Hz, H-7), 7.56 (d, 1H,  $J=3.4$  Hz, H-5 Fur), 7.67 (dd, 1H,  $J=8.1$  Hz,  $J^2=1.0$  Hz, H-5), 7.94 (t, 1H, H-6,  $J^2=1.5$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 8.02 (d, 1H,  $J=1.0$  Hz, H-3 Fur), 9.65 (s, 1H, 3-NH), 11.07 (s, 1H, 1-NH); LC-MS,  $m/z=355$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 57.63; H, 3.98; N, 15.81. Found: C, 57.66; H, 4.02; N, 15.83.

*Methyl 4-(2-thienyl)-4-oxo-2-[(2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ylidene)hydrazono]butanoate (6p)*. Yield – 48.6%. M.p. – 240-241°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 3.81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.52 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 6.98 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.09 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-8), 7.28 (t, 1H,  $J=4.4$  Hz,  $J^2=1.0$  Hz, H-4 Th.), 7.52 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz,  $J^2=1.2$  Hz, H-6), 7.67 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5), 8.03 (d, 1H,  $J=7.3$  Hz,  $J^2=1.5$  Hz, H-5 Th.), 8.11 (d, 1H, H-3 Th), 9.63 (s, 1H, 3-NH), 11.07 (s, 1H, 1-NH); LC-MS,  $m/z=371$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : C, 55.13; H, 3.81; N, 15.13; S, 8.66. Found: C, 55.16; H, 3.84; N, 15.19; S, 8/69.

### The general method of synthesis of 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones (7a-7g).

*Method A*. Heat esters 3a-3g (0.005 Mol) in 10 ml of glacial acetic acid for 6 h. Remove the solvent under the vacuum, add 5 ml of methanol to the residue, filter the precipitate, wash on the filter with diethyl ether and dry.

*Method B*. Add carbonyldiimidazole (0.0055 Mol) to the suspension of the corresponding 2-aryl-2-[(3H-quinazolin-4-ylidene)hydrazono]acetic acid (2c-2f, 2i) (0.005 Mol) in 10 ml of anhydrous dioxane or DMF. Heat the mixture at 80°C for 1 h, cool, filter the precipitate formed and dry.

*3-Methyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (7a)*. Yield – Method A, 62.9%; method B, 82.6%. M.p. – 242-244°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.79 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-10), 7.90 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-8), 8.02 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-9), 8.53 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-11), 8.94 (s, 1H, H-6);  $^{13}\text{C-NMR}$ ,  $\delta$ : 18.1; 120.2, 125.8, 128.2, 129.5, 135.8, 144.3, 144.5, 152.1, 156.5, 161.3. LC-MS,  $m/z=213$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ : C, 62.26; H, 3.80; N, 26.40. Found: C, 62.25; H, 3.79; N, 26.37.

*3-Benzyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (7b)*. Yield – Method A, 86.8%; method B, 89.3%. M.p. – 195-196°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 4.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.37-7.24 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, Ph), 7.76 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-10), 7.90 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz, H-8), 8.00 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-9), 8.52 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz, H-11), 8.90 (s, 1H, H-6); LC-MS,  $m/z=289$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ : C, 70.82; H, 4.20; N, 19.43. Found: C, 70.85; H, 4.23; N, 19.44.

*3-(4-Nitrobenzyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (7c)*. Yield – Method A, 85.1%; method B, 84.7%. M.p. – 266-268°C;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 4.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.66 (d, 2H,  $J=7.8$  Hz, H-2, H-6 Ph), 7.78 (t, 1H,  $J=7.2$  Hz, H-10), 7.91 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-8), 8.01 (t, 1H,  $J=8.4$  Hz, H-9), 8.15 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz, H-3, H-5 Ph), 8.55 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, H-11), 8.80 (s, 1H, H-6); LC-MS,  $m/z=335$  [M+1]; Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ : C, 61.26; H, 3.33; N, 21.01. Found: C, 61.25; H, 3.30; N, 20.99.



**3-Phenyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (7d).** Yield – Method A, 72.9%; method B, 80.7%. M.p. – 246-248°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 7.58 (m, 3H, H-3, H-4, H-5 Ph), 7.83 (dt, 1H, <sup>3</sup>J=8.0 Hz, <sup>4</sup>J=0.8 Hz, H-10), 7.95 (d, 1H, J=8.0 Hz, H=8), 8.05 (dt, 1H, <sup>3</sup>J=8.2 Hz, <sup>4</sup>J=1.3 Hz, H-9), 8.21 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.2 Hz, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, H-2, H-6 Ph), 8.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8.1 Hz, <sup>4</sup>J=0.8 Hz, H-11), 9.09 (s, 1H, H-6); <sup>13</sup>C NMR, δ: 119.8, 125.9, 128.2, 128.7, 129.7, 129.8, 131.7, 132.2, 135.9, 144.2, 144.7, 151.3, 151.7, 160.4; LC-MS, *m/z*=275 [M+1]; EI-MS, *m/z* (*I*<sub>rel.</sub>, %) = 275 (4.7), 274 (2.1), 248 (4.3), 205 (3.3), 172 (9.8), 171 (100.0), 143 (3.7), 129 (14.2), 103 (11.1), 102 (6.2), 77 (3.3), 76 (19.5), 75 (6.3), 74 (2.7), 64 (5.5), 63 (20.3), 62 (11.2), 61 (3.0), 52 (4.9), 51 (5.5), 50 (6.9); Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O: C, 70.07; H, 3.67; N, 20.43. Found: C, 70.05; H, 3.63; N, 20.45.

**3-(4-Methylphenyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (7e).** Yield – Method A, 83.2%; method B, 80.7%; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.28 (d, 2H, J=8.2 Hz, H-3, H-5 Ph), 7.77 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-10), 7.89 (d, 1H, J=7.9 Hz, H-8), 7.97 (t, 1H, J=8.0 Hz, H-9), 8.22 (d, 2H, J=8.2 Hz, H-2, H-6 Ph), 8.67 (d, 1H, J=8.1 Hz, H-11), 8.81 (s, 1H, H-6); LC-MS, *m/z*=289 [M+1]; EI-MS, *m/z* (*I*<sub>rel.</sub>, %) = 172 (8.4), 171 (100), 143 (5.5), 129 (50.2), 117 (33.4), 116 (45.7), 103 (5.9), 102 (27.1); Anal. calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O: C, 70.82; H, 4.20; N, 19.43. Found: C, 70.83; H, 4.20; N, 19.43.

**3-(4-Methoxyphenyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (7f).** Yield – Method A, 49.3%; method B, 86.4%. M.p. – 247-248°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.11 (d, 2H, J=8.2 Hz, H-3, H-5 Ph), 7.81 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-10), 7.94 (d, 1H, J=7.9 Hz, H-8), 8.03 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-9), 8.31 (d, 2H, J=8.2 Hz, H-2, H-6 Ph), 8.57 (d, H, J=7.8 Hz, H-11), 9.06 (s, 1H, H-6); LC-MS, *m/z*=305 [M+1]; EI-MS, *m/z* (*I*<sub>rel.</sub>, %) = 304 (3.1), 276 (8.1), 190 (7.4), 187 (5), 172 (8.8), 171 (100), 169 (7.7), 134 (6.6), 133 (58.8), 132 (7.2), 129 (33.9), 111 (5.7), 102 (13.4); Anal. calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 67.10; H, 3.97; N, 18.41. Found: C, 67.13; H, 4.01; N, 18.43.

**3-(2-Thienyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (7g).** Yield – Method A, 71.4%; method B, 83.0%. M.p. – 279-280°C; <sup>1</sup>H-NMR, δ: 7.31 (t, 1H, J=4.3 Hz, H-4 Th.), 7.98 (d, 1H, J=5.0 Hz, H-3 Th.), 7.82 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-10), 7.94 (d, 1H, J=8.1 Hz, H-8), 8.04 (t, 1H, J=7.8 Hz, H=9), 8.40 (d, 1H, J=3.2 Hz, H-5 Th.), 8.58 (d, 1H, J=8.1 Hz, H-11), 9.04 (s, 1H, H-6); <sup>13</sup>C-NMR, δ: 120.0, 125.9, 128.3, 128.6, 129.7, 133.0, 133.6, 134.4, 135.8, 144.1, 144.4, 146.7, 151.1, 159.4; LC-MS, *m/z*=281 [M+1]; EI-MS, *m/z* (*I*<sub>rel.</sub>, %) = 254 (7.0), 227 (13.6), 213 (12.7), 211 (16.6), 173 (7.6), 172 (88.5), 171 (93.9), 143 (27.7), 130 (13.5), 129 (100.0), 116 (6.1), 110 (5.1), 109 (58.1), 103 (6.2), 102 (35.7); Anal. calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 59.99; H, 2.88; N, 19.99; S, 11.44. Found: C, 60.01; H, 2.91; N, 20.03; S, 11.46.

### **The general method of synthesis of 3-[2-oxo-2-ethyl]-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones (8a-8d).**

Heat esters **6a-6d** (0.005 Mol) for 6 h in 10 ml of glacial acetic acid. Remove the solvent under the vacuum, add 5 ml of methanol to the residue, filter the precipitate, wash on the filter with diethyl ether and dry.

**3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (8a).** Yield – 74.4%. M.p. – 286-288°C. <sup>1</sup>H NMR, δ: 4.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.54 (t, 2H, J=7.8 Hz, H-3',5'), 7.72 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-4'), 7.82 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-10), 7.94 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-8), 8.04 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-9), 8.09 (d, 2H, J=8.0 Hz, H-2',6'), 8.31 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-11), 8.99 (s, 1H, H-6). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ = 41.70, 120.11, 125.91, 128.30, 128.89 (2C), 129.34 (2C), 129.62, 134.29, 136.04, 136.49, 144.29, 144.37, 152.32, 155.40, 160.60, 195.41. LC-MS, *m/z*=317 [M+1]. Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 68.35; H, 3.82; N, 17.71. Found: C, 68.41; H, 3.75; N, 17.79.

**3-[2-(4-Methylphenyl)-2-oxoethyl]-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (8c).** Yield – 51.5%. M.p. – 236-238°C. <sup>1</sup>H NMR, δ: 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.39, 7.98 (d, 2H, J=8.0 Hz, H<sub>phenyl</sub>), 7.82 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-10), 7.94 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-8), 8.05 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-9), 8.57 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-11), 8.99 (s, 1H, H-6). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ = 21.72, 41.59, 120.15, 125.93, 128.32, 129.01 (2C), 129.63, 129.87 (2C), 134.06, 136.04, 144.33, 144.40, 144.79, 152.34, 155.47, 160.62, 194.87. LC-MS, *m/z*=331 (MH<sup>+</sup>). Anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.08; H, 4.27; N, 16.96. Found: C, 69.19; H, 4.21; N, 16.98.

**3-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (8c).** Yield – 71.5%. M.p. – 276-278°C. <sup>1</sup>H NMR, δ: 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10 (d, 2H, J=8.1 Hz, H-3',5'), 7.82 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-10), 7.94 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-8), 8.05 (m, 3H, H-9,2',6'), 8.58 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-11), 8.98 (s, 1H, H-6). <sup>13</sup>C NMR, δ: 41.38, 56.14, 114.53, 120.15, 125.92, 128.31, 129.45, 129.63, 131.29, 136.05, 144.33, 144.41, 152.32, 155.57, 160.63, 164.09, 193.68. LC-MS, *m/z* = 348, 347 [M+1]. EI-MS, *m/z* (*I*<sub>rel.</sub>, %) = 346 (M<sup>+</sup>, 13.8), 175 (5.2), 172 (6.1), 171 (40.4), 136 (10.9), 135 (100.0), 129 (17.8), 102 (5.2), 92 (5.2). Anal. calcd for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.89; H, 4.07; N, 16.18. Found: C, 65.95; H, 3.92; N, 16.31.

**3-[2-Thiophen-2-yl-2-oxoethyl]-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (8d).** Yield – 72.9%. M.p. – 256-258°C. <sup>1</sup>H NMR, δ: 4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.31 (t, 1H, J=4.0 Hz, H-4'), 7.79 (t, 1H, J=7.8 Hz, H-10), 7.91 (d, 1H, J=7.9 Hz, H-8), 8.03 (t, 1H, J=8.0 Hz, H-9), 8.09 (d, 1H, J=4.9 Hz, H-3'), 8.18 (d, 1H, J=3.2 Hz, H-5'), 8.55 (d, 1H, J=8.0 Hz, H-11), 8.97 (s, 1H, H-6). <sup>13</sup>C NMR, δ: 42.02, 120.10, 125.93, 128.29, 129.41, 129.62, 135.23, 136.05, 136.24, 143.36, 144.29, 144.38, 152.33, 154.73, 160.57, 188.00. LC-MS, *m/z*=323 [M+1]. EI-MS, *m/z* (*I*<sub>rel.</sub>, %) = 325 (5.2), 324 ([M + 2]<sup>+</sup>, 13.4), 322 (M<sup>+</sup>,

34.5), 321 (100.0), 170 (13.1), 168 (6.3). Anal. calcd for  $C_{16}H_{10}N_4O_2S$ : C, 59.62; H, 3.13; N, 17.38. Found: C, 59.70; H, 3.21; N, 17.29.

**The general method of synthesis of 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,6(7H)-dione (9a-9d).**

Add carbonyldiimidazole (0.0055 Mol) to the suspension of the corresponding 2-R-[2-oxo-2,3-dihydroquinazolin-4 (1H)-ylidene]hydrazono]acetic acid (**5.1**, **5.4-5.6**, **5.8**) (0.005 Mol) in 10 ml of anhydrous dioxane or 0.9 g of DMF. Heat the mixture at 80°C for 1 h, cool, filter the precipitate formed and dry.

**3-Methyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,6(7H)-dione (9a).** Yield – 78.9%. M.p. >320°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 2.33 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.50 (m, 2H, H-9, H-8), 7.74 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-10), 8.29 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-11), 11.97 (s, 1H, 7-NH); LC-MS,  $m/z=229$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{11}H_8N_4O_2$ : C, 57.89; H, 3.53; N, 24.55. Found: C, 57.90; H, 3.54; N, 24.57.

**3-Phenyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,6(7H)-dione (9b).** Yield – 91.9%. M.p. >320°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 7.29 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-8), 7.35 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-9), 7.55 (m, 3H,  $H^3, H^4, H^5$  Ph), 7.75 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-10), 8.19 (d, 2H, H-2, H-6 Ph,  $J=7.4$  Hz), 8.29 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-11), 12.37 (s, 1H, 7-NH);  $^{13}C$ -NMR,  $\delta$ : 160.4, 154.4, 149.6, 145.3, 138.8, 136.1, 132.7, 131.4, 129.6, 128.7, 126.9, 124.0, 116.0, 113.5; LC-MS,  $m/z=291$  [M+1]; EI-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %) = 290 (7.7), 263 (6.3), 188 (12.6), 187 (100), 171 (6.3), 159 (30.6), 145 (20.8), 144 (8.8), 117 (9.9), 103 (23.4); Anal. calcd. for  $C_{16}H_{10}N_4O_2$ : C, 66.20; H, 3.47; N, 19.30. Found: C, 66.23; H, 3.51; N, 19.35.

**3-(4-Methylphenyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,6(7H)-dione (9c).** Yield – 99.5%. M.p. >320°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 2.39 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.30 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-8), 7.35 (t, 1H, H-9), 7.39 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.76 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-10), 8.13 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz, H-2, H-6 Ph), 8.28 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-11), 12.36 (s, 1H, 7-NH); LC-MS,  $m/z=305$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{17}H_{12}N_4O_2$ : C, 67.10; H, 3.97; N, 18.41. Found: C, 67.08; H, 3.95; N, 18.39.

**3-(4-Methoxyphenyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,6(7H)-dione (9d).** Yield – 99.5%. M.p. >320°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.07 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz, H-3, H-5 Ph), 7.30 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-8), 7.35 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-9), 7.75 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-10), 8.27 (m, 3H, H-11 Quin, H-2, H-6 Ph), 12.35 (s, 1H, 7-NH); LC-MS,  $m/z=321$  [M+1]; Anal. calcd. for  $C_{17}H_{12}N_4O_3$ : C, 63.75; H, 3.78; N, 17.49. Found: C, 63.78; H, 3.81; N, 17.41.

**3-(2-Thienyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,6(7H)-dione (9e).** Yield – 91.2%. M.p. >320°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 7.27 (t, 1H,  $J=4.9$  Hz, H-4 Th.); 7.32 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-8), 7.37 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-9), 7.78 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-10), 7.93 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz, H-5 Th.), 8.29 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-11), 8.32 (s, 1H, H-3 Th.), 12.43 (s, 1H, 7-NH); LC-MS,  $m/z=297$  [M+1]; Anal. calcd. for

$C_{14}H_8N_4O_2S$ : C, 56.75; H, 2.72; N, 18.91; S, 10.82. Found: C, 56.79; H, 2.74; N, 18.94; S, 10.84.

**The general method of synthesis of 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2H)-ones (10a-10g).**

Add hydrazine hydrate (0.025 Mol) to the suspension of the corresponding substituted 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one (**7.1-7.7**) (0.005 Mol) in 15 ml of propan-2-ol and reflux for 1 h. Cool the reaction mixture, acidify with hydrochloric acid to pH=4-5. Filter the precipitate formed, wash with water and dry.

**3-(2-Aminophenyl)-6-methyl-1,2,4-triazin-5(2H)-one (10a).** Yield – 46.5%. M.p. – 240-241°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 2.19 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.60 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz, H-5), 6.80 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-3), 7.25 (t, 1H,  $J=8.3$  Hz, H-4), 7.71 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-6), 8.44 (br.s., 2H,  $-NH_2$ );  $^{13}C$ -NMR,  $\delta$ : 17.6, 110.2, 115.7, 115.7, 117.5, 117.5, 128.7, 133.4, 133.4, 150.2; LC-MS,  $m/z=203$  [M+1], Anal. calcd. for  $C_{10}H_{10}N_4O$ : C, 59.40; H, 4.98; N, 27.71. Found: C, 59.42; H, 4.99; N, 27.74.

**3-(2-Aminophenyl)-6-benzyl-1,2,4-triazin-5(2H)-one (10b).** Yield – 92.4%. M.p. – 282-284°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 3.93 (d, 1H,  $J=6.2$  Hz,  $CH_2$ ), 6.59 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-5), 6.80 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-3), 7.22 (t, 1H,  $J=6.6$  Hz, H-4), 7.30 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6' Ph), 7.60 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-6), 9.12 (br.s., 2H,  $-NH_2$ );  $^{13}C$ -NMR,  $\delta$ : 36.7, 109.9, 115.7, 117.5, 126.9, 128.6, 128.7, 128.7, 128.7, 129.8, 129.8, 129.8, 129.8, 133.5, 137.1, 150.4; LC-MS,  $m/z=279$  [M+1], Anal. calcd. for  $C_{16}H_{14}N_4O$ : C, 69.05; H, 5.07; N, 20.13. Found: C, 69.08; H, 5.09; N, 20.15.

**3-(2-Aminophenyl)-6-(4-nitrobenzyl)-1,2,4-triazin-5(2H)-one (10c).** Yield – 82.5%. M.p. – 264-266°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 4.10 (s, 1H,  $CH_2$ ), 6.59 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-5 Ph), 6.80 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, H-3 Ph), 7.23 (t, 1H,  $J=7.2$  Hz, H-4 Ph), 7.60 (m, 3H, H-6 Ph, H-2', H-6' Ph), 8.18 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz, H-3', H-5' Ph), 9.18 (br.s., 2H,  $-NH_2$ );  $^{13}C$ -NMR,  $\delta$ : 36.03, 109.17, 115.12, 116.97, 123.23, 128.06, 130.63, 132.97, 145.05, 146.18, 149.84; LC-MS,  $m/z=324$  [M+1], Anal. calcd. for  $C_{16}H_{13}N_5O_3$ : C, 59.44; H, 4.05; N, 21.66. Found: C, 59.45; H, 4.06; N, 21.69.

**3-(2-Aminophenyl)-6-phenyl-1,2,4-triazin-5(2H)-one (10d).** Yield – 58.7%. M.p. – 290-292°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 6.64 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H, H-5 Ph), 6.84 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz, H-3 Ph), 7.26 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-4 Ph), 7.50 (m, 3H, H-3', H-4', H-5' Ph), 7.72 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-6 Ph), 8.14 (d, 2H,  $J=4.1$  Hz, H-2', H-6' Ph.), 9.5 (br.s., 2H,  $-NH_2$ );  $^{13}C$ -NMR,  $\delta$ : 109.7, 115.7, 117.5, 128.6, 128.6, 128.6, 128.8, 128.8, 128.9, 128.9, 128.9, 130.4, 133.5, 133.6, 150.6; LC-MS,  $m/z=265$  [M+1], Anal. calcd. for  $C_{15}H_{12}N_4O$ : C, 68.17; H, 4.58; N, 21.20. Found: C, 68.20; H, 4.59; N, 21.24.

**3-(2-Aminophenyl)-6-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazin-5(2H)-one (10e).** Yield – 52.2%. M.p. – 258-260°C;  $^1H$ -NMR,  $\delta$ : 2.36 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.63 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-5), 6.83 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-3), 7.26 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz, H-4), 7.28 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz, H-3', H-5'), 7.69 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz,

H-6), 8.06 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz, H-2',H-6' Ph), 9.17 (br.s., 2H, -NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR,  $\delta$ : 21.01, 109.16, 115.12, 116.95, 128.19, 128.60, 130.12, 132.96, 139.64, 149.92; LC-MS,  $m/z=279$  [M+1], Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: C, 69.05; H, 5.07; N, 20.13. Found: C, 69.09; H, 5.11; N, 20.18.

**3-(2-Aminophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazin-5(2H)-one (10f)** Yield – 74.8%. M.p. – 265-266°C; <sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$ : 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.63 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5 Ph), 6.83 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, H-3 Ph), 7.06 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H, H-3', H-5' Ph), 7.25 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H, H-4 Ph), 7.70 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, H-6 Ph), 8.18 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, H-2', H-6' Ph), 9.20 (br.s., 2H, -NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR,  $\delta$ : 55.22, 109.23, 113.47, 115.11, 116.93, 125.23, 128.16, 129.88, 132.89, 149.87, 160.61; Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 65.30; H, 4.79; N, 19.04. Found: C, 65.33; H, 4.81; N, 19.11.

**3-(2-Aminophenyl)-6-(thienyl-2)-1,2,4-triazin-5(2H)-one (10g)**. Yield – 25.8%. M.p. – 296-297°C; <sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$ : 6.62 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-4 Ph), 6.82 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, H-6 Ph), 7.25 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5 Ph), 7.31 (t,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-4 Th.), 7.67 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-3 Ph), 7.78 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H, H-5 Th.), 8.21 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H, H-3 Th.), 9.26 (br.s., 2H, -NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR,  $\delta$ : 150.4, 135.7, 133.5, 131.2, 130.6, 130.6, 128.8, 128.8, 128.3, 117.5, 115.8, 109.9; LC-MS,  $m/z=269$  [M+1], Anal. calcd. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 57.76; H, 7.3; N, 20.73. Found: C, 57.76; H, 3.73; N, 20.73.

#### The general method of synthesis 3'-(2-amino-phenyl)-3-R-spiro[pyrazoline-5,6'(1'H)-1,2,4-triazin]-5'(4'H)-one (11.1-11.4).

Add hydrazine hydrate (0.40 Mol) to the appropriate 3-[2-oxo-2-R-ethyl]-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones (**8a-8d**) (0.10 Mol) in 15 ml of propan-2-ol, reflux the resulting mixture for 6-8 h. After cooling filter the precipitate and wash with propan-2-ol.

**3'-(2-Aminophenyl)-3-phenyl-spiro[pyrazoline-5,6'(1'H)-1,2,4-triazin]-5'(4'H)-one (11a)**. Yield – 87.5%. M.p. – 236-238°C. <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ : 2.95, 3.84 (d, 1H,  $J=17.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.32 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.55 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5'), 6.71 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-3'), 7.05 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-4'), 7.35 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-6'), 7.40 (t, 3H,  $J=7.6$  Hz, H-3,4,5), 7.65 (d, 2H,  $J=7.4$  Hz, H-2,6), 8.22, 8.14 (s, 1H, NH), 10.84 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ : 39.01, 77.72, 113.16, 115.29, 116.04, 125.64, 125.86, 127.86, 128.77, 129.01, 129.42, 129.87, 133.31, 140.31, 147.59, 148.10, 163.97. LC-MS,  $m/z=322$ , 321 [M+1]. Anal. calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O: C, 63.74; H, 5.03; N, 26.23. Found: C, 63.88; H, 5.12; N, 26.11.

**3'-(2-Aminophenyl)-3-(4-methylphenyl)-spiro[pyrazoline-5,6'(1'H)-1,2,4-triazin]-5'(4'H)-one (11b)**. Yield – 68.8%. M.p. – 206-208°C. <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ : 2.92, 3.80 (d, 1H,  $J=17.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.32 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.54 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5'), 6.70 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-3'), 7.04 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-4'), 7.20 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, H-3,5), 7.41 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-6'), 7.54 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz, H-2,6), 8.13, 8.10 (s, 1H, NH), 10.82 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ : 21.43, 39.10, 77.58, 113.13, 115.25, 116.00, 125.85

(2C), 127.83, 129.59 (2C), 129.83, 130.59, 138.24, 140.25, 147.58, 148.23, 164.02. LC-MS,  $m/z=335$  [M+1]. Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O: C, 64.66; H, 5.43; N, 25.13. Found: C, 64.77; H, 5.51; N, 25.05.

**3'-(2-Aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-spiro[pyrazoline-5,6'(1'H)-1,2,4-triazin]-5'(4'H)-one (11c)**. Yield – 91.3%. M.p. – 214-216°C. <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ : 2.91, 3.80 (d, 1H,  $J=17.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.32 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.54 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5'), 6.70 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-3'), 6.95 (d, 2H,  $J=8.5$  Hz, H-3,5), 7.04 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-4'), 7.41 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-6'), 7.59 (d, 2H,  $J=8.5$  Hz, H-2,6), 7.97, 8.11 (s, 1H, NH), 10.81 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ : 39.28, 55.68, 77.58, 113.16, 114.46 (2C), 115.26, 116.01, 126.00, 127.38 (2C), 127.82, 129.83, 140.25, 147.58, 148.26, 159.96, 164.08. LC-MS,  $m/z=351$  [M+1]; EI-MS,  $m/z$  ( $I_{rel}$ , %) = 351 ([M + 1]<sup>+</sup>, 13.7), 350 (M<sup>+</sup>, 100.0), 344 (9.8), 334 (16.4), 333 (26.8), 332 ([M - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 71.1), 331 (27.6), 321 (10.7), 319 (34.8), 200 (22.9), 198 (24.9), 197 (5.9), 159 (16.3). Anal. calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Found: C, 61.79; H, 5.25; N, 23.85.

**3'-(2-Aminophenyl)-3-(thienyl-2)-spiro[pyrazoline-5,6'(1'H)-1,2,4-triazin]-5'(4'H)-one (11d)**. Yield – 68.6%. M.p. – 256-258°C. <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$ : 2.95, 3.83 (d, 1H,  $J=17.6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6.31 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.53 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz, H-5'), 6.69 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz, H-3'), 7.04 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-4'), 7.08 (dd, 1H,  $J_{H4-H5} = 5.1$  Hz,  $J_{H4-H3} = 3.6$  Hz, H-4), 7.24 (d, 1H,  $J_{H3-H4} = 3.6$  Hz, H-3), 7.40 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, H-6'), 7.50 (d, 1H,  $J_{H5-H4} = 5.1$  Hz, H-5), 8.13, 8.16 (s, 1H, NH), 10.84 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR,  $\delta$ : 39.53, 77.84, 113.08, 115.26, 116.02, 126.94, 126.97, 127.83, 128.04, 129.87, 136.94, 140.30, 144.55, 147.58, 163.78. LC-MS,  $m/z=327$  [M+1]. Anal. calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>OS: C, 55.20; H, 4.32; N, 25.75. Found: C, 55.32; H, 4.44; N, 25.70.

#### Cytotoxic activity against malignant human tumor cells

The primary anticancer assay was performed at human tumour cell lines panel derived from nine neoplastic diseases in accordance with the protocol of the Drug Evaluation Branch, National Cancer Institute, Bethesda. The compounds tested were added to the culture at a single concentration (10<sup>-5</sup> M), and the cultures were incubated for 48 h. End point determinations were made with a protein binding dye, sulforhodamine B (SRB). Results for each compound tested were reported as the percent of growth of the treated cells when compared to the untreated control cells. The percentage growth was evaluated spectrophotometrically versus controls not treated with test agents. The cytotoxic and/or growth inhibitory effects of the most active compounds selected were tested *in vitro* against the full panel of about 60 human tumour cell lines at 10-fold dilutions of five concentrations ranging from 10<sup>-4</sup> to 10<sup>-8</sup> M. A 48-h continuous drug exposure protocol was followed and the SRB protein assay was used to estimate cell viability



or growth. Using seven absorbance measurements [time zero, ( $T_z$ ), control growth in the absence of a drug (C), and test growth in the presence of a drug at the five concentration levels ( $T_i$ )], the percentage growth was calculated at each of the drug concentrations levels. The percentage growth inhibition was calculated as:

$[(T_i - T_z)/(C - T_z)] \times 100$  for concentrations for which  $T_i \geq T_z$ ,

$[(T_i - T_z)/T_z] \times 100$  for concentrations for which  $T_i < T_z$ .

Three dose response parameters were calculated for each compound. The growth inhibition of 50% ( $GI_{50}$ ) was calculated from  $[(T_i - T_z)/(C - T_z)] \times 100 = 50$ , which was the drug concentration resulting in 50% lower net protein increase in the treated cells (measured by SRB staining) compared to the net protein increase seen in the control cells. The drug concentration resulting in the total growth inhibition (TGI) was calculated from  $T_i = T_z$ . The  $LC_{50}$  (the concentration of the drug resulting in 50% reduction in the protein measured at the end of the drug treatment compared to that at the beginning) indicating a net loss of cells following treatment was calculated from  $[(T_i - T_z)/T_z] \times 100 = -50$ . Values were calculated for each of these three parameters if the level of activity was reached; however, if the effect was not reached or was exceeded, the value for that parameter was expressed as greater or less than the maximum or minimum concentration tested. The  $\log GI_{50}$ ,  $\log TGI$ ,

$\log LC_{50}$  were then determined, defined as the mean of the  $\log$ 's of the individual  $GI_{50}$ , TGI,  $LC_{50}$  values. The lowest values were obtained with the most sensitive cell lines.

## Conclusions

In the present paper the structural optimization of [(2-R-quinazolin-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids and esters has been conducted, and the series of new heterocycles have been synthesized. Forty of the compounds synthesized have been tested and most of them have exhibited the antitumour activity against leukemia, melanoma, lung, colon, CNS, ovarian, renal, prostate and breast cancers cell lines. Screening of the anticancer activity *in vitro* has yielded the most active compounds **2c**, **3b** and **3c** in the micromolar concentrations at the  $GI_{50}$  level ( $\log GI_{50}$  is  $-6.43$  up to  $-5.64$  for different cell lines). Compound **2c** has a distinctive selectivity against leukemia, **3b** – against leukemia, non-small cell lung cancer, colon and breast cancer, **3c** – against breast cancer. Compounds **2c**, **3b** and **3c** have shown the highest sensitivity against leukemia cell lines CCRF-CEM ( $\log GI_{50} = -6.10; 6.05; 5.81$ , respectively), compounds **3b** and **3c** – against breast cancer cell lines HS 578T ( $\log GI_{50} = -5.83; -6.43$ , respectively). All the facts mentioned characterise the class of the compounds under study as a promising object for chemical modification aimed at searching new anticancer agents.

## References

1. Abou-Seri S. M., Abouzid K., Abou El Ella D. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, pp.647-658. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.11.045.
2. Aniszewski T. *Alkaloids-secrets of life*, Elsevier, 2007, 316 p.
3. Boyd M. R. *Can. Drug Discov. Dev.*, 1997, 2, pp.23-43.
4. Boyd M. R., Paull K. D. *Drug Dev Res*, 1995, 34, pp.91-109. doi: 10.1002/ddr.430340203
5. Denny W. A. *IL Farmako*, 2001, 56, pp.51-56. doi: 10.1016/S0014-827X(01)01026-6.
6. Gibson K. H., Grundy W., Godfrey A. A., Woodburn J. R., Ashton Curry B. J., Scarlett L., Barker A. J., Brown D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 10, pp.2723-2728. doi: 10.1016/S0960-894X(97)10059-2.
7. Karpenko A. V., Kovalenko S. I., Shishkin O. V. *Tetrahedron*, 2009, 65(31), pp.5964-597. doi:10.1016/j.tet.2009.05.091.
8. Karpenko O. V., Kovalenko S. I., Chekotylo O. O., Shyshkyna S. V. *Heterocycles*, 2007, 71(3), pp.619-626. doi: 10.3987/COM-06-10971.
9. Kovalenko S. I., Voskoboynik A. Yu., Karpenko A. V. *Chemistry and chemical technology (Ukraine)*, 2008, 2, pp.22-24.
10. Kovalenko S. I., Voskoboynik A. Yu., Karpenko A. V. *Journal of Organic and Pharmaceutical chemistry (Ukraine)*, 2007, 5, 4(20), pp.54-62.
11. Kovalenko S. I., Voskoboynik A. Yu., Karpenko A. V., Omelchenko I. V. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry (Ukraine)*, 2008, 1, 4(20), pp.54-62.
12. Marzaro G., Guiotto A., Adriana Chilin A. *Expert Opin. Ther. Patents*, 2012, 22(3), pp.223-252. doi: 10.1517/13543776.2012.665876.
13. Michael J. P. *Nat. Prod. Rep.*, 2005, 22, pp. 627-646. doi: 10.1039/B413750G.
14. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A. J. *Natl. Cancer Inst.*, 1991, 83, pp.757-766. doi: 10.1093/jnci/83.11.757.
15. Pawar V. G., Sos M. L., Rode H. B., Rabiller M., Heynck S., Otterlo W. A. L., Thomas R. K., Rauh D. J. *Med. Chem.*, 2010, 53, pp.2892-2901. doi: 10.1021/jm901877j.
16. Voskoboynik A. Y., Berest G. G., Kovalenko S. I., Omelchenko I. V., Shishkin O. V. *Chemistry and chemical technology (Ukraine)*, 2010, 4, pp.16-20.
17. Voskoboynik A. Yu., Berest G. G., Skorina D. Yu., Karpenko A. V., Kovalenko S. I. *Chemistry & Chemical Technology. – Lviv Polytechnic National University*, 2011, 5(2), pp.129-132.
18. Wang Y. D., Miller K., Boschelli D. H., Fei Ye, Biqi Wu, Floyd M. B., Powell D. W., Wissner A., Weber J., Boschelli M. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, pp.2477-2480. doi: 10.1016/S0960-894X(00)00493-5.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.

## Acknowledgement

The authors are grateful to "Enamine Ltd." (Kiev, Ukraine) for financial support of this work, and the team of the Drug Synthesis and Chemistry Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA, for *in vitro* evaluation of the anticancer activity. The authors have declared no conflict of interest.



УДК 547.556.93

## РЕАКЦІЇ N-АЛКІЛГІДРАЗОНІВ АЛІФАТИЧНИХ КЕТОНІВ

Б.Б.Курпіль, С.П.Івонін, Д.М.Волочнюк

Інститут органічної хімії НАН України

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

**Ключові слова:** гідразон; електрофільні та нуклеофільні реагенти; таутомерія;  $sp^2$ -гібридизований атом вуглецю; гетероциклізація

Вперше систематизовані літературні дані, що стосуються реакцій N-алкілгідразонів аліфатичних кетонів. Виділені можливі реакційні центри гідразонів та визначені основні напрямки атаки електрофільних та нуклеофільних реагентів. Досліджені відмінності в реакційній здатності N-алкіл- та арилгідразонів. Розглянуті види таутомерії гідразонів та їх вплив на реакційну здатність. Більшість реакцій, що перебігають по  $sp^2$ -гібридизованому атому вуглецю, приводять до утворення азосполук, які здебільшого є джерелом аліфатичних радикалів або ініціаторами радикальних процесів. Вивчено взаємодію гідразонів з окиснювальними реагентами, яка приводить до відповідних бісазосполук. Для ряду N-ацильованих гідразонів описана кільчато-ланцюгова таутомерія, наслідком якої є їх існування в циклічних та ациклічних формах. Розглянуті загальні методи побудови гетероциклічних сполук на основі N-алкілгідразонів аліфатичних кетонів за рахунок циклізації гідразонів з біфункціональними реагентами як по обох атомах азоту, так і по атому азоту та вуглецю. Для гідразонів аліфатичних кетонів, у яких наявна  $\alpha$ -метиленова група, притаманна гідразон-енгідразинна таутомерія, що зумовлює одночасну атаку біелектрофілів на  $sp^3$ -гібридизований атом вуглецю та атом азоту гідразону і може бути використана для побудови похідних піридазинів та піразолів, а застосування в ролі біелектрофілів сполук фосфору та силіцію приводить до утворення фосфодіазолів та силапіразолінів відповідно. Розглянуті реакції відновлення C=N зв'язку N-алкілгідразонів кетонів аліфатичного ряду.

### REACTIONS OF N-ALKYLHYDRAZONES OF ALIPHATIC KETONES

B.B.Kurpil', S.P.Ivonin, D.M.Volochnyuk

**Key words:** hydrazone electrophilic and nucleophilic reagents; tautomerism;  $sp^2$ -hybridized carbon atom; heterocyclisation

For the first time data concerning the reactions of N-alkylhydrazones of aliphatic ketones have been systematized. The possible reaction centres of hydrazones and the main lines of attack for electrophilic and nucleophilic reagents have been distinguished. Differences in the reactivity of N-alkyl and N-arylhidrazones have been studied. The types of tautomerism of hydrazones and their impact on the reactivity of these compounds have been considered. Most reactions occurring on the  $sp^2$ -hybridized carbon atom lead to formation of azocompounds, which are generally aliphatic radical sources or initiators of radical processes. The interaction of hydrazones with oxidising reagents leading to the corresponding bisazocompounds has been studied. For a number of N-acylation hydrazones the ring-chain tautomerism has been described, as a result these compounds exist in cyclic and acyclic forms. The general methods for construction of heterocyclic compounds based on N-alkylhydrazones of aliphatic ketones due to cyclization of hydrazones with bis-functional reagents on both nitrogen atoms, as well as the nitrogen atom and the carbon atom have been considered. Hydrazone-enhydrazine tautomerism is inherent to hydrazones of aliphatic ketones with the  $\alpha$ -methylene group; it causes a simultaneous attack of dielectrophiles on the  $sp^3$ -hybridized carbon atom and the nitrogen atom of hydrazone and can be used to construct derivatives of pyridazine and pyrazole, and the use of compounds of phosphorus and of silicon as dielectrophiles results in formation of phosphodiazoles and silapyrazolines, respectively. Reduction reactions for C=N bond of N-alkylhydrazones of aliphatic ketones have been studied.

### РЕАКЦИИ N-АЛКИЛГИДРАЗОНОВ АЛИФАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

Б.Б.Курпиль, С.П.Ивонин, Д.М.Волочнюк

**Ключевые слова:** гидразон; электрофильные и нуклеофильные реагенты; таутомерия;  $sp^2$ -гибридизованный атом углерода; гетероцикллизация

Впервые систематизированы литературные данные, касающиеся реакций N-алкилгидразонов алифатических кетонів. Выделены возможные реакционные центры гидразонов и определены основные направления атаки электрофильных и нуклеофильных реагентов. Исследованы различия в реакционной способности N-алкил и арилгидразонов. Рассмотрены виды таутомерии гидразонов и их влияние на реакционную способность. Большинство реакций, проходящих по  $sp^2$ -гибридизованному атому углерода, приводят к образованию азосоединений, которые являются источниками алифатических радикалов или инициаторами радикальных процессов. Изучено взаимодействие гидразонов с окислительными реагентами, которое приводит к соответствующим бисазосоединениям. Для ряда N-ацилированных гидразонов описана кольчато-цепная таутомерия, результатом которой является их существование в циклических и ациклических формах. Рассмотрены общие методы построения гетероциклических соединений на основе N-алкилгидразонов алифатических кетонів за счет циклизации гидразонов с бифункциональными реагентами как по обоим атомам азота, так и по атому азота и атому углерода. Для гидразонов алифатических кетонів, в которых имеется  $\alpha$ -метиленовая группа, присутствует гидразон-енгидразинная таутомерия, что обуславливает одновременную атаку биэлектрофилов по  $sp^3$ -гибридизованному атому углерода и атому азота гидразона и может быть использована для построения производных пиридазина и пиразола, а применение в качестве биэлектрофилов соединений фосфора и кремния приводит к образованию фосфодиазолов и силапиразолинов соответственно. Рассмотрены реакции восстановления связи C=N N-алкилгидразонов кетонів алифатического ряда.

Відомо, що гідразони є зручними вихідними речовинами для побудови складніших органічних сполук, зокрема гетероциклів. Ще в 1883 р. Фішером і Джорданом арилгідразони запропоновані як попередники для отримання індольних систем, які складно синтезувати іншими способами [1]. Зокрема, на основі фенілметилгідразону пірвіноградної кислоти **1** був синтезований індол **2** (схема 1). Дана реакція лягла в основу широко розповсюдженого методу синтезу індолів по Фішеру [2, 3].

Описана також велика кількість прикладів побудови піразольного кільця **6** із арилгідразонів **5**, що містять карбоксильну або споріднені групи біля  $\alpha$ -метиленової групи гідразону і є продуктами взаємодії відповідних кетонів із арилгідразинами (схема 2). Ця реакція знайшла широке використання в медицині при створенні таких препаратів як анальгін, амінофеназон та інші [4, 5].

На рис. 1 представлена загальна картина співвідношення кількості публікацій різних класів гідразонів за останні 10 років. Можна побачити, що основна частина публікацій стосується N-арилгідразонів (81%), хоча з іншого боку, за останні 20 років кількість посилянь, що стосується алкіл-

гідразонів значно зросла. Окрім того, алкілгідразони відзначаються вищою реакційною здатністю і відповідно неоднозначними властивостями по відношенню до різних реагентів. Тому актуальним є розгляд хімічних властивостей N-алкілгідразонів.

Молекула гідразону відзначається наявністю декількох реакційних центрів: аміно- та азометинових атомів азоту, які є об'єктами електрофільної атаки;  $sp^2$ -гібридизованим атомом вуглецю, який є центром як електрофільних, так і нуклеофільних атак. Особливо цікаві гідразони аліфатичних кетонів з додатковим реакційним центром –  $\alpha$ -метиленовою групою, на яку може бути спрямована атака електрофілів (рис. 2).

Проте, окрім атаки по одному реакційному центру, відома значна кількість реакцій гідразонів одразу по декількох реакційних центрах, що зумовлює утворення циклічних продуктів. Відповідно до такої класифікації реакційних центрів структурована інформація в даному огляді, літературні джерела якого узагальнені до 2013 р. включно.

### 1. Реакції за участю на $sp^2$ -гібридизованого атома вуглецю гідразону

Подібно до N-арилгідразонів, однією із найбільш розповсюджених реакцій N-алкілгідразонів аліфатичних кетонів є атака на  $sp^2$ -гібридизований атом вуглецю гідразону, валентний стан якого зумовлює планарну будову реакційного центру, а отже і легкодоступність для атак електрофілів та нуклеофілів.

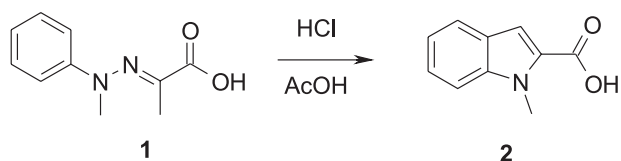


Схема 1

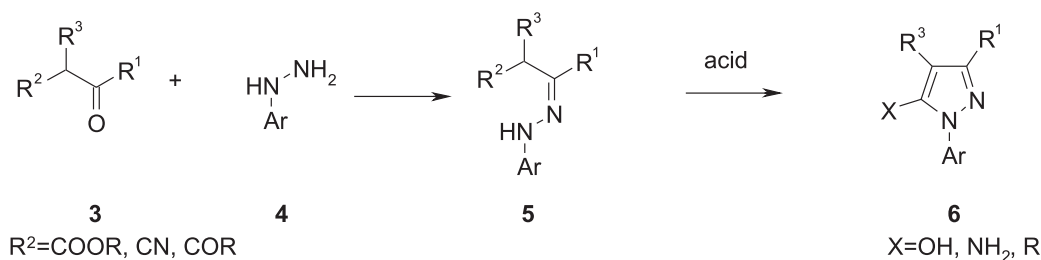


Схема 2

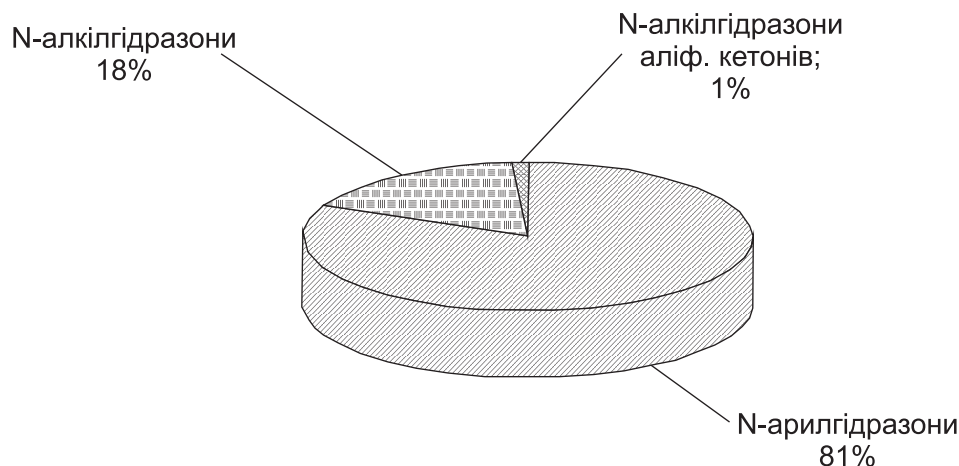


Рис. 1. Загальна картина співвідношення кількості публікацій різних класів гідразонів за останні 10 років (за період 2003-2013 рр.).

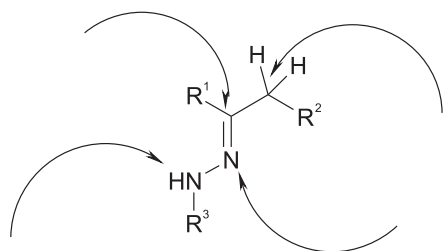


Рис. 2. Гідразони аліфатичних кетонів з додатковим реакційним центром –  $\alpha$ -метиленовою групою.

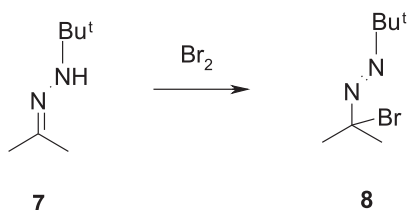


Схема 3

Однією з перших реакцій такого типу було описане бромовання *N*-*tert*-бутилгідрозону ацетону **7** за допомогою молекулярного броду, і, як наслідок, отримання з виходом 97% сполуки **8** [6] (схема 3).

Взаємодія молекулярного хлору з гідразонами в літературі не описана, проте відомі приклади хлорування гідразонів аліфатичного ряду за допомогою *tert*-бутилгіпохлориту (схема 4). Продукти хлорування **10** використовувались як ви-

хідні речовини для отримання катіонів 1-аза-2-азонійаленів, що вступали в реакції приєднання із ізотіоціанатами [7] з утворенням 1,3,4-гіадіазолієвих або із нітрилами [8] чи карбодімідами [9] із отриманням триазолієвих солей. Сполуки **13**, **14** ароматизуються завдяки [1,2]-алкідному зсуву групи  $R^2$ . Сполуки **10** також знайшли застосування для вивчення реакцій термолізу і фотолізу азоалканів [10-12].

На відміну від *tert*-бутилгіпохлориту, гіпохлорит натрію взаємодіє з алкілгідрозонами з утворенням спиртів **17** [13-14], що можна пояснити гідролізом сполук **10** (схема 5).

На  $sp^2$ -гібридизований атом вуглецю гідрозону в умовах опромінення також може бути спрямована атака кисню, внаслідок чого утворюються гідроперокси, які використовувались для генерування гідроксирадикалів [15-18] (схема 6).

Ще одним прикладом окиснення гідразонів є взаємодія з надоцтовою кислотою з утворенням азооксиду **20** [19] (схема 7).

На відміну від окиснення киснем окиснення перманганатом калію гідрозону **7** приводить до утворення бісазосполуки **22**, ймовірно, через димеризацію проміжних радикальних частинок **21** [20] (схема 8).

На особливу увагу заслуговують реакції алкілування по  $sp^2$ -атому вуглецю. Для гідразонів характерна таутомерія типу гідразон-азосполу-

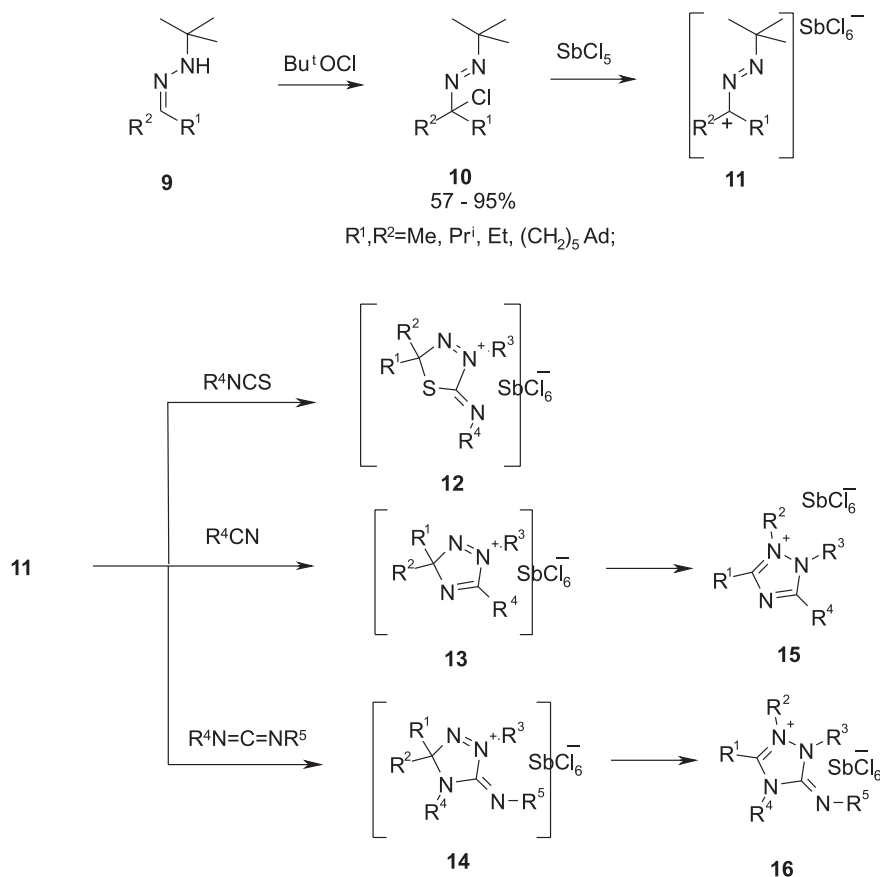


Схема 4



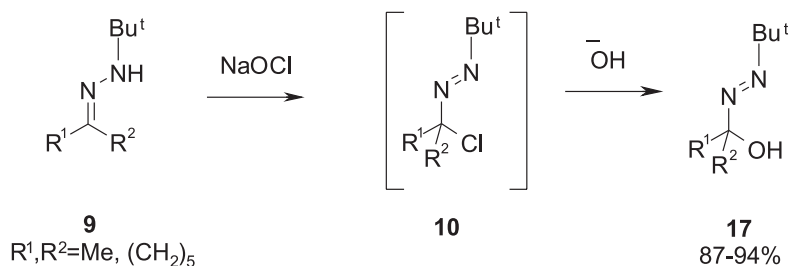


Схема 5

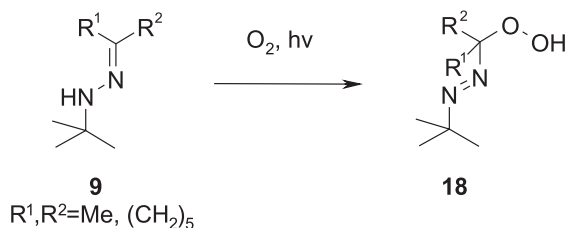


Схема 6

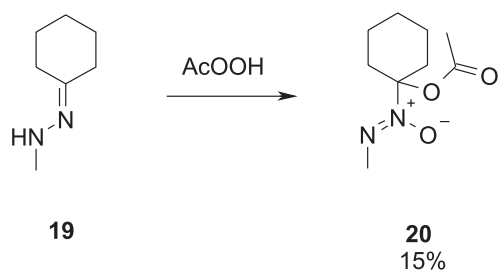


Схема 7

ка [21-22] і тому у випадку взаємодії з літійорганічними реагентами утворюються таутомерні аніони, які можуть взаємодіяти з електрофілами

як по атому азоту, так і по карбаніонному центру [23] (схема 9). Очевидно, така реакція підпорядковується зарядово-орбітальному контролю.

Реакції алкілювання, зазвичай, є орбітально контрольованими і перебігають по атому вуглецю гідразону. Наприклад, галогенбензильні похідні **23** вступають в реакцію алкілювання з гідразоном **7**, утворюючи азосполуки **24** [24] (схема 10).

В літературі описано алкілювання гідразону **7** трет-бутил-6-йодогексаноатом, яке із виходом 52% приводить до азопохідної **25**, яка знайшла використання для бірадикального ініціатора для полімеризації різноманітних похідних стирулу синтезу [25] (схема 11).

Відновлення сполуки **26**, яка є продуктом алкілювання гідразону **7**, трибутилстанумгідридом у присутності радикального ініціатора азобісізобутиронітрилу (AIBN) приводить до циклічних **27**, **28** та ациклічного **29** продуктів у співвідношенні 4:1:1,2 [26] (схема 12). Такий результат можна пояснити більшою стабільністю п'ятичленно-

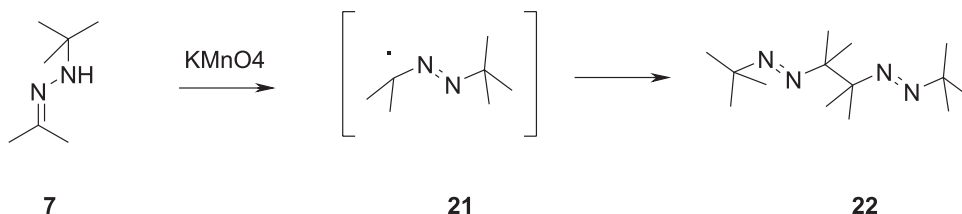


Схема 8

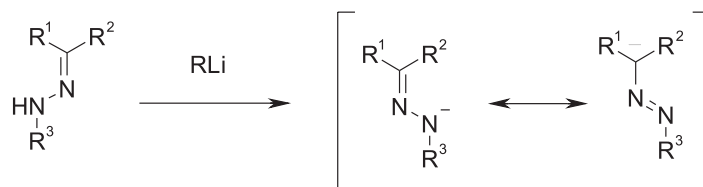


Схема 9

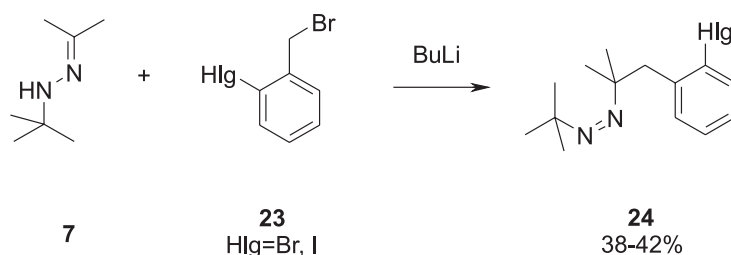


Схема 10

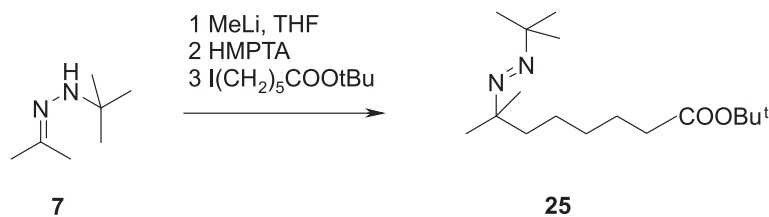


Схема 11

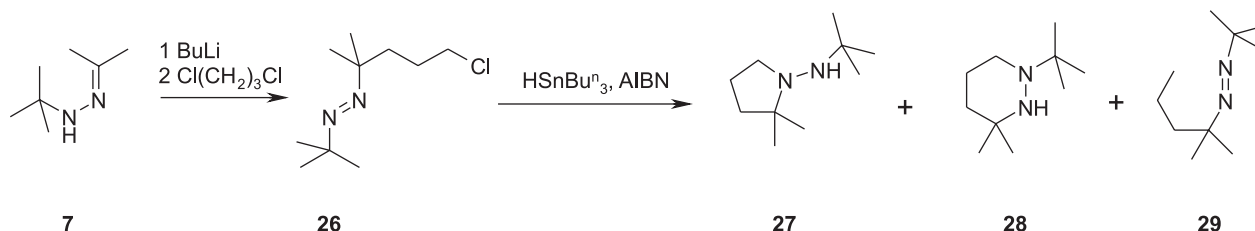


Схема 12

го циклу з одним гетероатомом порівняно з шестичленним із двома гетероатомами.

Алкілування гідразону **7** похідними акрилової кислоти **30** за допомогою літійорганічних реагентів [23, 27] приводить до сполук **31**, продукти переестерифікації яких при термолізі циклізуються до піразолів, а при фотолізі елімінують азокомпоненту [28] (схема 13).

Ще одним типом електрофілів, які можуть здійснювати атаку на  $sp^2$ -гібридизований атом вуглецю гідразону, є солі діазонію. Так, для синтезу бісаалкану **34** була застосована реакція тетрафторборату фенілдіазонію з N-метилгідразоном ацетону **33** [29] (схема 14). Сполука **34** нестійка і розкладається при  $30^\circ\text{C}$ , в силу чого може бути використана як ініціатор радикальних процесів. Заміна метильного замісника біля атома азоту гідразону на фенільний приводить до збільшення стабільності і, як наслідок, до зменшення активності (температура розкладення  $62^\circ\text{C}$ ).

Як уже відзначалося *inco*-атом вуглецю гідразону може бути місцем нуклеофільної атаки. На

схемі 15 представлені реакції N-метилгідразонів із фторидом йоду. Продуктами таких перетворень можуть бути дифторопохідні кетонів **36** та дифторомоноіодопохідні **37** [30, 31]. Відповідно до наведеного механізму реакції атом йоду як електрофіл атакує атом азоту гідразону, а нуклеофіл ( $\text{F}^-$  або  $\text{OH}^-$ ) атакує  $sp^2$ -гібридизований атом вуглецю. Внаслідок подальшого елімінування молекули азоту утворюються дифторо- або кетосполуки відповідно. При наявності у вихідних гідразонів активних  $\alpha$ -метиленових груп можливе утворення проміжного алкену на стадії елімінування молекули азоту, який, в свою чергу, приєднує молекулу фториду йоду, даючи дифторомоноіодосполуку.

## 2. Реакції за участю амінного атома азоту

Відомо, що азометинові сполуки широко застосовуються в реакціях з електрофільними реагентами по атому азоту з неподіленою електронною парою в  $sp^2$ -гібридизованому стані [3]. В гідразонах наявні два атоми азоту: азометиновий

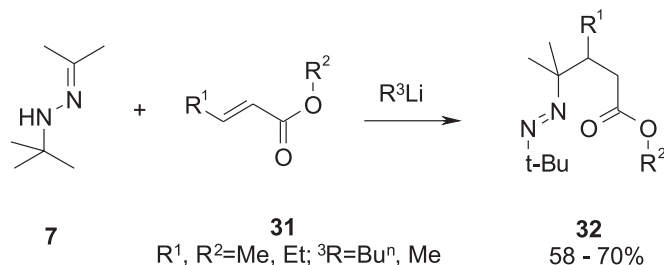


Схема 13

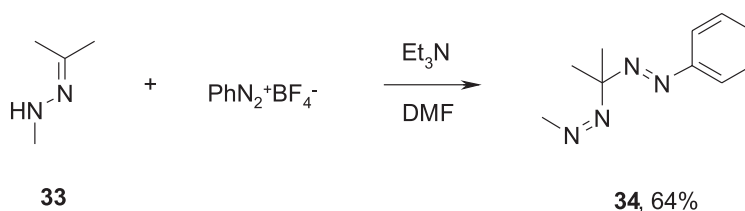


Схема 14

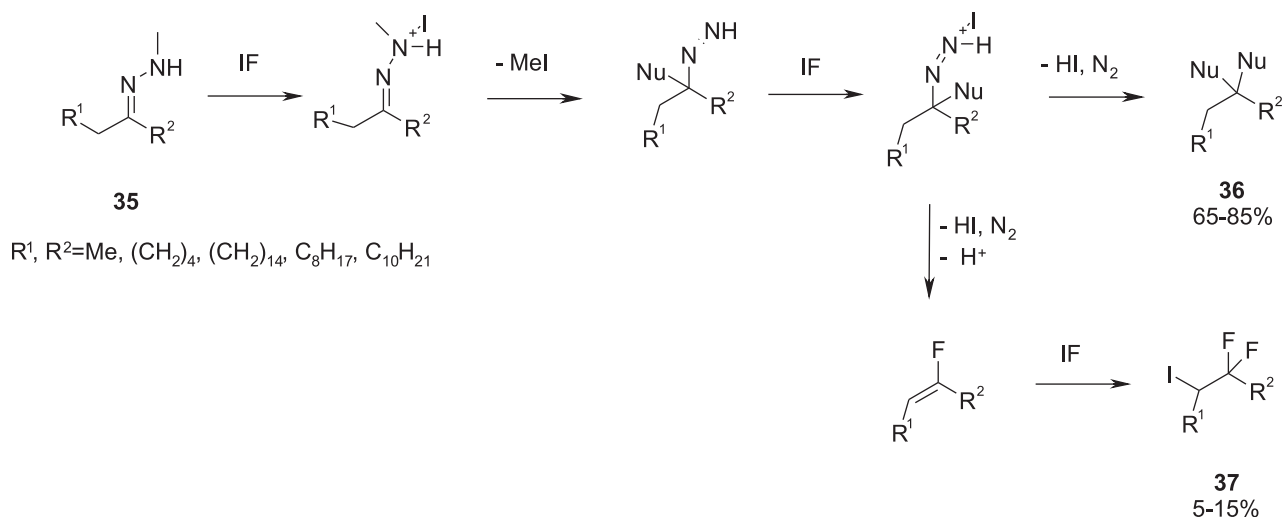


Схема 15

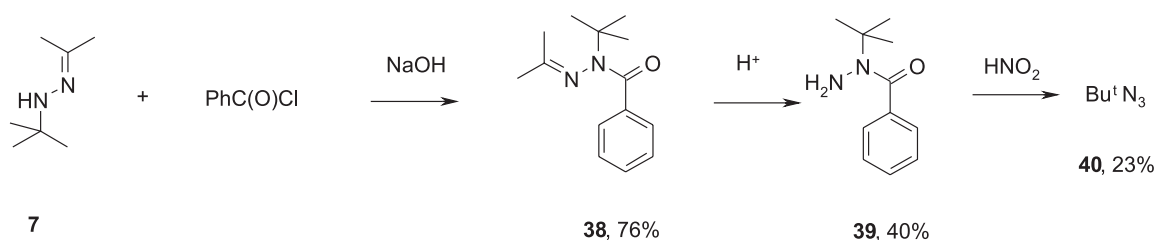


Схема 16

та аминний. По останньому власне і перебігають всі реакції з електрофільними реагентами. В літературі описана значна кількість прикладів взаємодії електрофільних реагентів з аминним атомом гідразону, проте в більшості з них одночасно відбувається атака і по інших реакційних центрах, внаслідок чого проміжні продукти не завжди вдається виділити (приклади таких реакцій будуть розглянуті в наступних розділах). Саме реакції, в яких атака електрофілу може реалізуватися по атому азоту гідразону, є предметом даного розділу.

Найбільш відомою взаємодією такого типу є ацилювання гідразонів похідними карбонових кислот. Взаємодія гідразону **7** з бензоїлхлоридом, описана ще у 1958 році, приводить до утворення ацильованого продукту **38** [32-34] (схема 16). Ацильований гідразон **38** був вдало використаний для отримання *трет*-бутилазиду **40**.

Гідразид **42**, отриманий ацилюванням гідразону **7** хлорангідридом кислоти **41**, був вдало використаний як вихідна речовина для синтезу бензтриазепіну **45** [35] (схема 17).

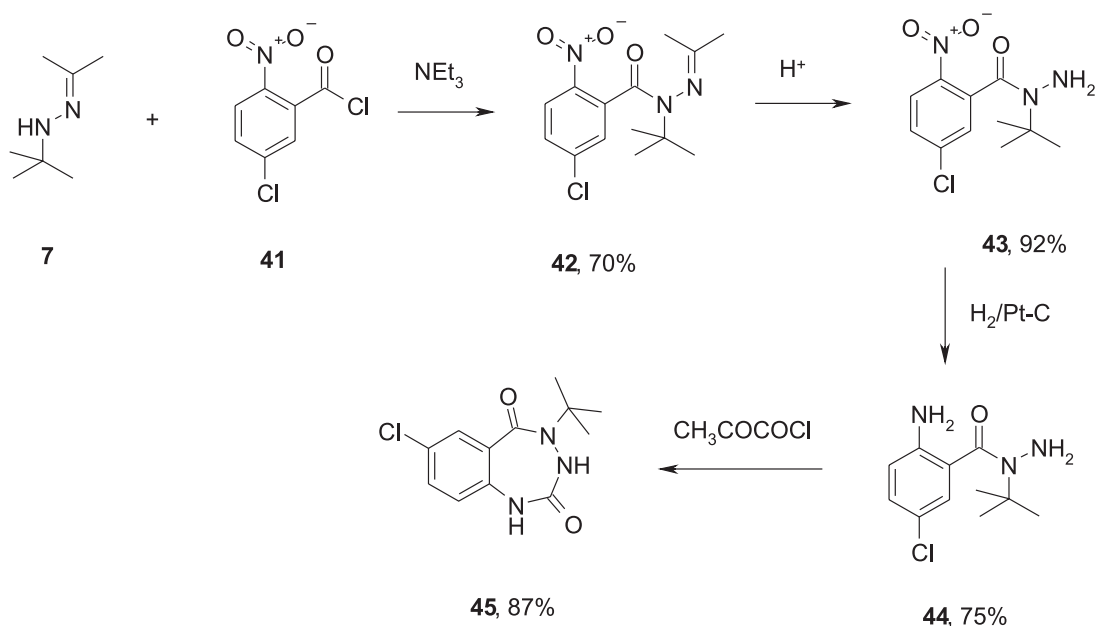


Схема 17



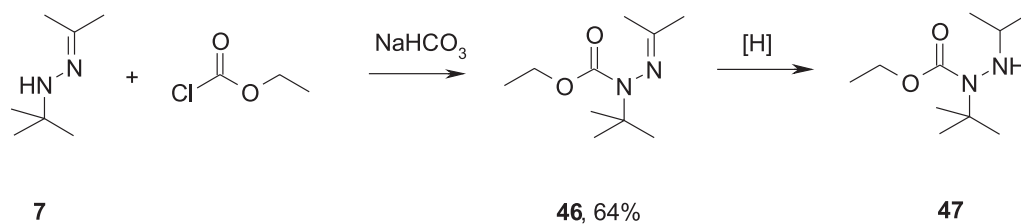


Схема 18

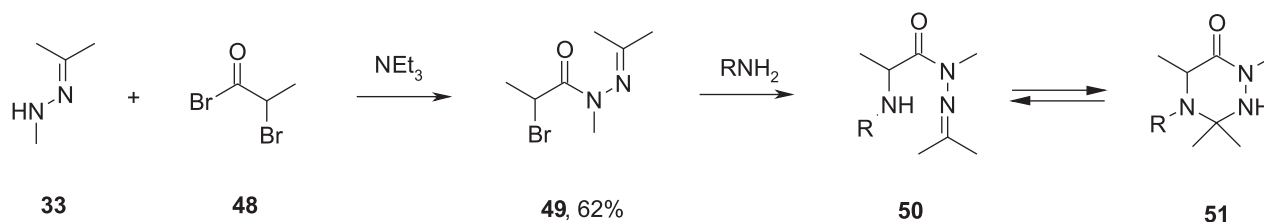


Схема 19

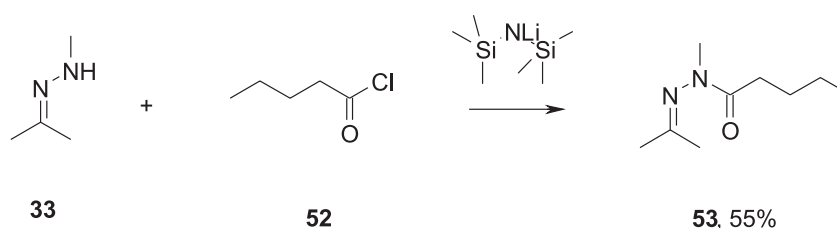


Схема 20

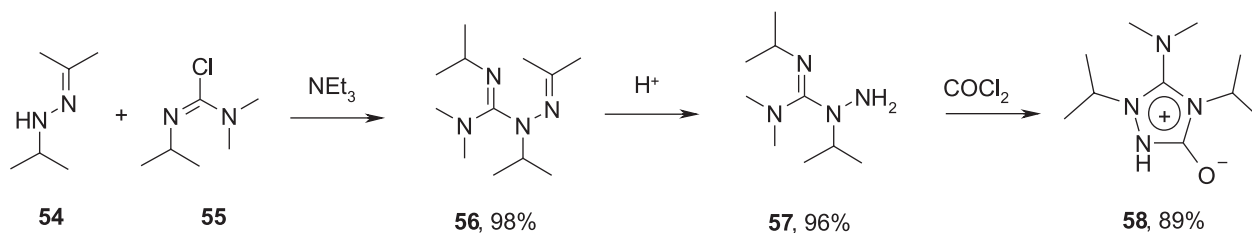


Схема 21

Автори [36] описали ацилювання гідразону етилхлороформіатом із утворенням гідразиду **46**, відновленням якого отримали гідразин **47**, який може використовуватись як каталізатор реакції Дільса-Альдера (схема 18).

У літературі описана і взаємодія гідразону **33** з  $\alpha$ -бромпропінілхлоридом **48**, що приводить до ацилюваного продукту **49**, який під дією амінів дає сполуку **50** із типовою кільцево-ланцюговою таутомерією [37] (схема 19).

Нещодавно [38] досліджене ацилювання метилгідразону ацетону хлорангідридом валеріанової кислоти із використанням як основи гексаметилдисиліламіду літію (схема 20).

Окрім галогенангідридів карбонових кислот ефективними ацилюючими реагентами виступають і похідні хлорформамідинів. Таким підходом із гідразону **54** була отримана сполука **56**, яка використана для синтезу мезоіонної структури **58** [39] (схема 21).

Взаємодією метилгідразону адамантанону **59** із фенілізотіоціанатом був отриманий тіосемікарбазид **60** з виходом 71% [40] (схема 22).

Продуктом реакції метилгідразону ацетону **33** із етоксиметилацетилацетоном **61** є похідна **62** з захищеною гідразинометиленовою групою, яку надалі циклізували до піразолу **63** [41, 42] (схема 23).

Гідразони **64**, в яких в  $\beta$ -положенні аліфатичного замісника наявна гідроксигрупа, вступають у реакцію з формальдегідом по атому азоту з утворенням проміжного продукту **65**, який циклізується з утворенням оксідіазепіну **66** [43] (схема 24).

Ще одним видом взаємодії гідразонів по атому азоту є приєднання до потрійного зв'язку активованих ацетиленів [44-46] (схема 25).

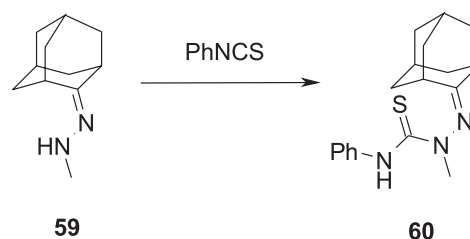


Схема 22

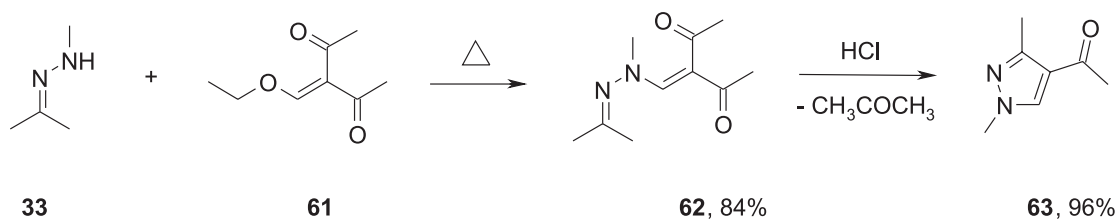


Схема 23

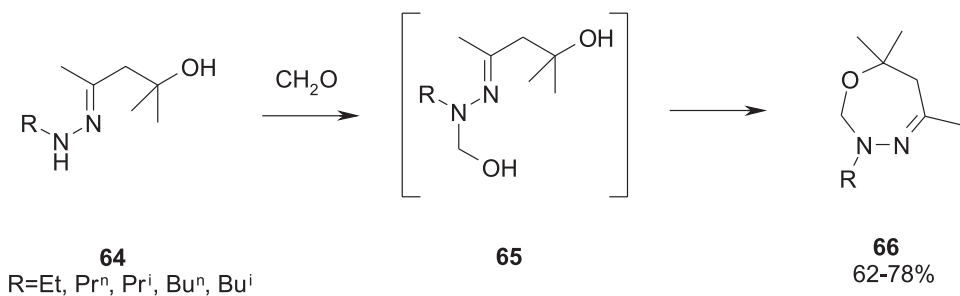


Схема 24

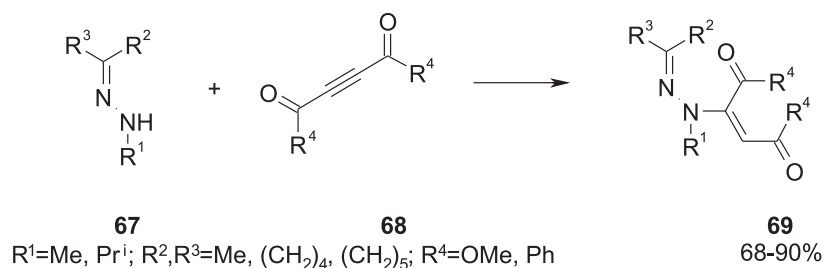


Схема 25

На схемі 26 представлений синтез ацетиленіл-заміщених піразолів **73**, першою стадією якого є приєднання гідрозонів **70** до кетону **71** [47].

Атака по атому азоту може здійснюватись і з використанням N-метиламінохлоросульфонові кислоти. Таким чином, гідрозон **19** був перетворений на продукт **74**, який є вихідною сполукою

для отримання алкілгідрозинсульфаміду **75** [48] (схема 27).

Відомий також приклад арилювання гідрозону **19**, 2,4-динітрофторобензолом **76**, який дає продукт **77** [49] (схема 28).

Зазвичай при синтезі алкілгідрозонів із карбонільною групою в  $\alpha$ -положенні не вдається ви-

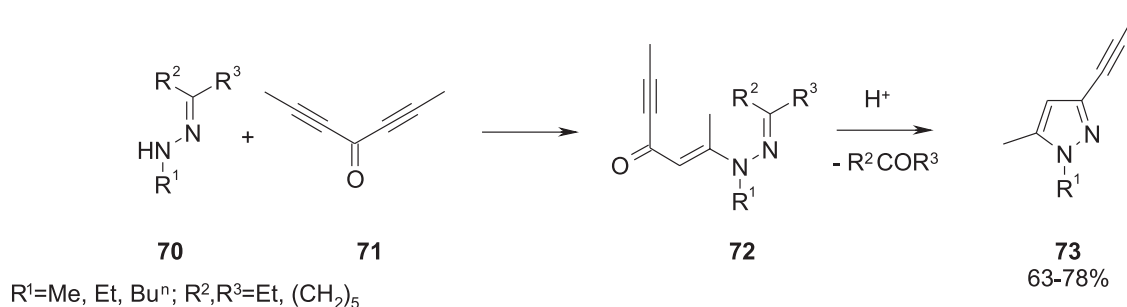


Схема 26

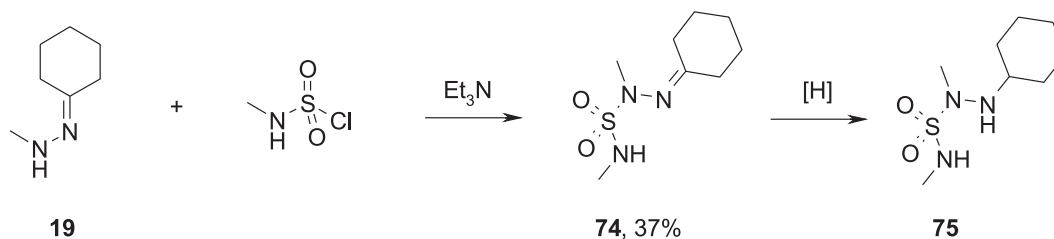


Схема 27

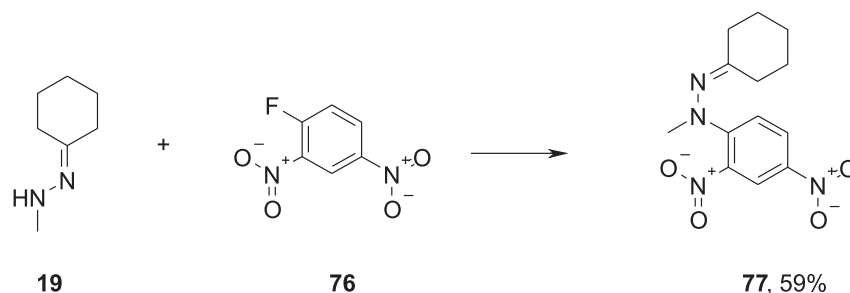


Схема 28

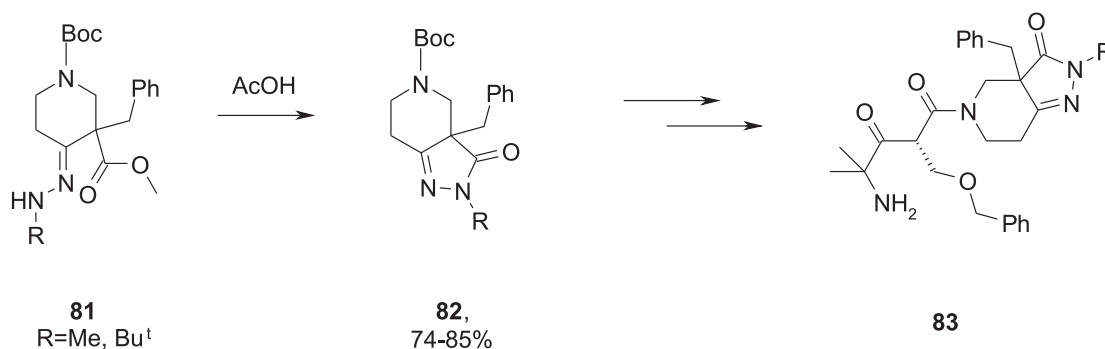
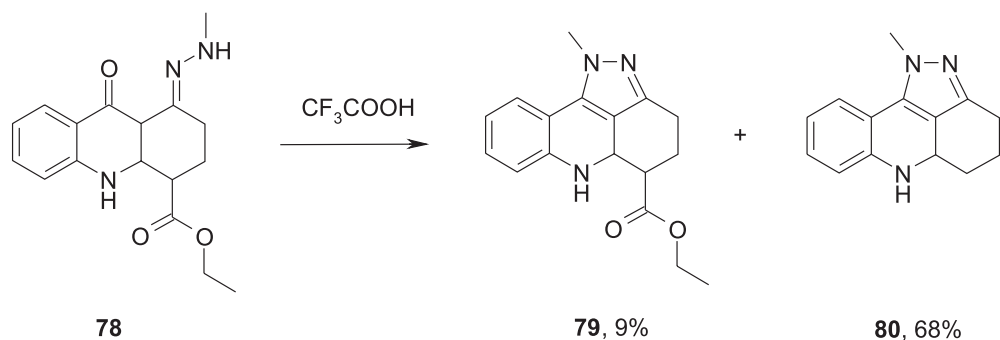


Схема 29

ділити проміжний гідрозон, оскільки має місце утворення піразолу. Разом з тим відомі декілька прикладів стабільних алкілгідрозонів, які циклізуються в кислих умовах [50, 51] (схема 29).

Піразоли **82** є вихідними речовинами в синтезі похідних пролонгатора дії гормонів росту капромореліну **83**.

### 3. Реакції за участю обох атомів азоту гідрозону

В літературі описані лише декілька прикладів одночасної атаки електрофілів по обох ато-

мах азоту алкілгідрозону. Одним із них є взаємодія алкілгідрозонів **84** з ацетооцтовим естером у присутності хлориду фосфору(III) із переважним утворенням *транс*-ізомерів сполук **85** [52] (схема 30).

Відомі також реакції N-метилгідрозонів **86** із дихлороангідрідами карбонових кислот **87** з утворенням продуктів циклізації **88** [53, 54] (схема 31).

Одним із прикладів взаємодії алкілгідрозонів аліфатичних кетонів по обидвох атомах азоту є утворення комплексних сполук бороксодіазолідинів **92** [55], які є непланарними із незвично

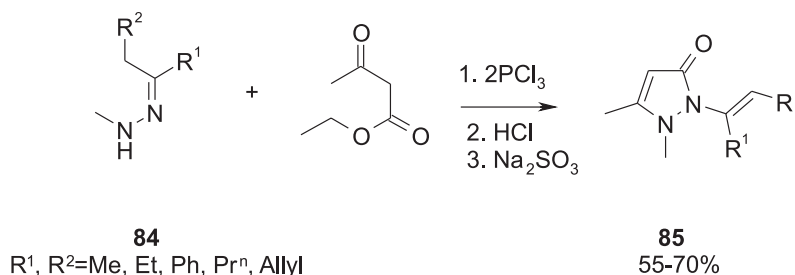


Схема 30

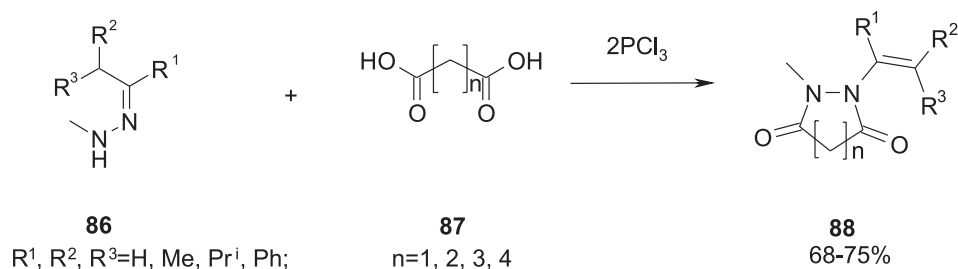


Схема 31

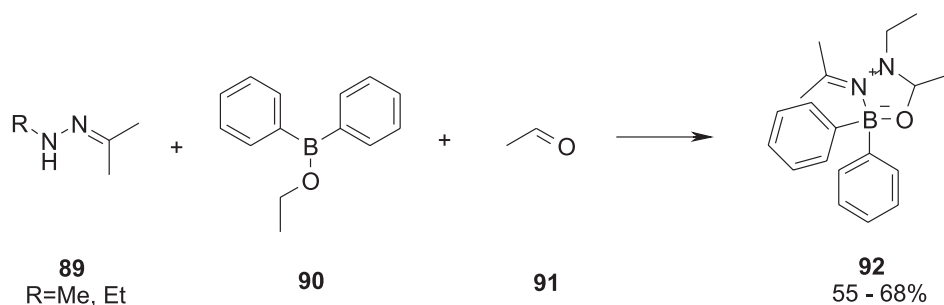


Схема 32

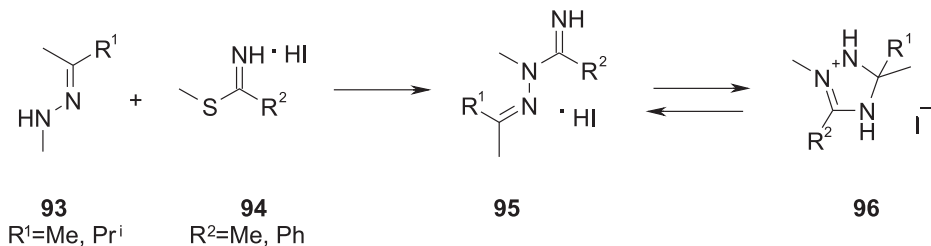


Схема 33

малим кутом між атомами N3-B2-O1, що становить  $95,8^\circ$  (схема 32).

#### 4. Реакції за участю $sp^2$ -гібридизованого атома вуглецю та атома азоту

Одночасна атака на два реакційні центри гідразону часто використовується для побудови гетероциклічних систем. У такого типу реакціях електрофільна компонента реагенту атакує атом азоту (переважно амінний), а нуклеофільна –  $sp^2$ -гібридизований атом вуглецю. В залежності від типу реагентів вдається отримати різноманітні гетероциклічні системи.

Наслідком ацилювання амінного атома азоту гідразону тіоімідатами **94** є утворення продуктів **95**, для яких притаманна кільчато-ланцюгова таутомерія і переважне існування у формі триазолієвих солей **96** [56-58] (схема 33).

Описана також взаємодія гідразонів **97** із ізоціанатом калію [59], роданідом калію [60] та сірковуглецем [61], яка приводить до азольних сполук **98-100** (схема 34).

Цікавими є приклади утворення похідних тіазолу **103** взаємодією гідразонів **101** із тіогліковою кислотою **102** [62] (схема 35).

В той же час похідні тіоглікової кислоти **105** у присутності тетрабутиламонійфториду реагу-

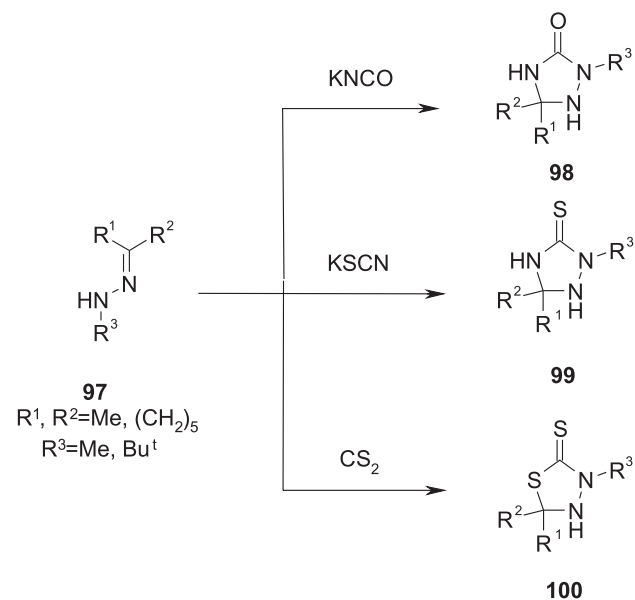


Схема 34

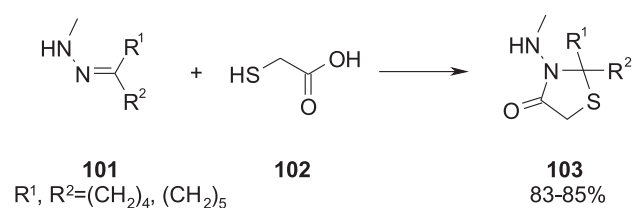


Схема 35





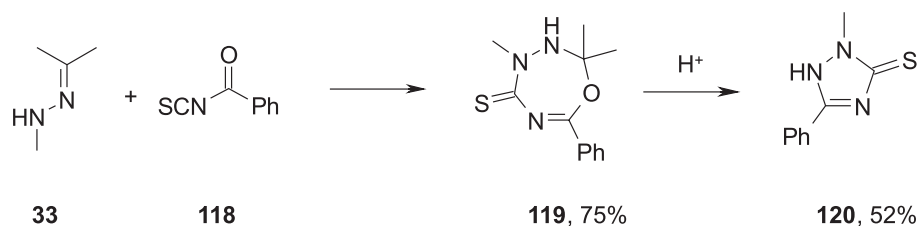


Схема 41

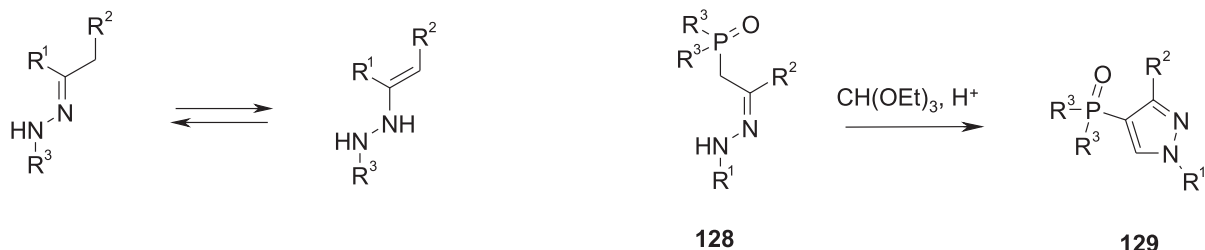


Схема 42

фенової кислоти **122**, яке приводить до тіопіридазинонів **123a,b**, а в разі гідразону **121a** можливе незначне утворення тіопіридазину **124a** [70] (схема 43).

В літературі також описана взаємодія гідразону **125** з арилглюксилхлоридами **126**, внаслідок якої утворюються похідні піридазину **127**, що є результатом атаки біелектрофілу по атому азоту і метиленовій групі гідразону [71] (схема 44).

На основі реакцій такого типу описана побудова піразольних систем. Одним із методів синтезу останніх є взаємодія фосфорильованих гідразонів **128** з триетилортоформіатом [72] (схема 45).

Відома низка робіт, які стосуються взаємодії гідразонів з реактивом Вільсмайера-Хаака. Встановлено, що у випадку *N*-алкілгідразонів ацетону **130** спостерігається утворення суміші сполук **131** та **132** [73] (схема 46).

В свою чергу *N*-алкілгідразони аліфатичних кетонів **133a-c** у подібній реакції з реагентом Віль-

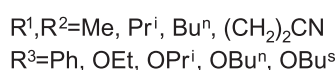


Схема 45

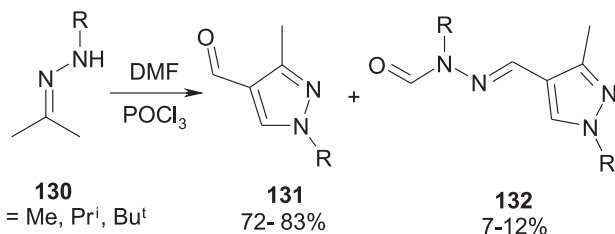


Схема 46

смайера-Хаака через інтермедіати **A** або **B** дають похідні піразолу **136** та **137**, співвідношення між якими наведено у таблиці [74] (схема 47).

Цікавою в синтетичному аспекті видається реакція Вільсмайера-Хаака гідразонів **138** похідних піперидону-4, в результаті якої в дві стадії були отримані конденсовані гетероциклічні системи **140** [74, 75] (схема 48).

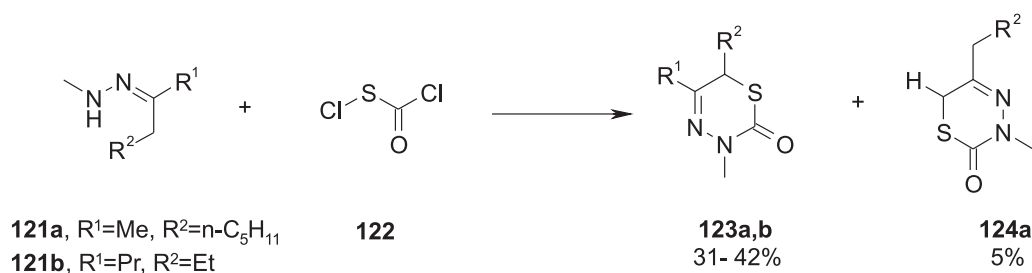


Схема 43

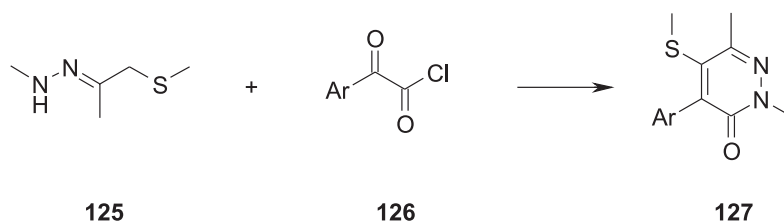


Схема 44

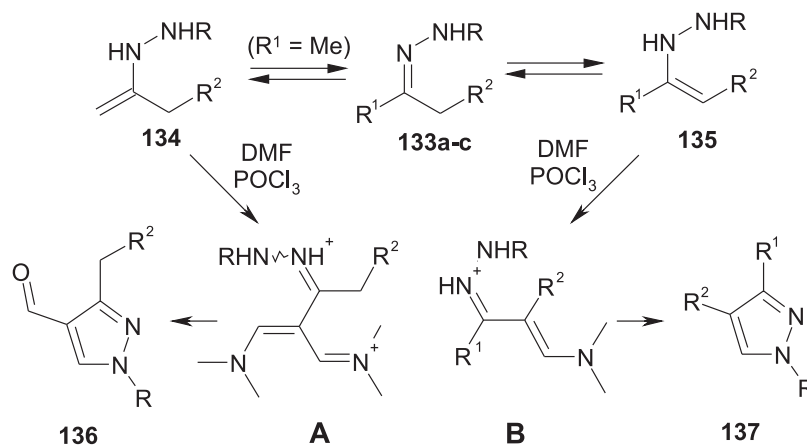


Схема 47

В разі гідрозону **141** вдається отримати трициклічну сполуку **142**, яка є інгібітором ацетил-Co-A карбоксилази [76-78] (схема 49).

Таким чином, реакція N-алкілгідрозонів аліфатичних кетонів з реагентом Вільсмайєра-Хаака в залежності від замісників приводить до уворення 1,3,4-тризаміщених несиметричних піразолів. Зокрема, субстрати із просторово-доступною  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-групою утворюють 1,3,4-триалкілпіразоли. Гідрозони із  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>-групою і просторово-затрудненим  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-фрагментом дають 1,3-діалкілпіразоло-4-карбальдегід.

На схемі 50 представлений синтез конденсованих піразольних систем **144**, який передбачає внутрішньомолекулярну циклізацію алкілгідрозонів 1,3-гексан- та 1,3-гептандіонів із використанням диметилацеталю диметилформаміду (DMADMF) [79].

Таблиця

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %
Me	Me	Me	<b>136a</b> (15%), <b>137a</b> (74%)
Me	Me	Pr <sup>i</sup>	<b>136b</b> (76%)
Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		<b>137c</b> (81%)

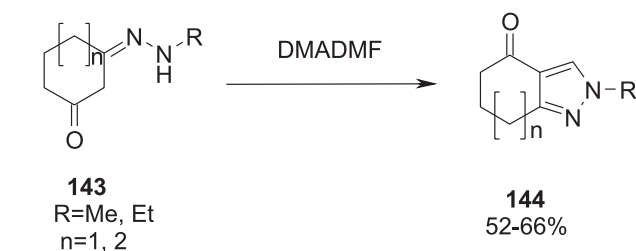


Схема 50

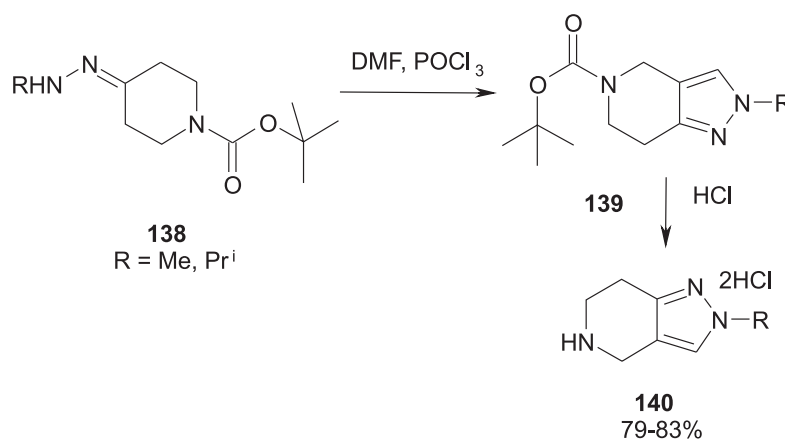


Схема 48

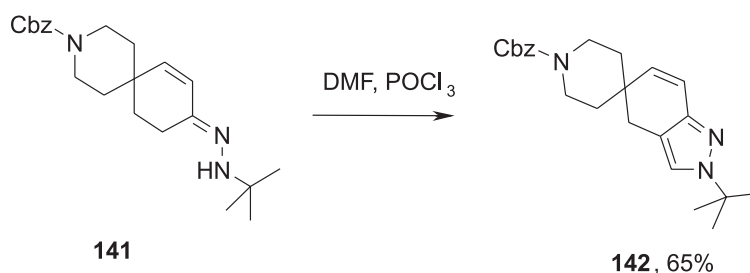


Схема 49

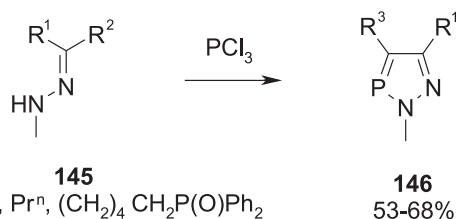


Схема 51

чаються високою термодинамічною стабільністю, незвичною для сполук із двокоординованим атомом фосфору [80-84] (схема 51).

Варто відзначити, що при використанні подвійного надлишку трихлориду фосфору утворюються сполуки **148**, **150**, які є наслідком його атаки на метильні групи гідразонів **147** (схема 52).

Подібна реакція гідразонів **151** також приводить до фосфодіазолів **152**, які при взаємодії із ще одним еквівалентом PCl<sub>3</sub> та кетоном відповідного гідразону зазнають рециклізації і перетворюються на піроли **153** та **154** [85] (схема 53).

Взаємодія фосфоромісних гідразонів **155a-d** з реагентом Лоуссона **156** приводить до похідних фосфодіазолінів **157a-d**. При цьому в разі гідразону **155b** відбувається тіонування P=O групи [86] (схема 54).

Наслідком реакції гідразонів **158** із похідними дифторосиланів або трифторосиланів **159** є утворення силільованих похідних **160**, які при дії надлишку сильної основи циклізуються до силадіазолінів **161** [87-89] (схема 55).

Подібна реакція N-алкілгідразону **162** і похідних бору(III) виявилась ефективною бородіазоліну **165** [89] (схема 56).

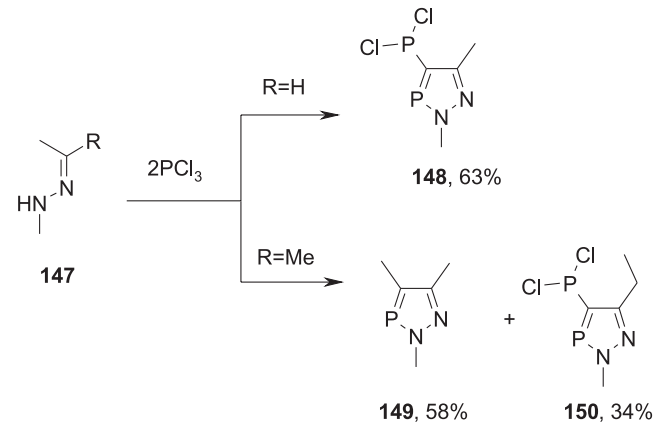


Схема 52

Взаємодією гідразонів **145** із хлоридом фосфору (III) отримані фосфодіазоли **146**, які відзна-

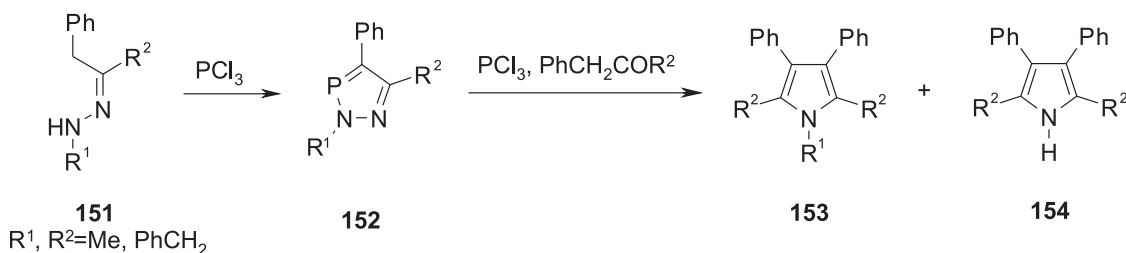
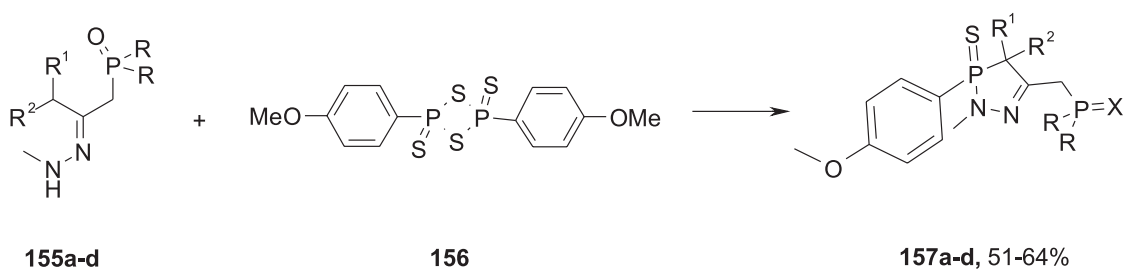


Схема 53



(a) R=Ph, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, X=O (b) R=OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, X=S  
(c) R=Ph, R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=H, X=O (d), R=Ph, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, X=O

Схема 54

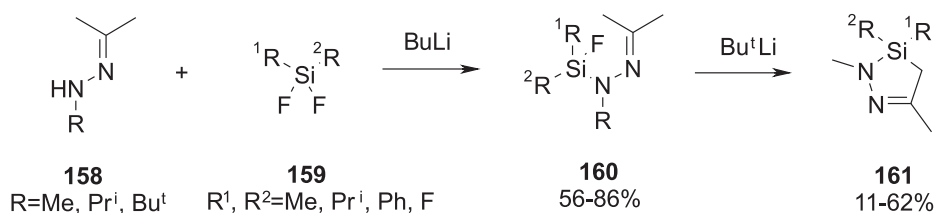


Схема 55



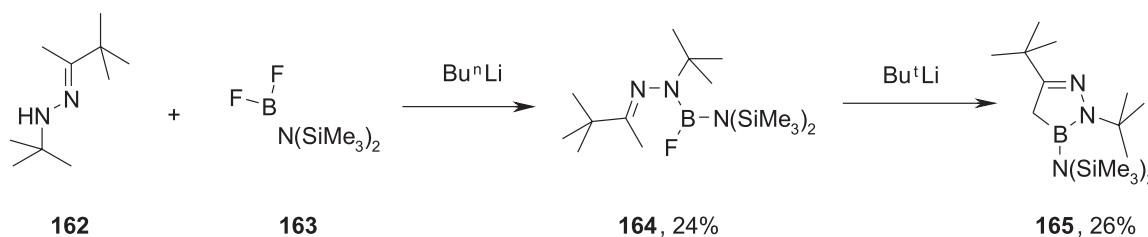


Схема 56

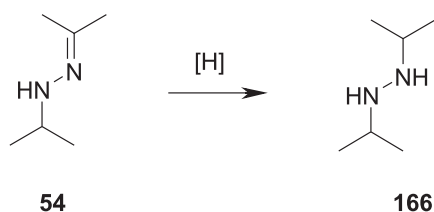


Схема 57

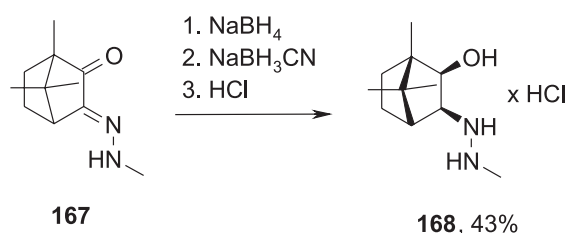


Схема 58

## 6. Інші реакції N-алкілгідрозонів аліфатичних кетонів

Реакції відновлення вперше були апробовані при перетворенні N-ізопропілгідрозону ацетону **54** до N,N'-діізопропілгідрозину **166** із використанням водню на платиновому каталізаторі [90] (схема 57). На жаль, вихід сягав всього 2% і його вдалося підвищити до 56-63%, застосовуючи як

відновлюючий реагент диборан [91] або літій-алюмогідрид [92].

В літературі також описане стереоселективне отримання гідрозиноспирту **168** відновленням відповідного кетогідрозону **167** із використанням боргідриду та ціаноборгідриду натрію [93] (схема 58).

Серед інших реакцій гідрозонів заслуговує на увагу гідрофосфорилювання в присутності [тетра(*tert*-бутил)фталоціанін]алюмінію хлориду як каталізатора ( $\text{Pc}^t\text{AlCl}$ ) [94] (схема 59).

Прикладом взаємодії із участю всіх реакційних центрів гідрозону є реакція N-етилгідрозону ацетону **115** з 1,1-діетиламінінтреном **171** [95], в якій поряд із сполукою **172** як продуктом атаки по  $\text{sp}^2$ -гібридизованому атому вуглецю гідрозону утворюються продукти атаки по атомах азоту гідрозону **173** та **174**, а також димер нітрену **175** (схема 60).

## Висновки

Систематизовані літературні дані, що стосуються реакцій N-алкілгідрозонів аліфатичних кетонів. Виділено можливі реакційні центри гідрозонів та визначені основні напрямки атаки електрофільних та нуклеофільних реагентів.

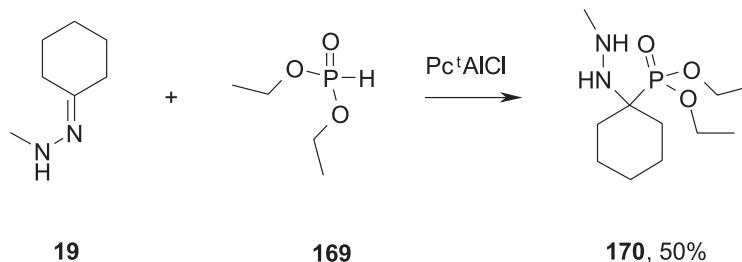


Схема 59

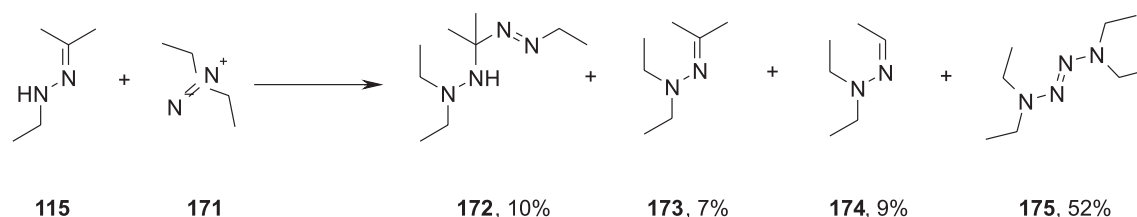


Схема 60

## Література

1. Fischer E., Jourdan, *Chem Ber.*, 1883, Vol. 16, pp.224. Cited 123 times. DOI: 10.1002/cber.188301602141
2. Kürti L., Czako B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington-San Diego-London 2005.
3. Hochspringen J., Clayden N., Greeves S., Warren P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2001.
4. Brayfield A. "Dipyron". *Martindale: The Complete Drug Reference*. Pharmaceutical Press. Retrieved 19 April 2014.
5. Aminophenazone – Compound Summary. PubChem. The National Library of Medicine. 2005-03-26. Retrieved June 12, 2008.
6. Pennwalt Corporation, Process for the preparation of graft polymer dispersions employing liquid free radical catalysts. EP0001789 A1, 16.05.1979.
7. El-Gazzar, Abdel-Rahman B. A., Kirsten S., Yiping G., Weissenbach K., Martin G. H., Roth G., Fischer H., Johannes C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1972-1999), 1999, No.14, pp.1999-2010. Cited 12 times. DOI: 10.1039/A902505G
8. Wang Q., Johannes C. J., Köhlbrandt S., Dahlenburg L., Al-Talib M., Hamed A., Hamid A. I., *Synthesis*, 1992, No.7, pp.710-718. DOI: 10.1055/s-1992-26206
9. Wang Q., Amer A., Trol, C., Fischer H., Jochims J. C., *Chem. Ber.*, 1993, Vol. 126, No.11, pp.2519-2524. Cited 17 times. DOI: 10.1002/cber.19931261128
10. Engel P. S., Wu W.-X. *J. Org. Chem.*, 1990, Vol. 55, No.9, pp.2720-2725. Cited 4 times. DOI: 10.1021/jo00296a032
11. Pennwalt Corporation, a-Isocyanato and a-Isothiocyanoazos and their derivatives. US4028344 A1, 7.06.1977.
12. Pennwalt Corporation, Unsymmetrical tertiary-aliphatic azoalkanes. US4007165 A, 8.02.1977.
13. Schulz M., Missol U., Bohm H., *Zeitschrift fuer Chemie*, 1973, Vol. 13, No.7, pp.253-254. Cited 3 times. DOI: 10.1002/zfch.19730130703
14. Pennwalt Corporation, Oxidation process for preparing a-hydroxyazocompounds. US3992368 A, 16.11.1976.
15. Pennwalt Corporation, Reduction process for making azocompound. US4086224 A, 25.04.1978.
16. Grant R. D., Rizzardo E., Solomon D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1985, No.3, pp.379-384. Cited 3 times. DOI: 10.1039/P29850000379
17. Dixon D. W., Barbush M. *J. Org. Chem.*, 1985, Vol. 50, No.17, pp.3194-3200. Cited 1 times. DOI: 10.1021/jo00217a034
18. Lukose M., Warkentin J., *Canad. J. Chem.*, 1988, Vol. 66, No.1, pp.11-16. Cited 1 times. DOI: 10.1139/v88-002
19. Gillis B. T., Schimmel K. F. *J. Org. Chem.*, 1967, Vol. 32, No.9, pp.2865-2868. Cited 11 times. DOI: 10.1021/jo01284a046
20. Engel P. S., Wang C., Chen Y., Ruechardt C., Beckhans H. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, Vol. 115, No.1, pp.65-74. Cited 20 times. DOI: 10.1021/ja00054a009
21. Ioffe B. V., Stopskij V. S. *Tetrahedron Lett.*, 1968, Vol. 9, No.11, pp.1333. Cited 1 times. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)98949-X
22. Ioffe B. V., Stopskij V. S. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russ. J. Org. Chem.*, 1968, Vol. 4, pp.1504-1510.
23. Baldwin J. E., Adlington R. M., Bottaro J. C., Kolhe J. N., Perry M. W. D., Jain A. U. *Tetrahedron*, 1986, Vol. 42, No.15, pp.4223-4234. Cited 28 times. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)87647-X
24. Wang S.-F., Warkentin J. *Canad. J. Chem.*, 1988, Vol. 66, pp.2256-2258. Cited 6 times. DOI: 10.1139/v88-358
25. Engel P. S., Ying Y., He S., *Macromolecules*, 2003, Vol. 36, No.11, pp.3821-3825. Cited 12 times. DOI: 10.1021/ma011470w
26. Beckwith A. L. J., Wang S., Warkentin J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, Vol. 109, No.17, pp.5289-5291. Cited 27 times. DOI: 10.1021/ja00251a050
27. Baldwin J. E., Adlington R. M., Bottaro J. C., Jain A. U., Kolhe J. N., Perry M. W. D., Newington I. M. *J. Chem. Soc. Chem. Com.*, 1984, No.16, pp.1095-1096. Cited 12 times. DOI:10.1039/C39840001095
28. Engel P. S., He L. S., Smith W. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, Vol. 119, No.26, pp.6059-6065. Cited 9 times. DOI: 10.1021/ja970143u
29. Engel P. S., Wang C., Chen Y.-Q., He S.-L., Andrews B. K., Weisman R. B. *J. Org. Chem.*, 1994, Vol. 59, No.21, pp.6257-6261. Cited 9 times. DOI: 10.1021/jo0100a028
30. Rosen S., Zamir D. *J. Org. Chem.*, 1991, Vol. 56, No.15, pp.4695-4700. Cited 48 times. DOI: 10.1021/jo00015a024
31. Rosen S., Brand M., Zamir D., Hebel D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, Vol. 109, No.3, pp.896-897. Cited 25 times. DOI: 10.1021/ja00237a043
32. Smith P. A. S., Clegg J. M., Lakritz J. *J. Org. Chem.*, 1958, Vol. 23, No.11, pp.1595-1597. Cited 20 times. DOI: 10.1021/jo01105a001
33. American Cyanamid Company, N-sulfenato group diaromatic hydrazide derivative, preparation. EP228564 A2, 9.02.1987.
34. American Cyanamid Company, Bioavailable diacylhydrazine ligands for modulating the expression of exogenous genes via an ecdysone receptor complex. US4814349 A, 13.06.1989.
35. Karp C. M. *J. Het. Chemistry*, 1996, Vol. 33, No.4, pp.1131-1135. Cited 2 times. DOI: 10.1002/jhet.5570330421
36. Cavill J. L., Elliott R. L., Evans G., Jones I. L., Platts J. A., Ruda A. M., Tomkinson N. C. O. *Tetrahedron*, 2006, Vol. 62, No.2-3, pp.410-421. Cited 4 times. doi:10.1016/j.tet.2005.08.110
37. Lobanov P. S., Poltorak A. N., Potekhin A. A. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russian Journal of Organic Chemistry*, 1980, Vol. 16, No.11, pp.2297-2301.
38. E. I. Du Pont de Nemours and Company, Stevenson, T., *Herbicide pyridazinones*. WO2014/31971 A1, 27.02.2014.
39. Lwowski W., Kanemasa S., Murray R. A., Ramakrishnan V. T., Thiruvengadam T. K., Yoshida K., Subbaraj A. *J. Org. Chem.*, 1986, Vol. 51, No.10, pp.1719-1723. Cited 7 times. DOI: 10.1021/jo00360a016
40. Zinner G., Blass H., Kilwing W., Geister B. *Archiv der Pharmazie*, 1984, Vol. 317, No.12, pp.1024-1028. Cited 3 times. DOI: 10.1002/ardp.19843171208
41. Altenbach R. J., Liu H., Banfor P. N., Browman K. E., Fox G. B., Fryer R. M., Komater V. A., Krueger K. M., Marsh K., Miller T. R., Pan J. B., Pan L., Sun M., Thiffault C., Wetter J., Zhao C., Zhou D., Esbenshade T. A., Hancock A. A., Cowart M. D. *J. Med. Chem.*, 2007, Vol. 50, No.22, pp.5439-5448. Cited 26 times. DOI: 10.1021/jm0705051
42. Boivin R., Carlson E., Endo A., Hansen H., Hawkins L. D., Ishizaka S., Mackey M., Narayan S., Satoh T., Schiller S. *Tetrahydropyrazolopyrimidine compounds*. US2013/324547 A1, 5.12.2013.
43. Gadzhiev G. Yu., Alekperov G. I. *Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1982, Vol. 18, No.10, pp.1319-1322.
44. Bardakos V., Sucrow W. *Chem. Ber.*, 1975, Vol. 108, No.7, pp.2161-2170. Cited 11 times. DOI: 10.1002/cber.19751080702
45. Sucrow W., Mentzel C., Stopianka M. *Chem. Ber.*, 1974, Vol. 107, No.4, pp.1318-1328. Cited 19 times. DOI: 10.1002/cber.19741070428
46. Heine H. W., Hoyer T. R., Williard P. G., Hoyer R. C. *J. Org. Chem.*, 1973, Vol. 38, pp.2984-2988. Cited 7 times. DOI: 10.1021/jo00957a014
47. Yandovskii V. N., Klindukhova T. K. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russian Journal of Organic Chemistry*, 1974, Vol. 10, pp.730-735.
48. Knollmueller M., Fauss R. *Monatsh. Chem.*, 1985, Vol. 116, pp.1027-1040. Cited 1 time. DOI: 10.1007/BF00809195
49. Elguero J., Jacquier R. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1965, pp.769-778.
50. Bu X., Chen J., Deady L. W., Denny W. A. *Tetrahedron*, 2002, Vol. 58, No.1, pp.175-181. Cited 9 times. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)01119-X
51. Carpino P. A., Lefker B. A., Toler S. M., Pan L. C., Hadcock J. R., Murray M. C., Cook E. R., DiBrino J. N., DeNinno S. L., Chidsey-Frink K. L., Hada W. A., Inthavongsay J., Lewis S. K., Mangano M., Michelle A., Nickerson D. F., Ng O., Pirie C. M., Ragan J. A., Rose C. R., Tess D. A., Wright A. S., Yu L., Zawistoski M. P., Petterson J. C., DaSilva-Jardine P. A., Wilson T. C., Thompson D. D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2002, Vol. 12, No.22, pp.3279-3282. Cited 17 times. DOI: 10.1016/S0960-894X(02)00734-5
52. Baccolini G., Evangelisti D., Rizzoli C., Sgarabotto P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1972-1999), 1992, No.13, pp.1729-1734. Cited 5 times. DOI: 10.1039/P19920001729
53. Baccolini G., Gianelli M. *Tetrahedron*, 1995, Vol. 51, No.34, pp.9487-9492. Cited 4 times. DOI: 10.1016/0040-4020(95)00550-R
54. Baccolini G., Munyaneza A., Boga C. *Tetrahedron*, 1996, Vol. 52, No.43, pp.13695-13702. Cited 0 times. DOI: 10.1016/0040-4020(96)00821-6
55. Bredikhina Z. A., Chertanova L. F., Gazikasheva A. A., Gazetdinova N. G., Erastov O. A. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya – Russian Chemical Bulletin* 1991, No.1, pp.178-182.

56. Zelenin K. N., Khrustalev V. A., Sergutina V. P., Pinson V. V. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russian Journal of Organic Chemistry*, 1981, Vol. 17, No.9, pp.1825-1831.
57. Pinson V. V., Khrustalev V. A., Zelenin K. N., Matveeva Z. M. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1984, Vol. 20, No.10, pp.1170-1176.
58. Khrustalev V. A., Sergutina V. P., Zelenin K. N., Pinson V. V. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1982, Vol. 18, No.9, pp.978-982.
59. Schanti J. G., Lanznaster N., Gstach H. *Heterocycles*, 1990, Vol. 31, No.5, pp.833-840. Cited 2 times. DOI: 10.3987/COM-89-5159
60. Zelenin K. N., Kuznetsova O. B., Alekseyev V. V., Terentyev P. B., Torocheshnikov V. N., Ovcharenko V. V. *Tetrahedron*, 1993, Vol. 49, No.6, pp.1257-1270. Cited 10 times. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)85816-6
61. Heugebaert F. C., Willems J. F. *Tetrahedron*, 1966, Vol. 22, pp.913-923. Cited 3 times. DOI: 10.1016/0040-4020(66)80065-0
62. Reddy R. R., Iyengar D. S., Bhalarao U. T. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1985, Vol. 22, No.2, pp.321-323. Cited 5 times. DOI: 10.1002/jhet.5570220218
63. Tanabe Y., Nagaosa M., Nishii Y. *Heterocycles*, 1995, Vol. 41, No.9, pp.2033-2042. Cited 4 times. DOI: 10.3987/COM-95-7151
64. Andrianov V. G., Rozhkov E. N., Eremeev A. V. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1991, Vol. 27, No.2, pp.216-218.
65. Hussein A. Q., El-Abadelah M. M., Hodali H. A., Kamal M. R., Aouf M. M. *Heterocycles*, 1987, Vol. 26, No.8, pp.2199-2207. Cited 3 times. DOI: 10.3987/R-1987-08-2199
66. El-Abadelah M. M., Hussein A. Q., Kamal M. R., Al-Adhami K. H. *Heterocycles*, 1988, Vol. 27, No.4, pp.917-924. Cited 2 times. DOI: 10.3987/COM-87-4434
67. Dalloul H. M., Boyle P. H. *Heterocyclic Communications*, 2003, Vol. 9, No.5, pp.507-514. Cited 1 times. DOI: 10.1515/HC.2003.9.5.507
68. Potekhin A.A. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russian Journal of Organic Chemistry*, 1971, Vol. 7, pp.16-25.
69. Durant G. J. *Journal of the Chemical Society (C)*, 1967, pp.952-956. Cited 1 time. DOI: 10.1039/J39670000952
70. Tanabe Y., Mori K., Nishii Y. *Heterocycles*, 1996, Vol. 43, No.1, pp.141-149. Cited 3 times. DOI: 10.3987/COM-95-7242
71. Sumitomo Chemical Com., Jachmann M., Wakammatsu T., Anryu M. Method for producing pyridazinone compounds. WO2012/33225 A1, 15.03.2012.
72. Akacha A. B., Ayed N., Baccar B., Charrier C. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 1988, Vol. 40, pp.63-68. Cited 8 times. DOI:10.1080/03086648808072894
73. Ivonin S. P. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2011, Vol. 47, No.8, pp.1048-1049.
74. Ivonin S. P., Kurpil' B. B., Rusanov E. B., Grygorenko O. O., Volochnyuk D. M. *Tetrahedron Lett.*, 2014, Vol. 55, No.14, pp.2187-2189. Cited 0 time. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.02.058
75. Bristol-Myers SQUIBB Com., Orwat M. J., Pinto D. J. P., Smith L. M., Srivastava S., Corte J. R. Substituted tetrahydroisoquinoline compounds as factor xia inhibitors. WO2013/55984 A1, 18.04.2013.
76. Bagley S. W., Southers J. A., Cabral S., Rose C. R., Bernhardson D. J., Edmonds D. J., Polivkova J., Yang X., Kung D. W., Griffith D. A., Bader S. J. *J. Org. Chem.*, 2012, Vol. 77, No.3, pp.1497-1506. Cited 3 times. DOI: 10.1021/jo202377g
77. Pfizer Inc., Bagley S. W., Griffith D. A., Kung D. W.-S. N2-pyrazolospiroketone acetyl-CoA-carboxylase inhibitors. WO2011/58473 A1, 19.05.2011.
78. Pfizer Inc., Substituted acetyl-CoA carboxylase inhibitors. US 2012/270893 A1, 25.10.2012.
79. Kennedy L. J. *Synlett*, 2008, No.4, pp.600-604. Cited 2 times. DOI: 10.1055/s-2008-1032086
80. Luber J., Schmidpeter A. *Angew. Chem.*, 1976, Vol. 88, pp.91-92. Cited 26 times. DOI: 10.1002/ange.19760880309
81. Baccolini G. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972-1999)*, 1989, pp.1053-1056. Cited 9 times. DOI: 10.1039/P19890001053
82. Luber J., Schmidpeter A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, pp.887-888. Cited 3 times. DOI: 10.1039/C39760000887
83. Weinmaier J. H., Brunnhuber G., Schmidpeter A. *Chem. Ber.*, 1980, Vol. 113, No.6, pp.2278-2290. Cited 42 times. DOI: 10.1002/cber.19801130621
84. Ayed N., Baccar B., Mathis F., Mathis R. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 1984, Vol. 21, pp.335-348. Cite 6 times. DOI: 10.1080/03086648508077677
85. Baccolini G., Sandali C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, pp.788-789. Cited 9 times. DOI: 10.1039/C39870000788
86. Boukraa M., Ayed N., Akacha A. B., Zantour H., Baccar B. *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 1995, Vol. 105, No.1-4, pp.17-22. Cited 3 times. DOI: 10.1080/10426509508042041
87. Klingebiel U., Werner P. J. *Organometal. Chem.*, 1979, Vol. 178, pp.409-421. Cited 0 time. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)94229-3
88. Clegg W., Klingebiel U., Sheldrick G. M., Werner P. *Angew. Chem.*, 1981, Vol. 93, No.4, pp.391. Cited 4 times. DOI: 10.1002/ange.19810930412
89. Goerth M., Schneider U., Holger O., Schulzke C., Stalke D., Klingebiel U. *Zeitschrift fur Naturforschung*, 2010, Vol. 65, No.5, pp.587-602.
90. Lochte H. A., Noyes W. A., Bailey J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1922, Vol. 44, No.11, pp.2561. Cited 5 times. DOI: 10.1021/ja01432a023
91. Blair J. A., Gardner R. J. *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, No.19, pp.2707-2708. Cited 0 times. DOI: 10.1039/J39700002707
92. Kostyanovsky R. G., Rademacher P., El'natanov Yu. I., Kadorkina G. K., Nikiforov G. A. *Izvestiya Akademi Nauk, Seriya Khimicheskaya – Russian Chemical Bulletin*, 1997, No.7, pp.1346-1354.
93. Bedel O., Urban D., Langlois Y. *Tetrahedron Lett.*, 2002, Vol. 43, No.4, pp.607-609. Cited 8 times. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)02244-4
94. Matveeva, Podrugina, Kolesnikova, Prisyazhnoi, Karateev, Zefirov, *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya – Russian Chemical Bulletin*, 2010, Vol. 59, No.2, pp.418-424.
95. Kuznetsov M. A., Kuznetsova L. M., Zasukhina E. A. *Zhurnal Obshchei Khimii – Russian Journal of General Chemistry*, 1994, Vol. 64, No.9, pp.1523-1526.

Надійшла до редакції 14.11.2014 р.

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

# СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)-4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, С.П.Дзюбенко\*, Л.А.Гриневич\*

Национальный фармацевтический университет  
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

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

*Ключевые слова:* 2-аминобензотиазолы; 2,1-бензотиазины; гетариламиды; синтез; анальгетическая активность

*Продолжая поиск новых эффективных анальгетических средств с улучшенными свойствами, взаимодействием метилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты с 2-аминобензотиазолами в кипящем ксилоле синтезированы соответствующие N-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-бензотиазин-3-карбоксамиды. Строение полученных веществ подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектрометрии. Обсуждаются особенности интерпретации ароматической области в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H изучаемого класса химических соединений. Показано, что при ионизации электронным ударом первичная фрагментация молекулярных ионов N-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-бензотиазин-3-карбоксамидов неожиданно происходит разными путями. У незамещенного в бензотиазольной части молекулы амида и его 6-метильного аналога она начинается с выброса SO<sub>2</sub>, тогда как для галогензамещенных продуктов характерен первичный разрыв терминальной карбамидной связи или утрата галогена. По результатам фармакологических испытаний, проведенных на модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick), выявлен N-(6-бромбензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-бензотиазин-3-карбоксамид, проявляющий анальгетический эффект на уровне мелоксикама.*

## **SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF N-(BENZOTHIAZOL-2-YL)-4-HYDROXY-2,2-DIOXO-1H-2L<sup>6</sup>, 1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXAMIDES**

**I.V.Ukrainets, L.O.Petrushova, S.P.Dzyubenko, L.O.Grinevich**

*Key words:* 2-aminobenzothiazoles; 2,1-benzothiazines; hetarylamides; synthesis; analgesic activity

*Continuing the search of new effective analgesics with improved properties the corresponding N-(benzothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2L<sup>6</sup>, 1-benzothiazine-3-carboxamides have been synthesized in boiling xylene by the interaction of methyl ester of 4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxo-1H-2L<sup>6</sup>, 1-benzothiazine-3-carboxylic acid with 2-aminobenzothiazoles. The structure of the substances synthesized has been confirmed by the data of elemental analysis, NMR <sup>1</sup>H spectroscopy and mass-spectrometry. The peculiarities of the aromatic region interpretation in NMR <sup>1</sup>H spectra of the structural class studied have been discussed. It has been shown that in ionization by electron impact the primary fragmentation of molecular ions of N-(benzothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2L<sup>6</sup>, 1-benzothiazine-3-carboxamides surprisingly occurs in a variety of ways. It starts with SO<sub>2</sub> release in amide unsubstituted in the benzothiazole moiety of the molecule and its 6-methyl analogue, while for halogenated products the primary breaking of the terminal carbamide bond or the loss of halogen are characteristic. According to the results of the pharmacological research performed on the model of tail-flick procedure, N-(6-bromobenzothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2L<sup>6</sup>, 1-benzothiazine-3-carboxamide has been determined; it exhibits the analgesic effect at the level of Meloxicam.*

## **СИНТЕЗ ТА АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ N-(БЕНЗОТІАЗОЛ-2-ІЛ)-4-ГІДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДІОКСО-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСАМІДІВ**

**І.В.Українець, Л.О.Петрушова, С.П.Дзюбенко, Л.О.Гриневич**

*Ключові слова:* 2-амінобензотіазолі; 2,1-бензотіазини; гетариламіди; синтез; анальгетична активність

*Продовжуючи пошук нових ефективних анальгетичних засобів з покращеними властивостями, взаємодією метилового естеру 4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-бензотіазин-3-карбонової кислоти з 2-амінобензотіазолами у киплячому ксилолі синтезовані відповідні N-(бензотіазол-2-іл)-4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-бензотіазин-3-карбоксаміди. Будова одержаних речовин підтверджена даними елементного аналізу, спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H та мас-спектрометрії. Обговорюються особливості інтерпретації ароматичної області в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H досліджуваного класу хімічних сполук. Показано, що при іонізації електронним ударом первинна фрагментація молекулярних іонів N-(бензотіазол-2-іл)-4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-бензотіазин-3-карбоксамідів несподівано перебігає різними шляхами. У незаміщеного в бензотіазольній частині молекули аміду та його 6-метильного аналога вона починається з викиду SO<sub>2</sub>, тоді як для галогензаміщених продуктів характерний первинний розрив термінального карбамідного зв'язку або втрата галогену. За результатами фармакологічних випробувань, проведених на моделі термічного подразнення кінчика хвоста (tail-flick), виявлено N-(6-бромбензотіазол-2-іл)-4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л<sup>6</sup>, 1-бензотіазин-3-карбоксамід, який проявляє анальгетичний ефект на рівні мелоксикаму.*



Бензотиазол и его многочисленные производные нашли широкое применение в самых различных отраслях науки и техники. Но наиболее плодотворно эта гетероциклическая система используется медицинской химией в создании новых лекарственных препаратов, чему способствуют как многообразие проявляемых биологических свойств, так и очень важный для работ такого типа практически неограниченный синтетический потенциал. К настоящему времени на основе бензотиазола созданы высокоактивные соединения с противоопухолевым [1], антимикробным [2-4] и противовоспалительным [5] действием. Хорошо зарекомендовали себя его производные в качестве антидепрессантов [6], ингибиторов  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулинзависимых протеинкиназ [7], антиконвульсантов [8], а также эффективных средств борьбы с москитами [9], эпилепсией [10], болезнью Альцгеймера [11] и многими другими недугами.

Особый интерес представляет активно и плодотворно исследуемая в последнее время многими научными коллективами способность замещенных бензотиазолов эффективно подавлять боли и болевые синдромы различной этиологии [12-21]. Принимая во внимание этот факт, в круг проводимых нами поисков новых перспективных анальгетиков вполне закономерно вовлечены соединения, объединяющие в одной молекуле бензотиазольный и другой, также способствующий проявлению обезболивающих свойств гетероцикл – 2,1-бензотиазин [22-24].

Синтез целевых объектов исследования осуществлен взаимодействием метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2λ<sup>6</sup>,1-бензтиазин-3-карбоксилата (**1**) и соответствующих 2-аминобензотиазолов **2a-d** в кипящем ксилоле (схема 1). Амидирование проходит без видимых осложнений, приводя к *N*-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамидам **3a-d** с хорошими выходами и чистотой.

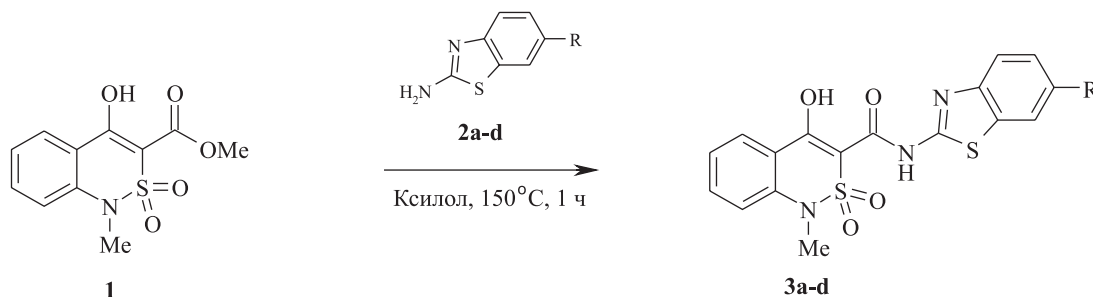
Все полученные нами *N*-(бензотиазол-2-ил)-амиды **3a-d** представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества, разлагающиеся при достижении температур плавления, при комнатной температуре умеренно рас-

творимые в ДМФА и ДМСО, практически не растворимые в низших алкиловых спиртах и воде. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа (см. экспериментальную часть), спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектрометрии.

Сигналы протонов 4-ОН и NH-групп вследствие быстрого дейтерообмена в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех *N*-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3a-d** не проявляются. 1-*N*-Метильные группы резонируют в сильном поле и с отнесением их сигналов трудностей не возникает. Более детального рассмотрения требует «ароматическая» область. В принципе, здесь также удастся достаточно легко идентифицировать большинство протонов как бензотиазиновой, так и бензотиазольной частей молекулы. Однако в некоторых случаях конкретное отнесение отдельных сигналов просто невозможно, поскольку в спектре они из-за небольшой разницы в химических сдвигах сливаются в один мультиплет общей интенсивностью 2H (см. экспериментальную часть).

Отдельно остановимся на сигнале протона Н-7' бензотиазольного фрагмента. Понятно, что с введением б' -метильного заместителя (амид **3b**) этот сигнал видоизменяется в синглет и по сравнению с незамещенным аналогом **3a** претерпевает заметный диамагнитный сдвиг. Под влиянием электроотрицательных заместителей – атомов хлора и брома (амиды **3c** и **3d** соответственно) сигнал протона Н-7' наоборот смещается в слабое поле. В спектре б' -бромпроизводного **3d** наблюдается неожиданное вырождение сигналов бензотиазольных протонов Н-4' и Н-5' (рис.) в один общий, несколько уширенный синглет, что усложняет однозначное отнесение синглетного сигнала протона Н-7'.

Для решения таких задач удобно использовать эмпирические константы заместителей  $S(\delta)$ , или инкременты, которые в общем позволяют хорошо предсказывать резонансные частоты тех или иных протонов [25]. Так, например, приведенные в табл. 1 данные показывают, что результаты расчетов химических сдвигов протонов Н-7' бензотиазольных фрагментов замещенных ами-



2-3: a R = H; b R = Me; c R = Cl; d R = Br

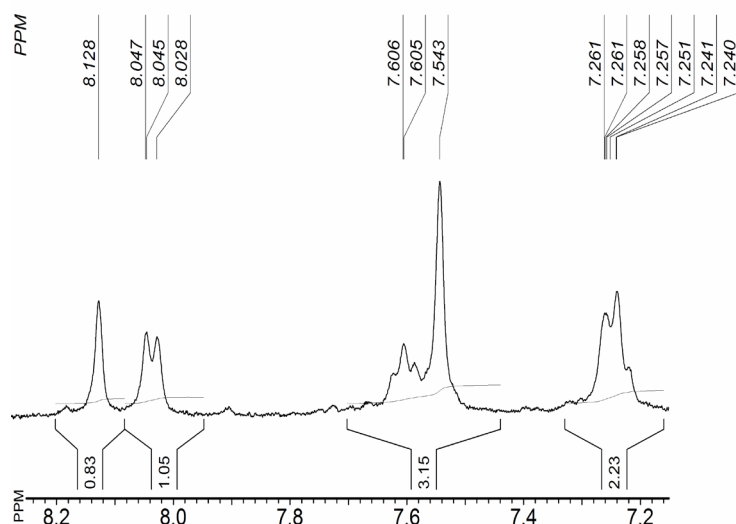


Рис. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (сигналы ароматических протонов)  $N$ -(6'-бромбензотиазол-2-ил)-амида **3d**.

дов **3b-d** отлично согласуются со значениями, найденными экспериментально. Следовательно, сделанные на их основе отнесения сомнений не вызывают. При необходимости аналогичные расчеты резонансных частот можно провести и для других ароматических протонов.

$N$ -(Бензотиазол-2-ил)-амид **3a** и его 6-метилзамещенный аналог **3b** оказались достаточно устойчивыми соединениями и в полученных под воздействием электронного удара масс-спектрах дают высокоинтенсивные пики молекулярных ионов (схема 2). А вот галогенирование бензотиазольного фрагмента значительно повышает термолабильность веществ при их переводе в газовую фазу. Как результат – интенсивность пиков молекулярных ионов галогензамещенных  $N$ -(бензотиазол-2-ил)-амидов **3c** и **3d** уже не достигает и 10%.

Как правило, масс-спектры родственных соединений имеют много общих черт и закономерностей, по крайней мере, при первичной фрагментации молекулярных ионов. Однако в случае  $N$ -(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1 $H$ -2 $\lambda^6$ ,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3a-d** неожиданно наблюдаются совершенно разные пути первичного распада, определяемые заместителя

ми в бензотиазольной части молекулы. В частности, деструкция молекулярных катион-радикалов амидов **3a** и **3b** начинается с выброса  $\text{SO}_2$  (путь А), о чем свидетельствуют пики осколочных ионов 3-гидроксииндол-2-карбоксамидов **4a,b** с  $m/z$  323 и 327 соответственно. Необходимо отметить, что в большей степени такой путь фрагментации характерен для  $N$ -гетарил-4-гидрокси-2,2-диоксо-1 $H$ -2 $\lambda^6$ ,1-бензотиазин-3-карбоксамидов, существующих в виде внутренних солей [24]. В то же время, типичный для соединений такого типа [23] первичный разрыв терминальной карбамидной связи (путь В) не фиксируется вовсе. С переходом к галогензамещенным производным **3c,d** картина меняется на прямо противоположную и теперь уже молекулярные ионы разрушаются исключительно по пути В, т.е. с разрывом связи  $\text{C}(3)\text{CO}-\text{NHNHt}$  при абсолютном отсутствии экструзии  $\text{SO}_2$ , на что указывают пики, соответствующие общему для обоих образцов кетену **5** и индивидуальным для каждого из них катион-радикалам 2-аминобензотиазолов **6c** или **6d**.

Третий тип первичной фрагментации молекулярного иона, заключающийся в довольно обычной для галогензамещенных органических соединений изначальной потере атома галогена (путь С),

Таблица 1

Расчетные и экспериментальные значения химических сдвигов протона  $\text{H}-7'$  бензотиазольного фрагмента в замещенных  $N$ -(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1 $H$ -2 $\lambda^6$ ,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3b-d**

Соединение	Заместитель в бензотиазоле	$S$ ( $\delta$ )	Расчетное значение $\delta(\text{H}-7')$ , м.д.	Экспериментальное значение $\delta(\text{H}-7')$ , м.д.
3a	H	-	-	7,91
3b	6'-Me	$o\text{-Me} - 0,17$	$\delta(\text{H}-7') = 7,91 - 0,17 = 7,74$	7,73
3c	6'-Cl	$o\text{-Cl} + 0,02$	$\delta(\text{H}-7') = 7,91 + 0,02 = 7,93$	7,99
3d	6'-Br	$o\text{-Br} + 0,22$	$\delta(\text{H}-7') = 7,91 + 0,22 = 8,13$	8,13

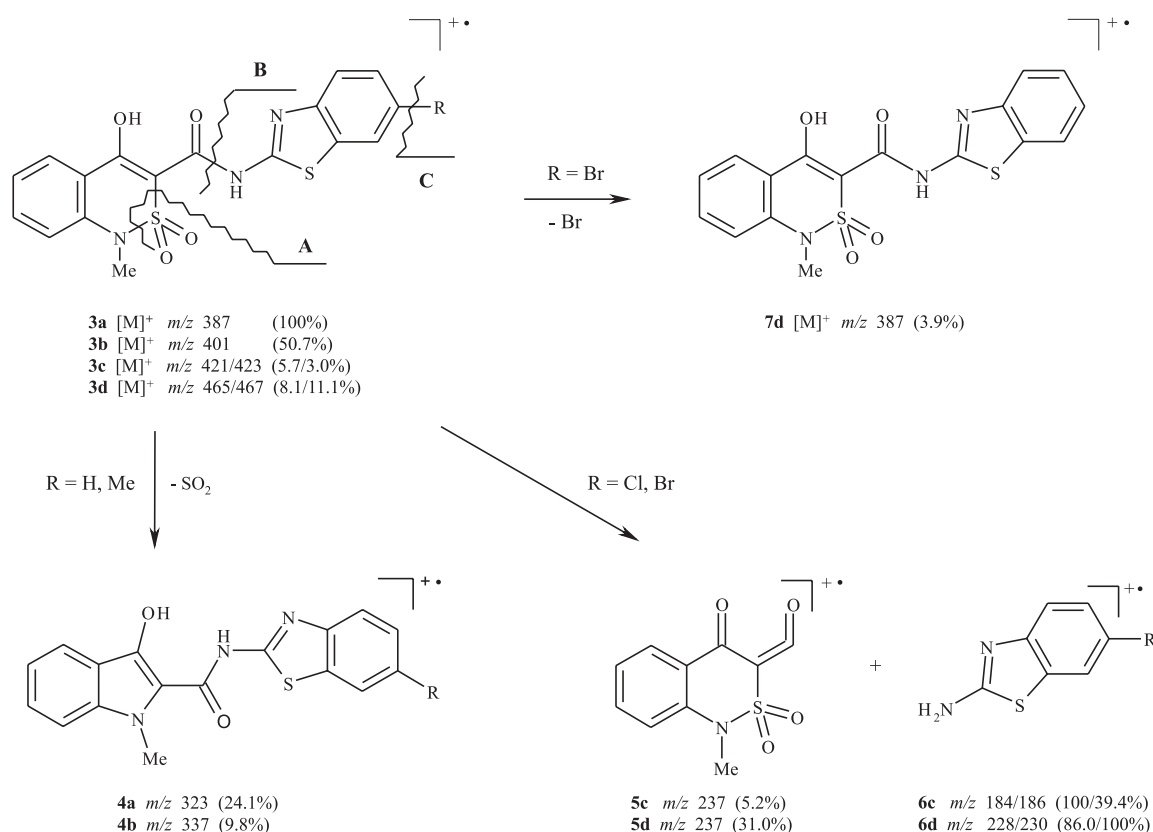


Схема 2

отмечен только в масс-спектре 6-бромпроизводного **3d**.

Анальгетическое действие *N*-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>-1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3a-d** изучено в полном соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей и Закона Украины №3447-IV «О защите животных от жестокого поведения» (2006).

Тестирование проведено на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах весом 180-200 г (по 7 подопытных животных на каждое соединение, препарат сравнения и контроль) с исполь-

зованием общепринятой модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick) [26]. Испытуемые вещества и референс-препараты (мелоксикам и пироксикам) вводили перорально в виде стабилизированных твином-80 тонких водных суспензий в дозе 20 мг/кг. Контрольная группа животных получала эквивалентное количество воды с твином-80. Обезболивающий эффект (в %) оценивали по величине латентного периода через 1 час после введения исследуемых веществ.

Сравнительный анализ полученных нами экспериментальных данных (табл. 2) с показателями изученных ранее родственными по строению

Таблица 2

Анальгетическая активность *N*-(бензотиазол-2-ил)-амидов **3a-d** на модели «tail-flick» у крыс

Соединение	R	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
3a	H	4,03±0,10*	+ 28,4
3b	Me	4,05±0,13*	+ 29,1
3c	Cl	3,42±0,14	+ 9,0
3d	Br	4,68±0,15*	+ 48,9
Мелоксикам		4,91±0,17*	+ 56,3
Пироксикам		3,96±0,15*	+ 26,1
Контроль		3,14±0,14	-

\* – различия достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

*N*-(тиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамидов [23] показывает, что в целом аннелирование тиазольного цикла бензольным ядром приводит к некоторому снижению анальгетических свойств.

Вместе с тем необходимо всё же отметить, что активность большинства соединений остается достаточно высокой – на уровне пироксикама. А выраженный, статистически достоверный и практически не уступающий мелоксикаму обезболивающий эффект, продемонстрированный *N*-(6-бромбензотиазол-2-ил)-амидом **3d**, свидетельствует о высоком потенциале изучаемых молекулярных систем для создания новых эффективных анальгетиков.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (рабочая частота 400 МГц) в растворе DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35...700 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart.

***N*-(Бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3a).** Смесь 2,69 г (0,01 моль) метилового эфира **1** и 1,50 г (0,01 моль) 2-аминобензотиазола (**2a**) в 5 мл сухого ксилола выдерживают на металлической бане при 150°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь охлаждают, прибавляют 10 мл этанола и тщательно размешивают. Выделившиеся кристаллы *N*-(бензотиазол-2-ил)-амида **3a** отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Выход – 3,08 г (91%). Т. пл. – 261-263°C разл. (ДМФА-этанол, 1:5). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 8.04 (1*H*, д, *J* = 7.2, Н-5 бензотиазина); 7.91 (1*H*, д, *J* = 7.2, Н-7 бензотиазола); 7.65-7.58 (2*H*, м, Н-7 бензотиазина + Н-4 бензотиазола); 7.48 (1*H*, т, *J* = 7.3, Н-5 бензотиазола); 7.35 (1*H*, т, *J* = 7.4, Н-6 бензотиазола); 7.29-7.21 (2*H*, м, Н-6,8 бензотиазина); 3.38 (3*H*, с, NCH<sub>3</sub>). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 387 [M]<sup>+</sup> (100), 323 [M – SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (24.1), 163 (15.1), 134 (20.8), 132 (23.8), 108 (21.6), 106 (68.9), 105 (85.8), 104 (73.8), 77 (86.0). Найдено, %: С 52,61; Н 3,49; N 10,94; S 16,46. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52,70; Н 3,38; N 10,85; S 16,55.

Амиды **3b-d** получены по аналогичной методике.

### Литература

- Xie X., Yan Y., Zhu N., Liu G. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 76, pp.67-78. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.007.
- Netalkar P.P., Netalkar S.P., Budagumpi S., Revankar V.K. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 79, pp.47-56. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.083.

**4-Гидрокси-1-метил-*N*-(6-метилбензотиазол-2-ил)-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3b).** Выход – 88%. Т. пл. – 286-288°C разл. (ДМФА-этанол, 1:5). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 8.03 (1*H*, д, *J* = 7.5, Н-5 бензотиазина); 7.73 (1*H*, с, Н-7 бензотиазола); 7.61 (1*H*, т, *J* = 7.5, Н-7 бензотиазина); 7.48 (1*H*, д, *J* = 8.1, Н-4 бензотиазола); 7.31 (1*H*, д, *J* = 8.2, Н-5 бензотиазола); 7.26-7.21 (2*H*, м, Н-6,8 бензотиазина); 3.35 (3*H*, с, NCH<sub>3</sub>); 2.46 (3*H*, с, 6'-CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 401 [M]<sup>+</sup> (50.7), 337 [M – SO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (9.8), 237 (46.2), 211 (19.4), 178 (59.7), 150 (54.8), 146 (54.7), 122 (25.8), 117 (67.4), 91 (100), 60 (45.8). Найдено, %: С 55,76; Н 3,68; N 10,39; S 16,08. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55,85; Н 3,77; N 10,47; S 15,97.

**4-Гидрокси-1-метил-*N*-(6-хлорбензотиазол-2-ил)-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3c).** Выход – 94%. Т. пл. > 310°C разл. (ДМФА-этанол, 1:5). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 8.03 (1*H*, д, *J* = 7.9, Н-5 бензотиазина); 7.99 (1*H*, с, Н-7 бензотиазола); 7.63-7.57 (2*H*, м, Н-7 бензотиазина + Н-4 бензотиазола); 7.43 (1*H*, д, *J* = 8.2, Н-5 бензотиазола); 7.27-7.21 (2*H*, м, Н-6,8 бензотиазина); 3.35 (3*H*, с, NCH<sub>3</sub>). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 421/423 [M]<sup>+</sup> (5.7/3/0), 237 (5.2), 184/186 (100/39.4), 150 (11.2), 117 (10.8), 91 (15.7). Найдено, %: С 48,51; Н 2,77; N 10,03; S 15,14. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 48,40; Н 2,87; N 9,96; S 15,20.

***N*-(6-Бромбензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3d).** Выход – 92%. Т. пл. > 310°C разл. (ДМФА-этанол, 1:5). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 8.13 (1*H*, с, Н-7 бензотиазола); 8.03 (1*H*, д, *J* = 7.8, Н-5 бензотиазина); 7.61 (1*H*, т, *J* = 7.4, Н-7 бензотиазина); 7.54 (2*H*, с, Н-4,5 бензотиазола); 7.27-7.21 (2*H*, м, Н-6,8 бензотиазина); 3.36 (3*H*, с, NCH<sub>3</sub>). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 465/467 [M]<sup>+</sup> (8.1/11.1), 387 [M – Br]<sup>+</sup> (3.9), 237 (31.0), 228/230 (86.0/100), 150 (13.3), 146 (19.5), 117 (26.1), 106 (32.3), 91 (34.6), 77 (47.7). Найдено, %: С 43,66; Н 2,50; N 9,12; S 13,68. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 43,79; Н 2,59; N 9,01; S 13,75.

### Выводы

1. В качестве новых потенциальных средств борьбы с болью осуществлен синтез и изучены спектральные характеристики *N*-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ<sup>6</sup>,1-бензотиазин-3-карбоксамидов.

2. Фармакологический скрининг выявил в изучаемом ряду соединений высокоактивные анальгетики и тем самым подтвердил правильность и перспективность выбранного направления исследований.



3. Seenaiah D., Reddy P. R., Reddy G. M., Padmaja A., Padmavathi V., Krishna N. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 77, pp.1-7. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.050.
4. Stokes N. R., Thomaidis-Brears H. B., Barker S., Bennett J. M., Berry J., Collins I., Czaplowski L. G., Gamble V., Lancett P., Logan A., Lunniss C. J., Peasley H., Pommier S., Price D., Smee C., Haydon D. J. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, Vol. 57, No.12, pp.5977-5986. Doi: 10.1128/AAC.00719-13.
5. Santhoshi A., Mahendar B., Mattapally S., Sadhu P. S., Banerjee S. K., Jayathirtha Rao V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, No.8, pp.1952-1957. Doi: 10.1016/j.bmcl.2014.02.073.
6. Wang S., Chen Y., Zhao S., Xu X., Liu X., Liu B. F., Zhang G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, No.7, pp.1766-1770. Doi: 10.1016/j.bmcl.2014.02.031.
7. Komiya M., Asano S., Koike N., Koga E., Igarashi J., Nakatani S., Isobe Y. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 2013, Vol. 61, No.10, pp.1094-1097.
8. Liu D. C., Deng X. Q., Wang S. B., Quan Z. S. *Archiv der Pharmazie*, 2014, Vol. 347, No.4, pp.268-275.
9. Bandyopadhyay P., Sathe M., Tikar S. N., Yadav R., Sharma P., Kumar A., Kaushik M. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, No.13, pp.2934-2939. Doi: 10.1016/j.bmcl.2014.04.082.
10. Amir M., Hassan M. Z. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2013, Vol. 13, No.14, pp.2060-2075.
11. Song J. M., DiBattista A. M., Sung Y. M., Ahn J. M., Turner R. S., Yang J., Pak D. T., Lee H. K., Hoe H. S. *Experimental Neurology*, 2014, Vol. 252, pp.105-13. Doi: 10.1016/j.expneurol.2013.11.023.
12. Irifune M., Kikuchi N., Saida T., Takarada T., Shimizu Y., Endo C., Morita K., Dohi T., Sato T., Kawahara M. *Anesthesia and Analgesia*, 2007, Vol. 104, No.6, pp.1415-1421.
13. Shafi S., Alam M. M., Mulakayala N., Mulakayala C., Vanaja G., Kalle A. M., Pallu R., Alam M. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 49, pp.324-333. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.032.
14. Sharma P. C., Sinhmar A., Sharma A., Rajak H., Pathak D. P. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2013, Vol. 28, No.2, pp.240-266. Doi: 10.3109/14756366.2012.720572.
15. Azam M. A., Dharanya L., Mehta C. C., Sachdeva S. *Acta Pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 2013, Vol. 63, No.1, pp.19-30. Doi: 10.2478/acph-2013-0001.
16. Kaplancikli Z. A., Altintop M. D., Turan-Zitouni G., Ozdemir A., Can O. D. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 27, No.2, pp.274-280. Doi: 10.3109/14756366.2011.587417.
17. Gurupadayya B. M., Gopal M., Padmashali B., Manohara Y. N. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, Vol. 70, No.5, pp.572-577. Doi: 10.4103/0250-474X.45393.
18. Jeong C. Y., Choi J. I., Yoon M. H. *European Journal of Pharmacology*, 2004, Vol. 502, No.3, pp.205-211.
19. Yous S., Poupaert J. H., Chavatte P., Espiard J. G., Caignard D. H., Lesieur D. *Drug Design and Discovery*, 2001, Vol. 17, No.4, pp.331-336.
20. Ferreira S. H., Lorenzetti B. B., Devissaguet M., Lesieur D., Tsouderos Y. *British Journal of Pharmacology*, 1995, Vol. 114, No.2, pp.303-308.
21. Palagiano F., Arenare L., De Caprariis P., Grandolini G., Ambrogi V., Perioli L., Filippelli W., Falcone G., Rossi F. *Farmaco (Società Chimica Italiana)*, 1996, Vol. 51, No.7, pp.483-491.
22. Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, No.9, pp.1378-1383.
23. Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Sim G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, Vol. 50, No.1, pp.103-110.
24. Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Liu Yangyang. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, Vol. 50, No.4, pp.564-572.
25. Gunther H. *NMR Spectroscopy: basic principles, concepts, and applications in chemistry*, Weinheim: Wiley-VCH, 2013, 718 p.
26. Vogel H. G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Berlin, Springer; 2008, pp. 1011-1013.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.

# СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ N-АЛКІЛ(ДИМЕТИЛАЛКОКСІАЦЕТИЛАМОНІЙХЛОРИД)-N'-[4-(ГІДРОКСИМЕТИЛ)-1H-ПІРАЗОЛ-3-ІЛ]СЕЧОВИН

М.К.Братенко, М.М.Барус, І.П.Бурденюк, М.В.Вовк\*

Буковинський державний медичний університет  
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: bratenko@gmail.com

\* Інститут органічної хімії НАН України

**Ключові слова:** N-диметиламіноалкіл-N'-[4(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини; естери хлорооцтової кислоти; N-алкіл(диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини; антимікробна активність

Отримана низка раніше невідомих четвертинних амонійних солей на основі поліфункціональних піразолів, у структурі яких наявні високополярні амонійна, уреїдна та гідроксиметильна групи. Синтез цілових сполук здійснено шляхом кватернізації N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин естерами хлорооцтової кислоти, які містять ліпофільні спиртові залишки різної довжини. Будова одержаних речовин строго доведена результатами вимірів елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР<sup>1</sup>H-спектрів. При мікробіологічному дослідженні синтезованих сполук для кожної з них виявлено широкий спектр антимікробної активності. При цьому більш висока чутливість до інгібуючої дії препаратів характерна для грампозитивних мікроорганізмів, особливо для кокової групи бактерій. Культура дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans* є менш чутливою. Значно нижчу активність проявили четвертинні амонійні солі по відношенню до грамегативних бактерій ентерильної групи: *E. coli*, *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas saeruginosa*. Аналіз залежності «структура-активність» для досліджуваного ряду сполук дозволяє зробити висновок, що на антимікробну активність найсильніше впливає довжина алкоксиацетильного фрагмента біля амонійного центру. В той же час біологічний ефект практично не залежить від відстані між уреїдним та амідним атомами азоту екзоциклічного фрагмента. Дослідження міри виснаження антимікробної дії найбільш активних препаратів при 10-ти разовому доданні посівних доз тест-культур *St. aureus* показало їх кумулятивно високу бактерицидну здатність.

## SYNTHESIS AND STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N-ALKYL-(DIMETHYLAMINOALKOXY-ACETAMMONIUMCHLORIDE)-N'-[4-(HYDROXYMETHYL)-1H-PYRAZOL-3-YL]UREAS

M.K.Bratenko, M.M.Barus, I.P.Burdenyuk, M.V.Vovk

**Key words:** N-dimethylaminoalkyl-N'-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]ureas; chloroacetic acid esters; N-alkyl (dimethylalkoxyacetammonium chloride)-N'-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]ureas; antimicrobial activity

A number of the quaternary ammonium salts previously unknown with polyfunctional pyrazole base have been obtained. The structure of these pyrazoles contains highly polar ammonium, ureide and hydroxymethyl groups. The compounds under study were synthesized by quaternization of N-dimethylaminoalkyl-N'-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]ureas by chloroacetic acid esters containing the lipophilic alcohol residue of various length. The structure of the substances obtained has been strictly confirmed by the data of elemental analysis, as well as by IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectral measurements. A wide range of the antimicrobial action for each substance synthesized has been found in their microbiological study. Gram-positive microorganisms, in particular coccal bacteria group, revealed the highest sensitivity to the inhibiting action of the substances. The culture of yeast-like fungi of *Candida* genus was less sensitive. Quaternary ammonium salts had less expressed action on gram-negative bacteria of enteritis group, e.g. *E. coli*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas saeruginosa*. Analysis of the structure-activity relationship of a number of compounds makes clear that the length of the alkoxyacetyl fragment near the ammonium centre has the greatest effect on the antimicrobial action. At the same time there is virtually no dependence of the biological effect from the distance between ureide and amide nitrogen atoms in the exocyclic fragment. The study of the antimicrobial action depletion of the most active substances by tenfold addition of inoculation doses of test cultures of *St. aureus* has shown their cumulatively high bactericidal action.

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ N-АЛКИЛ(ДИМЕТИЛАЛКОКСИАЦЕТИЛАМОНИЙХЛОРИД)-N'-[4-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-1H-ПИРАЗОЛ-3-ИЛ]МОЧЕВИН

М.К.Братенко, М.М.Барус, І.П.Бурденюк, М.В.Вовк

**Ключевые слова:** N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]мочевини; ефіри хлоруксусної кислоти; N-алкіл(диметилалкокси-ацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]мочевини; антимікробна активність

Получен ряд ранее неизвестных четвертинных аммониевых солей на основе полифункциональных пиразолов, в структуре которых присутствуют высокополярные аммонийная, уреидная и гидроксиметильная группы. Синтез целевых соединений выполнен путём кватернизации N-диметиламиноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]мочевин ефірами хлоруксусної кислоти, которые содержат липофильные спиртовые остатки разной длины. Строение полученных веществ строго подтверждено результатами измерений элементного анализа, ИК- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектров. При микробиологическом исследовании синтезированных соединений для каждого из них обнаружен широкий спектр антимікробной активности. При этом наиболее высокая чувствительность к ингибирующему дей-

ствію препаратів характерна для грамположительных мікроорганізмів, особливо для коккової групи бактерій. Культура дрожжеподібних грибів роду *Candida albicans* була менше чутливою. Значительно менше низку активність проявили четвертинні аммонійні соли по отношению к грамотрицательным бактериям энтерильної групи: *E. coli*, *Proteus vulgaris* u *Pseudomona saeruginosa*. Анализ зависимости «структура-активность» для исследованного ряда соединений позволяет сделать вывод, что на антимикробную активність наиболее сильно влияет длина алкоксиацетильного фрагмента у аммонійного центра. В то же время биологический эффект практически не зависит от расстояния между уреидным и аммонійным атомами азота экзациклического фрагмента. Исследования меры истощения антимикробного действия наиболее активных препаратов при 10-ти кратном прибавлении посевных доз тест-культур *St. aureus* показало их кумулятивно высокую бактерицидную способность.

Масштабне застосування в медичній практиці антибіотиків та антимікробних препаратів стало причиною появи та широкого розповсюдження стійких до дії антисептиків штамів патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, які є типовими збудниками гнійно-запальних інфекцій [1-3]. Антибіотикорезистентні штами відзначаються підвищеною вірулентністю, а викликані ними захворювання характеризуються важким перебігом і погано піддаються лікуванню [4]. Ці факти наочно свідчать про те, що успіх організації та проведення ефективних заходів боротьби з інфекціями, спричиненими резистентними мікроорганізмами, залежить не тільки від раціональних методів хіміотерапії, але й від постійного пошуку нових антисептичних лікарських засобів.

З урахуванням того, що серед сполук, які містять структурні фрагменти четвертинних амонійних солей, виявлені ефективні антисептичні препарати (етоній, декаметоксин, рокал) [5], один із сучасних варіантів дизайну бактерицидних сполук передбачає спрямовану модифікацію названими фрагментами фармакоформних гетероциклічних ядер. Важливо, що четвертинні амонійні соли з довгим ліпофільним вуглеводневим ланцюгом завдяки своєму біфільному характеру можуть взаємодіяти з мембранами клітин і тим самим впливати на їх функції.

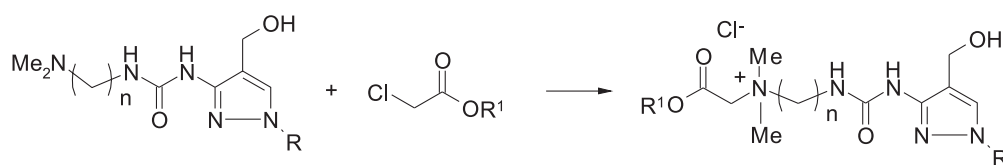
Раніше [6] нами була показана перспективність такого підходу на прикладі синтезу четвертинних солей N,N-диметил-N-(піразоліл)метиламінів із вираженою мембраностабілізуючою та бактерицидною дією. Предметом поданого дослідження є синтез раніше невідомих поліфункціональних піразоловмісних систем, в яких четвертинні амонійні замісники, що містять гідрофобні вугле-

водневі ланки, зв'язані з гетероциклічним ядром через уреїдний фрагмент, та їх біоскринінг на виявлення антимікробних властивостей.

Базовими об'єктами для подальшої кватернізації були обрані нещодавно [7] синтезовані нами N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини **1a-g**, наявність у структурі яких гідроксиметильного та уреїдного угруповань може істотно впливати для надання їм комплексу біологічної активності [8-11]. Як алкілюючі реагенти використовували естери хлороцтової кислоти **2a-g** із ліпофільними спиртовими залишками, кількість атомів вуглецю в яких складала від 7 до 14. Встановлено, що 5 год нагрівання реагентів в киплячому ацетонітрилі приводить до утворення із виходами 56-61% N-алкіл (диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин **3a-и** – нових катіоногенних функціональних похідних піразолу.

Амонійні соли **3a-и** – безбарвні, водорозчинні, гігроскопічні на повітрі (в силу чого не вдається точно визначити температури плавлення) речовини, склад та будова яких узгоджуються з результатами вимірів елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H-спектрів (табл. 1, 2). Їх ІЧ-спектри характеризуються інтенсивними смугами поглинання груп C=O естерного (1720-1730 см<sup>-1</sup>) та уреїдного (1685-1695 см<sup>-1</sup>) фрагментів, а також груп N-H (3265-3280 см<sup>-1</sup>) і O-H (3455-3475 см<sup>-1</sup>). У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H поряд із мультиплетами метиленових протонів естерного залишку та N-алкільного замісника містяться два синглети N,N-диметильних (3.18-3.27 та 3.24-3.29 м.ч.) і один синглет гідроксиметильних (4.30-4.40 м.ч.) груп.

Аналіз мікробіологічного дослідження синтезованих сполук (табл. 3) показав наявність у кож-



- 1, R=Me, n=2(a), 3(б); R=Ph, n=2(в), 3(г); 2, R<sup>1</sup>=C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>(а), C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>(б), C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>(в), C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>(г); 3, n=2; R=Me, R<sup>1</sup>=C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>(а), C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>(б); R=Ph, R<sup>1</sup>=C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>(в), C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>(г); n=3, R=Me, R<sup>1</sup>=C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>(д), C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>(е); R=Ph, R<sup>1</sup>=C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>(е), C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>(ж), C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>(з), C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>(и).**

Таблиця 1

Виходи та результати елементного аналізу синтезованих сполук **За-и**

Сполука	R	R <sup>1</sup>	n	Вихід, %	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
					C	H	N		C	H	N
За	Me	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	2	68	55.29	9.00	14.90	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	55.44	8.82	14.70
Зб	Me	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	2	64	57.33	8.91	14.08	C <sub>24</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	57.12	9.12	13.88
Зв	Ph	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	2	59	58.31	7.56	14.29	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	58.05	7.66	14.11
Зг	Ph	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	2	64	61.65	8.65	12.18	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	61.46	8.48	12.36
Зд	Me	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	3	69	56.05	9.08	14.08	C <sub>23</sub> H <sub>44</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	56.31	8.98	14.28
Зе	Me	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	3	56	57.68	9.41	13.70	C <sub>25</sub> H <sub>48</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	57.89	9.26	13.51
Зє	Ph	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	3	70	5.17	8.00	13.91	C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	58.81	7.84	13.72
Зж	Ph	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	3	61	60.74	8.17	12.53	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	60.85	8.33	12.68
Зз	Ph	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	3	71	61.84	8.72	12.26	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	62.04	8.62	12.06
Зи	Ph	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	3	57	62.94	9.02	11.29	C <sub>32</sub> H <sub>54</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	63.12	8.88	11.51

ної з них широкого спектра антимікробної активності. При цьому більш висока чутливість до інгібувальної дії препаратів характерна для грампо-

зитивних мікроорганізмів, особливо для кокової групи бактерій. Зокрема, мінімальні концентрації сполук, які інгібували ріст тест-культур *St. Aure-*

Таблиця 2

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

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см <sup>-1</sup>			Спектри ЯМР <sup>1</sup> H, ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м.ч. (J, Гц)
	C=O	N-H	O-H	
За	1690 1730	3280	3460	0.83 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=6.8), 1.11-1.57 м (16H, CH <sub>2</sub> ), 3.21 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.29 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.38-4.08 м (11H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 4.35 с (2H, CH <sub>2</sub> OH), 4.63 ш.с. (1H, OH), 7.44 с (1H, NH), 7.63 ш.с. (1H, NH), 8.63 с (1H, H <sup>5</sup> )
Зб	1695 1730	3275	3455	0.84 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=7.0), 1.13-1.55 м (18H, CH <sub>2</sub> ), 3.22 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.28 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.30-4.07 м (11H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 4.31 с (2H, CH <sub>2</sub> OH), 4.62 ш.с. (1H, OH), 7.42 с (1H, NH), 7.59 ш.с. (1H, NH), 8.53 с (1H, H <sup>5</sup> )
Зв	1685 1725	3265	3460	0.80 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=6.8), 1.09-1.56 (10H, CH <sub>2</sub> ), 3.27 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.31 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.36-4.32 м (8H, CH <sub>2</sub> ), 4.30 с (2H, CH <sub>2</sub> OH), 4.87 с (1H, OH), 7.25-7.74 м (6H, 5Наром+NH), 8.32 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8.72 с (1H, NH)
Зг	1690 1730	3270	3455	0.84 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=6.8), 1.06-1.58 м (20H, CH <sub>2</sub> ), 3.23 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.28 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.39-4.28 м (8H, CH <sub>2</sub> ), 4.35 с (2H, CH <sub>2</sub> OH), 4.82 с (1H, OH), 7.21-7.64 м (6H, 5Наром+NH), 8.39 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8.64 с (1H, NH)
Зд	1685 1730	3280	3460	0.82 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=7.0), 1.07-1.52 м (16H, CH <sub>2</sub> ), 3.19 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.22 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.37-4.22 м (11H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 4.37 с (1H, CH <sub>2</sub> OH), 4.81 с (1H, OH), 7.55 с (1H, NH), 7.63 ш.с. (1H, NH), 8.45 с (1H, H <sup>5</sup> )
Зе	1685 1730	3280	3470	0.85 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=6.8), 1.11-1.49 м (18H, CH <sub>2</sub> ), 3.21 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.26 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.32-4.17 м (11H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 4.40 с (1H, CH <sub>2</sub> OH), 4.87 с (1H, OH), 7.49 с (1H, NH), 7.69 ш.с. (1H, NH), 8.45 с (1H, H <sup>5</sup> )
Зє	1690 1730	3270	3465	0.83 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=7.0), 1.17-1.92 м (10H, CH <sub>2</sub> ), 3.22 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.25 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.36-4.12 м (10H, CH <sub>2</sub> ), 4.36 с (1H, CH <sub>2</sub> OH), 4.81 с (1H, OH), 7.22-7.74 м (6H, 5Наром+NH), 8.36 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8.68 с (1H, NH)
Зж	1685 1720	3275	3475	0.84 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=6.8), 1.14-1.94 м (16H, CH <sub>2</sub> ), 3.22 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.24 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.35-4.12 м (10H, CH <sub>2</sub> ), 4.38 с (1H, CH <sub>2</sub> OH), 4.89 с (1H, OH), 7.25-7.76 м (6H, 5Наром+NH), 8.36 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8.72 с (1H, NH)
Зз	1675 1725	3265	3470	0.87 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=7.0), 1.12-1.88 м (20H, CH <sub>2</sub> ), 3.23 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.27 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.37-4.08 м (10H, CH <sub>2</sub> ), 4.38 с (1H, CH <sub>2</sub> OH), 4.73 с (1H, OH), 7.21-7.64 м (6H, 5Наром+NH), 8.30 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8.67 с (1H, NH)
Зи	1680 1730	3270	3465	0.87 т (3H, CH <sub>3</sub> , J=6.8), 1.14-1.62 м (24H, CH <sub>2</sub> ), 3.18 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.24 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.35-4.11 м (10H, CH <sub>2</sub> ), 4.36 с (1H, CH <sub>2</sub> OH), 4.82 с (1H, OH), 7.28-7.72 м (6H, 5Наром+NH), 8.42 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8.63 с (1H, NH)



Таблиця 3

Антимікробна активність сполук **За-и**

Сполука	Тест-культури досліджуваних мікроорганізмів													
	Інгібуючі ріст мікроорганізмів концентрації препаратів (ммоль/л)													
	St. aureus		S. $\beta$ -haemolyticus		E. coli		Proteus vulgaris		Pseudomonas aeruginosa		B. anthracoides		Candida albicans	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
3а	0.131	0.263	0.066	0.131	0.525	1.050	0.525	2.100	0.525	2.100	0.263	0.525	0.263	0.525
3б	0.496	0.992	0.248	0.496	0.992	1.983	1.983	1.983	1.983	1.983	0.496	0.992	0.248	0.496
3в	0.126	0.252	0.063	0.126	0.504	1.008	0.504	1.008	0.504	1.008	0.252	0.504	0.252	0.504
3г	0.221	0.442	0.110	0.221	0.883	1.766	1.766	1.766	1.766	1.766	0.442	0.883	0.442	0.883
3д	0.255	0.510	0.128	0.255	1.020	2.040	2.040	2.040	1.020	2.040	0.510	1.020	0.255	0.510
3е	0.241	0.482	0.121	0.241	0.482	0.965	0.965	1.930	0.482	0.965	0.241	0.482	0.121	0.241
3є	0.490	0.980	0.245	0.490	1.960	1.960	1.960	1.960	1.960	1.960	0.490	0.980	0.245	0.490
3ж	0.028	0.057	0.007	0.014	0.113	0.226	0.226	0.453	0.226	0.905	0.113	0.226	0.057	0.113
3з	0.054	0.108	0.013	0.027	0.108	0.215	0.215	0.862	0.215	0.862	0.215	0.431	0.215	0.431
3и	1.644	1.644	0.822	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	0.822	1.644	0.822	1.644

us та *S.  $\beta$ -haemolyticus*, знаходились в межах 0,007-1,644 ммоль/л. В той же час культура дріжджоподібних грибів роду *Candida* була менш чутливою до дії досліджуваних похідних піразолу, мінімальні фунгістатичні концентрації яких становили 0,057-0,822 ммоль/л. Варто відзначити і чутливість вегетативної форми споруутворюючого тест-мікроорганізму – *B. anthracoides*, для якої бактеріостатична дія препаратів сягала 0,822 ммоль/л. Значно нижчу активність проявили досліджувані четвертинні амонійні солі відносно грамнегативних бактерій ентерильної групи: *E. coli*, *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas aeruginosa*. Мінімальні концентрації сполук, які пригнічували ріст цих мікроорганізмів, становили 0,215-1,983 ммоль/л.

Аналіз залежності «структура-активність» для дослідженого ряду сполук дозволяє зробити висновки про те, що рівень їх антимікробної дії визначається довжиною алкоксіацетильного фрагмента біля амонійного центра, відстанню між уреїд-

ним та амонійним атомами азоту та природою замісника в положенні 1 піразольного циклу. Зокрема, найвища активність для всіх типів мікроорганізмів серед сполук, які відрізняються тільки довжиною алкоксіацетильної групи **3є, ж, з, и**, виявлена для амонійної солі **3ж**, в якій така група містить 10 атомів вуглецю. Наочно це продемонстровано на рисунку, на якому задля кращої наочності на осі ординат відкладена обернена величина МБсК. Що стосується природи замісника в положенні 1 піразольного ядра, то вищу активність в парах **3д, 3ж** та **3е, 3з** показують сполуки з фенільним замісником **3ж, з**. В той же час менш яскраво виявляється залежність антимікробної активності від довжини метиленового містка між атомами нітрогену. В одних випадках (пари **3б, 3е** та **3з, 3г**) активність сполук із трьома метиленовими групами вища за активність аналогів із двома метиленовими групами, а в інших (пари **3а, 3д** та **3г, 3е**), навпаки, нижча.

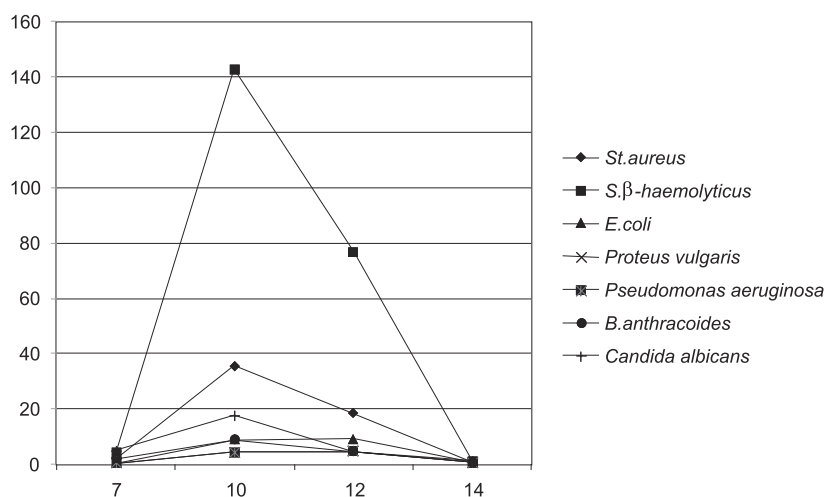


Рис. Залежність антимікробної активності (1/МБсК) від довжини алкоксіацетильного фрагмента (кількості атомів вуглецю).

Найвірогідніше, що механізм дії синтезованих амонійних солей пов'язаний із відносно легким проникненням ліпофільного алкоксильного фрагмента в структуру клітинної мембрани, що зумовлює нагромадження катіонних центрів на її поверхні. Це, в свою чергу, призводить до порушення просторової будови білкових молекул і, відповідно, цілісності мембрани (поява «пор»). Таке припущення знаходить підтвердження в кореляції між гемолізом та антимікробною активністю амонійних солей [12].

Позитивним у характеристиці різних класів антимікробних препаратів є здатність їх розчинів багаторазово згубно діяти на мікроорганізми, нейтралізуючи протидію захисних факторів бактерій. Дослідження міри виснаження антимікробної активності препаратів **Зж** та **Зз** при 10-ти разовому додаванні посівних доз тест-культур *St. aureus* показали їх кумулятивно високу бактерицидну активність.

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВг. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H зареєстровані на спектрофотометрі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан.

**Синтез N-алкіл-(диметилалкоксіацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин (За-и).** До розчину 5 ммоль сечовини (**1а-г**) в 10 мл ацетонітрилу додавали 25 ммоль естеру хлорооцтової кислоти (**2а-г**) і нагрівали при кип'ятінні впродовж 5 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, промивали діетиловим етером (2×10 мл), гексаном (15 мл) і сушили у вакуум-ексикаторі над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Дослідження антимікробної активності.** В залежності від видів тест-культур мікроорганізмів застосовували методику двократних послідовних серійних розведень сполук у рідких поживних середовищах [13]. Для більшості невимогливих грампозитивних та грамотрибутивних бактерій викори-

стовували 1%-ний м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) (рН 7.2-7.3); для *S. β-haemolyticus* – 1%-ний цукровий МПБ, а для дріжджоподібних грибів роду *Candida* – рідке середовище Сабуро (рН-6.8).

Результати дослідів враховували через 18-24 год термостатування при 37°C. Останнє розведення препаратів, при якому не спостерігався видимий ріст культури, приймали за мінімальну бактериостатичну (МБСК) або фунгістатичну (МФСК) концентрацію. Мінімальною бактерицидною (МБЦК) або ж фунгіцидною (МФЦК) концентраціями препаратів були їх найбільші розведення, при висіві з яких на відповідні тверді поживні середовища через 20-24 год (2-7 діб) перебування в термостаті був відсутній ріст мікроорганізмів.

**Визначення виснажуваності бактеріальної активності препаратів.** Виснажуваність бактеріальної активності препаратів при повторному контакті з інфекційним матеріалом, досліджуваним за методикою [14]. Для цього до 10 мл розчину досліджуваного препарату певної концентрації додавали 0,1 мл завису добової агарової культури *St. aureus* – з інтервалом 10 хв; через хвилину після кожного додавання робили висів 0,1 мл суміші препарату з мікробною суспензією в 10,0 мл цукрового м'ясо-пептонного бульйону з нейтралізатором. Посіви інкубували в термостаті при температурі 37°C протягом семи діб. Активність препарату оцінювали за максимальною кількістю додавань мікробного завису, що не дали росту мікроорганізмів у поживному середовищі.

### Висновки

1. Алкілуванням N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин естерами хлорооцтової кислоти з ліпофільними спиртовими залишками були синтезовані нові катіоногенні похідні – N-алкіл(диметилалкоксіацетиламоній)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин.

2. Для отриманих сполук виявлена виражена антимікробна активність і з'ясовано вплив на неї структурних параметрів.

### Література

1. Saltanov A. H., Hayzey M. K., Mariyevskiy V. F. *Ukrayinskyi medychnyi chasopys – Ukrainian medical journal*, 2011, 4(84), pp.124-128.
2. Saltanov A. H. G., Maruyevskiy V. F., Polishchuk O. I., Pokas O. V. *Khirusuriya Ukrainy – Ukraine Surgery*, 2009, 1(29), pp.30-35.
3. *Europien Centre for Disease Prevention and Control (2007) The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2007 (www.Rivm.nl/earss) (mages/ EARSS % 20 2007\_FINAL\_ tom 61-55933.pdf)*.
4. Saltanov A. H., Mariyevskiy V. F. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna – Experimental and clinical medicine*, 2010, 3(48), pp.137-142.
5. Mashkovskii M. D. *Lekarstvennye sredstva – Drugs, Moscow, Novaya Volna, 2000, Vol. 2, p.295*.
6. Kushnir O. V., Karavan V. V., Burdenyuk I. P., Melnychenko N. V., Vovk M. V., *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2011, Vol. 77, No.2, pp.120-126.
7. Bratenko M. K., Barus M. M., Rotar D. V., Vovk M. V., *Khimiya heterotsiklicheskih soyedinenii – Chemistry heterocyclic compounds*, 2014, No.7, pp.985-989.
8. Jamieson C., Maclean J. K. F., Brown C. I. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, Vol. 21, pp.805-816.
9. *Pat. WO 200537797, 2005, http:// espacenet.com*
10. *Pat. US 20099197666, 2009, http:// espacenet.com*
11. *Pat. US 2001041642, 2001, http:// espacenet.com*
12. Meshchysheva I. F. *Mekhanizm deystviya chetvertichnykh ammoniyevykh soyedineniy (etoniya, tioniyaya, dodetspniya i ikh proizvodnykh) na obmen veschestv v norme i patolohiyi. Dis. dokt. biol. nauk. – Chernovtsy, 1991. – 254 s.*
13. Vedmina E. A., Furer N. M. *Laboratorynye issledovaniya antibiotikov – Laboratory studies antibiotics, Moscow, Medicine, 1964, Vol. 4, pp.622-625*.
14. Cantor A., Shelanski M., *Soc. Cosmet. Chem*, 1957, Vol. 7, pp.419.

УДК 547.825

## БАГАТОКОМПОНЕНТНА КОНДЕНСАЦІЯ У СИНТЕЗІ ЗАМІЩЕНИХ 2-АЛКІЛСУЛЬФАНІЛ-4,6-ДІАРИЛПІРИДИН-3-КАРБОНІТРИЛІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

І.В.Дяченко

Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка  
91011, м. Луганськ, вул. Оборонна, 2. E-mail: ivladya87@e-mail.ua

**Ключові слова:** багатокомпонентна конденсація; халкони; малонітрил; алкілгалогеніди; сірководень; *N*-метилморфолін; ціанотіоацетамід; реакція Міхаеля; 2-алкілсульфанілпіридин; тієно[2,3-*b*]піридин; піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин

Багатокомпонентна конденсація халконів, малонітрилу, алкілгалогенідів, сірководню та *N*-метилморфоліну закінчується утворенням 2-алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрилів, використаних у синтезі заміщених 1,4-біс(6'-метоксифеніл-4'-феніл-3-ціанопіридин-2-ілтіо)бутану, 3-аміно-4,6-діарил-2-*R*-тієно[2,3-*b*]піридину та піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідину. В ході реакції при взаємодії сірководню з малонітрилом утворюється ціанотіоацетамід, який взаємодіє з халконом за реакцією Міхаеля. Відповідний аддукт внутрішньомолекулярно циклізується до заміщеного піридин-2-тіолату *N*-метилморфолінію. Останній *in situ* здатен алкілюватися алкілгалогенідами з утворенням вказаних вище гетероциклічних систем. Заміщені 2-алкілсульфанілпіридини з рухомим атомом водню у фрагменті SCH<sub>2</sub> здатні у лужному середовищі до циклізації за Торпоп-Циглером у напрямку внутрішньомолекулярної взаємодії з віциально розміщеною по відношенню до метилсульфанільного фрагменту ціаногрупою у піридиновому кільці. 3-Аміно-6-(4-метоксифеніл)-4-феніл-2-ціанотієно[2,3-*b*]піридин при кип'ятінні у формаміді легко утворює раніше невідомий 4-аміно-7-(4-метоксифеніл)-9-фенілпіридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин. Склад та будову вперше синтезованих речовин доведено за допомогою елементного аналізу, інфрачервоної спектроскопії, ядерного магнітного резонансу на протонах (ЯМР <sup>1</sup>H) мас-спектрометрії.

### THE MULTI-COMPONENT CONDENSATION IN THE SYNTHESIS OF THE SUBSTITUTED 2-ALKYLSULPHANIL-4,6-DIARILPYRIDINE-3-CARBONITRILES AND THEIR DERIVATIVES

I.V.Dyachenko

**Key words:** multi-component condensation; chalcones; alkylhalides; hydrogen sulphide; *N*-methylmorpholine; cyanothioacetamide; Michael reaction; 2-alkylsulphanilpyridines; thieno[2,3-*b*]pyridines; pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine. The multi-component condensation of chalcones, malononitrile, alkylhalides, hydrogen sulphide and *N*-methylmorpholine completes with forming 2-alkylsulphanil-4,6-diarylpyridine-3-carbonitriles, which are used in the synthesis of the substituted 1,4-bis(3-cyano-6'-methoxyphenyl-4'-phenylpyridin-2-ylthio)butane, 3-amino-4,6-diaryl-2-*R*-thieno[2,3-*b*]pyridine, pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine. During the reaction the interaction of malononitrile with hydrogen sulfide forms cyanothioacetamide, which is reactive with chalcone by Michael reaction. The corresponding adduct intramolecularly cyclizes into the substituted pyridine-2-thiolate *N*-methylmorpholinium. The latter can be alkylated *in situ* by alkyl halides into the aforementioned heterocyclic ring systems. The substituted 2-alkylsulphanilpyridines with a labile hydrogen atom in the SCH<sub>2</sub> fragment are capable to cyclize by Thorpe-Ziegler under alkaline conditions in direction to the intramolecular interaction with the cyano group of the pyridine ring vicinally located towards the methylsulphanil fragment. 3-Amino-6-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-cyanotieno[2,3-*b*]pyridine in refluxing in formamide easily forms 4-amino-7-(4-methoxyphenyl)-9-phenylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine previously unknown. The composition and structure of the newly synthesized compounds have been confirmed by elemental analysis, infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance of protons (<sup>1</sup>H NMR) and mass spectrometry.

### МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ В СИНТЕЗЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ-4,6-ДИАРИЛПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

И.В.Дяченко

**Ключевые слова:** многокомпонентная конденсация; халконы; алкилгалогениды; сероводород; *N*-метилморфоллин; цианотиоацетамид; реакция Михаэля; 2-алкилсульфанилпиридин; тиєно[2,3-*b*]піридин; піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин

Многокомпонентная конденсация халконов, малонитрила, алкилгалогенидов, сероводорода и *N*-метилморфоллина заканчивается образованием 2-алкилсульфанил-4,6-диарилпиридин-3-карбонитрилов, использованных в синтезе замещенных 1,4-бис(6'-метоксифенил-4'-фенил-3-цианопиридин-2-илтио)бутана, 3-амино-4,6-диарил-2-*R*-тієно[2,3-*b*]піридину и піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідину. В ходе реакции при взаимодействии сероводорода с малонитрилом образуется цианотиоацетамид, который взаимодействует с халконом по реакции Михаэля. Соответствующий аддукт внутримолекулярно циклизуется в замещенный пиридин-2-тиолат *N*-метилморфолиния. Последний *in situ* способен алкилироваться алкилгалогенидами с образованием указанных выше гетероциклических систем. Замещенные 2-алкилсульфанилпиридины с подвижным атомом водорода в фрагменте SCH<sub>2</sub> способны в щелочной среде к циклизации по Торпо-Циглеру в направлении внутримолекулярного взаимодействия с вициально размещенной по отношению к метилсульфанильному фрагменту цианогруппой в пиридиновом кольце. 3-Аміно-6-(4-метоксифеніл)-4-феніл-2-ціанотієно[2,3-*b*]піридин при кип'ятінні в формаміді легко утворює раніше невідомий 4-аміно-7-(4-метоксифеніл)-9-фенілпіридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин. Состав и строение впервые синтезированных веществ доказаны с помощью элементного анализа, инфракрасной спектроскопии, ядерного магнитного резонанса на протонах (ЯМР <sup>1</sup>H) и масс-спектрометрии.



Перспективною сучасною стратегією органічного синтезу є проведення реакцій в одному реакторі (one-pot reactions, каскадні, тандемні, однореакторні синтези) [1-4]. Такий варіант конденсацій було розроблено для одержання, переважно, природних сполук складної будови [5]. На теперішній час така синтетична стратегія набуває популярності у зв'язку з можливістю отримувати складні цільові структури – «будівельні блоки» для біоскринінгу, виходячи з простих промислово доступних субстратів та реагентів.

У даному дослідженні вивчено нову багатокомпонентну конденсацію балконів **Ia-d**, малонітрилу **II**, алкілгалогенідів **IIIa-t**, сірководню **IV** та N-метилморфоліну **V** в етанолі при 20°C.

Ймовірно, на першій стадії реакції утворюється ціанотіоацетамід **VI**. Надалі останній взаємодіє з балконами **I** за Міхаелем, що приводить до виникнення відповідних адуктів **VII** та їх подальшої гетероциклізації і ароматизації в солі **VIII**. Утворення останніх легко доводиться введенням у реакційну суміш алкілюючих реагентів. Так, при використанні 1,4-дибромбутану **IX** результатом наведеної конденсації є відповідний 1,4-дитіоетер **X**, залучення до реакції аміду  $\alpha$ -хлорофенілоцтової кислоти **XI** призводить до тіоетеру **XII**, а алкілгалогенідів **IIIa-t** – до 2-алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрилів **XIIIa-ц**. Сполуки **XIIIa-e** перетворюються під дією лугу за Торпом-Циглером через ймовірні інтермедіати **XV-XVI** на відповідні конденсовані похідні – заміщені тієно[2,3-*b*] піридини **XIVa-e**. Ці сполуки є перспективними при створенні фармацевтичних препаратів з нейротропною [6] та антибактеріальною активністю [7, 8], а також як інгібітори ферментів [9].

Зазначимо, що введення в описану багатокомпонентну конденсацію нітрилу хлороцтової кислоти **IIIe** та подальше кип'ятіння її продукту в формаміді привело до утворення 4-аміно-7-(4-метоксифеніл)-9-фенілпіридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*] піримідину **XVII**. Його синтез став можливим завдяки утворенню в реакційній суміші відповідних тіоетеру **XVIII** та тієнопіридину **XIX**. Саме останній здатен взаємодіяти при кип'ятінні з формамідом у напрямку формування піримідинового циклу [10].

Склад та будову синтезованих сполук доведено методами елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$  та мас-спектроскопії (табл. 1, 2). Так, в ІЧ-спектрах тіоетерів **XIIIa-x** є характеристичні смуги поглинання валентних коливань супряженої нітрильної групи при 2218-2228  $\text{cm}^{-1}$ , що характерно для таких систем [11-13]. У той же час при аналізі ІЧ-спектрів сполук **XIVa-e** вказані вище сигнали зникають. Натомість з'являються смуги поглинання валентних коливань аміногрупи при 3228-3418  $\text{cm}^{-1}$ .

Характерним для спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук є наявність сигналів протонів ароматичних замісників та аліфатичних фрагментів у відповідних ділянках спектра (табл. 1, 2). Відмітимо сигнали протонів груп  $\text{SCH}_2$  для тіоетерів **XIIIa-x** та  $\text{NH}_2$  для тієнопіридинів **XIVa-e** у вигляді синглету при  $\delta$  4.15-5.06 м.ч. та широкого синглету при  $\delta$  6.06-7.01 м.ч. відповідно, що узгоджується з даними літератури для ізоструктурних аналогів [14-16].

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри одержані на приладі «ІКС-40» у вазеліновій олії. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  зареєстровані на приладі «Bruker AM-300» (300,13 МГц) у розчинах  $\text{DMSO-d}_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектр сполуки **XIIIe** записаний на спектрометрі «Kratos MS-890» (70 eV) із прямим уведенням речовини в іонне джерело. Температури плавлення визначали на пристрої Кофлера. Контроль за перебігом реакцій та чистотою одержаних сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках «Silufol UV-254» в системі ацетон-гептан, 3:5, проявники – пари йоду та УФ-опромінення.

**1,4-Біс(6'-метоксифеніл-4'-феніл-3-ціанопіридин-2-ілтіо)бутан X.** До розчину 10 ммоль малонітрилу **II** в 25 мл етанолу в колбі Ерленмейєра додають 3 краплини N-метилморфоліну **V** і продувають сірководень до початку утворення кристалів ціанотіоацетаміду **VI** (хроматографічний контроль), охолоджують льодяною банею, продовжуючи продувати  $\text{H}_2\text{S}$  ще впродовж 0,5 год. Потім до реакційної суміші додають 10 ммоль халкону **I** та 10 ммоль N-метилморфоліну **V**, перемішують впродовж 1 год при 20°C і додають 5 ммоль 1,4-дибромбутану, перемішують протягом 2 годин і розводять рівною кількістю води. Осад відфільтровують, промивають водою, етанолом та гексаном. Вихід – 77%. Т. пл. – 206-208°C (BuOH). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2222 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 8.15 д (4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.04$ ); 7.82 с (2H,  $2\text{C}^5\text{H}$  піридину); 7.76 д (4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 6.95$ ); 7.12 д (4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.02$ ); 6.93 д (4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 6.88$ ); 3.86 с (6H, 2Me); 3.75 с (6H, 2Me); 3.42 м (4H,  $2\text{SCH}_2$ ); 1.99 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ). Знайдено, %: C 70.22; H 5.02; N 7.34.  $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 70.38; H 5.10; N 7.46.

**4,6-Ди(4-метоксифеніл)-2-(1-карбамоіл-1-феніл)метилсульфанілпіридин-3-карбонітрил XII** одержали аналогічно сполуці **X**, відповідно використавши 10 ммоль аміду  $\alpha$ -хлорофенілоцтової кислоти **XI**. Вихід – 81%. Т. пл. – 268-270°C (AcOH). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3412, 3331 ( $\text{NH}_2$ ); 2218 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 8.29 д (4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.08$ ); 8.01 ш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ); 7.02-7.78 м (11H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$  та  $\text{NH}_2$ ); 5.84 с (1H, SCH); 3.85 с (6H, 2Me). Знайдено, %: C 69.77; H 4.78; N 8.66.  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: C 69.84; H 4.81; N 8.73.



Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих сполук **XIIIa-x, XIVa-e**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C (розчинник для кристалізації)	Знайдено/Обчислено, %			Брутто-формула
			C	N	H	
XIIIa	89	247-249 (AcOH)	61.02/61.14	3.72/3.80	7.80/7.92	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
b	76	181-184 (AcOH)	62.72/62.81	3.60/3.77	5.04/5.23	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
c	79	186-188 (BuOH)	72.71/72.85	5.13/5.30	5.49/5.66	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
d	84	229-231 (BuOH)	59.92/60.01	3.81/3.96	7.43/7.50	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
e	71	170-172 (AcOH)	72.33/72.48	4.95/5.03	5.70/5.83	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
f	75	143-145 (BuOH)	74.18/74.31	5.21/5.35	6.06/6.20	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
g	79	178-180 (EtOH)	69.97/70.14	4.75/4.87	5.59/5.64	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
h	64	85-87 (MeOH)	72.03/72.19	6.47/6.52	6.38/6.48	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
i	71	91-92 (PrOH)	70.62/70.74	5.54/5.68	6.98/7.17	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
j	89	213-215 (BuOH)	75.19/75.26	4.77/4.83	5.03/5.16	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
k	72	175-177 (BuOH)	71.92/72.08	4.61/4.75	5.87/6.00	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
l	85	213-215 (BuOH)	65.63/65.74	4.07/4.14	8.12/8.21	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S
m	77	196-197 (MeCN)	61.52/61.66	3.75/3.88	5.06/5.14	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
n	92	209-211 (BuOH)	67.08/67.13	4.09/4.22	5.44/5.59	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
o	80	165-167 (MeOH)	69.43/69.59	4.92/5.01	8.78/8.85	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
p	71	102-104 (EtOH)	70.99/71.11	5.04/5.19	7.01/7.21	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
q	85	123-125 (EtOH)	70.12/70.19	5.28/5.36	7.33/7.44	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
r	89	190-192 (AcOH)	64.92/65.01	4.35/4.46	6.70/6.89	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
s	74	191-192 (BuOH)	68.14/68.20	4.29/4.42	10.72/10.85	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
t	68	131-133 (i-PrOH)	68.70/68.86	3.95/4.07	5.82/5.95	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
u	71	167-169 (PrOH)	65.18/65.32	4.41/4.53	6.50/6.62	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
v	87	242-244 (BuOH:DMФА, 1:1)	68.33/68.44	3.19/3.37	5.34/5.50	C <sub>29</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
w	82	183-185 (AcOH)	71.95/72.08	4.60/4.75	5.88/6.00	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
x	88	244-246 (AcOH)	53.82/53.91	2.88/2.96	7.13/7.25	C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS
XIVa	70	215-218 (BuOH)	61.02/61.14	3.74/3.80	7.85/7.92	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
b	74	186-188 (AcOH)	62.69/62.81	3.60/3.77	5.08/5.23	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
c	63	143-145 (BuOH)	72.71/72.85	5.19/5.30	5.44/5.66	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
d	71	128-130 (PrOH)	59.87/60.01	3.82/3.96	7.35/7.50	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
e	85	164-166 (BuOH)	72.30/72.48	4.88/5.03	5.69/5.83	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук **XIIIa-x, XIVa-e**

Сполука	ІЧ-спектр, ν, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.ч., КССВ <sup>3</sup> J (Гц)		
		C≡N, NH <sub>2</sub> , C=O	SCH <sub>2</sub> , c, NH <sub>2</sub> , ш.с	MeO, c
1	2	3	4	5
XIIIa	1672, 2225	4.31	3.79	10.60 ш.с (1H, NH); 8.18 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.02); 7.81 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 6.42-6.74 м (9H, H <sub>аром.</sub> ); 6.80 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.02)
b	1711, 2218	4.99	3.87, 3.81	8.26 с (1H, H <sub>аром.</sub> ); 7.62-8.14 м (7H, H <sub>аром.</sub> ); 7.12 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.09); 6.78 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.02)
c	2220, 1708	4.88	3.88, 3.82	7.80-7.95 м (4H, H <sub>аром.</sub> ); 7.58-7.76 м (3H, H <sub>аром.</sub> ); 7.02-7.33 м (3H, H <sub>аром.</sub> ); 6.72-6.95 м (2H, H <sub>аром.</sub> ); 2.37 с (3H, Me); 2.23 с (3H, Me)

Продовження табл. 2

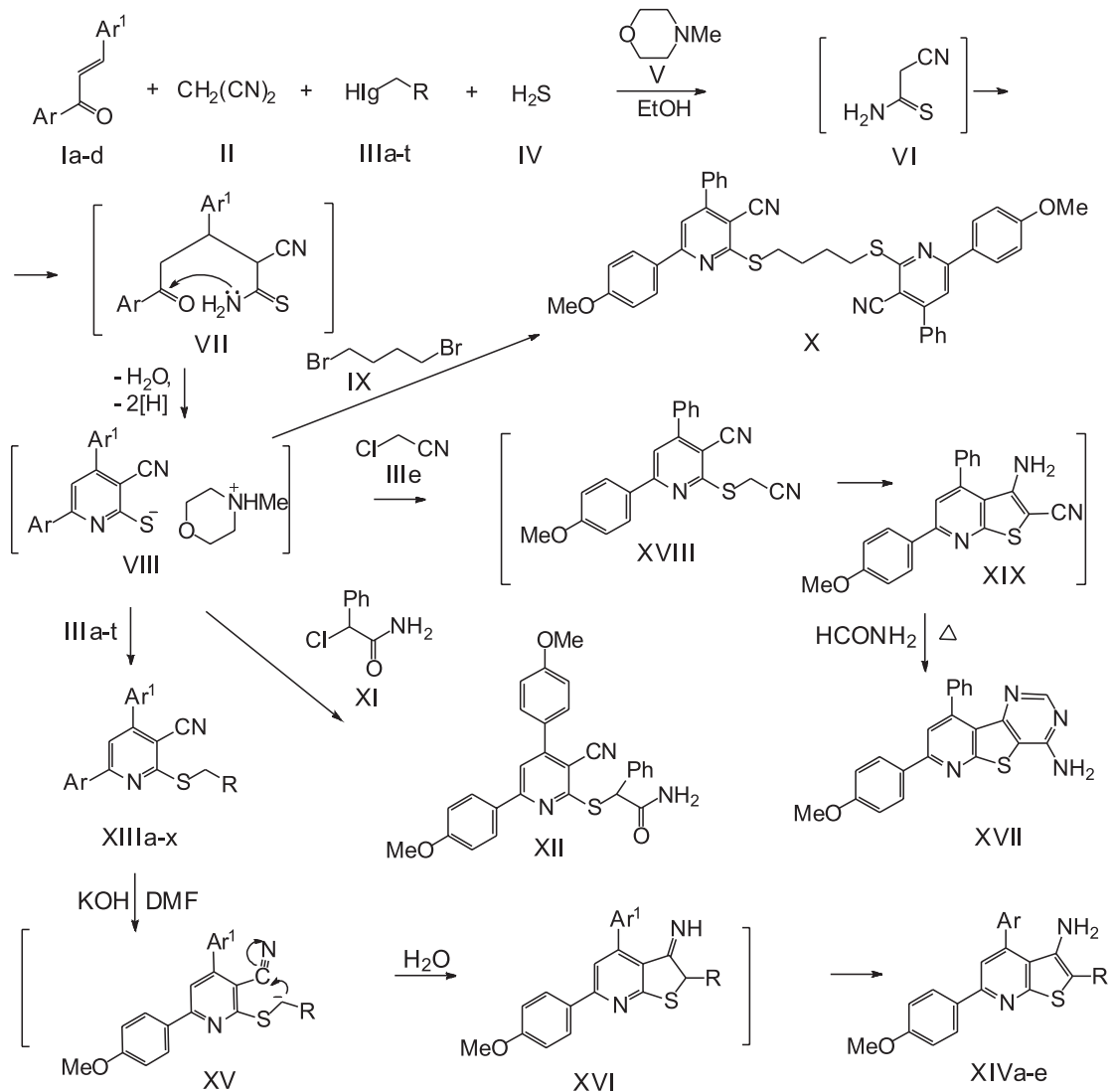
1	2	3	4	5
d	2219, 1668	4.29	3.86, 3.79	10.61 ш.с (1H, NH); 8.16 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.07); 7.52-7.81 м (7H, H <sub>аром.</sub> ); 7.14 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.07); 6.80 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.11)
e	2227, 1703	4.83	3.87, 3.79	7.97 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.40); 7.79 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.88); 7.62 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.40); 7.54 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.32 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.46); 7.05 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.46); 6.69 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.88); 2.47 с (3H, Me)
f	2220	4.69	3.83, 3.80	8.25 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.07); 7.78 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.68 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.48); 7.31-7.48 м (2H, H <sub>аром.</sub> ); 6.99-7.28 м (6H, H <sub>аром.</sub> ); 2.39 с (3H, Me)
g	2225, 1734	4.33	3.86, 3.79	8.14 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.42); 7.63 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.61 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.14); 7.33 с (5H, Ph); 7.13 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.14); 6.91 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.42); 5.15 с (2H, OCH <sub>2</sub> )
h	2224	3.32 т, J=7.14	3.84, 3.81	8.20 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.48); 7.73 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.69 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.04); 7.08 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.48); 6.95 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.04); 1.61-1.84 м (2H, CH <sub>2</sub> ); 1.14-1.46 м (6H, 3CH <sub>2</sub> ); 0.85 т (3H, Me, J=7.19)
i	2220	3.34 т, J=7.05	3.84, 3.82	8.22 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.39); 7.71 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.68 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.06); 7.22 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.39); 6.08 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.06); 2.62-2.91 м (2H, CH <sub>2</sub> ); 1.06 т (3H, Me, J=7.49)
j	2223, 1695	5.02	3.85, 3.62	8.20 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.41); 7.92 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.99); 7.43-7.75 м (10H, H <sub>аром.</sub> ); 7.13 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.41); 6.65 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.99)
k	2228, 1696	5.02	3.86, 3.75	8.14 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.37); 7.87 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.96); 7.52-7.77 м (5H, H <sub>аром.</sub> ); 7.13 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.96); 6.68 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.99)
l	2225, 1699	5.06	3.86, 3.76	8.24-8.43 м (4H, H <sub>аром.</sub> ); 7.82 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.43); 7.61-7.75 м (3H, H <sub>аром.</sub> ); 7.13 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.04); 6.77 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.97)
m	2220, 1690	4.96	3.84, 3.76	8.03 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.35); 7.59-7.91 м (7H, H <sub>аром.</sub> ); 7.11 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.09); 6.68 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.98)
n	2218, 1696	4.97	3.85, 3.78	8.10 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.52); 7.53-7.94 м (7H, H <sub>аром.</sub> ); 7.12 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.52); 6.74 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.97)
o	2225	2.73	3.86, 3.81	8.23 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.01); 7.54-7.82 м (3H, H <sub>аром.</sub> ); 6.95-7.22 м (4H, H <sub>аром.</sub> )
p	2226	4.05 д, J=6.57	3.84, 3.82	8.21 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.04); 7.76 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.69 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.12); 8.19 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.04); 7.01 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.12); 5.81-6.22 м (1H, CH=); 5.37 д (1H, CH <sub>2</sub> =, J <sub>транс.</sub> =17.41); 5.14 д (1H, CH <sub>2</sub> =, J <sub>цис.</sub> =9.53)
q	2228	3.34 к, J=7.22	3.83, 3.80	8.20 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.01); 7.72 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.67 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.18); 7.19 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.01); 7.08 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.18); 1.40 т (3H, Me, J=7.22)
r	2221, 1755	4.15	3.84, 3.82	12.89 ш.с (1H, OH); 8.21 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.05); 7.75 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.68 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.29); 7.15 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.05); 6.91 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.29)
s	2254, 2219	4.49	3.86, 3.83	8.32 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.06); 7.90 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.74 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.43); 7.12 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.06); 7.03 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.43)
t	2223, 1734	4.27	–	8.29 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.19); 7.98 д (1H, H <sub>аром.</sub> , J=7.23); 7.31-7.84 м (11H, H <sub>аром.</sub> ); 7.28 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 5.15 с (2H, CH <sub>2</sub> )
u	2218, 1730	4.26	–	8.26 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.54); 7.97 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.43-7.82 м (7H, H <sub>аром.</sub> ); 4.07 т (2H, OCH <sub>2</sub> , J=7.15); 1.33-1.72 м (2H, CH <sub>2</sub> ); 1.15 т (3H, Me, J=7.19)
v	2225, 1699, 1718	4.99	–	8,60 с (1H, C <sup>4</sup> H кумарину); 8.09 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.54); 7.21-7.89 м (12H, H <sub>аром.</sub> )
w	2226, 1736	4.31	3.81	8.16 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.42); 7.82 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.51-7.79 м (5H, Ph); 7.31 с (5H, Ph); 6.91 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.42); 5.16 с (2H, CH <sub>2</sub> )
x	2219, 1674	4.33	–	10.59 ш.с (1H, NH); 8.43 с (1H, H <sub>аром.</sub> ); 8.21 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.85); 7.99 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.14-7.88 м (10H, H <sub>аром.</sub> )
XIVa	3335, 3390, 1668	6.07	3.82	9.60 ш.с (1H, NH); 8.17 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.48); 7.72 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.56); 7.49 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.59 с (5H, Ph); 7.48 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.56); 7.03 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.48)
b	3228, 3412, 1694	6.99	3.88, 3.84	8.19 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.18); 7.92 с (1H, H <sub>аром.</sub> ); 7.39-7.83 м (5H, H <sub>аром.</sub> ); 7.08-7.24 м (5H, H <sub>аром.</sub> )
c	3333, 3418, 1688	6.58	3.85, 3.82	7.58-8.22 м (6H, H <sub>аром.</sub> ); 6.84-7.22 м (6H, H <sub>аром.</sub> ); 2.35 с (3H, Me); 2.14 с (3H, Me)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
d	3285, 3399, 1669	6.13	3.82, 3.79	9.62 ш.с (1H, NH); 8.17 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.08); 7.41-7.82 м (7H, H <sub>аром.</sub> ); 6.83-7.22 м (4H, H <sub>аром.</sub> )
e	3330, 3412, 1694	7.01	3.85, 3.80	8.14 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.04); 7.68 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.18); 7.64 с (1H, C <sup>5</sup> H піридину); 7.58 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.72); 7.31 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=7.72); 7.13 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.04); 7.01 д (2H, H <sub>аром.</sub> , J=8.18); 2.37 с (3H, Me)

**2-Алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрили XIIIa-x** одержували аналогічно сполуці **X**, використовавши 10 ммоль відповідного алкілгалогеніду **IIIa-t** (табл. 1, 2).

Мас-спектр сполуки **XIIIe**,  $m/z$  (I<sub>відн.</sub>, %): 481 (4) [M+1]<sup>+</sup>, 480 (9) [M]<sup>+</sup>, 479 (6) [M-1]<sup>+</sup>, 361 (43) [M-4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup>, 119 (100) [4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup>, 91 (38) [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 77 (4) [Ph]<sup>+</sup>, 65 (7), 44 (4).



**I**, Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph (a); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph (b); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph (d).

**III**, Hlg = Cl, R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO (a); Br, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO (b); Br, 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO (c); Br, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (d); Cl, CN (e); Cl, COOCH<sub>2</sub>Ph (f); Cl, COOPr (g); Br, 3-кумариноїл (h); Cl, COOH (i); I, Me (j); Br, CH=CH<sub>2</sub> (k); I, H (l); Br, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (m); Br, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (n); Br, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (o); Br, PhCO (p); Br, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (q); I, Et (r); I, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Me (s); Br, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (t).

**XIII**, **XIV**, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO (a); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO (b); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO (c); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO (d); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (e); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = COOCH<sub>2</sub>Ph (g); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Me (h); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Et (i); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (j); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = PhCO (k); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (l); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (m); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (n); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H (o); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH=CH<sub>2</sub> (p); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me (q); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = COOH (r); Ar = Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CN (s); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, R = COOCH<sub>2</sub>Ph (t); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, R = COOPr (u); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, R = 3-кумариноїл (v); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, R = COOCH<sub>2</sub>Ph (w); Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO (x).

Схема

**3-Аміно-4,6-діарил-2-*R*-тієно[2,3-*b*]піриди-ни XIVа-е.** До розчину 10 ммоль тіоетеру XIIIа-е у 15 мл ДМФА при 20°C, перемішуючи, додають 5,6 мл (10 ммоль) 10%-вого водного розчину КОН, продовжують перемішувати впродовж 2 год, розводять рівною кількістю води і відфільтровують осад (табл. 1, 2).

**4-Аміно-7-(4-метоксифеніл)-9-фенілпіридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідин XVII** одержали аналогічно сполучі X при відповідному використанні 10 ммоль нітрилу  $\alpha$ -хлороцтової кислоти IIIе та 4-годинному кип'ятінні продукту реакції в 15 мл формаміду. Вихід – 68%. Т. пл. – 277-280°C (ДМФА). ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3480, 3335, 3211 (NH<sub>2</sub>); 1647 ( $\delta$ NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 8.25 с (2H, H<sub>аром.</sub>, J = 7.85); 8.11 с (1H, H<sub>аром.</sub>); 7.84 с (1H, H<sub>аром.</sub>); 7.69 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>);

7.45-7.52 м (5H, Ph); 7.06 д (2H, H<sub>аром.</sub>, J = 7.85); 3.84 с (3H, Me). Знайдено, %: C 68.67; H 4.14; N 14.42. C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: C 68.73; H 4.20; N 14.57.

## Висновки

1. Багатокомпонентна конденсація халконів, малонітрилу, алкілгалогенідів, сірководню та N-метилморфоліну приводить до утворення 2-алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрилів.

2. 2-Алкілсульфаніл-4,6-діарилпіридин-3-карбонітрили є зручними напівпродуктами для синтезу потенційно біологічно активних гетероциклічних систем: 1,4-біс(6'-метоксифеніл-4'-феніл-3-ціанопіридин-2-ілтіо)бутану, 3-аміно-4,6-діарил-2-*R*-тієно[2,3-*b*]піридину та піридо[3',2':4,5]тієно[3,2-*d*]піримідину.

## Література

1. Tietze L. F., Brashe G., Gerike K. M. *Domino Reactions in organic synthesis*, Weinheim, WILEY-VCH, 2006, 631p.
2. Abdel-Latif F. F., Shaker R. M. *Heterocycle synthesis through one-flask multicomponent condensation of aldehydes and Retetones*, *Topics in Heterocyclic systems – synthesis, reactions and properties*, 1996, pp.87-101.
3. Dyachenko V. D. *Unexpected compounds in the "Pyridine club"*, *International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles "CNCH – 2003"*, Kharkiv, 2003, p.23.
4. *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles*, edited by V. G. Kartsev, Moscow, IBS PRESS, 2002, p.488.
5. Ugi I. *The preparative advantages of the multicomponent reactions*, *tezisi dokladov III Vseross. simpoziuma po organicheskoi khimii "Strategia i taktika organicheskogo sinteza"*, Yaroslavl, 2001. (Abstracts 3 Russian Symposium on Organic Chemistry "Strategy and Tactics of Organic Synthesis", Yaroslavl, 2001), p.2.
6. Krause A., Germane S., Eberlins O., Sturms I., Klusa V., Duburs G. *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, Vol. 34, pp.301-310.
7. Hussein A. M., Abu-Shanab F. A., Ishak E. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2000, Vol. 159, pp.55-68.
8. Bakhite E. A., Abdel-Rahman A. E., Al-Taifi E. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2004, Vol. 179, pp.513-520.
9. Mermerian A. H., Case A., Stein R. L., Cuny G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, pp.3729-3732.
10. Abdel-Rahman A. E., Bakhite E. A., Mohamed O. S., Thabet E. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2003, Vol. 178, pp.89-106.
11. Dyachenko V. D., Chernega A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2005, Vol. 41, pp.1499-1506.
12. Abdel-Fattah A. M., Elneairy M. A. A., Attaby F. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2008, Vol. 183, pp.1592-1614.
13. Attaby F. A., Eldin S. M., Elneairy M. A. A., El-Louh A. K. K. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 2004, Vol. 178, pp.2205-2220.
14. Abdulla M. M., *Monatsh. Chem.*, 2008, B. 139, S.69-76.
15. Attaby F. A. *Phosphorus. Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, 1998, Vol. 139, pp.1-12.
16. Vieweg H., Hanfeld V., Leistner S., Wagner G. *Pharmazie*, 1989, B. 44, S.639-640.

Надійшла до редакції 20.08.2014 р.



УДК 547.791.1 + 577.113.3 + 547.455.5 + 578.823 + 661.718.1 + 661.634

# СИНТЕЗ БИСФОСФОНАТНЫХ АНАЛОГОВ НУКЛЕОТИДОВ – ПРОИЗВОДНЫХ ( $\alpha$ -ФЕНИЛ)( $\alpha$ -ФТОР)МЕТИЛЕНБИСФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ

С.В.Засуха, А.И.Гузырь, А.П.Гудзь, Ю.Г.Шермолович

Институт органической химии НАН Украины  
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: sherm@ioch.kiev.ua**Ключевые слова:** бисфосфонаты; 1,2,3-триазолы; нуклеозиды; нуклеотиды; фуранозиды

Разработаны методы синтеза фторсодержащих миметиков нуклеозид-дифосфатов на основе производных ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфонової кислоти, содержащих остатки 2-{1-[4-перфторалкил-5-(толил-4-сульфонил)-[1,2,3]триазол-2-ил]-этокси}-этилена и {2,2-диметил-6-[4-(толил-4-сульфонил)-5-пентафторэтил-1,2,3]триазол-2-ил]-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}-метилена в качестве сложозфирных заместителей. Селективное моно- и дидеалкилирование метоксигрупп в тетраметиловом эфире ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфонової кислоти даёт возможность получить с высокими выходами триметилловый и симметричный диметилловый эфиры, содержащие одну либо две свободные реакционноспособные функциональные группы фосфоновых кислот. Полученные моно- и симметричная дифосфоновые кислоты являются удобными исходными веществами для синтеза смешанных эфиров ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфонової кислоти путём этерификации кислотных групп в условиях реакции Мицунобу с применением как простых алифатических спиртов (*n*-бутанола), так и аналогов нуклеозидов, содержащих первичную спиртовую группу: 2-{1-[4-перфторалкил-5-(толил-4-сульфонил)-[1,2,3]триазол-2-ил]-этокси}-этанолов и {2,2-диметил-6-[4-(толил-4-сульфонил)-5-пентафторэтил-1,2,3]триазол-2-ил]-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил}-метанола в качестве реагентов. Структура полученных соединений доказана с использованием методов ИК-, ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Цитотоксичность и антивирусная активность синтезированных соединений были исследованы на модели вируса Эпштейна-Барра. Обнаружено соединение, обладающее значительным ингибирующим влиянием на репродукцию вируса Эпштейна-Барра.

## THE SYNTHESIS OF BISPHOSPHONATE ANALOGUES OF NUCLEOTIDES – DERIVATIVES OF ( $\alpha$ -PHENYL)( $\alpha$ -FLUORO)METHYLENEBISPHOSPHONIC ACIDS

S.V.Zasukha, O.I.Guzyr, G.P.Gudz, Yu.G.Shermolovich

**Key words:** bisphosphonates; 1,2,3-triazoles; nucleozides; nucleotides; furanozides

The synthetic methods of fluorine-containing mimetics of nucleoside-diphosphates based on the derivatives of ( $\alpha$ -fluoro)( $\alpha$ -phenyl)methylenebisphosphonic acid containing the residues of 2-{1-[4-(toluene-4-sulfonyl)-5-perfluoroalkyl-1,2,3]triazol-2-yl]-ethoxy}-ethelene and {2,2-dimethyl-6-[4(toluene-4-sulfonyl)-5-pentafluoroethyl-1,2,3]triazol-2-yl]-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl}-methylene as ester groups have been developed. Selective mono- and bis- dealkylation of methoxy- groups in the tetramethyl ester of ( $\alpha$ -fluoro)( $\alpha$ -phenyl)methylenebisphosphonic acid allows to prepare in high yields the corresponding trimethyl or symmetrical dimethyl esters containing one or two free reactive phosphonic acids groups. These compounds are convenient starting materials for the synthesis of mixed esters of ( $\alpha$ -fluoro)( $\alpha$ -phenyl)methylenebisphosphonic acid by esterefication of acidic functionalities using simple aliphatic alcohols (*n*-butanol) and such analogues of nucleosides as 2-{1-[4-(toluene-4-sulfonyl)-5-perfluoroalkyl-1,2,3]triazol-2-yl]-ethoxy}-ethanols and {2,2-dimethyl-6-[4(toluene-4-sulfonyl)-5-pentafluoroethyl-1,2,3]triazol-2-yl]-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl}-methanol. The structure of the compounds obtained has been proven using the methods of IR, NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) spectroscopy, mass-spectra, and elemental analysis. The cytotoxicity and antiviral activity of the compounds synthesized have been studied on the model of the Epstein-Barr virus. The compound possessing a significant inhibitory effect on the Epstein-Barr virus reproduction has been found.

## СИНТЕЗ БІСФОСФОНАТНИХ АНАЛОГІВ НУКЛЕОТИДІВ – ПОХІДНИХ ( $\alpha$ -ФЕНІЛ)( $\alpha$ -ФТОР)МЕТИЛЕНБІСФОСФОНОВИХ КИСЛОТ

С.В.Засуха, О.І.Гузир, Г.П.Гудзь, Ю.Г.Шермолович

**Ключові слова:** бісфосфонати; 1,2,3-триазолі; нуклеозиди; нуклеотиди; фуранозиди

Розроблені методи синтезу фторовмісних міметиків нуклеозид-дифосфатів на основі похідних ( $\alpha$ -феніл)( $\alpha$ -фтор)метиленбісфосфонової кислоти, що містять залишки 2-{1-[4-перфторалкіл-5-(толіл-4-сульфоніл)-[1,2,3]триазол-2-іл]-етокси}-етилєну та {2,2-диметил-6-[4-(толіл-4-сульфоніл)-5-пентафторетіл-1,2,3]триазол-2-іл]-тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]-метилєну в якості естерних груп. Селективне моно- та дидеалкілювання метоксигруп у тетраметиловому естері ( $\alpha$ -феніл)( $\alpha$ -фтор)метилєнбісфосфонової кислоти дає можливість отримати з високими виходами відповідні триметилловий та симетричний диметилловий естери, які містять один або два вільних реакційноздатних функціональних залишки фосфонових кислот. Отримані моно- та симетрична дифосфонової кислоти є зручними вихідними сполуками для синтезу змішаних естерів ( $\alpha$ -феніл)( $\alpha$ -фтор)метилєнбісфосфонової кислоти шляхом етерифікації кислотних груп в умовах реакції Мицунобу із застосуванням як простих аліфатичних спиртів (*n*-бутанолу), так і аналогів нуклеозидів, які містять первинну спиртову групу:

*2-{1-[4-перфторалкіл-5-(толіл-4-сульфоніл)-[1,2,3]триазол-2-іл]-етокси}-етанолів та {2,2-диметил-6-[4-(толіл-4-сульфоніл)-5-пентафторетил-[1,2,3]триазол-2-іл]-тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]-метанолу в ролі реагентів. Структура отриманих сполук була доведена з використанням методів ІЧ-, ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P) спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу. Цитотоксичність і антивірусна активність синтезованих сполук були досліджені на моделі вірусу Епштейна-Барра. Знайдена сполука, що чинить значний інгібуючий вплив на репродукцію вірусу Епштейна-Барра.*

Инфекции, вызываемые вирусами гепатита С и В, а также вирусом иммунодефицита человека, являются причинами серьёзных заболеваний. Наиболее распространенными лекарствами, применяемыми для лечения этих заболеваний, являются нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеаз. После проникновения в клетку нуклеозиды или их аналоги фосфорилируются до нуклеозид-5'-моно-, ди- или трифосфатов. В большинстве случаев трифосфаты представляют собой именно те структуры, которые ингибируют синтез ДНК или РНК за счёт блокирования полимераз или путём внедрения модифицированных нуклеотидов в молекулы ДНК или РНК. Эффективность используемых в настоящее время нуклеозидных лекарств зависит от их активации в клетке нуклеозидными (превращение нуклеозидов в нуклеотид) и нуклеотидными киназами (превращение мононуклеотида в 2- или 3-нуклеотид) киназами. Для избежания трудностей при фосфорилировании ненатуральных нуклеозидов в клетке как альтернативные лекарственные формы применяются уже фосфорилированные нуклеозиды (нуклеотиды) [1-3]. Считается, что производные нуклеозид-монофосфатов являются значительно более липофильными и могут проникать через клеточные мембраны и освобождать нуклеозид-монофосфат внутри клетки, обходя таким образом первую стадию фосфорилирования киназами, которая часто бывает наиболее трудной среди трёх стадий фосфорилирования ненатуральных нуклеозидов [4]. Наиболее существенным недостатком ненатуральных нуклеозидов, фосфорилированных обычными (натуральными) фосфатами, является нестабильность последних по отношению к химическому и ферментативному гидролизу. Для стабилизации нуклеотидов были исследованы миметики нуклеозид ди- и трифосфатов [5]. Один из подходов к синтезу таких миметиков базируется на модификации мостикового положения ди- и трифосфатов [6-9]. В частности, метил- и галогенметил-, ди- и трифосфатные миметики более стабильны к химическому и ферментативному гидролизу.

Ранее мы сообщали о синтезе новых фторсодержащих аналогов нуклеозидов, проявляющих антивирусную активность [10], и фторсодержащих производных метилбисфосфоновых кислот [11]. Целью настоящего исследования стала разработка методов синтеза фторсодержащих миметиков нуклеозид-дифосфатов из этих соедине-

ний для последующего изучения их антивирусной активности.

В качестве исходных фосфорорганических соединений мы использовали триметиловый эфир **2** и симметричный диметиловый эфир **3** ( $\alpha$ -фенил) ( $\alpha$ -фтор)метилбисфосфоновой кислоты. Указанные вещества были нами синтезированы селективным моно- и дидеалкилированием тетраметилового эфира ( $\alpha$ -фенил) ( $\alpha$ -фтор)метилбисфосфоновой кислоты **1** с использованием раствора йодида натрия в ацетоне в качестве реагента. Так, соединение **2** с выходом 91% было получено при медленном добавлении раствора одного эквивалента йодида натрия в ацетоне к тетраметилому эфиру **1** при комнатной температуре и последующем катионном (H<sup>+</sup>) обмене образующейся моносодиевой соли.

Кипячение соединения **1** с двумя эквивалентами йодида натрия в ацетоне приводит к образованию с практически количественным выходом симметричной динатриевой соли, которая была переведена в дифосфоновую кислоту **3** путём катионного (H<sup>+</sup>) обмена (схема 1).

Полученные таким образом три- и диметиловые эфиры ( $\alpha$ -фенил) ( $\alpha$ -фтор)метилбисфосфоновой кислоты **2** и **3** представляют собой устойчивые в нормальных условиях вещества, растворимые в органических растворителях. Возможность синтеза из этих соединений смешанных эфиров вначале была проверена этерификацией *n*-бутанолом триметилового и диметилового эфиров **2** и **3** в условиях реакции Мицунобу с использованием в качестве реагентов трифенилфосфина и диизопропилдiazодикарбоксилата (DIAD) (схема 1). Триметиловый-*n*-бутиловый эфир **4** и симметричный диметиловый-ди-*n*-бутиловый эфир **5** были нами получены в виде смеси диастереомеров с выходами 21% и 44% соответственно. Спектры ЯМР <sup>19</sup>F и <sup>31</sup>P соединения **4** представляют собой многокомпонентные мультиплеты (при -192 м.д. и 13 м.д. соответственно), образующиеся вследствие наложения сигналов ядер фтора и фосфора с различными химическими сдвигами. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F соединения **5** представляет собой мультиплет при -190.6 м.д. Ввиду близости значений химических сдвигов сигналы ядер фосфора всех диастереомеров проявляются в ЯМР <sup>31</sup>P спектре в виде дублета при 12 м.д. с КССВ <sup>2</sup>J(<sup>31</sup>P<sup>19</sup>F) равной 66 Гц. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений **4** и **5** содержат двойные наборы сигналов для алифатических и ароматических ядер углерода, кроме сигналов для углеродов метокси- и оксиметиле-

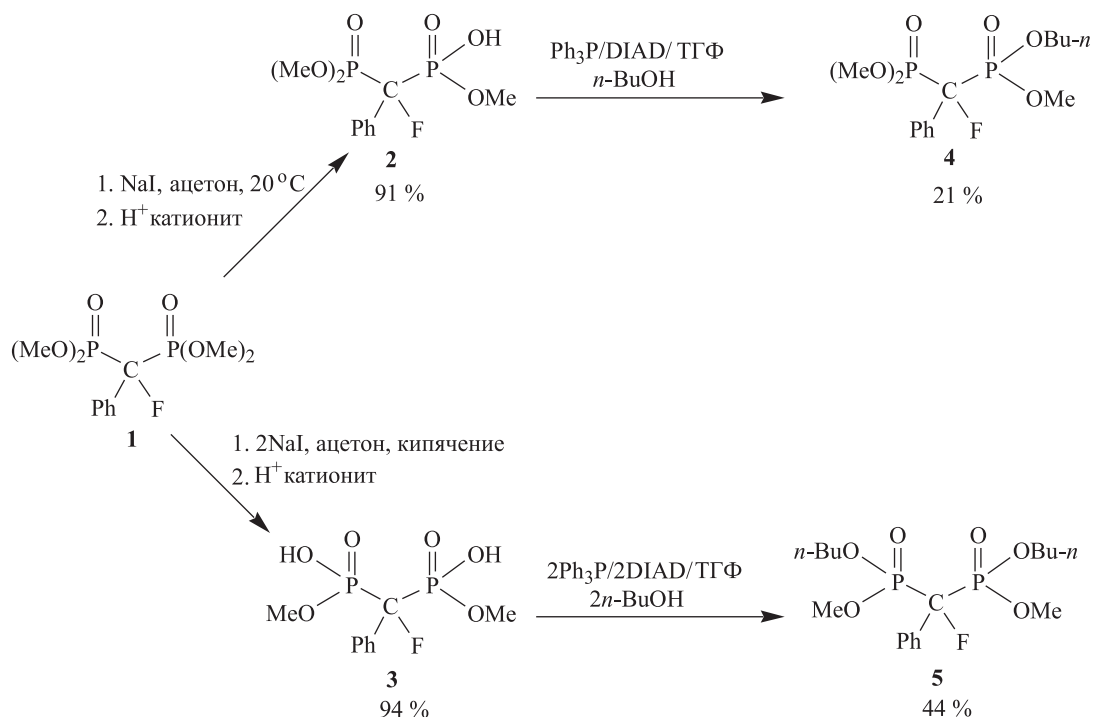


Схема 1

новой групп, а также четвертичных ядер углерода, связанных с атомом фтора и двумя атомами фосфора, которые проявляются для обоих соединений в виде мультиплетов при ~ 55 м.д. (OCH<sub>2</sub>), ~ 68 м.д. (OCH<sub>3</sub>) и ~ 96 м.д. (CF) соответственно. ИК-спектры соединений **4** и **5** характеризуются интенсивными полосами поглощения валентных колебаний P=O группы при 1021 (**4**) и 1017 см<sup>-1</sup> (**5**).

Аналогичным образом реагируют с три- и диметилловыми эфирами ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиле-

бисфосфоновой кислоты **2**, **3** и содержащие реакционноспособную спиртовую группу фторсодержащие аналоги нуклеозидов: 2-[1-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(перфторалкил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил]этоксиэтанолы **6a,b** (схема 2).

Анализ состава продуктов, полученных после обработки реакционных смесей с помощью ЯМР <sup>31</sup>P, <sup>19</sup>F и <sup>1</sup>H спектроскопии, показал, что монозамещенный остаток 2-[1-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(перфторалкил)-2Н-1,2,3-триазола эфир **7** и сим-

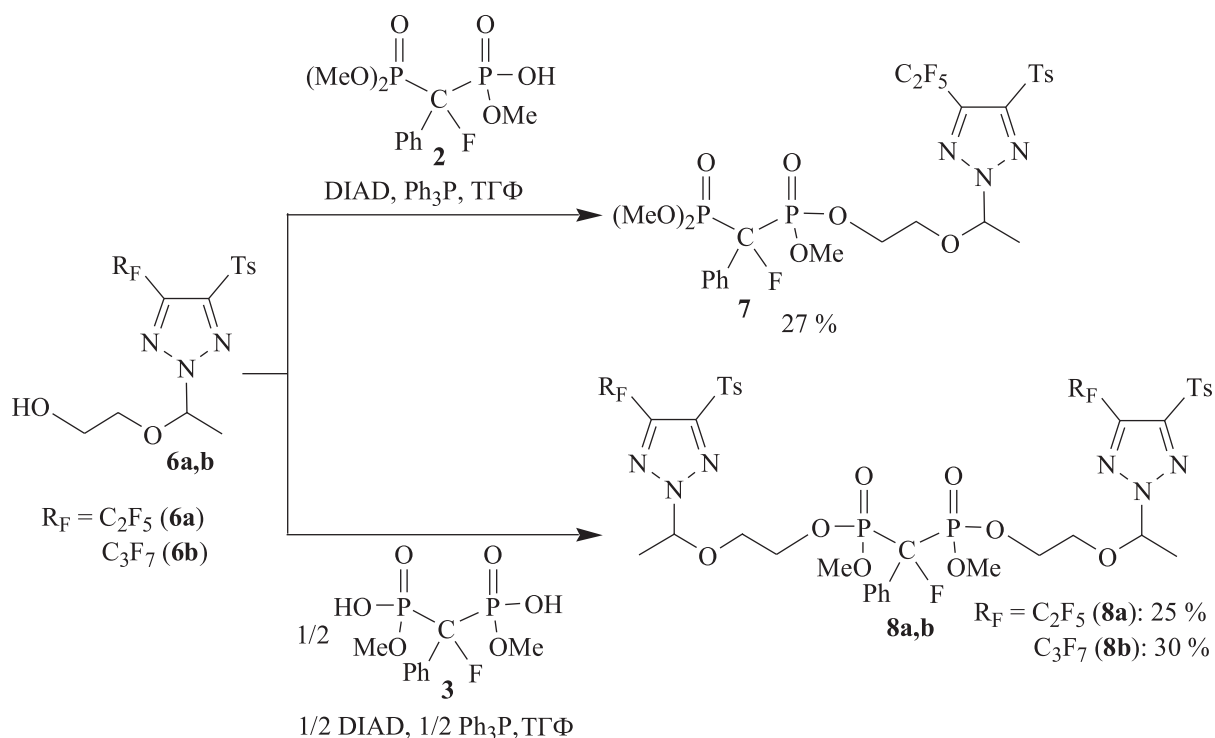


Схема 2

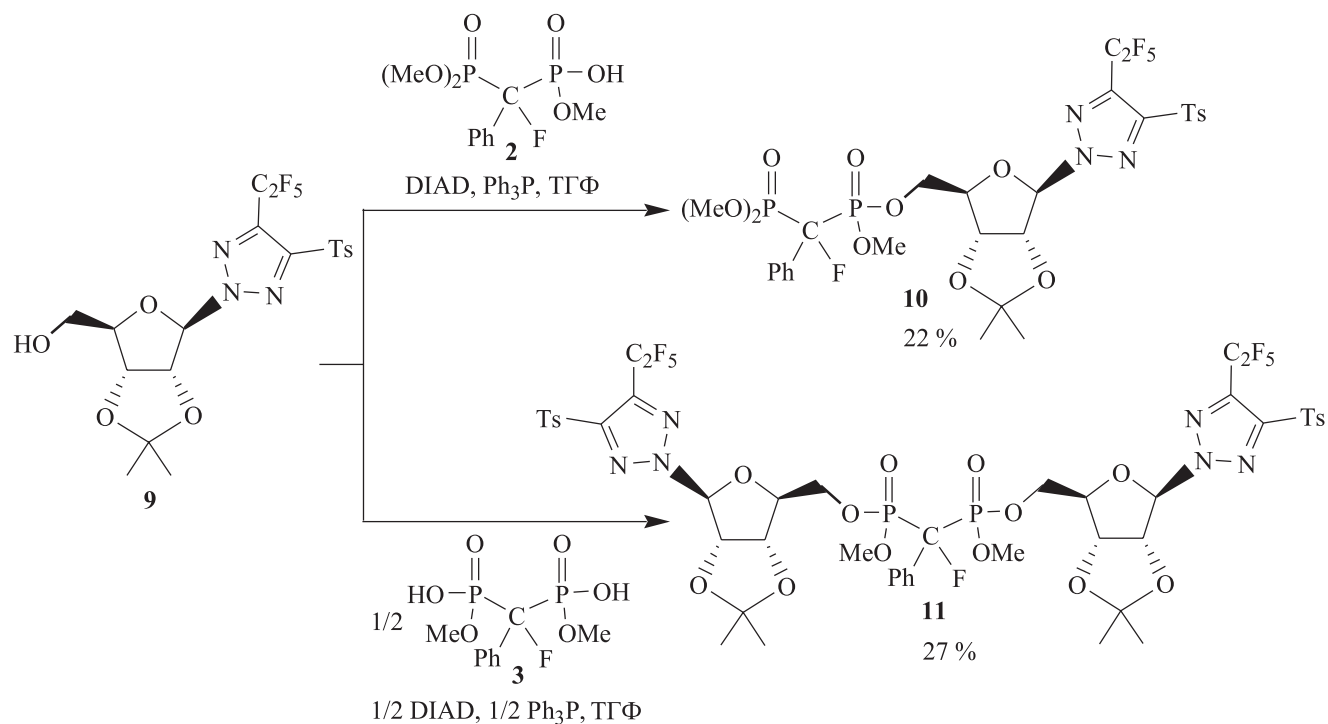


Схема 3

метричные дизамещенные эфиры **8a,b** являются основными продуктами реакции Мицунобу, однако соединения **7** и **8a,b** были нами выделены с небольшими выходами (25-30%) ввиду их частичного разложения при хроматографической очистке на колонке с силикагелем. Соединения **7** и **8a,b** представляют собой хорошо растворимые в полярных органических растворителях масла. Они были охарактеризованы как диастереомерные смеси с помощью методов ЯМР. Для монозамещённого аналога нуклеозида **7** сигнал в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  проявляется в виде дублета при 12.3 м.д. ( $^2J_{\text{PF}} = 67$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  содержит группы сигналов в характерных областях поглощения для ядра фтора у четвертичного атома углерода (мультиплет при -191.7 м.д.) и сигналы для пентафторэтильного заместителя [синглеты при -108.6 м.д. ( $\text{CF}_2$ ) и -83.6 м.д. ( $\text{CF}_3$ )]. Химические сдвиги, интегральная интенсивность и мультиплетность сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  находятся в полном соответствии с предложенной структурой соединения **7**. Подобно соединению **6** реагирует с фосфоновыми кислотами **2** и **3** и 2-(2',3'-O-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафторметил)-2H-1,2,3-триазол **9** с образованием соединений **10** и **11**, которые были нами выделены в индивидуальном состоянии с помощью колоночной хроматографии в виде смеси диастереомеров. (схема 3).

В случае соединений **10** и **11** нам удалось получить три индивидуальные фракции с разными значениями  $R_{\text{F}}$ . Как и в случае соединений **7** и **8a,b**, спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$  соединений **10** и **11** содержат аналогичные группы сигналов в обла-

стях поглощения, характерных для ядра фосфора фосфонатной группы (дублет при  $\sim 12$  м.д.), ядра фтора, связанного с четвертичным атомом углерода (мультиплет при  $\sim -192$  м.д.) и пентафторалкильного заместителя (синглеты при -109 и -84 м.д.). Ввиду наличия нескольких диастереомеров в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрах соединений **10** и **11** наблюдаются несколько групп сигналов как для алифатических, так и для ароматических ядер углерода. В ИК-спектрах валентные колебания P=O групп представлены интенсивными полосами поглощения в области 1027-1035  $\text{cm}^{-1}$ .

Деалкилирование метокси-групп в соединении **11** и снятие изопропенильной защиты гидроксильных групп было нами осуществлено *in situ* последовательным действием избытка триметилбромсилана и водного метанола на его раствор в хлористом метиле (схема 4). Реагентом для снятия изопропенильной защиты [15] в данном случае выступает бромистый водород, образующийся при действии водного метанола на находящийся в реакционной смеси избыток  $\text{Me}_3\text{SiBr}$ .

Соединение **12** было охарактеризовано с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$ . Так, спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  представляет собой мультиплет в области поглощения ядер фосфора фосфоновых кислот (8.54 м.д.). В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  для ядра фтора у четвертичного атома углерода наблюдается также мультиплет при -185.2 м.д., тогда как сигналы для пентафторэтильного заместителя прописываются синглетами при -108.69 м.д. ( $\text{CF}_2$ ) и -83.59 м.д. ( $\text{CF}_3$ ) соответственно. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **12** в отличие от исходного соединения **11** не содержит сигналов углеродов



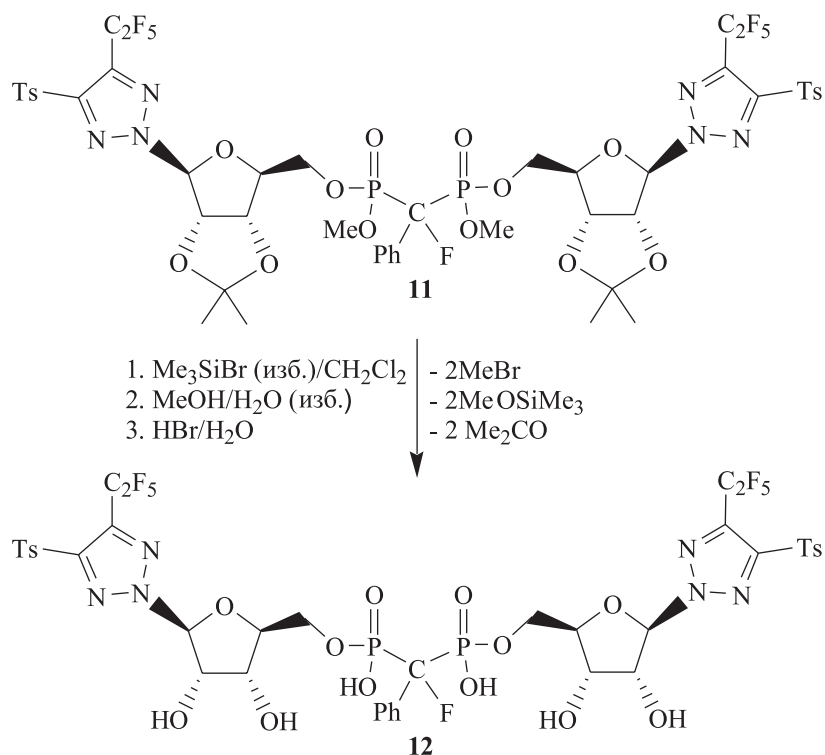


Схема 4

метильных групп изопропенильной защиты в алифатической области поглощения (~ 25 м.д.) и сигналов, характерных для метокси-групп (~ 55 м.д.).

Цитотоксичность и противовирусная активность синтезированных соединений были исследованы в Институте микробиологии и вирусологии им. Д.Заболотного НАН Украины на модели вирусов Эпштейна-Барра (ВЭБ), аденовируса человека и вируса простого герпеса 1-го типа. Полученные результаты будут предметом отдельной публикации. В настоящей работе только отметим, что исследование влияния соединения **11** на репродукцию ВЭБ, выполненное по методу Real-time PCR с использованием тест-системы «ЭБАРПОЛ – РВ» на приборе qTOWER 2.0/2.2 Analytik Jena (Германия), показало, что в концентрации 10 мкг/мл оно ингибирует репродукцию вируса на 65%. Учитывая невысокий уровень токсичности этого соединения (864 мкг/мл) и, соответственно, высокий показатель индекса селективности (SI 86) можно сделать предварительный вывод о перспективности более детального изучения противовирусной активности соединений данного типа.

### Экспериментальная часть

Все эксперименты с веществами, чувствительными к влаге воздуха, проводились в атмосфере сухого аргона с использованием стандартной техники Шленка. Аналоги нуклеозидов **6a**, **6b**, **9** получены по методам, описанным ранее [10, 12, 13]. Для соединения **9** гидроксильные группы в положении 2,3 фуранозного цикла были защищены введением изопропенильного заместителя по извест-

ной методике [14]. ЯМР <sup>1</sup>H (299.94 и 400.13 МГц), <sup>13</sup>C (100.62 МГц), <sup>19</sup>F (188.14 МГц), и <sup>31</sup>P (80.95 МГц) спектры были записаны на спектрометрах Varian VXR-300, Bruker Avance 400 и Varian Gemini-200 при комнатной температуре с использованием TMS как внутреннего и H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> как внешнего стандартов. В качестве внутреннего стандарта на ядрах <sup>19</sup>F использовался C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (δ<sub>F</sub> = -162.9 м.д. относительно сигнала в CCl<sub>3</sub>F), значения химических сдвигов приведены в шкале δ относительно CCl<sub>3</sub>F. Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки Merck 60 (0.063-0.2 мкм). Для тонкослойной хроматографии использовались пластинки марки Macherey-Nagel; Polygram® Sil G/UV254. Для ионообменной хроматографии применялся катионит марки КУ-2-8гС в Н<sup>+</sup> форме. Масс-спектры были сняты с использованием Agilent 1100 Series HPLC прибора, оснащенного диодной матрицей и Agilent LC/MSD SL масс селективным детектором (ионизационный метод: API-ES). Масс-спектры FAB регистрировали на масс-спектрометре 7070 EQ VG Analytical (энергия пучка аргона 6 эВ), для повышения ионизации соединений добавляли KI. ИК-спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70. Температуры плавления определялись на столике Кофлера. Элементный анализ был проведен в микроаналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Растворители предварительно абсолютизировались по стандартным методикам.

**2-[1-(4-(*n*-Толилсульфонил)-5-(пентафтороэтил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этокси]этанол **6a**** получен по методу [10] из 0,34 г (1 ммоль) NH-три-

азола, 0,11 г (1,2 ммоль) винилоксиэтанола. Желтое масло. Выход – 0,21 г (50%).  $R_f = 0.6$  (этилацетат/гептан, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.82 д ( $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.37-3.41 м (1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$ ), 3.62-3.71 м (3H,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$ ), 5.87 кв ( $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц, 1H,  $\text{CHN}$ ), 7.37-7.93 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -109.50 м (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.30 м (3F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.70 с ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 21.89 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 61.40 с ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 71.45 с ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 92.88 с ( $\text{CHN}$ ), 108.90-120.11 м ( $\text{C}_2\text{F}_5$ ), 128.82 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.10 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.32 т ( $^2J_{\text{CF}}=32.0$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 136.30 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 146.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.03 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ). Найдено, %: С 41.92, Н 3.73, N 9.82.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено %: С 41.96, Н 3.76, N 9.79.

**2-[1-(4-(*n*-Толилсульфонил)-5-(гептафторпропил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)этокси]этанол 6b** получен по методу [10] из 0,39 г (1 ммоль) *NH*-триазола, 0,11 г (1,2 ммоль) винилоксиэтанола. Желтое масло. Выход – 0,25 г (53%).  $R_f = 0.55$  (этилацетат/гептан, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.82 д ( $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.37-3.41 м (1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$ ), 3.62-3.71 м (3H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$ ), 5.88 кв ( $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц, 1H,  $\text{CHN}$ ), 7.37-7.92 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -126.41 м (2F,  $\text{CF}_2$ ), -107.60 м (2F,  $\text{CF}_2$ ), -81.22 м (3F,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 40.12, Н 3.37, N 8.85.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 40.09, Н 3.36, N 8.87.

**2-(2',3'-О-Изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафторометил)-2*H*-1,2,3-триазол 9** получен по методу [14] из 0,47 г (1 ммоль) нуклеозида, 15 мл сухого ацетона и 0,1 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Бесцветный порошок. Выход – 0,46 г (90%).  $R_f = 0.65$  (этилацетат/гексан, 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.46 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.66 дд ( $J_{\text{HH}}=4.4$ , 12.6 Гц, 1H, 5'-*H*), 3.81 дд ( $J=2.8$ , 12.6 Гц, 1H, 5''-*H*), 4.57 м (1H, 4'-*H*), 4.95 дм (1H, 3'-*H*), 5.06 дм (1H, 2'-*H*), 6.27 д ( $J_{\text{HH}}=1.5$  Гц, 1H, 1'-*H*), 7.38-7.92 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -109.61 м (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.20 м (3F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.81 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 25.10 с ( $\text{CH}_3$ ), 27.02 с ( $\text{CH}_3$ ), 63.11 с ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 81.78 с ( $\text{CHO}$ ), 85.67 с ( $\text{CHO}$ ), 89.90 с ( $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 100.39 с ( $\text{CHN}$ ), 114.30 с ( $\text{OCO}$ ), 108.70-119.67 м ( $\text{C}_2\text{F}_5$ ), 128.89 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.30 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.28 т ( $^2J_{\text{CF}}=33.0$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 146.40 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.70 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ). Найдено, %: С 44.48, Н 3.95, N 8.16.  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: С 44.45, Н 3.93, N 8.18.

**Триметилловый эфир ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты 2.** В реакционную колбу в атмосфере сухого аргона при комнатной температуре помещают раствор тетраметилового эфира ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты **1** (2,21 г, 6,77 ммоль) в 9 мл сухого ацетона. При перемешивании при комнатной температуре прикапывают раствор NaI (0,51 г, 3,40 ммоль) в 4,5 мл сухого ацетона в течение 10 мин. Реакционную смесь выдерживают 50 мин

до образования бесцветного осадка и прибавляют последовательно с интервалом в 1 ч растворы 0,25 г (1,67 ммоль) NaI в 4,5 мл ацетона и 0,13 г (0,87 ммоль) NaI в 4,5 мл ацетона. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном и сушат в вакууме масляного насоса. Полученную натриевую соль растворяют в небольшом количестве воды и пропускают через колонку с катионитом. Воду отгоняют, остаток сушат в вакууме. К маслянистому остатку прибавляют хлороформ (3 мл) и оставляют на 5 дней при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре хлороформом, фильтрат упаривают, остаток сушат в высоком вакууме (0.02 мм рт. ст.). Масло бледно-желтого цвета. Выход – 1,68 г (91%). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1052 (P=O), 3423 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.59 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.5$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.5$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.5$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.36-7.71 м (5H,  $H_{\text{аром}}$ ), 11.10 уш (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 10.80 м ( $^2J_{\text{PF}}=68.2$  Гц, 1P), 13.30 м ( $^2J_{\text{PF}}=68.2$  Гц, 1P). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.60 т ( $^2J_{\text{FP}}=68.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 54.92 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.5$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 55.31 м ( $\text{OCH}_3$ ), 95.74 м ( $^1J_{\text{CP}}=156.9$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=190.6$  Гц, CF), 125.17 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.27 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.56 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 132.20 дм ( $^2J_{\text{CF}}=19.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 313.2 (100) [ $\text{M}^+$ ]. Найдено, %: С 38.48, Н 4.84, P 19.84.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: С 38.75, Н 4.65, P 20.05.

**P, P'-Диметилловый эфир фенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты 3.** В реакционной колбе в атмосфере сухого аргона растворяют свежепрокаленный NaI (1,84 г, 12,2 ммоль) в 30 мл сухого ацетона. К полученному раствору прибавляют одной порцией 2 г (6,13 ммоль) тетраметилового эфира фенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты **1** и реакционную смесь кипятят в течение 2 ч с обратным холодильником. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном и сушат в вакууме. Полученную динатриевую соль растворяют в небольшом количестве воды и пропускают через колонку с катионитом. Воду отгоняют, остаток сушат в вакууме масляного насоса. Твердое вещество бледно-желтого цвета. Выход – 1,73 г (94%). Т. пл. – 142°C. ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 993 (P=O), 3209 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.62 м (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.40-7.80 м (5H,  $H_{\text{аром}}$ ), 11.70 уш. (2H, OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.80 д ( $^2J_{\text{PF}}=69.3$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): -186.90 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.3$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 53.80 м ( $\text{OCH}_3$ ), 96.40 м ( $^1J_{\text{CP}}=148.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=190.2$  Гц, CF), 125.20 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.60 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.00 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 134.60 дм ( $^2J_{\text{CF}}=17.90$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 297.0 (100) [ $\text{M}^+$ ]. Найдено, %: С 36.26, Н 4.39, P 20.78.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: С 36.75, Н 4.05, P 20.50.

**Общая методика получения эфиров 4, 5, 7, 8, 10, 11.** В колбе Шленка в атмосфере сухого аргона к раствору  $\text{Ph}_3\text{P}$  в сухом ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  прикапывают DIAD. После образования в реакционной смеси бесцветного осадка прикапывают раствор спирта (*n*-бутанол для соединений **4, 5**; нуклеозид **6** для **7, 8**; нуклеозид **9** для **10, 11**) в сухом ТГФ. Реакционную смесь выдерживают 10 мин, прикапывают раствор кислоты **2-3** в сухом ТГФ, оставляют на ночь, упаривают в вакууме, добавляют небольшое количество диэтилового эфира (для соединений **4,5** используют гексан) и снова оставляют на ночь в морозильной камере холодильника. Осадок отфильтровывают, промывают холодным эфиром (гексаном), фильтрат упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем.

**Бутилтриметиловый эфир ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты **4**.** Получен из 0,42 г (1,60 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 8 мл ТГФ, 0,28 г (1,60 ммоль) DIAD, 0,12 г (1,60 ммоль) *n*-бутанола, 0,50 г (1,60 ммоль) **2** в 7 мл ТГФ. Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,12 г (21%). Эфир очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1 => чистый этилацетат).  $R_f = 0.8$  (этилацетат). ИК-спектр,  $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1021 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.82 т ( $^3J_{\text{HH}}=7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 т ( $^3J_{\text{HH}}=7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.41 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.61-4.24 м (22H,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 7.35-7.73 м (6H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (гексан,  $\delta$ , м.д.): 12.80 м. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (гексан,  $\delta$ , м.д.): -191.6 м (CF). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.41 с ( $\text{CH}_3$ ), 13.50 с ( $\text{CH}_3$ ), 18.37 с ( $\text{CH}_2$ ), 18.50 с ( $\text{CH}_2$ ), 32.20 д ( $^4J_{\text{CP}}=5.5$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 32.45 д ( $^4J_{\text{CP}}=5.6$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 55.00 м ( $\text{OCH}_3$ ), 68.40 м ( $\text{OCH}_2$ ), 95.76 м ( $^1J_{\text{CP}}=155.3$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=193.4$  Гц, CF), 125.04 тд ( $^3J_{\text{CP}}=4.1$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.6$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 128.24 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.43 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 132.18 м ( $C_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 369.2 (100) [ $\text{M}^+$ ]. Найдено, %: C 45.66, H 6.29, P 16.82.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{FO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: C 45.51, H 6.17, P 16.75.

**Р, Р'-Бис(метилбутиловый) эфир ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты **5**** получен из 0,88 г (3,36 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 15 мл ТГФ, 0,68 г (3,36 ммоль) DIAD, 0,25 г (3,36 ммоль) *n*-бутанола, 0,5 г (1,68 ммоль) **3** в 15 мл ТГФ. Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,30 г (44%). Очищен хроматографически с использованием смеси этилацетат/гексана (4:1) в качестве элюента.  $R_f = 0.54$  (этилацетат/гексан, 4:1). ИК-спектр,  $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1017 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.76 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.58 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.59 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95-4.19 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.27-7.65 м (5H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (гексан,  $\delta$ , м.д.): 12.00 д ( $^2J_{\text{PF}}=68.5$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (гексан,  $\delta$ , м.д.): -190.60 м. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,

$\delta$ , м.д.): 13.20 с ( $\text{CH}_3$ ), 13.28 с ( $\text{CH}_3$ ), 18.14 с ( $\text{CH}_2$ ), 18.16 с ( $\text{CH}_2$ ), 18.27 с ( $\text{CH}_2$ ), 18.29 с ( $\text{CH}_2$ ), 32.00 м ( $\text{CH}_2$ ), 32.23 м ( $\text{CH}_2$ ), 54.64 м ( $\text{OCH}_3$ ), 68.10 м ( $\text{OCH}_2$ ), 95.50 м (CF), 124.82 тд ( $^3J_{\text{CP}}=4.4$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.6$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 127.93 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.30 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 132.00 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 411.2 (100) [ $\text{M}^+$ ]. Найдено, %: C 49.76, H 7.12, P 15.10.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{FO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: C 49.87, H 7.01, P 14.79.

**Триметил (2-{1-[4-[(4-метилфенил)сульфонил]-5-(пентафторэтил)-2-Н-1,2,3-триазол-2-ил]этокси}этил)[фенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфонат **7**** получен из 0,49 г (1,87 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 10 мл ТГФ, 0,32 г (1,87 ммоль) DIAD, 0,80 г (1,87 ммоль) **6a** в 5 мл ТГФ, 0,58 г (1,87 ммоль) **2** в 5 мл ТГФ. Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,36 г (27%). Очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1 => чистый этилацетат).  $R_f = 0.55$  (этилацетат). Продукт содержал примесь  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ , которую отделили хроматографированием основной фракции после первой колонки смесью этилацетат/хлороформ (3:2).  $R_f = 0.26$  (этилацетат/хлороформ, 3:2). ИК-спектр,  $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1027 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.76 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ - $C_{\text{аром}}$ ), 3.38-4.38 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.65 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 м (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.66-5.91 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.36-7.94 м (9H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.30 дм ( $^2J_{\text{PF}}=67.1$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -191.70 м (CF), -108.63 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -83.60 с (3F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.10 с ( $\text{CH}_3$ - $C_{\text{аром}}$ ), 20.17 с ( $\text{CH}_3$ - $C_{\text{аром}}$ ), 20.20 с ( $\text{CH}_3$ - $C_{\text{аром}}$ ), 21.67 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.05 м ( $\text{OCH}_3$ ), 66.47 м ( $\text{OCH}_2$ ), 66.56 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 68.43 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 68.71 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.86 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 92.27 с (CH), 92.43 с (CH), 92.58 с (CH), 92.64 с (CH), 95.60 м ( $^1J_{\text{CP}}=154.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=193.9$  Гц, CF), 109.36 твк ( $^2J_{\text{CF}}=39.9$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.6$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 118.24 квт ( $^2J_{\text{CF}}=36.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=286.9$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.00 тд ( $^3J_{\text{CP}}=5.6$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.4$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 128.35 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.70 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.82 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 130.10 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 131.68 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 135.65 т ( $^2J_{\text{CF}}=31.9$  Гц,  $C_{\text{гет}}$ ), 136.27 с ( $C_{\text{гет}}$ ), 146.00 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 148.93 с ( $C_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 762 (100) [ $\text{M}+\text{K}$ ].

**Диметил бис(2-{1-[4-[(4-метилфенил)сульфонил]-5-(пентафторэтил)-2-Н-1,2,3-триазол-2-ил]этокси}этил)[фенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфонат **8a**** получен из 0,77 г (2,94 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 25 мл ТГФ, 0,54 г (2,94 ммоль) DIAD, 1,26 г (2,94 ммоль) **6a** в 5 мл ТГФ, 0,44 г (1,48 ммоль) **3** в 10 мл ТГФ. Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,41 г (25%). Очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1 => чистый этилацетат),  $R_f = 0.12$  (этилацетат/гексан, 1:1). Продукт содержал примесь  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ , которую отделили хроматографированием основной фракции после первой колонки смесью ди-



этиловый эфир/ацетон (1:1).  $R_f = 0.82$  (диэтиловый эфир/ацетон, 1:1). ИК-спектр,  $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1031 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.75 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (6H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.36-4.40 м (8H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.64 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.70 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 5.85 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.35-7.92 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.80 д ( $^2J_{\text{PF}}=67.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.10 м (1F, CF), -109.30 с (4F,  $\text{CF}_2$ ), -84.10 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.14 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 20.21 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 20.25 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 21.71 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.10 м ( $\text{OCH}_3$ ), 66.60 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.46 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 68.76 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.92 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 92.31 с (CH), 92.48 с (CH), 92.62 с (CH), 92.68 с (CH), 95.50 м ( $^1J_{\text{CP}}=156.4$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=195.1$  Гц, CF), 109.37 ткв ( $^2J_{\text{CF}}=39.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.6$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 118.28 квт ( $^2J_{\text{CF}}=36.0$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=285.6$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.03 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.43 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.72 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.93 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.12 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.65 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135.68 т ( $^2J_{\text{CF}}=31.9$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 136.26 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 146.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 1159 (100) [M+K].

**Диметил бис(2-{1-[4-[(4-метилфенил)сульфонил]-5-(гептафторопропил)-2-Н-1,2,3-триазол-2-ил]этокси}этил)[фенил( $\alpha$ -фтор)метил]ен]бисфосфонат **8b** получен из 0,29 г (1,10 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 8 мл ТГФ, 0,18 г (1,10 ммоль) DIAD, 0,51 г (1,10 ммоль) **6b** в 3 мл ТГФ, 0,16 г (0,54 ммоль) **3** в 4 мл ТГФ. Масло желтоватого цвета. Выход – 0,20 г (30%). Очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1 => чистый этилацетат),  $R_f = 0.12$  (этилацетат/гексан, 1:1). ИК-спектр,  $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1029 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.75 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (6H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.35-4.36 м (8H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.64 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.71 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 5.86 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.34-7.91 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.80 д ( $^2J_{\text{PF}}=68.6$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.60 м (1F, CF), -125.60 с (4F,  $\text{CF}_2$ ), -106.70 м (4F,  $\text{CF}_2$ ), -80.50 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.24 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 20.31 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 20.35 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 21.80 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.13 м ( $\text{OCH}_3$ ), 66.60 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.50 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.80 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.94 м ( $\text{OCH}_2$ ), 92.39 с (CH), 92.56 с (CH), 92.71 с (CH), 92.77 с (CH), 95.65 м ( $^1J_{\text{CP}}=155.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=195.2$  Гц, CF), 105.80-122.10 м ( $\text{C}_3\text{F}_7$ ), 125.11 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.49 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.84 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.14 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.81 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135.72 т ( $^2J_{\text{CF}}=31.5$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 136.47 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 146.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.30 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 1259 (100) [M+K].**

**Триметил (2-(2',3'-О-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафтороэтил)-2Н-1,2,3-триазол)[( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метил]ен]бисфосфонат **10** получен из 0,24 г (0,88 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 6 мл ТГФ, 0,16 г (0,88 ммоль) DIAD, 0,46 г (0,88 ммоль) **9** в 3 мл ТГФ, 0,28 г (0,88 ммоль)**

**2** в 3 мл ТГФ. Очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:1 => чистый этилацетат).  $R_f = 0.08$  (этилацетат/гексан, 1:1). Продукт содержал примесь  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ , которую отделили хроматографированием основной фракции после первой колонки с использованием смеси диэтиловый эфир/ацетон (4:1) в качестве элюента. Продукт выделяется 3-мя отдельными фракциями. Общий выход – 0,16 г (22%).

**I фракция.** Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,04 г (6%).  $R_f = 0.73$  (диэтиловый эфир/ацетон, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.55 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.54 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.2$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.1$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.1$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.59 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.90 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.19 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.27 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.35-7.96 м (9H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.00 д ( $^2J_{\text{PF}}=69.8$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.24 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.8$  Гц, CF), -109.44 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.06 с (3F,  $\text{CF}_3$ ).

**II фракция.** Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,08 г (11%).  $R_f = 0.65$  (диэтиловый эфир/ацетон, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.51 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.3$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.3$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.5$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.25 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.60 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.98 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.7$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.16 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.7$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.22 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.32-7.91 м (9H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.91 м. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.24 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.2$  Гц, CF), -109.29 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.00 с (3F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.80 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 25.30 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.88 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.19 м ( $\text{OCH}_3$ ), 66.84 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.4$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 81.83 с (CH), 84.83 с (CH), 87.35 с (CH), 87.42 с (CH), 95.81 м ( $^1J_{\text{CP}}=152.9$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=193.0$  Гц, CF), 99.03 с (CH), 109.31 ткв ( $^2J_{\text{CF}}=40.2$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.0$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 114.48 с (OCN), 118.31 квт ( $^2J_{\text{CF}}=36.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=286.9$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.08 тд ( $^3J_{\text{CP}}=4.5$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.9$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.47 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.93 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.25 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.71 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.14 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 136.34 т ( $^2J_{\text{CF}}=33.2$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 146.17 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.78 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ).

**III фракция.** Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,04 г (6%).  $R_f = 0.58$  (диэтиловый эфир/ацетон, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.65 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 м (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.39 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.58 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.3$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.98 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.5$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.16 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.35-7.94 м (9H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.04 д ( $^2J_{\text{PF}}=69.4$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.24 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.4$  Гц, CF), -109.37 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.04 с (3F,  $\text{CF}_3$ ).

**Диметил бис([2-(2',3'-О-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафтороэтил)-2Н-1,2,3-триазол][( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метил]ен]бисфосфонат **11** получен из 0,79 г (3,01 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 24 мл ТГФ, 0,52 г**



(3,01 ммоль) DIAD, 1,53 г (3,01 ммоль) **9** в 9 мл ТГФ, 0,45 г (1,51 ммоль) **3** в 12 мл ТГФ. Очищен хроматографічно с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1) продукт выделяется 3-мя отдельными фракциями. Общий выход – 27%.

**I фракция.** Бесцветное твёрдое вещество. Выход – 0,04 г (2%). Т. пл. – 75°C.  $R_f = 0.62$  (этилацетат/гексан, 1:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1027 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 3.56 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.14 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.34 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.56 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.65 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.85 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.07 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.17 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.20 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 6.25 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.35-7.94 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.00 д ( $^2J_{\text{PF}}=68.6$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -191.61 т ( $^2J_{\text{FP}}=68.6$  Гц, CF), -108.77 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -108.71 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -83.50 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.80 с ( $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 25.23 с ( $\text{CH}_3$ ), 25.26 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.82 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.05 д ( $^2J_{\text{CP}}=5.7$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 55.18 д ( $^2J_{\text{CP}}=5.6$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 66.64 д ( $^2J_{\text{CP}}=5.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 66.80 д ( $^2J_{\text{CP}}=5.3$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 81.45 с (CH), 81.70 с (CH), 84.67 с (CH), 84.77 с (CH), 87.50 с (CH), 87.55 с (CH), 87.61 с (CH), 87.66 с (CH), 95.52 м ( $^1J_{\text{CF}}=156.9$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=194.6$  Гц, CF), 98.60 с (CH), 98.81 с (CH), 109.31 т к в ( $^2J_{\text{CF}}=40.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.9$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 114.46 с (OCO), 114.48 с (OCO), 118.40 к в т ( $^2J_{\text{CF}}=35.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=286.6$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.10 т д ( $^3J_{\text{CP}}=4.4$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.9$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.50 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.96 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.20 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.73 д м ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.19 с ( $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 136.44 т ( $^2J_{\text{CF}}=32.8$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 146.10 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.86 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 1327 (100) [M+K].

**II фракция.** Бесцветное твёрдое вещество. Выход – 0,24 г (13%). Т. пл. – 78°C.  $R_f = 0.54$  (этилацетат/гексан, 1:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1033 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.34 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 с (6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 3.55 м (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.22 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.58 м (2H,  $\text{OCH}$ ), 4.86 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.7$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.92 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.12 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.16 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.23 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 6.25 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.34-7.94 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.50 д ( $^2J_{\text{PF}}=69.4$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -191.44 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.4$  Гц, CF), -108.80 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -108.71 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -83.53 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.77 с ( $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 25.21 с ( $\text{CH}_3$ ), 25.25 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.80 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.85 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.13 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.5$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 55.36 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.5$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 66.64 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 66.87 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 81.70 с (CH), 81.75 с (CH), 84.76 с (CH), 84.80 с (CH), 87.34 с (CH), 87.40 с (CH), 87.58 с (CH), 87.63 с (CH), 95.58 м ( $^1J_{\text{CF}}=154.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=193.7$  Гц, CF), 98.76 с (CH), 98.95 с (CH), 109.30 т к в ( $^2J_{\text{CF}}=39.8$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.3$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 114.44 с (OCO), 114.50

с (OCO), 118.30 к в т ( $^2J_{\text{CF}}=36.4$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=287.1$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.05 т д ( $^3J_{\text{CP}}=4.4$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.9$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.43 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.92 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.98 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.17 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.24 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.57 д м ( $^2J_{\text{CF}}=18.6$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.09 с ( $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 136.16 с ( $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 136.32 т ( $^2J_{\text{CF}}=33.2$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 136.41 т ( $^2J_{\text{CF}}=33.2$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 146.10 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 146.20 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.77 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.83 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1033 (P=O). MS: m/z (%): 1327 (100) [M+K].

**III фракция.** Бесцветное твёрдое вещество. Выход – 0,28 г (15%). Т. пл. – 68°C.  $R_f = 0.39$  (этилацетат/гексан, 1:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1035 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 3.54 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.24 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.39 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.61 м (2H,  $\text{OCH}$ ), 4.98 м (2H,  $\text{OCH}$ ), 5.15 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.7$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.17 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 6.22 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.36-7.93 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.50 д ( $^2J_{\text{PF}}=67.8$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -191.57 т ( $^2J_{\text{FP}}=67.8$  Гц, CF), -108.72 с (4F,  $\text{CF}_2$ ), -83.53 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.72 с ( $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 25.16 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.77 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.27 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.1$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 55.31 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.3$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 66.45 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.3$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 66.84 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.4$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 81.52 с (CH), 81.70 с (CH), 84.60 с (CH), 84.75 с (CH), 86.91 с (CH), 87.00 с (CH), 87.23 с (CH), 87.30 с (CH), 95.60 м ( $^1J_{\text{CF}}=154.6$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=195.1$  Гц, CF), 98.68 с (CH), 99.00 с (CH), 109.23 т к в ( $^2J_{\text{CF}}=40.2$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.0$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 114.40 с (OCO), 114.48 с (OCO), 118.23 к в т ( $^2J_{\text{CF}}=36.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=286.9$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.00 т д ( $^3J_{\text{CP}}=4.5$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.7$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.45 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.90 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.20 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.45 д м ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.00 с ( $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 136.19 т ( $^2J_{\text{CF}}=32.9$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 136.27 т ( $^2J_{\text{CF}}=32.9$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{рет}}$ ), 146.17 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 146.18 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.66 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.71 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1035 (P=O). MS: m/z (%): 1327 (100) [M+K].

**Бис([2-(2',3'-гидрокси- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафтороэтил)-2H-1,2,3-триазол])[фенил( $\alpha$ -фтор)метиле]фосфоновая кислота **12**.** В колбе Шленка в атмосфере сухого аргона растворяют 0,17 г (0,13 ммоль) нуклеотида **11** в 3 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . При комнатной температуре прикапывают 0,34 г (2,22 ммоль, избыток)  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  и перемешивают и течении 10 ч. К полученной реакционной смеси прибавляют 10 мл метанола и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают в вакууме, сырой продукт очищают флеш-хроматографией на колонке с силикагелем с использованием последовательно хлороформа и метанола в качестве элюентов. Твёрдый остаток растворяют в минимальном объёме метанола и высаживают продукт добавлением нескольких капель воды. Вязкое масло. Выход – 0,08 г (50%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.39 с (6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 3.60-4.27 м у ш (12H, CH,  $\text{CH}_2$ ,

ОН), 5.71 с (1H, OCHN), 5.90 с (1H, OCHN), 7.08 с уш (ОН), 7.53-7.88 м (13H, H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (CH<sub>3</sub>ОН, δ, м.д.): 8.54 м (<sup>2</sup>J<sub>PF</sub>=67.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CH<sub>3</sub>ОН, δ, м.д.): -185.20 м (1F, CF), -108.69 с (4F, CF<sub>2</sub>), -83.59 с (6F, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 21.18 с (CH<sub>3</sub>-C<sub>аром</sub>), 66.36 м (OCH<sub>2</sub>), 70.51 с (CH), 74.42 с (CH), 85.03 м (CH), 97.72 с (CH), 95.60 м (<sup>1</sup>J<sub>CP</sub>=154.6 Гц, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=195.1 Гц, CF), 108.99 ткв (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=252.0 Гц, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=40.0 Гц, CF<sub>2</sub>), 117.85 квт (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=287.9 Гц, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=34.9 Гц, CF<sub>3</sub>), 126.52 с (C<sub>аром</sub>), 127.07 с (C<sub>аром</sub>), 128.23 с (C<sub>аром</sub>), 129.38 с (C<sub>аром</sub>), 130.41 с (C<sub>аром</sub>), 134.15 т (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=36.0 Гц, C<sub>рет</sub>-CF<sub>2</sub>), 135.30 с (C<sub>рет</sub>-SO<sub>2</sub>), 146.28 с (C<sub>аром</sub>), 148.26 с (C<sub>аром</sub>).

## Выводы

1. Показана возможность применения триметилового и симметричного диметилового эфи-

ров (α-фенил)(α-фтор)метиленисфосфоновой кислоты в качестве исходных соединений для синтеза смешанных эфиров в условиях реакции Мицунобу.

2. Разработан метод синтеза первых представителей аналогов нуклеотидов на основе (α-фенил)(α-фтор)метиленисфосфоновой кислоты, содержащих производные 4-тозил-5-полифторалкил-1,2,3-триазолов с ациклическими и углеводными заместителями в качестве сложноэфирных остатков.

3. Обнаружена высокая способность диметил бис([2-(2',3'-O-изопропилиден-β-D-рибофуранозил)-4-(n-толилсульфонил)-5-(пентафторэтил)-2H-1,2,3-триазол])[(α-фенил)(α-фтор)метиленисфосфоната **11** ингибировать репродукцию вируса Эпштейна-Барра.

## Литература

1. Wagner C. R., Iyer V. V., McIntee E. J. *Medicinal Research Reviews*, 2000, Vol. 20, No.6, pp.417-451.
2. Jones R. J., Bischofberger N. *Antiviral Research*, 1995, Vol. 1-2, No.27, pp.1-17.
3. Perigaud C., Girardet J.-L., Gosselin G., Imbach J.-L. *Advances in Antiviral Drug Design*, 1995, Vol. 2, pp.147-172.
4. Bonnaffé D., Dupraz B., Ughetto-Monfrin J., Namane A., Henin Y., Dinh T. M. *J. of Organic Chem.*, 1996, Vol. 3, No.61, pp.895-902.
5. Engel R. *Chem. Rev.*, 1977, Vol. 3, No.77, pp.349-367.
6. Ma Q.-F., Bathurst I. C., Barr P. J., Kenyon G. L. *J. of Med. Chem.*, 1992, Vol. 11, No.35, pp.1938-1941.
7. Li R., Muscate A., Kenyon G. L. *Bioorg. Chem.*, 1996, Vol. 3, No.24, pp.251-261.
8. Shipitsin A. V., Victorova L. S., Shirokova E. A., Dyatkina N. B., Goryunova L. E., Beabealashvili R. Sh., Hamilton C. J., Roberts S. M., Krayevsky A. J. *of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1999, No.8, pp.1039-1050.
9. Yanachkov I., Wright G. E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 1994, Vol. 1-3, No.13, pp.339-350.
10. Kanishchev O. S., Gudz G. P., Shermolovich Yu. G., Zagorodnya S. D., Golovan A. V., Kurova A. O., Nesterova N. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2012, Vol. 10, No.1, pp.30-37.
11. Guzyr O. I., Zasukha S. V., Vlasenko S. V., Chernega A. N., Rozhenko A. B., Shermolovich Yu. G. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2013, No.24, pp.4154-4158.
12. Kanishchev O. S., Timoshenko V. M., But S. A., Chernega A. N., Shermolovich Yu. G. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2008, Vol. 6, No.4, pp.65-70.
13. Kanishchev O. S., Gudz G. P., Shermolovich Yu. G., Nesterova N. V., Zagorodnya S. D., Golovan A. V. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2011, Vol. 10, No.30, pp.768-783.
14. Bello A. M., Poduch E., Fujihashi M., Amani M., Li Y., Crandall I., Hui R., Lee P. I., Kain K. C., Pai E. F., Kotra L. P. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, Vol. 5, No.50, pp.915-921.
15. Greene T. W., Wuts P. G. M., *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

Надійшла до редакції 14.11.2014 р.

УДК 547.26+547.022+577.31

## ЕНЗИМАТИЧНЕ РОЗДІЛЕННЯ 2-ЦИКЛОАЛКІЛЕТАНОЛІВ

О.В.Кучер, А.О.Колодяжна, О.Б.Смолий

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

**Ключові слова:** 2-циклоалкілетанол; ензиматичний катализ; енантіоселективність; *Burkholderia Cepacia Lipase*; *Candida Antarctica Lipase B*

Кінетичне ензиматичне розділення є зручним сучасним методом отримання оптично чистих сполук. Нами було досліджено поведінку 2-циклопропіл- та 2-циклобутилметилкарбінолів в умовах реакції біокаталітичного ацилювання. Здійснено порівняльний аналіз ефективності ензимів *Burkholderia Cepacia Lipase (BCL)* та *Candida Antarctica Lipase B (CAL-B)* при ацилюванні в присутності вінілацетату та гідролізі з буферним розчином. Контроль перебігу реакцій здійснювався шляхом аналізу  $^1\text{H-NMR}$  спектри реакційної суміші. Встановлено, що при конверсії, яка становить 50%, селективність ацилювання обох 2-циклоалкілетанолів у присутності ензиму BCL є невисокою і зростає при збільшенні циклу, що є наслідком незначної різниці в розмірі алкільних замісників біля хірального атома Карбону. За допомогою біокаталізу нами були отримані (2-циклопропіл)- та 2-циклобутилетаноли в оптично чистому (ee  $\geq$  95%) вигляді. Шляхом порівняння отриманих даних з літературними встановлено, що реакції ацилювання та деацилювання перебігають згідно з правилом Казлаускаса, яке постулює ацилювання переважно (R)-енантіомера спирту і, відповідно, деацилювання (R)-ацетату. Для вивчення перспектив застосування отриманих сполук безпосередньо як білдіне-блоків було здійснено енантіоселективний синтез (2-циклобутил)етиламінів (S)- та (R)-конфігурацій з використанням реакції Міцунобу з азидоводневою кислотою на ключовій стадії. Оптичну чистоту отриманих сполук було визначено шляхом аналізу спектри  $^{19}\text{F-NMR}$  їх похідних, утворених у результаті взаємодії з хлорангідридом кислоти Мошера.

### ENZYMATIC RESOLUTION OF 2-CYCLOALKYLETHANOLS

O.V.Kucher, A.O.Kolodiazhna, O.B.Smolii

**Key words:** 2-cycloalkylethanol; enzymatic catalysis; enantioselectivity; *Burkholderia Cepacia Lipase*; *Candida Antarctica Lipase B*

Kinetic enzymatic resolution is a convenient modern method for obtaining optically pure compounds. The behaviour of 2-cyclopropyl- and 2-cyclobutyl methylcarbinols under conditions of the biocatalytic acylation reaction has been investigated. The comparative analysis of efficiency of enzymes of *Burkholderia Cepacia Lipase (BCL)* and *Candida Antarctica Lipase B (CAL-B)* in the reactions of acylation in the presence of vinyl acetate and hydrolysis in the buffer solution has been carried out. The progress of the reaction was monitored by  $^1\text{H-NMR}$ . It has been found that in 50% conversion the selectivity of enzymatic acylation of both 2-cycloalkylethanol in the presence of BCL is low and increases with increasing the cycle ring due to the small difference in size between alkyl substituents at the chiral carbon atom. By using biocatalysis (2-cyclopropyl) – and 2-cyclobutylethanol in an optically pure (ee  $\geq$  95%) form have been synthesized. The comparison of the results obtained with the literature data shows that reactions of enzymatic acylation and deacylation proceed in accordance with Kazlauskas rule stating the predominant acylation of (R)-enantiomer and deacylation of (R)-acetate. To study the possibilities of application of the compounds obtained as building blocks the enantioselective synthesis of both enantiomers of (2-cyclobutyl)ethylamine has been conducted using Mitsunobu reaction with hydrazoic acid at the key stage. The optical purity of the compounds studied has been determined by analyzing the  $^{19}\text{F-NMR}$  spectra of their derivatives obtained as a result of interaction with Mosher's acid chloride.

### ЭНЗИМАТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ 2-ЦИКЛОАЛКИЛЭТАНОЛОВ

А.В.Кучер, А.О.Колодяжная, О.Б.Смолий

**Ключевые слова:** 2-циклоалкилэтанол; энзиматический катализ; энантиселективность; *Burkholderia Cepacia Lipase*; *Candida Antarctica Lipase B*

Кинетическое энзиматическое разделение является удобным современным методом получения оптически чистых соединений. Нами было исследовано поведение 2-циклопропил- и 2-циклобутилметилкарбинолов в условиях реакции биокаталитического ацилирования. Осуществлён сравнительный анализ эффективности энзимов *Burkholderia Cepacia Lipase (BCL)* и *Candida Antarctica Lipase B (CAL-B)* в ацилировании в присутствии винилацетата и гидролизе с буферным раствором. Контроль протекания реакции проводился путём анализа  $^1\text{H-NMR}$  спектров реакционной смеси. Установлено, что при конверсии в 50% селективность ацилирования обоих 2-циклоалкилэтанолов в присутствии энзима BCL невысока и возрастает при увеличении цикла, что является следствием незначительной разницы в размерах алкильных заместителей возле хирального атома углерода. С помощью биокатализа нами были получены (2-циклопропил)- и 2-циклобутилэтанолы в оптически чистом (ee  $\geq$  95%) виде. Путём сравнения полученных результатов с литературными данными установлено, что реакции ацилирования и деацилирования проходят в соответствии с правилом Казлаускаса, постулирующим преимущественное ацилирование (R)-энантиомера и, соответственно, деацилирование (R)-ацетата. Для изучения перспектив применения полученных соединений непосредственно в качестве билдинг-блоков был осуществлён энтантиселективный синтез (2-циклобутил)этиламина (S)- и (R)-конфигураций с использованием реакции Мицунобу с азидоводородной кислотой на ключевой стадии. Определение оптической чистоты полученных соединений осуществляли путём анализа спектров  $^{19}\text{F-NMR}$  их производных, полученных в результате взаимодействия с хлорангидридом кислоты Мошера.



Специфічні властивості циклопропанового та циклобутанового фрагментів тривалий час є предметом як хімічних, так і біологічних досліджень. Відомо, що сполуки, які містять фрагменти малих циклів, проявляють різнопланову біологічну активність. Так, циклопропільний замісник входить до складу природних та синтетичних піретроїдів [1], антибіотиків хінолінового ряду [2] та інгібіторів гістондеметилази KDM1A [3], фізіологічна активність яких визначається абсолютною конфігурацією хірального атома Карбону в циклічному фрагменті. У піретроїдів, зокрема, в цефлутрину (*R*)-ізомер в сотні разів активніший за (*S*)-ізомер.

В останні роки значну увагу привертають сполуки, в структурі яких циклоалкільний фрагмент знаходиться безпосередньо біля хірального центру. Даний інтерес пов'язаний з широким спектром біологічних властивостей таких речовин. Так, описаний фрагмент зустрічається в молекулах селективних інгібіторів JAK-2- та JAK-3-тирозинкіназ [4, 5] (сполуки **A** та **B**), антагоністів рецепторів CRF-1 [6] (сполука **C**), агоністів опіоїдних рецепторів [7] (сполука **D**), структура яких показана на рис. 1.

2-Циклоалкілетаноли – найпростіші представники ряду сполук з циклоалкільним фрагментом поруч з асиметричним атомом Карбону. Вони є синтетичними еквівалентами для хірального синтону (рис. 2), присутність якого в молекулі зумовлює біологічну активність широкого кола речовин, включно з вищезгаданими. Саме ця обставина є переконливим аргументом на користь необхідності розробки синтезу оптично активних циклоалкілметилкарбінолів.

На сьогоднішній день описано лише один приклад енантіоселективного синтезу 2-циклобутиллетанолу [8]. В свою чергу, відомі методи отримання 2-циклопропілетанолів можна умовно поділити на три групи: а) фізико-хімічні; б) хімічні та с) біохімічні. До першої групи належить метод

енантіомерного збагачення за рахунок кристалізації рацемічного спирту з оптично активним діолом TADDOL [9]. Основним підходом для синтезу 2-циклопропілетанолів є хімічне енантіоселективне відновлення/окиснення відповідних кетонів/спиртів у присутності хіральних каталізаторів [10-12]. Проте, незважаючи на значну кількість відповідної літератури, відомі лише одиничні випадки отримання бажаних сполук з *ee* > 90%. Останній відомий метод синтезу циклопропілметилкарбінолів – еніміатичне відновлення кетонів [13, 14]. Використання редуктаз дозволяє досягти *ee* > 95%. В той же час для обох останніх підходів характерний суттєвий недолік – їх застосування приводить до утворення лише одного з двох можливих енантіомерів. І якщо у випадку каталітичного відновлення для отримання іншого енантіомера синтезувати хіральний каталізатор протилежної оптичної конфігурації, принаймні, можливо, то у випадку ензиму це виключено.

Нами було розроблено зручний енантіоселективний метод розділення рацемічних 2-циклоалкілетанолів на оптичні антиподи з *ee* > 95% як для (*S*)-, так і для (*R*)-енантіомерів шляхом ацилювання спиртів у присутності ліпаз та еніміатичного гідролізу. Окрім цього, даний підхід дозволяє отримувати необхідні сполуки в мультиграмових кількостях, що різко відрізняє його від описаних у літературі і переводить до класу препаративних.

Основою для отримання оптично активних 2-циклоалкілкарбінолів є реакція еніміатичного ацилювання комерційно доступного рацемічного спирту вінілацетатом у присутності ліпази.

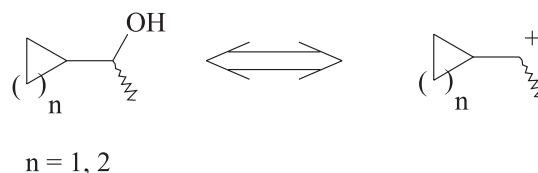


Рис. 2. Синтетичний еквівалент та його синтон.

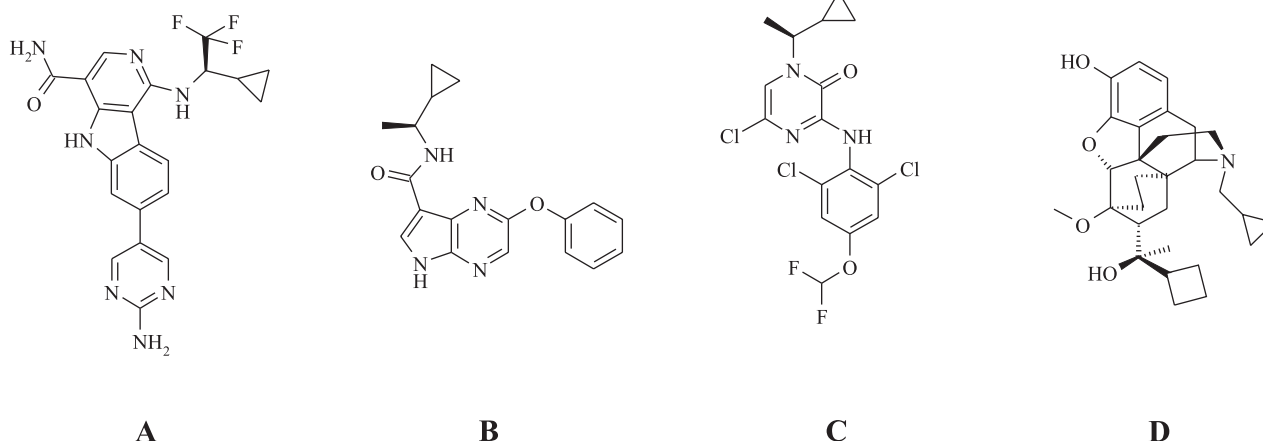
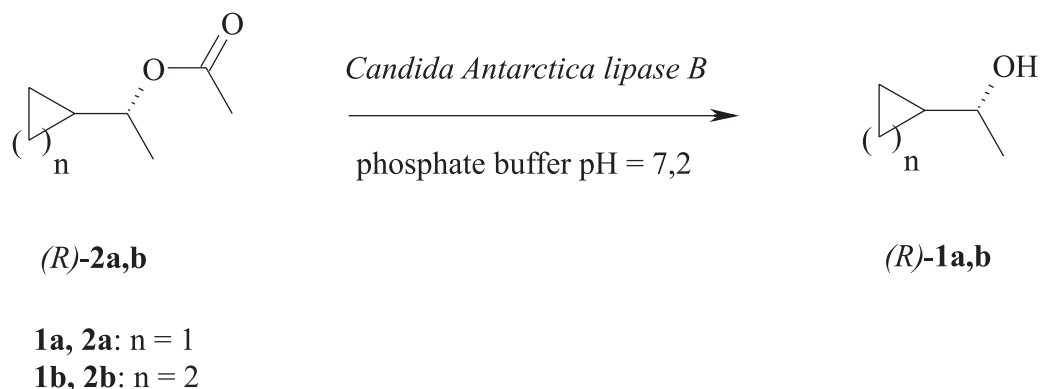


Рис. 1. Приклади біологічно активних речовин, що містять циклоалкановий фрагмент.





Схема 2. Ензиматичний гідроліз енантіомерно збагачених ацетатів **2a, b** в присутності *Candida Antarctica lipase B*.

Таблиця 2

Характеристики ензиматичного гідролізу енантіомерно збагачених ацетатів **2a, b**  
в присутності *Candida Antarctica lipase B*

Речовина	t, °C	Розчинник	Час, год	Співвідношення: ліпаза, г; речовина, г	Конверсія, %	Вихід (R)-спирту, %	еє, %
2a	25	Et <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> O	16	1/10	50	8,0	95
2b	25	Et <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> O	42*	1/7	83	36,5	95

\* – через 20 годин рН з 4,6 доводили до 7,2 шляхом додавання розчину КОН.

ти (*S*)-**1a** і (*S*)-**1b** було отримано з еє 96% та 95% відповідно (рис. 3).

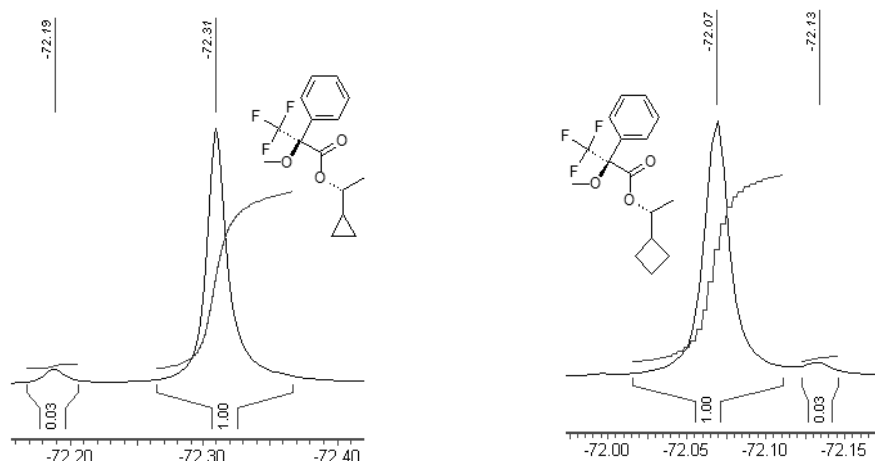
Для отримання оптично активних спиртів (*R*)-конфігурації енантіомерно збагачені ацетати (*R*)-**2a-b** вводили в реакцію ензиматичного гідролізу. Експериментальним шляхом було знайдено, що за 16 годин гідроліз (*R*)-**2a** в присутності CAL-B проходить на 50%, в той час як з трикратним надлишком ліпази BCL конверсія за добу становить всього 4%. В подальшому CAL-B було використано для отримання також (*R*)-**2b** (схема 2).

При гідролізі ацетатів для підвищення виходу спиртів конверсія доводилася до значення, близького до теоретичного вмісту бажаного енантіомера в збагаченій суміші. Саме тому при гідролізі (*R*)-**2b** через 20 годин (конверсія 67%) гідроліз було продовжено (табл. 2). Висока селективність

процесу гідролізу дозволила отримати оптично активні спирти з еє = 95% (рис. 4).

Введення в молекулу хірального синтону – синтетичного еквіваленту циклоалкілкарбінолу (рис. 2) передбачає інверсію хірального атома Карбону і обернення конфігурації, що майже завжди супроводжується частковою рацемізацією. Саме тому енантіомерна чистота вихідного спирту є визначальним параметром при плануванні даного перетворення. Для оцінки енантіоселективності нами було проведено синтез оптично активних (2-циклобутил)етиламінів з використанням на ключовій стадії реакції Міцунобу як зручного синтетичного методу [19] (схема 3).

Аналіз <sup>19</sup>F-ЯМР спектрів амідів, утворених внаслідок взаємодії гідрохлоридів оптично активних амінів з хлорангідридом кислоти Мошера, пока-

Рис. 4. <sup>19</sup>F-Спектри похідних (*R*)-**1a** та (*R*)-**1b** з (*S*)-(+)-МТРА-Cl.

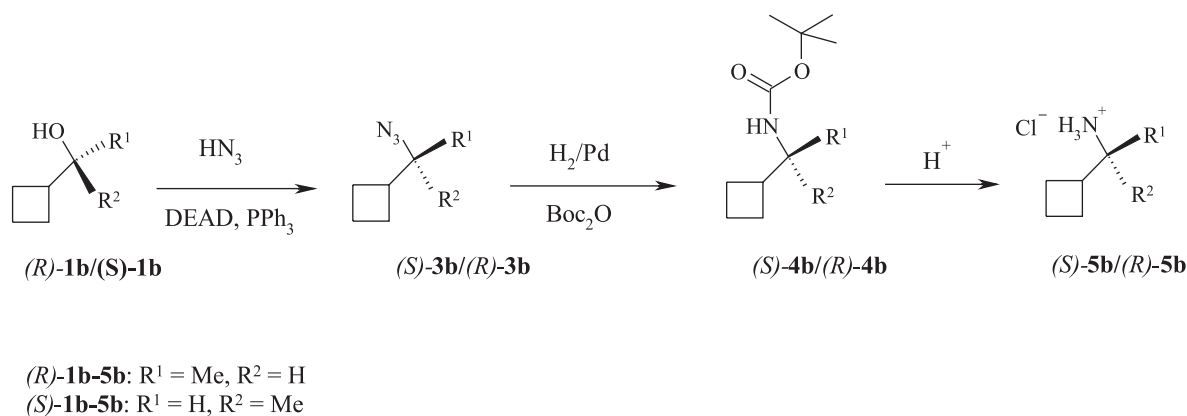


Схема 3. Енантіоселективна трансформація оптично активних 2-(циклобутил)етанолів в аміни з оберненням конфігурації на прикладі (R)-1b.

зав відсутність помітної рацемізації в даному перетворенні.

Таким чином, на прикладі оптично активних спиртів (S)-1b і (R)-1b було продемонстровано перспективи енантіоселективної модифікації хірального замісника, що містить циклоалкановий фрагмент, а також запропоновано альтернативний описаному метод синтезу енантіомерно чистих (S)- та (R)-(2-циклобутил)етиламінів [20].

### Експериментальна частина

<sup>1</sup>H-ЯМР спектри були записані на спектрометрі Bruker Avance DRX 500 (при 500 МГц), <sup>19</sup>F-ЯМР спектри – на Varian UNITY Plus 400 (при 376 МГц). Значення кута оптичного обертання були отримані на поляриметрі JASCO J-20 з 50-мм кюветою при 20°C та 589 нм (D-лінія Натрію). Хімічна чистота отриманих енантіомерів визначалася шляхом порівняння їх <sup>1</sup>H-ЯМР спектрів з характеристиками, наведеними в літературі для рацематів або оптично активних сполук. Дериватизація за участі (S)-(+)-МТРА-Cl здійснювалася згідно з описаною процедурою [21, 22]. Значення енантіомерних надлишків визначалися на основі аналізу <sup>19</sup>F-спектрів похідних кислоти Мошера. Абсолютні конфігурації отриманих спиртів були співставлені з літературними даними і підтверджують правило Казлаускаса.

(S)-(2-циклопропіл)етанол (S)-1a. До розчину рацемічного спирту [23] (140 г, 1,63 Моль) в діетиловому етері (1 л) додають вінілацетат (450 мл, 3 екв.) та VCL (16,5 г, 1/8 від маси рацемату). Суміш перемішують у термостаті при 25°C впродовж 15 год. Після цього реакційну масу фільтрують, упарюють при атмосферному тиску і хроматографують на колонці (система – Et<sub>2</sub>O:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Вихід – 13,6 г (11,0%, теоретично – 50%). [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = +17.0 (с 3.22, CHCl<sub>3</sub>) для 96% ee {літ.: [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -7.55 (CHCl<sub>3</sub>) для (R)-енантіомера з ee = 44%} [9].

(S)-(2-циклобутил)етанол (S)-1b. До розчину рацемічного спирту [24] (78 г, 0,78 Моль) в діети-

ловому етері (700 мл) додають вінілацетат (212 мл, 3 екв.) та VCL (7,8 г, 1/10 від маси рацемату). Суміш перемішують в термостаті при 25°C впродовж 22 год. Після цього реакційну масу фільтрують, упарюють при атмосферному тиску і хроматографують на колонці (система – дихлорометан:гексан). Вихід – 24,4 г (31,3%, теоретично – 50%). [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = +27.0 (с 6.45, CHCl<sub>3</sub>) для 95% ee.

(R)-(2-циклопропіл)етанол (R)-1a. До розчину енантіомерно збагаченого ацетату (R)-2a (42,2 г, 0,33 Моль) в діетиловому етері (330 мл) додають буферний розчин KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (рН = 7,2, 330 мл) та CAL-B (4,2 г, 1/10 від маси ацетату). Суміш перемішують в термостаті при 25°C впродовж 16 год. Після цього реакційну масу фільтрують, водний шар екстрагують діетиловим етером (2 x 200 мл), органічну фазу сушать сульфатом натрію, упарюють при атмосферному тиску і хроматографують на колонці (система – Et<sub>2</sub>O:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Вихід – 11 г (8%, теоретично – 50%). [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -17.0 (с 3.22, CHCl<sub>3</sub>) для 95% ee {літ.: [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -7.55 (CHCl<sub>3</sub>) для (R)-енантіомера з ee = 44%} [9].

(R)-(2-циклобутил)етанол (R)-1b. До розчину енантіомерно збагаченого ацетату (R)-2b (63 г, 0,44 Моль) в діетиловому етері (650 мл) додають буферний розчин KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (рН = 7,2, 650 мл) та CAL-B (9 г, 1/7 від маси ацетату). Суміш перемішують в термостаті при 25°C впродовж 20 год. Конверсія – 67%. Доводять рН до 7,2 шляхом додавання насиченого розчину КОН до суміші і перемішують далі. Після цього реакційну масу фільтрують, водний шар екстрагують діетиловим етером (2 x 200 мл), органічну фазу сушать сульфатом натрію, упарюють при атмосферному тиску і хроматографують на колонці (система – дихлорометан:гексан). Вихід – 28,5 г (36,5%, теоретично – 50%). [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = -27.1 (с 6.45, CHCl<sub>3</sub>) для 95% ee.

Загальна методика отримання хіральних амінів 5b. До розчину спирту (26,67 г) та трифенілфосфіну (84 г, 1.2 екв.) в ТГФ (350 мл) при охолодженні до -5°C приливають розчин азидоводневої

кислоти в дихлорометані (15% розчин, 1,2 екв.), після чого прикапують DEAD (9,33 мл, 1,2 екв.). Суміш перемішують протягом ночі. Розчин упарюють при зниженому тиску, заливають гексаном (500 мл), утворений осад фільтрують і промивають гексаном (2 x 300 мл). Фільтрат упарюють, залишок хроматографують на колонці чистим гексаном. Сирий продукт розчиняють у метанолі (350 мл), додають Pd на вугіллі (5%-ий вміст Pd на каталізаторі, 5% мас.) та Вос-ангідрид (2 екв.), після чого при перемішуванні в розчин пропускають H<sub>2</sub> (контроль по <sup>1</sup>H-ЯМР). Після проходження реакції розчин фільтрують, фільтрат упарюють, сирий продукт переганяють (~90°C при 2 мм рт. ст.). Отриману суміш Вос-ангідриду та продукту розчиняють у метанолі (150 мл) і приливають до розчину HCl в метанолі, приготованого шляхом прикапування в метиловий спирт (400 мл) ацетилхлориду (42 мл). Перемішують впродовж ночі. Суміш упарюють і утворений гідрохлорид обробляють в ацетонітрилі [20].

#### Література

1. Naumann K. *Synthetic Pyrethroid Insecticides: Structure and Properties. Chemistry of Plant Protection. Heidelberg: Springer, 1990, Vol. 4, p.241.*
2. Liu H., Huang J., Wang J., Wang M., Liu M., Wang B., Guo H., Lu Y. *Eur. J. Med. Chem., 2014, Vol. 86, pp.628-638.*
3. Vianello P., Botrugno O. A., Cappa A., Ciossani G., Dessanti P., Mai A., Mattevi A., Meroni G., Minucci S., Thaler F., Tortorici M., Trifiró P., Valente S., Villa M., Varasi M., Mercurio C. *Eur. J. Med. Chem., 2014, Vol. 86, pp.352-363.*
4. Lim J., Taoka B., Otte R. D., Spencer K., Dinsmore C. J., Altman M. D., Chan G., Rosenstein C., Sharma S., Su H.-P., Szwczak A. A., Xu L., Yin H., Zugay-Murphy J., Marshall C. G., Young J. R. *J. Med. Chem., 2011, Vol. 54, pp.7334-7349.*
5. Jaime-Figueroa S., De Vicente J., Hermann J., Jahangir A., Jin S., Kuglstatler A., Lynch S. M., Menke J., Niu L., Patel V., Shao A. *Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, Vol. 23, pp.2522-2526.*
6. Li J., Smith D., Krishnananthan S., Hartz R. A., Dasgupta B., Ahuja V., Schmitz W. D., Bronson J. J., Mathur A., Barrish J. C., Chen B.-C. *Org. Process Res. Dev., 2012, Vol. 16, pp.156-159.*
7. Park H. S., Lee H. Y., Kim Y. H., Park J. K., Zvartau E. E., Lee H. *Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, Vol. 16, pp.3609-3613.*
8. Pat. WO 141761 (2010) // <http://patentscope.wipo.int>
9. Vinogradov M. G., Kurilov D. V., Chel'tsova G. V., Ferapontov V. A., Heise G. L. *Mendeleev Commun., 2003, Vol. 13, pp.124-125.*
10. Li W., Sun X., Zhou L., Hou G., Yu S., Zhang X. *J. Org. Chem., 2009, Vol. 74, pp.1397-1399.*
11. Eagon S., Kim J., Singaram B. *Synthesis, 2008, №23, pp.3874-3876.*
12. César V., Bellemin-Lapponnaz S., Wadepohl H., Gade L. H. *Chem. Eur. J., 2005, Vol. 11, pp.2862-2873.*
13. Bradshaw C. W., Hummel W., Wong C.-H. *J. Org. Chem., 1992, Vol. 57, pp.1532-1536.*
14. Matsuda T., Nakajima Y., Harada T., Nakamura K. *Tetrahedron: Asymmetry, 2002, Vol. 13, pp.971-974.*
15. Ghanem A., Aboul-Enein H. Y. *Tetrahedron: Asymmetry, 2004, Vol. 15, pp.3331-3351.*
16. Kucher O. V., Kolodyazhnaya A. O., Smolii O. B., Boiko A. I., Kubyskin V. S., Mykhailiuk P. K., Tolmachev A. A. *Tetrahedron: Asymmetry, 2014, Vol. 25, pp.563-567.*
17. Kazlauskas R. J., Weissfloh A. N. E., Rappaport A. T., Cuccia L. A. *J. Org. Chem. 1991, Vol. 56, pp.2656-2665.*
18. Dale J. A., Mosher H. S. *J. Am. Chem. Soc., 1973, Vol. 95, pp.512-519.*
19. Mitsunobu O. *Synthesis, 2008, №1, pp.1-28.*
20. Pat. WO 100065 (2014) // <http://patentscope.wipo.int>
21. Pietta P. G. *J. Nat. Prod., 2000, Vol. 63, pp.1035-1042.*
22. Nijveldt R. J., van Nood E., van Hoorn D. E. C., Boelens P. G., van Norren K., van Leeuwen P. A. M., *Am. J. Clin. Nutr., 2001, Vol. 74, pp.418-425.*
23. MacInnes J., Nonhebel D. C., Orszulik S. T., Suckling C. J., Wrigglesworth R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1983, Vol. 11, pp.2771-2776.*
24. Rieke R. D., Wehmeyer R. M., Wu T.-C., Ebert G. W. *Tetrahedron, 1989, Vol. 45, pp.443-454.*

Надійшла до редакції 27.11.2014 р.

(S)-(1-циклобутил)етиламін (S)-**5b**. Вихід – 8,1 г гідрохлориду (22,5%).  $[\alpha]_D^{25} = +62.0$  (c 0.65, EtOH) для 94% ee.

(R)-(1-циклобутил)етиламін (R)-**5b**. Вихід – 8,9 г гідрохлориду (28,6%).  $[\alpha]_D^{25} = -60.0$  (c 0.65, EtOH) для 94% ee.

#### Висновки

1. Застосування ензиматичного каталізу допомагає вирішити проблему отримання енантіомерно чистих 2-циклоалкілетанолів (ee = 95%), що містять малі цикли. Підібрані умови ацилювання/деацилювання (за участі ензимів *Burkholderia Cepacia Lipase* (BCL) та *Candida Antarctica Lipase B* (CAL-B) відповідно) дозволили отримати циклоалкілметилкарбіноли в мультиграмових кількостях.

2. Проведений енантіоселективний синтез оптично активного (2-циклобутил)етиламіну є перспективним у застосуванні спиртів як білдінг-блоків для введення циклоалкілвмісного хірального фрагменту.



УДК 547.495.1+547.412.12+547.415.1

# СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ АЛКІЛ N-(2-АРИЛ-3-НІТРО-1,1,1-ТРИФТОРОПРОПАН-2-ІЛ)КАРБАМАТІВ

В.М.Ткачук<sup>1</sup>, Н.В.Мельниченко<sup>1</sup>, К.В.Ковальчук<sup>1</sup>, В.А.Сукач<sup>1</sup>, М.В.Вовк<sup>1</sup>, В.Г.Ненайденко<sup>2</sup><sup>1</sup> Інститут органічної хімії НАН України

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

<sup>2</sup> Московський державний університет ім. М.В.Ломоносова

**Ключові слова:** 2,2,2-трифтороетиліденкарбамати; N-(3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбамати; N-(3-аміно-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбамати; 4-трифторометилімідазолідин-2-они; 3,3,3-трифторопропан-1,2-діаміни

Робота присвячена отриманню та дослідженню перетворень нових поліфункціональних фторовмісних синтез-блоків – алкіл N-(3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматів. Для їх одержання запропонована каталізована триетиламіном реакція аза-Генрі 2,2,2-трифтороетиліденкарбаматів із нітрометаном. Структура синтезованих сполук надійно доведена комплексом спектральних методів, серед яких найбільш доказовими є спектри ЯМР <sup>13</sup>C, в яких новоутворений стереогенний атом вуглецю фіксується у вигляді квартету при 63 м.ч. Показано, що при дії на алкіл N-(3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбамати борогідриду натрію в присутності еквімолярної кількості NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O відбувається селективне відновлення нітрогрупи і утворення відповідних алкіл N-(3-амінопропан-2-іл)карбаматів. Наявність в їх структурі аміногрупи суттєво позначається на хімічних зсувах діастереотопних метиленових протонів, які в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H зміщені в область сильного поля приблизно на 2 м.ч. порівняно з нітропохідними. Алкіл N-(3-амінопропан-2-іл)карбамати при кип'ятінні в толуолі в присутності ДБУ піддаються внутрішньомолекулярній циклоконденсації в 4-трифторометилімідазолідин-2-они. В свою чергу, при обробці трет-бутил N-(3-амінопропан-2-іл)карбаматів хлороводнем у діоксані спостерігається легке зняття захисної Вос-групи і утворення 3,3,3-трифторопропан-1,2-діамінів.

## SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF ALKYL N-(2-ARYL-3-NITRO-1,1,1-TRIFLUOROPROPAN-2-YL)CARBAMATES

V.M. Tkachuk, N.V. Mel'nichenko, K.V. Koval'chuk, V.A. Sukach, M.V. Vovk, V.G. Nenaidenko

**Key words:** 2,2,2-trifluoroethylidencarbamates; N-(3-nitro-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)carbamates; N-(3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)carbamates; 4-trifluoromethylimidazolidin-2-ones; 3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamines

The paper is devoted to preparation and study of the transformations of novel multifunctional fluorinated synthetic building blocks – alkyl N-(3-nitro-1,1,1-trifluoropropan-2-yl) carbamates. In order to obtain them in high yields the aza-Henry reaction of 2,2,2-trifluoroethylidencarbamates with nitromethane catalyzed by triethylamine has been proposed. The structure of the compounds obtained has been confirmed by spectral methods. Essential elements of the structure corroboration are <sup>13</sup>C NMR spectra, in which a signal of the newly formed stereogenic carbon atom is found as a quartet at 63 ppm. It has been shown that the interaction of sodium borohydride with alkyl N-(3-nitro-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)carbamates in the presence of the equimolar amount of NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O leads to selective reduction of the nitro group and formation of the corresponding alkyl N-(3-aminopropan-2-yl)carbamates. The presence of amino group in their structure considerably affects the chemical shifts of diastereotopic methylene protons. Their signals in the <sup>1</sup>H NMR spectra are upfield (about 2 ppm difference in comparison with nitro derivatives). Alkyl N-(3-aminopropan-2-yl)carbamates in refluxing toluene in the presence of DBU were easily transformed into 4-trifluoromethylimidazolidin-2-ones by intramolecular cyclization. In its turn, tert-butyl N-(3-aminopropan-2-yl)carbamates when treating with hydrogen chloride in dioxane readily gave 3,3,3-trifluoropropan-1,2-diamines through Boc protecting group cleavage.

## СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛКИЛ N-(2-АРИЛ-3-НИТРО-1,1,1-ТРИФТОРОПРОПАН-2-ИЛ)КАРБАМАТОВ

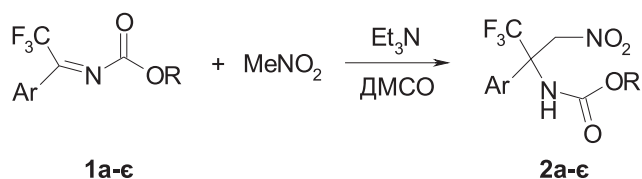
В.М.Ткачук, Н.В.Мельниченко, К.В.Ковальчук, В.А.Сукач, М.В.Вовк, В.Г.Ненайденко

**Ключевые слова:** 2,2,2-трифтороэтиліденкарбаматы; N-(3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматы; N-(3-аміно-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматы; 4-трифторометилімідазолідин-2-оны; 3,3,3-трифторопропан-1,2-діаміни

Робота посвящена получению и исследованию преобразований новых полифункциональных фторсо-держущих синтез-блоков – алкіл N-(3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматов. Для их получения предложена катализируемая триэтиламиноом реакція аза-Генри 2,2,2-трифтороэтиліденкарбаматов с нітрометаном. Структурное синтезированных соединений надежно подтверждено комплексом спектральных методов, среди которых наиболее доказательными являются спектры ЯМР <sup>13</sup>C, в которых новообразованный стереогенный атом углерода фиксируется в виде квартета при 63 м.д. Показано, что при воздействии на алкіл N-(3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматы борогідрида натрия в присутствии эквивалентного количества NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O происходит селективное восстановление нитрогруппы и образование соответствующих алкіл N-(3-амінопропан-2-іл)карбаматов. Наличие в их структуре аминогруппы существенно сказывается на химических сдвигах диастереотопных метиленовых протонов, которые в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H смещены в область сильного поля примерно на 2 м.д. по сравнению с нитропроизводными. N-(3-Амінопропан-2-іл)карбаматы при кипячении в толуоле в присутствии ДБУ подвергаются внутримолекулярной циклизации в 4-трифторометилімідазолідин-2-оны. В свою очередь, при обработке трет-бутил (3-амінопропан-2-іл)карбаматов хлористым водородом в диоксане происходит легкое снятие защитной Вос-группы и образование 3,3,3-трифторопропан-1,2-діамінов.

Приєднання нітроалканів до іміносполук, відоме під назвою реакції *аза*-Генрі або *нітро*-Манніха, є ефективним варіантом одержання  $\beta$ -нітроамінів – важливих субстратів тонкого органічного синтезу [1-5]. В останні два десятиліття предметом особливої уваги дослідників стали їх  $\alpha$ -фтороалкіловмісні аналоги – унікальні синтетичні блоки для побудови різноманітних типів фторованих аміносполук [6-8]. Описані в літературі підходи до їх отримання зазвичай базуються на приєднанні аміносполук до 3,3,3-трифторо-1-нітропропену (реакція *аза*-Міхаєля) [9-13]. Нещодавно з'явилися перші повідомлення про можливість використання для цієї цілі реакції *аза*-Генрі за участю фтороалкілованих іміносполук, зокрема, *N*-заміщених трифторометилальдімінів [14] та фтороалкіл- $\alpha,\beta$ -ненасичених *N*-*трет*-бутилсульфінілкетімінів [15]. В цьому контексті введення в реакцію *аза*-Генрі нових трифторометилувмісних іміносполук видається важливою синтетичною задачею.

В ролі модельних об'єктів дослідження нами були обрані алкіл 1-арил-2,2,2-трифтороетиліден-

**1a-є****2a-є**

R = Me, Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); R = Et, Ar = Ph (в), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); R = *t*-Bu, Ar = Ph (е), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (є).

Схема 1

карбамати **1a-є** [16-17] – оригінальні азометинові системи, висока електрофільність яких зумовлена взаємним впливом акцепторних трифторометильної та алкоксикарбонільної груп. Показано, що сполуки **1a-є** селективно реагують із нітрометаном у розчині ДМСО в присутності каталітичних кількостей триетиламіну із утворенням алкіл *N*-(2-арил-3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматів **2a-є** з виходами 82-90%. Доречно зазначити, що критерієм перебігу знайденої реакції є електрофільність зв'язку C=N. Таке припущення підтверджується прикладами незалежних експериментів із використанням у ролі субстратів *N*-незаміщених арилтрифторометилкетімінів, які в аналогічних умовах не реагують із нітрометаном (схема 1).

Результати елементного аналізу та спектральних вимірів підтверджують склад і структуру синтезованих сполук (табл. 1-3). Так, ІЧ-спектри характеризуються інтенсивними смугами поглинання груп C=O (1740-1750 см<sup>-1</sup>) та N-H (3350-3450 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H діастереотопні метиленові протони нітропропанового фрагмента проявляються двома дублетами АВ системи в діапазонах 5.38-5.44 та 5.51-5.60 м.ч. із КССВ 12.0-12.4 Гц. У спектрах ЯМР <sup>13</sup>C тетракоординований атом вуглецю, зв'язаний із трифторометильною групою, фіксується при 63.2-63.6 м.ч. у вигляді квартету із КССВ 27.5-28.8 Гц.

Виходячи з того, що  $\beta$ -нітроаміни є зручними субстратами для синтезу віцинальних діамінів [1, 2], нами була досліджена реакція відновлення сполук **2a-є**. Встановлено, що при дії боро-

**Таблиця 1**

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **2a-є**, **3a-є**

Сполука	Вихід	Т. пл., °C	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2a	84	116	311	42.67	3.28	9.01	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	42.59	3.25	9.03
2б	86	114	307	46.90	4.29	9.11	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	47.06	4.28	9.15
2в	90	92	307	47.22	4.26	9.17	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	47.06	4.28	9.15
2г	82	76	325	44.51	3.72	8.62	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	44.45	3.73	8.64
2д	84	74-75	337	46.37	4.51	8.35	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	46.43	4.50	8.33
2е	85	88	335	50.45	5.15	8.35	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	50.30	5.13	8.38
2є	86	78	349	51.55	5.52	8.01	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	51.72	5.50	8.04
3a	81	88	281	47.30	4.33	10.04	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	47.15	4.32	10.00
3б	86	120-122	277	52.03	5.48	10.10	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	52.17	5.47	10.14
3в	86	117-120	277	52.35	5.45	10.17	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	52.17	5.47	10.14
3г	81	88-90	295	48.81	4.82	9.56	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	48.98	4.80	9.52
3д	88	78-80	307	50.79	5.58	9.17	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	50.98	5.59	9.15
3е	84	78	305	55.38	6.27	9.25	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	55.26	6.29	9.21
3є	82	94	319	56.80	6.68	8.78	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	56.59	6.65	8.80

Таблиця 2

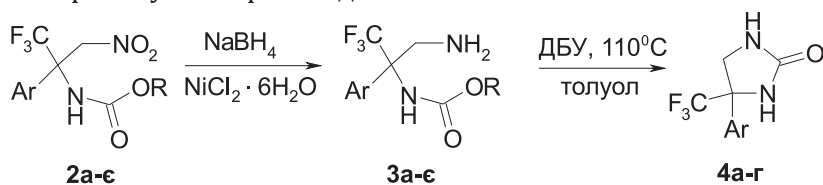
ІЧ- та ЯМР  $^1\text{H}$  спектри сполук **2a-є**, **3a-є**

Сполука	ІЧ-спектри, KBr, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Спектри ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч.
	$\text{NO}_2$	$\text{C=O}$	N-H	
2a	1575	1750	3360-3450	3.73 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 5.39 д (1H, CH, $J = 12.2$ Гц), 5.53 д (1H, CH, $J = 12.2$ Гц), 5.62 с (1H, NH), 7.12 т ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.0$ Гц), 7.35-7.42 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ).
2б	1370 1575	1735	3350-3450	2.35 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.73 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 5.38 д (1H, CH, $J = 12.4$ Гц), 5.50-5.70 м (2H, CH+NH), 7.23 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.4$ Гц), 7.30 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.4$ Гц).
2в	1320 1580	1750	3380-3450	1.27 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 6.8$ Гц), 4.11-4.17 м (2H, $\text{OCH}_2$ ), 5.44 д (1H, CH, $J = 12.0$ Гц), 5.58 с (1H, NH), 5.60 д (1H, CH, $J = 12.0$ Гц), 7.36-7.48 м ( $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ).
2г	1340 1575	1750	3350-3450	1.28 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 6.8$ Гц), 4.12-4.17 м (2H, $\text{OCH}_2$ ), 5.41 д (1H, CH, $J = 12.4$ Гц), 5.51 д (1H, CH, $J = 12.4$ Гц), 5.56 с (1H, NH), 7.12 т ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.0$ Гц), 7.38-7.43 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ).
2д	1320 1590	1740	3380-3450	1.29 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 6.6$ Гц), 3.82 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4.13-4.18 м (2H, $\text{OCH}_2$ ), 5.41 д (1H, CH, $J = 12.3$ Гц), 5.58 с (1H, NH), 5.59 д (1H, CH, $J = 12.3$ Гц), 6.95 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.7$ Гц), 7.35 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.1$ Гц).
2e	1375 1575	1735	3350-3450	1.44 с (9H, $3\text{CH}_3$ ), 5.30-5.60 м (3H, NH + $\text{CH}_2$ ), 7.40-7.42 м ( $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ).
2є	1370 1575	1740	3350-3450	1.44 с (9H, $3\text{CH}_3$ ), 2.34 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 5.38 с (1H, NH), 5.43 д (1H, CH, $J = 12.0$ Гц), 5.52 д (1H, CH, $J = 12.0$ Гц), 7.22 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.0$ Гц), 7.29 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.0$ Гц).
3a		1735	3300-3420	1.42 ш.с. (2H, $\text{NH}_2$ ), 3.19 д (1H, CH, $J = 12.8$ Гц), 3.55-3.70 м (4H, $\text{CH}_3$ +CH), 6.02 ш.с. (1H, NH), 7.07 т ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.6$ Гц), 7.37-7.42 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ).
3б		1740	3300-3420	1.44 ш.с. (2H, $\text{NH}_2$ ), 2.35 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.25-3.29 м (1H, CH), 3.60-3.80 м (4H, $\text{CH}_3$ +CH), 5.91 ш.с. (1H, NH), 7.20 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 7.0$ Гц), 7.33 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 7.5$ Гц).
3в		1740	3300-3420	1.22 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7.2$ Гц), 1.45 ш.с. (2H, $\text{NH}_2$ ), 3.27 д (1H, CH, $J = 13.8$ Гц), 3.68 д (1H, $J = 13.8$ Гц), 4.10 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7.2$ Гц), 5.90 ш.с. (1H, NH), 7.30-7.55 м ( $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ).
3г		1740	3300-3420	1.23 т. (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7.2$ Гц), 1.42 ш.с. (2H, $\text{NH}_2$ ), 3.23 д (1H, CH, $J = 13.0$ Гц), 3.64 д (1H, CH, $J = 13.0$ Гц), 4.1 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7.2$ Гц), 6.01 ш.с. (1H, NH), 7.08 т ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.5$ Гц), 7.28-7.36 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ).
3д		1735	3300-3420	1.22 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7.2$ Гц), 1.47 ш.с. (2H, $\text{NH}_2$ ), 3.26 д (1H, CH, $J = 14.0$ Гц), 3.66 д (1H, CH, $J = 14.0$ Гц), 3.79 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 4.09 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7.2$ Гц), 5.77 ш.с. (1H, NH), 6.89 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.8$ Гц), 7.34 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.8$ Гц).
3e		1740	3300-3420	1.20-1.60 м. (11H, $3\text{CH}_3$ + $\text{NH}_2$ ), 3.27 д (1H, CH, $J = 14.1$ Гц), 3.65 д (1H, CH, $J = 14.1$ Гц), 5.69 ш.с. (1H, NH), 7.32-7.58 м ( $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ).
3є		1740	3300-3420	1.38 с (9H, $3\text{CH}_3$ ), 1.45 ш.с. (2H, $\text{NH}_2$ ), 2.32 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.24-3.28 м (1H, CH), 3.61-3.65 м (1H, CH), 5.59 ш.с. (1H, NH), 7.17 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.0$ Гц), 7.30 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J = 8.0$ Гц).

гідриду натрію у присутності еквімолярної кількості хлориду нікелю(II) нітрогрупа гладко перетворюється на аміногрупу. Це дало змогу розробити зручний метод синтезу нових поліфункціональних реагентів – алкіл N-(3-аміно-2-арил-1,1,1-трифторпропан-2-іл)карбаматів **3a-є** (табл. 1-3). Наявність в їх структурі аміно- та алкоксикарбонільної груп створює сприятливі передумови для процесу внутрішньомолекулярної циклізації, який вдається відносно легко реалізувати при 2-годин-

ному кип'ятінні в толуолі в присутності діазабіциклоундецену (ДБУ) як каталізатора. В результаті з виходами 82-88% були отримані 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-они **4a-г**. Зазначимо, що раніше один із представників цього типу сполук ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) був синтезований тристадійним перетворенням із відповідного  $\alpha$ -амінонітрилу [18] (схема 2).

Наявність у сполуках **3a-є** аміногрупи суттєво позначається на хімічних зсувах дістереоотоп-



**3 a-є**, R = Me, Ar = 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (а), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (б); R = Et, Ar = Ph (в), 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (г), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (д); R = *t*-Bu, Ar = Ph (e), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (є). **4 a-є**, Ar = Ph (а), 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (б), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (в), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (г).

ЯМР  $^{19}\text{F}$  та  $^{13}\text{C}$  спектри сполук **2а-є**, **3а-є**

Сполука	Спектр ЯМР $^{19}\text{F}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч.	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , м.ч.					
		$\text{CF}_3$	$\text{C}^2$	$\text{CH}_2$	$\text{C}=\text{O}$	R	Ar
2а	-76.32 с ( $\text{CF}_3$ ) -112.25 с (F)	123.22 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 283.8$ Гц)	63.29 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 27.5$ Гц)	72.64	154.55	52.66	115.90 д ( $^2J_{\text{C-F}} = 22.5$ Гц), 127.57 д ( $^4J_{\text{C-F}} = 2.50$ Гц), 127.84 д ( $^3J_{\text{C-F}} = 8.7$ Гц), 162.94 д ( $^1J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц).
2б	-76.27 с ( $\text{CF}_3$ )	123.48 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 285.0$ Гц)	63.41 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 28.8$ Гц)	72.56	154.61	52.55	20.66, 125.51, 128.73, 129.51, 139.67,
2в	-76.25 с ( $\text{CF}_3$ )	123.46 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 285.0$ Гц)	63.57 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 28.8$ Гц)	72.60	154.16	13.99 61.68	125.69, 128.76, 129.48, 131.87
2г	-76.16 с ( $\text{CF}_3$ ) -112.19 с (F)	123.32 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 283.8$ Гц)	63.28 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 28.8$ Гц)	72.64	154.12	13.97 61.81	115.87 д ( $^2J_{\text{C-F}} = 22.5$ Гц), 127.7 д ( $^4J_{\text{C-F}} = 1.25$ Гц), 127.85 д ( $^3J_{\text{C-F}} = 8.7$ Гц), 162.90 д ( $^1J_{\text{C-F}} = 248.8$ Гц)
2д	-76.33 с ( $\text{CF}_3$ )	123.53 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 285.0$ Гц)	63.27 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 28.8$ Гц)	72.58	154.19	13.99 61.61	54.95, 114.09, 123.55, 127.05, 160.09
2е	-76.18 с ( $\text{CF}_3$ )	123.50 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 286.3$ Гц)	63.55 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 27.5$ Гц)	72.77	153.21	27.74 81.44	125.76, 128.64, 129.33, 132.22
2є	-76.22 с ( $\text{CF}_3$ )	123.54 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 283.8$ Гц)	63.41 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 28.8$ Гц)	72.66	153.25	27.75 81.38	20.64, 125.61, 129.15, 129.36, 139.42
3а	-72.72 с ( $\text{CF}_3$ ) -114.88 с (F)	125.49 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 286.3$ Гц)	64.20	46.48	154.77	52.04	115.21 д ( $^2J_{\text{C-F}} = 21.25$ Гц), 127.82 д ( $^3J_{\text{C-F}} = 7.5$ Гц), 131.04, 162.15 д ( $^1J_{\text{C-F}} = 247.50$ Гц)
3б	-72.47 с ( $\text{CF}_3$ )	125.64 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 286.3$ Гц)	64.62	45.96	154.82	51.99	20.59, 125.74, 129.02, 132.13, 137.98
3в	-72.84 с ( $\text{CF}_3$ )	125.61 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 286.3$ Гц)	64.81 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 25.0$ Гц)	46.32	154.46	14.02 60.91	125.87, 128.08, 128.25, 135.29
3г	-72.70 с ( $\text{CF}_3$ ) -114.86 с (F)	125.50 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 286.3$ Гц)	64.41 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 25.0$ Гц)	46.45	154.39	14.00 60.98	115.18 д ( $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$ Гц), 127.84 д ( $^3J_{\text{C-F}} = 7.5$ Гц), 131.15, 162.15 д ( $^1J_{\text{C-F}} = 246.3$ Гц)
3д	-72.96 с ( $\text{CF}_3$ )	125.61 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 286.3$ Гц)	64.50 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 25.0$ Гц)	45.91	154.45	14.05 60.91	54.87, 113.65, 127.00, 127.20, 159.14
3е	-72.51 с ( $\text{CF}_3$ )	125.67 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 285.0$ Гц)	64.94	46.40	153.72	27.73 80.14	125.94, 127.92, 128.11, 135.60
3є	-72.59 с ( $\text{CF}_3$ )	125.68 к ( $^1J_{\text{C-F}} = 286.3$ Гц)	64.56 к ( $^2J_{\text{C-F}} = 25.0$ Гц)	45.96	153.70	27.77 79.99	20.60, 125.85, 128.88, 132.51, 137.80

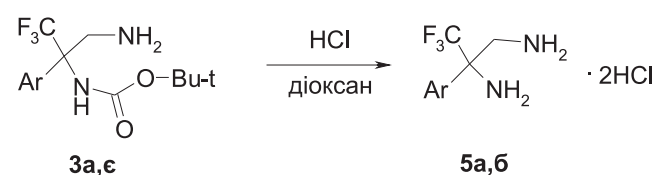
них метиленових протонів, які в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  зміщені в область сильного поля приблизно на 2 м.ч. порівняно з нітропохідними **2а-є**. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  теж простежується виражений вплив аміногрупи на хімічні зсуви атомів вуглецю групи  $\text{CH}_2$ , які поглинають у діапазоні 45-46 м.ч. У свою чергу, імідазолони **4а-г** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  характеризуються двома дублетами метиленових протонів відповідно при 3.62-3.76 м.ч. та 3.97-4.01 м.ч., а в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  – синглетами атомів вугле-

цю при 47 м.ч. ( $\text{C}^5$ ) та 161 м.ч. ( $\text{C}^2$ ), а також квар-тетами при 63-64 м.ч. ( $\text{C}^4$ ).

Карбамати із *O-трет*-бутильним замісником **3е,є** можна розглядати як свого роду *N*-Вос-монозахищені похідні і при дії насиченого хлорводнем розчину діоксану вони легко перетворюються на дигідрохлориди 2-арил-3,3,3-трифторпропан-1,2-діаміну **5а,б**, спектральні характеристики яких підтверджують їх будову. Запропонований спосіб одержання сполук такого типу вагомо доповнює описаний в літературі підхід, який передбачає окиснення відповідних 2-(2-гідрокси-1-фенілетиламіно)-3,3,3-трифторпропіл амінів тетраацетатом свинцю [19] (схема 3).

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr. Спектри



**5 а,б**, Ar = Ph (а), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (б)

Схема 3



ЯМР  $^{19}\text{F}$  зареєстровані на спектрометрі Varian VXR-300, внутрішній стандарт  $\text{CFCl}_3$ . Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР отримані на спектрометрі Bruker Avance DRX-500, внутрішній стандарт ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG 119562.

**Алкіл N-(2-арил-3-нітро-1,1,1-трифторопрופן-2-іл)карбамати (2а-є).** До розчину 1,1 мл (0,02 Моль) нітрометану та 0,055 мл (0,4 ммоль) триетиламіну в 6 мл безводного ДМСО додавали 4 ммоль N-алкіліденкарбамату **1а-є** і залишали при кімнатній температурі на 12 год. Реакційну суміш виливали у 30 мл води та екстрагували хлористим метиленом ( $2 \times 15$  мл). Органічний шар висушували  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали, залишок очищали кристалізацією із суміші гексан – ізопропанол, 6 : 1 (речовини **2а-д**) або з гексану (речовини **2е,є**).

**Алкіл N-(3-аміно-2-арил-1,1,1-трифторопрופן-2-іл)карбамати (3а-є).** До охолодженого до  $0^\circ\text{C}$  розчину 2 ммоль карбамату **2а-є** в 10 мл метанолу послідовно додавали 0,48 г (2 ммоль) комплексу  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  та 0,38 г (10 ммоль)  $\text{NaBH}_4$  і перемішували впродовж 30-40 хв. Розчинник випарювали при кімнатній температурі, до залишку додавали 20 мл 15%-ного водного розчину аміаку і екстрагували хлористим метиленом ( $3 \times 15$  мл). Органічний шар промивали 10 мл 15%-ного водного розчину аміаку, 20 мл води, висушували  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали, залишок кристалізували із гексану.

**4-Арил-4-(трифторометил)імідазолідин-2-они (4а-г).** До розчину 0,7 ммоль карбамату **3а-є** в 5 мл толуолу додавали 0,02 ммоль ДБУ і кип'ятили впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували та висушували на повітрі.

**4-Феніл-4-(трифторометил)імідазолідин-2-он (4а).** Вихід – 87% (із карбамату **3в**), 90% (із карбамату **3е**). Т. пл.  $> 230^\circ\text{C}$  (із розкладенням). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1750 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 3220-3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.66 д (1H, CH,  $J = 10.4$  Гц), 4.01 д (1H, CH,  $J = 10.4$  Гц), 6.77 ш.с. (1H, NH), 7.36-7.60 м (5H<sub>аром.</sub>), 8.29 ш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 47.61 ( $\text{C}^5$ ), 64.33 к ( $\text{C}^4$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 27.5$  Гц), 125.80 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.0$  Гц), 126.75, 128.42, 128.75, 137.09 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 161.21 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: -79.15 с ( $\text{CF}_3$ ). Знайдено, %: С 52.01, Н 3.96, N 12.14.  $[\text{M}+1]^+$  231.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вирахувано, %: С 52.18, Н 3.94, N 12.17. М 230.2.

**4-(4-Фторофеніл)-4-(трифторометил)імідазолідин-2-он 4б.** Вихід – 90% (із карбамату **3а**), 88% (із карбамату **3г**). Т. пл.  $> 220^\circ\text{C}$  (із розкладенням). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 3240-3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.65 д (1H, CH,  $J = 10.4$  Гц), 4.00 д (1H, CH,  $J = 10.4$  Гц), 6.79 ш.с. (1H, NH), 7.28 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J = 8.0$  Гц), 7.53-7.56 м (2H<sub>аром.</sub>), 8.30 ш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,

$\delta$ , м.ч.: 47.70 ( $\text{C}^5$ ), 64.12 к ( $\text{C}^4$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 27.5$  Гц), 115.44 д ( $\text{C}-\text{F}_{\text{аром.}}$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 21.3$  Гц), 125.75 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 283.8$  Гц), 129.19 д ( $\text{C}-\text{F}_{\text{аром.}}$ ,  $^3J_{\text{CF}} = 8.8$  Гц), 133.40 д ( $\text{C}-\text{F}_{\text{аром.}}$ ,  $^4J_{\text{CF}} = 2.5$  Гц), 161.21 ( $\text{C}^2$ ), 162.24 д ( $\text{C}-\text{F}_{\text{аром.}}$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 245.0$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: -79.71 с ( $\text{CF}_3$ ), -114.17 с (F). Знайдено, %: С 48.25, Н 3.26, N 11.32.  $[\text{M}+1]^+$  249.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ . Вирахувано, %: С 48.40, Н 3.25, N 11.29. М 248.2.

**4-(4-Метилфеніл)-4-(трифторометил)імідазолідин-2-он (4в).** Вихід – 92% (із карбамату **3б**), 90% (із карбамату **3є**). Т. пл.  $> 230^\circ\text{C}$  (із розкладенням). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 3140-3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.62 д (1H, CH,  $J = 10.0$  Гц), 3.97 д (1H, CH,  $J = 10.0$  Гц), 6.72 ш.с. (1H, NH), 7.23 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J = 6.8$  Гц), 7.36 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J = 6.8$  Гц), 8.22 ш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 20.67 ( $\text{CH}_3$ ), 47.71 ( $\text{C}^5$ ), 64.23 к ( $\text{C}^4$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 27.5$  Гц), 125.91 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 283.8$  Гц), 126.71, 129.04, 134.21, 138.27 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 161.33 ( $\text{C}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: -79.47 с ( $\text{CF}_3$ ). Знайдено, %: С 54.31, Н 4.56, N 11.44.  $[\text{M}+1]^+$  245.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вирахувано, %: С 54.10, Н 4.54, N 11.47. М 244.2.

**4-(4-Метоксифеніл)-4-(трифторометил)імідазолідин-2-он (4г).** Вихід – 82% (із карбамату **3д**). Т. пл.  $> 230^\circ\text{C}$  (із розкладенням). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3150-3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.62 д (1H, CH,  $J = 10.4$  Гц), 3.76 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.97 д (1H, CH,  $J = 10.0$  Гц), 6.73 ш.с. (1H, NH), 6.97 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J = 7.6$  Гц), 7.41 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J = 7.6$  Гц), 8.22 ш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , ДМСО- $d_6$ , м.ч.: 47.73 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 55.22 ( $\text{C}^5$ ), 63.98 к ( $\text{C}^4$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 28.8$  Гц), 113.81 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 125.91 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 283.8$  Гц), 128.11, 128.95, 159.42 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 161.32 ( $\text{C}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: -79.23 с ( $\text{CF}_3$ ). Знайдено, %: С 50.94, Н 4.25, N 10.81.  $[\text{M}+1]^+$  261.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вирахувано, %: С 50.77, Н 4.26, N 10.77. М 260.2.

**Дигідрохлорид 2-арил-3,3,3-трифторопрופן-1,2-діаміну (5а,б).** До 0,5 ммоль карбамату (**3е,є**) додавали 2 мл насиченого хлороводнем діоксану і перемішували впродовж 4 годин. Утворений осад відфільтровували та висушували при зниженому тиску.

**Дигідрохлорид 3,3,3-трифторо-2-фенілпропан-1,2-діаміну (5а).** Вихід – 90%. Т. пл.  $\sim 170^\circ\text{C}$  (із розкладенням). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3320-3420 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.55 д (1H, CH,  $J = 13.4$  Гц), 3.88 д (1H, CH,  $J = 13.6$  Гц), 3.80-6.00 м. (6H, 2NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7.45-7.51 м (3H<sub>аром.</sub>), 7.66-7.71 м (2H<sub>аром.</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 41.39 ( $\text{C}^1$ ), 61.22 к ( $\text{C}^2$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 27.5$  Гц), 124.94 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.0$  Гц), 127.51, 128.74, 129.50, 131.43 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: -75.77 с ( $\text{CF}_3$ ). Знайдено, %: С 38.85, Н 4.76, N 10.16.  $[\text{M}+1]^+$  205.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2$ . Вирахувано, %: С 39.01, Н 4.73, N 10.11. М 277.11.

**Дигідрохлорид 3,3,3-трифторо-2-(4-метилфеніл)пропан-1,2-діаміну (5б).** Вихід – 88%.

Т. пл.  $\sim 180^\circ\text{C}$  (із розкладенням). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3310-3420 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 д (1H, CH,  $J = 15.0$  Гц), 3.95 д (1H, CH,  $J = 15.0$  Гц), 4.05 – 7.10 ш.с (6H, 2  $\text{NH}_3^+$ ), 7.32 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 7.8$  Гц), 7.57 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J = 8.0$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 20.66 ( $\text{CH}_3$ ), 41.31 ( $\text{C}^1$ ), 61.30 к ( $\text{C}^2$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 28.8$  Гц), 125.99 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.0$  Гц), 127.55, 128.01, 129.44, 139.26 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: -76.04 с ( $\text{CF}_3$ ). Знайдено, %: С 41.36, Н 5.22, N 9.57.  $[\text{M}+1]^+$  219.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2$ . Вираховано, %: С 41.25, Н 5.19, N 9.62. М 291.14.

## Висновки

Реакцією аза-Генрі алкіл 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбаматів із нітрометаном синтезовані N-(2-арил-3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбамати, відновленням яких борогідридом натрію отримані алкіл N-(3-аміно-2-арил-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбамати. Показано, що при нагріванні останніх у присутності органічної основи утворюються 4-арил-4-трифлорометилімідазолідин-2-они, а при дії хлороводню – 2-арил-3,3,3-трифторопропан-1,2-діаміни.

## Література

1. Kende A. S., Mendosa J. S. *Tetrahedron Letters*, 1991, Vol. 32, pp.1699-1702.
2. Sturges M. A., Yarberrry D. J. *Tetrahedron Lett.*, 1993, Vol. 34, pp.4743-4746.
3. Foresti E., Palmieri G., Petrini M., Profeta R. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2003, Vol. 1, pp.4275-4281.
4. Ballini R., Petrini M. *Tetrahedron*, 2004, Vol. 60, pp.1017-1047.
5. Noble A., Anderson J. C. *Chemical Reviews*, 2013, Vol. 113, pp.2887-2939.
6. Korotaev V. Yu., Barkov A. Yu., Kodess M. I., Kutyashev I. B., Slepukhin P. A., Zapevala A. Ya. *Izvestiya Akademiyi Nauk Rossiyi – Russian Chemical Bulletin*, 2009, Vol. 58, pp.1886-1898.
7. Fustero S., Sanz-Cervera J. F., Piera J., Sánchez-Roselló M., Chiva G., Simón-Fuentes A. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2004, Vol. 125, pp.621-627.
8. Acena J. L., Simon-Fuentes A., Fustero S. *Current Organic Chemistry*, 2010, Vol. 14, pp.928-949.
9. Molteni M., Volonterio A., Zanda M. *Organic Lett.*, 2003, Vol. 5, No.21, pp.3887-3890.
10. Turconi J., Lebeau L., Paris J.-M., Mioskowski C. *Tetrahedron Lett.*, 2006, Vol. 47, No.1, pp.121-123.
11. Biggotti S., Volonterio A., Zanda M. *Synlett*, 2008, No.7, pp.958-962.
12. Biggotti S., Meille S. V., Volonterio A., Zanda M. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2008, Vol. 129, No.9, pp.767-774.
13. Piras M., Fleming I. N., Harrison W. T. A., Zanda M. *Synlett*, 2012, Vol. 23, No.20, pp.2899-2902.
14. Fioravanti S., Pellaconi L., Vergati M. C. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2012, Vol. 10, No.41, pp.8207-8210.
15. Zhang F., Liu Z.-J., Liu J.-T. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2011, Vol. 9, No.10, pp.3625-3628.
16. Fethukhin V. N., Koretskii A. S., Gorbatenko V. I., Samarai L. I. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1977, Vol. 13, No.2, pp.271-274.
17. Mel'nichenko N. V., Vovk M. V. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, Vol. 44, No.1, pp.149-150.
18. Liu Y.-L., Shi T.-D., Zhou F., Zhao X. L., Wang X., Zhou J. *Organic Lett.*, 2011, Vol. 13, No.15, pp.3826-3829.
19. Huguenot F., Brigaud T. *Journal of the Organic Chemistry*, 2006, Vol. 71, No.18, pp.7075-7078.

Надійшла до редакції 04.10.2014 р.

УДК 615.322.015:633.13

# СИНТЕЗ И АНТИРЕЗИСТЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛИРОВАННЫХ И СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ

Муштафа Али Альхуссейн, А.В.Мартынов

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова НАМН Украины»  
61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 14. E-mail: imiamn@ukr.net

*Ключевые слова:* эллаговая кислота; ацилирование; сукцинирование; ВЭЖХ; ЯМР <sup>1</sup>H; антибактериальные свойства; противогрибковые свойства

*Целью исследований было получение новых, более растворимых и биологически активных производных эллаговой кислоты через ацилирование фенольных гидроксильных групп и получение супрамолекулярных комплексов с циклодекстринами, изучение способности синтезированных производных снимать резистентность микроорганизмов к аминогликозидным антибиотикам (на примере гентамицина). В работе представлены результаты исследований синтезированных ацилированных производных эллаговой кислоты и ее супрамолекулярных производных с  $\beta$ -циклодекстрином. Структура синтезированных соединений подтверждена ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопически и с применением ВЭЖХ с мультиманометрическим УФ-детектором. Показано, что в субэффективных концентрациях (0,001% раствор) при отсутствии прямых антимикробных и антигрибковых свойств тетра-сукцинил-дигалловая кислота (5) проявила способность восстанавливать чувствительность к гентамицину у полирезистентных штаммов микроорганизмов и чувствительность к нистатину у резистентных к нему грибов. Показано, что клатратные комплексы эллаготанина с  $\beta$ -циклодекстрином не обладали антирезистентной активностью равно как и другие ацилированные производные эллаговой кислоты.*

## **SYNTHESIS AND THE ANTIRESISTANT ACTIVITY OF ACYLATED AND SUPRAMOLECULAR DERIVATIVES OF ELLAGIC ACID**

**Alhoussein Mustafa Ali, A.V.Martynov**

**Key words:** ellagic acid; acylation; succinylation; HPLC (high-performance liquid chromatography); NMR <sup>1</sup>H (nuclear magnetic resonance); antibacterial properties; antifungal properties

*The aim of our research was to obtain new, more soluble and biologically active derivatives of ellagic acid through acylation of phenol hydroxyls and obtaining supramolecular complexes with cyclodextrins, as well as to study the ability of the derivatives synthesized to eliminate the microorganism resistance to aminoglycoside antibiotics (by the example of gentamicin). The article represents the research results of the acylated derivatives of ellagic acid and its supramolecular derivatives with  $\beta$ -cyclodextrins. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by NMR <sup>1</sup>H -spectroscopy and HPLC with a multiwave ultraviolet-detector. It has been shown that in sub-effective concentrations (0.001% solution) in the absence of direct antimicrobial and antifungal properties, tetrasuccinyl-digallic acid (5) reveals the ability to reduce sensitivity to gentamicin in polyresistant strains of microorganisms and sensitivity to nystatin in fungi resistant to it. It has been found that clathrate complexes of ellagotannin with  $\beta$ -cyclodextrins have no antiresistant activity, as well as other acylated derivatives of ellagic acid.*

## **СИНТЕЗ І АНТИРЕЗИСТЕНТНА АКТИВНІСТЬ АЦИЛЬОВАНИХ ТА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНИХ ПОХІДНИХ ЕЛЛАГОВОЇ КИСЛОТИ**

**Муштафа Алі Альхуссейн, А.В.Мартынов**

**Ключові слова:** еллагова кислота; ацилювання; сукцинілювання; ВЕРХ; ЯМР <sup>1</sup>H; антибактеріальні властивості; протигрибкові властивості

*Метою дослідження було отримання нових, більш розчинних та біологічно активних похідних еллагової кислоти через ацилювання фенольних гідроксильних груп і отримання супрамолекулярних комплексів з циклодекстринами, вивчення здатності синтезованих похідних знімати резистентність мікроорганізмів до аміноглікозидних антибіотиків (на прикладі гентаміцину). У роботі представлені результати досліджень синтезованих ацильованих похідних еллагової кислоти та її супрамолекулярних похідних з  $\beta$ -циклодекстрином. Структура синтезованих сполук підтверджена ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопічними та із застосуванням ВЕРХ з мультиманометричним УФ-детектором. Показано, що в субефективних концентраціях (0,001% розчин) при відсутності прямих антимікробних та антигрибкових властивостей тетра-сукциніл-дигаллова кислота (5) проявила здатність відновлювати чутливість до гентаміцину у резистентних штамів мікроорганізмів та чутливість до нистатину у полірезистентних до нього грибів. Показано, що клатратні комплекси еллаготанину з  $\beta$ -циклодекстрином не володіли антирезистентною активністю так само як і інші ацильовані похідні еллагової кислоти.*

Эллаговая кислота представляет собой полифенольное соединение, состоящее из двух остатков галловой кислоты [1]. В форме разных производных с галловой кислотой и гликозидов она входит в состав многих лекарственных растений,

особенно семейства Миртовых [2, 3, 4]. Биологическая активность гликозидов эллаговой кислоты довольно хорошо изучена: от антимикробной, противовирусной, противораковой до антиоксидантной и кардиопротекторной [5, 6, 7]. В Украи-



не планируется к выпуску препарат на основе эллаговой кислоты Элгацин [8]. В отличие от известных природных производных эллаговой кислоты Элгацин представляет собой агликон или чистую эллаговую кислоту. Проблемой с внедрением данного препарата стала практически полная его нерастворимость в доступных для применения человеку жидкостях и соответственно низкая биодоступность. Но даже этой низкой биодоступности оказалось достаточно для проявления антиоксидантной и кардиопротекторной активности его таблетированной формы. С точки зрения химии представляют интерес фенольные гидроксилы эллаговой кислоты, весьма реакционноспособные и доступные для замещения в реакциях ацилирования и алкилирования. Ранее проведенные нами исследования подтвердили умеренную антимикробную активность высокомолекулярных производных эллаговой кислоты. Увеличить растворимость эллаговой кислоты можно либо путем ацилирования части фенольных гидроксилы и/или получения супрамолекулярных комплексов с циклодекстринами. Последнее направление исследований является весьма перспективным, т. к. именно гликозиды эллаговой кислоты проявили максимальную биологическую активность.

Целью исследований было получение новых, более растворимых и биологически активных производных эллаговой кислоты через ацилирование фенольных гидроксилы и получение супрамолекулярных комплексов с циклодекстринами, изучение способности синтезированных производных снимать резистентность микроорганизмов к аминогликозидным антибиотикам (на примере гентамицина). Элгацин в чистом виде был любезно предоставлен для исследований ПАТ «Борщаговский химфармзавод».

На рис. 1 приведена схема синтеза производных эллаговой кислоты **4**, **5**. В случае реакции в среде ледяной уксусной кислоты в результате синтеза образовывались дизамещенные производные **4a** и **4b**, но только по пара-положениям. В случае, если реакция происходила в среде ДМФА в присутствии гидроксида натрия, наблюдалось частичное раскрытие цикла эллаговой кислоты, и продукт реакции в виде натриевой соли после ацилирования давал уже продукт с четырьмя замещенными группами **5a** и **5b**. Бис-сукцинированный и бис-малеилированный продукты **4a** и **4b** были менее растворимы в полярных растворителях (воде, метаноле и этаноле), чем тетра-сукцинированный и тетра-малеилированный продукт **5a** и **5b**. Также следует обратить внимание на тот факт, что исходное соединение **1** было практически нерастворимо в полярных растворителях, в т. ч. ДМСО и ДМФА. Для проведения ре-

акции мы были вынуждены растворить **1** в смеси ДМФА и ледяной уксусной кислоты при нагревании. При этом продукт частичного раскрытия цикла эллаговой кислоты **2** легко растворялся в воде и метаноле и имел красную окраску. Исходя из данных HPLC, соединения **4** и **5** не являлись индивидуальными химически чистыми веществами, а представляли собой комбинаторную смесь от замещенного только по одной из групп до полностью замещенного по всем группам производного. На рис. 1 представлены полностью замещенные производные. Даже при значительном избытке ацилирующего агента реакция полного замещения всех доступных фенольных групп не идет. На рис. 2 показана HPLC [9] хроматограмма конечного продукта **5** при 255 нм, максимума, характерного для производных дигалловой кислоты (см. рисунок УФ-спектра эллаговой кислоты [10]). В растворах, особенно полярных, существует равновесие между эллаговой кислотой (**1**) и ее солями (**2**) и, вероятно, исходным соединением **1**. Данный феномен характерен не только для эллаговой кислоты, но и для галловой и для их более высокомолекулярных производных – таннидов.

Синтезированные системы довольно хорошо идентифицируются ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопически, хотя и представляют собой сложные неразделимые надмолекулярные системы.

Другой вариант получения растворимого **1** состоит в получении его комплекса включения с  $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -ЦД). На рис. 2 представлен результат моделирования комплекса включения с эллаговой кислотой с использованием полупирического алгоритма Bio+ после оптимизации MM2. Данное моделирование было необходимо для определения целесообразности дальнейшего поиска методов синтеза комплекса включения между **1** и  $\beta$ -ЦД. Как видно из рис. 2, эллаговая кислота вполне соответствует размеру гидрофобной полости  $\beta$ -циклодекстрина. В связи с тем, что  $\beta$ -циклодекстрин растворим только в воде, а **1** нерастворим в воде вообще, возникла проблема получения комплекса включения. Нами было предложено несколько методов синтеза комплексов включения: впрыскивание раствора **1** в пиридине в 1% водный раствор  $\beta$ -ЦД с последующим охлаждением раствора до 5°C. При этом наблюдалась кристаллизация на дне колбы комплекса включения, что подтверждалось его растворимостью в воде вплоть до 2% при сохранении идентичного **1** спектра УФ-поглощения. Другой способ состоял в добавлении сухого измельченного **1** к раствору  $\beta$ -ЦД с последующей обработкой раствора ультразвуком и конденсацией комплекса включения охлаждением раствора до 5°C. В последнем случае выход конечного продукта,



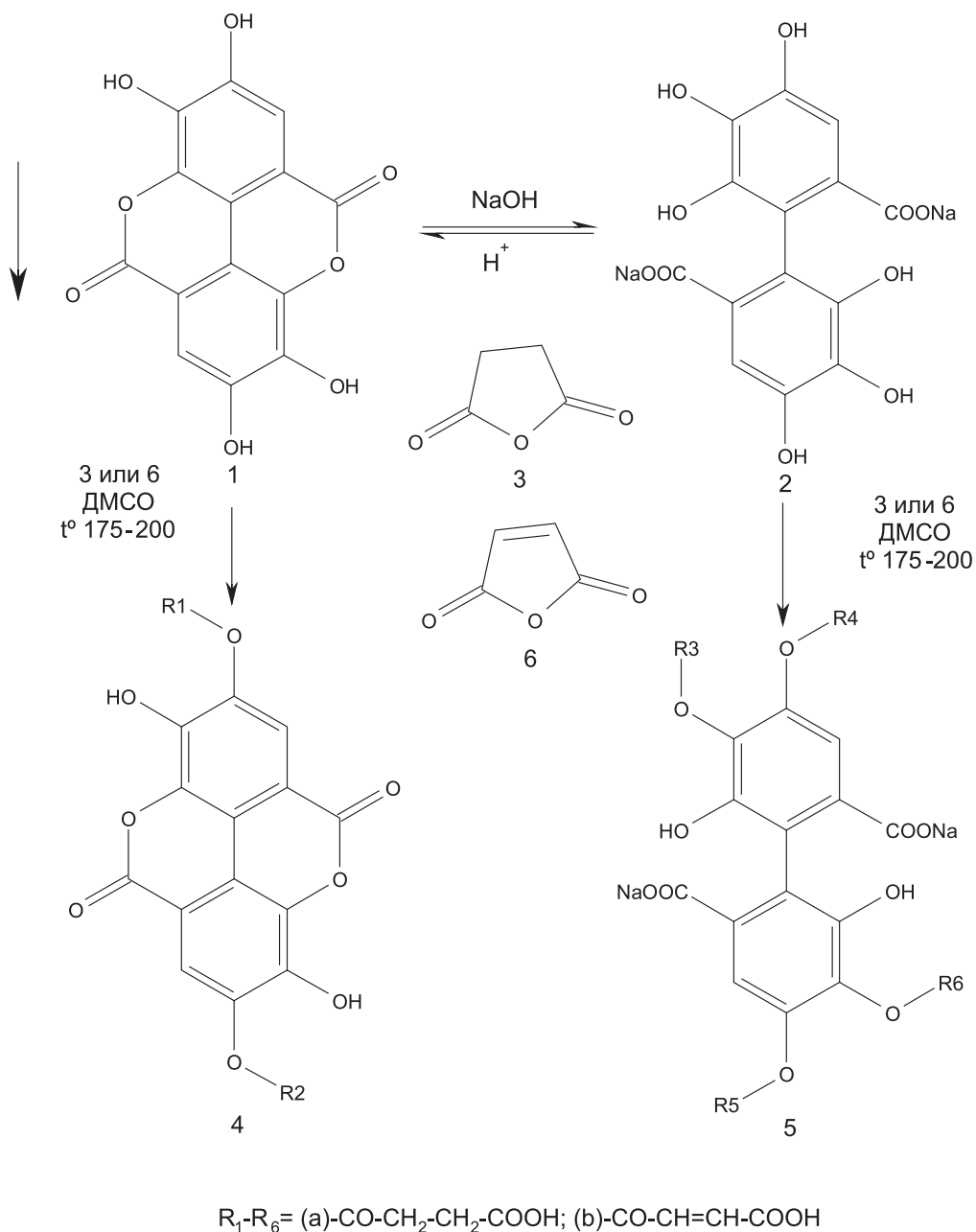


Рис. 1. Синтез ацилированных производных эллаговой кислоты.

растворимого в воде, оказался значительно ниже ( $12 \pm 3\%$ ) как планируемого ( $70 \pm 10\%$ ), так и выхода продукта в первом методе ( $52 \pm 7\%$ ). В любом случае, метод 1 позволил получить полностью растворимый в воде эллаготанин в виде комплекса включения с  $\beta$ -ЦД с возможностью создания растворов со стабильными концентрациями вплоть до 2%. Комплексы 1 с  $\beta$ -ЦД отличались от чистого 1 только повышенной растворимостью в воде, а при попытке их растворения в чистом ДМСО разрушались до образования белых кристаллов  $\beta$ -ЦД и раствора (1). УФ-спектр полученного раствора соответствовал спектру эллаговой кислоты.

Антирезистентная активность изучалась в суб-эффективных дозах, когда вещество не проявляет противомикробной и противогрибковой активности, но значительно потенцирует действие

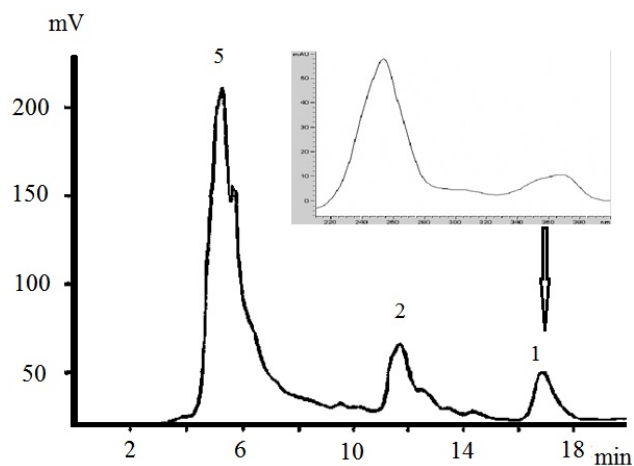


Рис. 2. Фрагмент HPLC-хроматограммы и УФ-спектр эллаготанина (1); натриевая соль дигалловой кислоты (2); тетра-сукцинилдигалловая кислота (5).

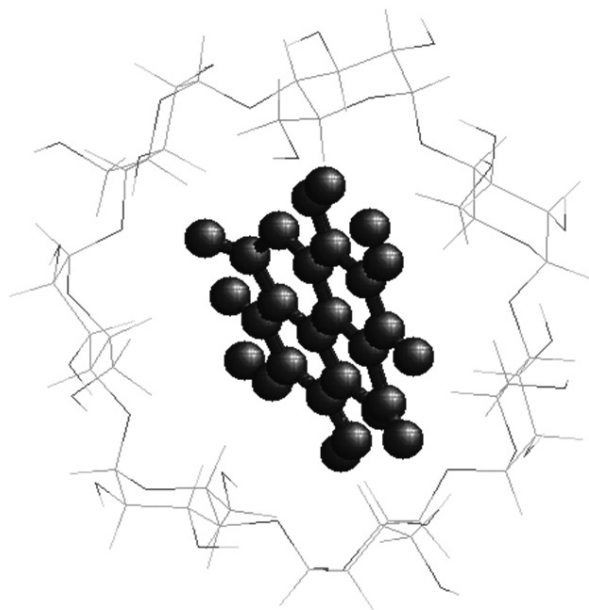


Рис. 3. Результат моделирования включения молекулы эллаготаннина в комплекс с  $\beta$ -ЦД.

противомикробных средств либо «отменяет» устойчивость микроорганизмов к распространенным антибиотикам и антимикробным препаратам. Для исследования антимикробных свойств использовали гентамицин и резистентные к нему штаммы микроорганизмов лаборатории клинической микробиологии и лаборатории биохимии микроорганизмов и питательных сред ГП «ИМИ НАМН» штаммы *S. aureus poly-2008*, *P. aeruginosa Port 293*, а также резистентные к нистатину *C. albicans rts232*, *A. niger rs33*. Антирезистентная и антимикробная активность изучались согласно метода серийных разведений.

### Экспериментальная часть

Для детального изучения качественного состава применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) как один из самых надежных для определения индивидуальных фенольных соединений [12]. Для идентификации фенольных соединений использовали стандартные образцы фенолоксилов. Критериями для

Таблица 1

Противомикробная активность гентамицина 0,1% в отношении резистентных форм микроорганизмов

Экспозиция в присутствии микроорганизмов (1 мл раствора на 5 мл среды)	Требования ЕР-2012		Количество микроорганизмов, КОЕ/мл			
	количество бактерий КОЕ/мл	количество грибов КОЕ/мл	<i>S. aureus poly-2008</i>	<i>P. aeruginosa Port 293</i>	<i>C. albicans rts232</i>	<i>A. niger rs33</i>
			$8,90 \cdot 10^5$	$5,90 \cdot 10^6$	$1,50 \cdot 10^5$	$1,80 \cdot 10^5$
2 дня	НР	НР	$8,21 \cdot 10^5$	$5,50 \cdot 10^6$	$1,11 \cdot 10^5$	$1,11 \cdot 10^5$
7 дней	НР	НР	$1,59 \cdot 10^4$	$1,47 \cdot 10^4$	$5,00 \cdot 10^4$	$1,70 \cdot 10^4$
14 дней	НР	НР	$1,50 \cdot 10^3$	$6,56 \cdot 10^2$	$6,50 \cdot 10^2$	$7,00 \cdot 10^2$
28 дней	НР	НР	$5,70 \cdot 10^2$	$1,15 \cdot 10^2$	$3,20 \cdot 10^2$	$2,70 \cdot 10^5$

\* – Наведено для контролю відсутності антигрибкових властивостей у композиції.

Таблица 2

Противомикробная и противогрибковая активность соответственно 0,1% гентамицина и 0,1% нистатина в присутствии 0,001% антирезистентного компонента (5а\*) на резистентные формы микроорганизмов

Экспозиция в присутствии микроорганизмов (1 мл раствора на 5 мл среды)	Требования ЕР-2012		Количество микроорганизмов, КОЕ/мл			
	количество бактерий КОЕ/мл	количество грибов КОЕ/мл	<i>S. aureus poly-2008</i>	<i>P. aeruginosa Port 293</i>	<i>C. albicans rts232</i>	<i>A. niger rs33</i>
День внесения	–	–	$8,00 \cdot 10^5$	$5,00 \cdot 10^6$	$1,00 \cdot 10^5$	$1,11 \cdot 10^5$
2 дня	НР	НР	НР	НР	НР	НР
7 дней	НР	НР	НР	НР	НР	1 НР
14 дней	НР	НР	НР	НР	НР	НР
28 дней	НР	НР	НР	НР	$1,20 \cdot 10^2$	$1,10 \cdot 10^2$

\* – Предварительные данные скрининга других производных показали: соединения 4а,б; 5б и комплекс 1 с  $\beta$ -ЦД в субэффективных концентрациях не проявили антирезистентных свойств.

идентификации компонентов были времена удерживания исследуемых веществ, УФ-спектры, базы данных и обзорные статьи по основным спектральным характеристикам дубильных кислот [13]. Анализ проб выполняли на аналитической ВЭЖХ-системе, состоящей из жидкостного хроматографа «Agilent 1200» с диодно-матричным детектором и системы для сбора и обработки хроматографических данных ChemStation. Диодно-матричный детектор позволил осуществить детектирование и запись спектров поглощения в диапазоне длин волн 255-370 нм [14]. Разделение осуществляли на колонке Zorbax SB-C18 размером 4,6×150 мм с диаметром частиц 5 мкм при градиентном режиме элюирования. В подвижной фазе содержание метанола в водном растворе ортофосфорной кислоты (0,1%) изменялось от 50 до 52% за 18 мин. Скорость потока элюента – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 5 мкл. Температура колонки – 27°C. Детектирование – при  $\lambda$ 360 (агликоны) [15]. Перед использованием подвижную фазу фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Для приготовления подвижных фаз использовали метанол, ортофосфорную кислоту, бидистиллированную деионизированную воду. Стандартные растворы готовили в концентрации 10 мкг/мл [16].

ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединений 4 и 5 записывали на спектрометре Bruker WM (300 МГц); растворитель ДМСО- $d_6$ .

**Тетрасукцинил-дигалловой кислоты динатриевая соль (5а).** В пиридиновый раствор 0,005 Моль (1) добавляли 0,01 Моль NaOH в пиридине, осадок растворялся, и раствор приобретал красную окраску. К полученному раствору прибавляли 0,02 Моль (3), раствор перемешивали до растворения осадка 3, выдерживали 20 минут на водяной бане при 100°C, охлаждали, добавляли двукратный раствор этанола. Через 60 минут образовывался осадок (5а), который отфильтровывали. Выход – 60%. Т. пл. – 175-200°C. NMR $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д. 5,37 (s, 2H, Ph-OH), 11,6 (s, 4H, -COOH), 7,65 (s, 2H, Ar-H), 2,72 (s, 8H, -CH $_2$ -).

**Дисукцинил-эллаговая кислота (4а).** В ледяную уксусную кислоту вливают предварительно растворенный в пиридине 0,005 Моль (1), всыпают 0,01 Моль (3), греют с обратным холодильником 30 минут, раствор охлаждают. Выпавший осадок (4а) отфильтровывают. Выход – 62%. Т. пл. – 175-200°C. NMR $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д. 5,35 (s, 2H, Ph-OH), 11,6 (s, 2H, -COOH), 7,84 (s, 2H, Ar-H), 2,72 (s, 4H, -CH $_2$ -).

**Тетрамалеинил-дигалловой кислоты динатриевая соль (5б).** В пиридиновый раствор

0,005 Моль (1) добавляли 0,01 Моль NaOH в пиридине, осадок растворялся, и раствор приобретал красную окраску. К полученному раствору прибавляли 0,02 Моль (6), раствор перемешивали до растворения осадка (6), выдерживали 20 минут на водяной бане при 100°C, охлаждали, добавляли двукратный раствор этанола. Через 60 минут образовывался осадок (5б), который отфильтровывали. Выход – 43%. Т. пл. – 175-200°C. NMR $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д. 5,37 (s, 2H, Ph-OH), 11,8 (s, 4H, -COOH), 7,63 (s, 2H, Ar-H), 6,35 (d, 4H, -CH=), 6,50 (d, 4H, -CH=).

**Дималеинил-эллаговая кислота (4б).** В ледяную уксусную кислоту вливают предварительно растворенный в пиридине 0,005 Моль (1), всыпают 0,01 Моль (6), греют с обратным холодильником 30 минут, раствор охлаждают. Выпавший осадок (4б) отфильтровывают. Выход – 47%. Т. пл. – 175-200°C. NMR $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д. 5,35 (s, 2H, Ph-OH), 11,6 (s, 2H, -COOH), 7,84 (s, 2H, Ar-H), 6,35 (d, 4H, -CH=), 6,51 (d, 4H, -CH=).

**Метод 1: комплекс (1) и  $\beta$ -ЦД.** В 1% водный раствор 0,01 Моль  $\beta$ -ЦД впрыскивали при перемешивании 0,01 Моль (1) в пиридине, затем раствор охлаждали до +5°C, выпавший осадок комплекса отфильтровывали и высушивали, отмывали этанолом от пиридина и снова высушивали. Выход – 52%. Растворимость осадка – до 2% в воде. UV (mn): 255, 370.

**Метод 2: комплекс (1) и  $\beta$ -ЦД.** В 1% водный раствор 0,01 Моль  $\beta$ -ЦД всыпали предварительно измельченный в пыль 0,01 Моль (1) и полученный раствор обрабатывали ультразвуком с частотой 44 кГц мощностью 900Вт на установке УЗДН-2Т 15 минут. Затем раствор отфильтровывали через складчатый фильтр «красная лента», невключенный в комплекс осадок отбрасывали. Надосадочную жидкость охлаждали до +5°C, выпавший осадок комплекса отфильтровывали и высушивали. Выход – 12%. Растворимость осадка – до 2% в воде. UV (mn): 255, 370.

## Выводы

1. Наиболее перспективным соединением для дальнейшего исследования и внедрения, которое в субэффективных концентрациях восстанавливает чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам, а грибов к антигрибковым (нистатину), является тетрасукцинил-дигалловая кислота (5).

2. Хотя и удалось получить растворимый в воде комплекс включения эллаговой кислоты с  $\beta$ -циклодекстрином, он все же не проявил антимикробной и антирезистентной активности.

## Литература

1. Ghasemzadeh A., Ghasemzadeh N. J. *Med. Plant Res.*, 2011, Vol. 5, No.31, pp.6697-6703.
2. Masuda T., Yonemori S., Oyama Y. et al. *J. of Agricultural and Food Chemistry*, 1999, Vol. 47, No.4, pp.1749-1754.
3. Chung K.-T., Wong T. Y., Wei C.-I. et al. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1998, Vol. 38, No.6, pp.421-464.

4. Tanaka T, Nonaka G. I., Nishioka I. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1986, Vol. 34, No.2, pp.650-655.
5. Сахарова Т. С., Нікітченко Ю. В., Дзюба В. М. *Медицина хімія*, 2003, Т. 5, №2, С.52-55.
6. Яковлева Л. В., Сахарова Т. С. *Український біохімічний журнал*, 2002, Т. 74, №4а, С.93-94.
7. Marzo F, Tosar A., Santidrian S. *Journal of Animal Science*, 1990, Vol. 68, No.10, pp.3306-3312.
8. Хардід О. А., Цимбал Л. В., Сахарова Т. С. *Фізіологічно активні речовини*, 2002, №1(33), С.81-83.
9. Francisco M., Resurreccion A. *Food Chem.*, 2009, Vol. 117, pp.356-363.
10. Kale A., Gaikwad S., Mundhe K., Deshpande N., Salvekar J. *Int. J. Pharma Bio. Sci.*, 2010, Vol. 1, pp.1-4.
11. Machado T. D. B., Leal I. C. R., Amaral A. C. F. et al. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2002, Vol. 13, No.5, pp.606-610.
12. Robards K. *Journal of Chromatography*, 2003, Vol. 1000, No.1-2, pp.657-691.
13. Qu W., Breksa A. P., Pan Z., Ma H., *Food Chemistry*, 2012, Vol. 132, No.3, pp.1585-1591.
14. Khoddami A., Wilkes M. A., Roberts T. H. *Molecules*, 2013, Vol. 18, pp.2328-2375.
15. Snyder L. R., Kirkland J. J., Glajch J. L. (*Practical HPLC Method Development*, John Wiley & Sons). New York, NY, USA, 2nd ed., 1997.
16. Bressolle F., Bromet-Petit M., Audran M. *Journal of Chromatography*, 1996, Vol. 686, No.1, pp.3-10.

Надійшла до редакції 08.10.2014 р.



## ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

THE STRUCTURAL OPTIMIZATION OF [(2-R-QUINAZOLIN-4-YLIDENE)HYDRAZONO]CARBOXYLIC ACIDS AND ESTERS – APPROACH FOR CREATING A NEW CLASS OF COMPOUNDS WITH THE ANTICANCER ACTIVITY / O.Yu.Voskoboynik, O.V.Karpenko, S.I.Kovalenko, G.G.Berest, V.V.Ivchuk, V.M.Shvets .....	3
Структурна оптимізація [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно]карбонових кислот та естерів – підхід до створення нового класу сполук з протираковою дією / О.Ю.Воскобойнік, О.В.Карпенко, С.І.Коваленко, Г.Г.Берест, В.В.Івчук, В.М.Швець	
Структурная оптимизация [(2-R-хиназолин-4-илиден)гидразоно]карбоновых кислот и эфиров – подход к созданию нового класса соединений с противораковой активностью / А.Ю.Воскобойник, А.В.Карпенко, С.И.Коваленко, Г.Г.Берест, В.В.Ивчук, В.Н.Швец	
РЕАКЦІЇ N-АЛКІЛГІДРАЗОНІВ АЛІФАТИЧНИХ КЕТОНІВ / Б.Б.Курпіль, С.П.Івонін, Д.М.Волочнюк .....	21
Reactions of N-alkylhydrazones of aliphatic ketones / В.В.Курпіль, С.П.Івонін, Д.М.Волочнюк	
Реакции N-алкилгидразонов алифатических кетонов / Б.Б.Курпиль, С.П.Ивонин, Д.М.Волочнюк	
СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)-4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1H-2λ <sup>6</sup> ,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОКСАМИДОВ / И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, С.П.Дзюбенко, Л.А.Гриневиц .....	38
Synthesis and analgesic activity of N-(benzothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2λ <sup>6</sup> ,1-benzothiazine-3-carboxamides / I.V.Ukrainets, L.O.Petrushova, S.P.Dzyubenko, L.O.Grinevich	
Синтез та анальгетична активність N-(бензотіазол-2-іл)-4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1H-2λ <sup>6</sup> ,1-бензотіазин-3-карбоксамідів / І.В.Українець, Л.О.Петрушова, С.П.Дзюбенко, Л.О.Гриневиц .....	38
СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ N-АЛКІЛ(ДИМЕТИЛАЛКОКСІАЦЕТИЛАМОНІЙХЛОРИД)-N'-[4-(ГІДРОКСИМЕТИЛ)-1H-ПІРАЗОЛ-3-ІЛ]СЕЧОВИН / М.К.Братенко, М.М.Барус, І.П.Бурденюк, М.В.Вовк .....	44
Synthesis and study of the antimicrobial activity of N-alkyl(dimethylaminoalkoxyacetammoniumchloride)-N'-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]ureas / М.К.Братенко, М.М.Барус, І.П.Бурденюк, М.В.Вовк	
Синтез и исследование антимикробной активности N-алкил(диметилалкоксиацетиламмонийхлорид)-N'-[4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил]мочевин / М.К.Братенко, М.М.Барус, И.П.Бурденюк, М.В.Вовк	
БАГАТОКОМПОНЕНТНА КОНДЕНСАЦІЯ У СИНТЕЗІ ЗАМІЩЕНИХ 2-АЛКІЛСУЛЬФАНИЛ-4,6-ДІАРИЛПІРИДИН-3-КАРБОНІТРИЛІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ / І.В.Дяченко .....	49
The multi-component condensation in the synthesis of the substituted 2-alkylsulphanil-4,6-diarilpyridine-3-carbonitriles and their derivatives / I.V.Dyachenko	
Многокомпонентная конденсация в синтезе замещенных 2-алкилсульфанил-4,6-диарилпиридин-3-карбонитрилов и их производных / И.В.Дяченко	
СИНТЕЗ БИСФОСФОНАТНЫХ АНАЛОГОВ НУКЛЕОТИДОВ – ПРОИЗВОДНЫХ (α-ФЕНИЛ)(α-ФТОР)МЕТИЛЕНБИСФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ / С.В.Засуха, А.И.Гузыр, А.П.Гудзь, Ю.Г.Шермолович .....	55
The synthesis of bisphosphonate analogues of nucleotides – derivatives of (α-phenyl)(α-fluoro)methylenebisphosphonic acids / S.V.Zasukha, O.I.Guzyr, G.P.Gudz, Yu.G.Shermolovich	
Синтез бісфосфонатних аналогів нуклеотидів – похідних (α-феніл)(α-фтор)метиленбісфосфонових кислот / С.В.Засуха, О.І.Гузир, Г.П.Гудзь, Ю.Г.Шермолович	
ЕНЗИМАТИЧНЕ РОЗДІЛЕННЯ 2-ЦИКЛОАЛКІЛЕТАНОЛІВ / О.В.Кучер, А.О.Колодяжна, О.Б.Смолій .....	65
Enzymatic resolution of 2-cycloalkylethanols / O.V.Kucher, A.O.Kolodiazhna, O.B.Smolii	
Энзиматическое разделение 2-циклоалкилэтанола / А.В.Кучер, А.О.Колодяжная, О.Б.Смолий	

СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ АЛКІЛ N-(2-АРИЛ-3-НІТРО-1,1,1-ТРИФТОРОПРОПАН-2-ІЛ)КАРБАМАТІВ / В.М.Ткачук, Н.В.Мельниченко, К.В.Ковальчук, В.А.Сукач, М.В.Вовк, В.Г.Ненайденко.....	71
Synthesis and some transformations of alkyl N-(2-aryl-3-nitro-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)carbamates / V.M.Tkachuk, N.V.Mel'nichenko, K.V.Koval'chuk, V.A.Sukach, M.V.Vovk, V.G.Nenaidenko	
Синтез и некоторые превращения алкил N-(2-арил-3-нитро-1,1,1-трифторопропан-2-ил) карбаматов / В.М.Ткачук, Н.В.Мельниченко, К.В.Ковальчук, В.А.Сукач, М.В.Вовк, В.Г.Ненайденко	
СИНТЕЗ И АНТИРЕЗИСТЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛИРОВАННЫХ И СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ / Мустафа Али Альхуссейн, А.В.Мартынов .....	77
Synthesis and the antiresistant activity of acylated and supramolecular derivatives of ellagic acid / Alhussein Mustafa Ali, A.V.Martynov	
Синтез і антирезистентна активність ацильованих та супрамолекулярних похідних елагової кислоти / Мустафа Алі Альхуссейн, А.В.Мартынов	